

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y
NEUROCIENCIA



NUEVAS HERRAMIENTAS PARA EL
ANÁLISIS DE MARCHA EN PARÁLISIS
CEREBRAL INFANTIL

Tesis doctoral

David Gómez Andrés
Madrid 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y
NEUROCIENCIA

Trabajo de Investigación que presenta
DAVID GÓMEZ ANDRÉS
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía
por la Universidad Autónoma de Madrid



Dirigido por la Profesora
Dra. ESTRELLA RAUSELL TAMAYO
Catedrática del Departamento de Anatomía, Histología
y Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid.

Madrid 2016

- PRÓLOGO Y AGRADECIMIENTOS -

Explicar un camino vital no es sencillo, ya que no responde a motivaciones sencillas y en ocasiones, la fortuna enreda su huso en los caminos. Los motivos y los caminos que explican el porqué del trabajo que comienza en estas líneas son, como casi todo, complicados. Pero lo complicado es lo que hace a esta vida apasionante porque como ya decía un neurocientífico: descifrar la complejidad no la hace menos interesante sino aún más bella.

Todo esto comienza hace mucho tiempo. El que hoy escribe esto era adolescente y buscaba un destino. Incauto como virtud y como un vicio que no he sabido borrar, decidí dedicarme a ser investigador porque pensaba (y a veces aún pienso) que podía ayudar a construir un mundo mejor. El destino me ofreció una maravillosa formación en Biología y atar cabos parecía fácil. Allí, intervinieron mis padres y con ese poder de oráculo que sólo puede tener un padre, me advirtieron que ese camino era arriesgado (sobre todo, en España) y que pensara en la Medicina que me dejaría investigar pero también si las cosas no iban bien, podría comer. Y finalmente, hice caso y todavía no me atrevería a confesar que fue un buen consejo.

Llegar a Medicina no fue un paseo triunfal. Hoy agradezco que se cruzara algún idiota en el camino y lo recuerdo con una sonrisa. Elegir universidad tampoco fue fácil, pero las oportunidades de investigación que ofrecía la Universidad Autónoma de Madrid inclinaron la balanza. Si llegar no fue sencillo, acabar fue un poco más complejo. Durante esa larga licenciatura, conocí a personas que me permitieron que el paso fuera más fácil, que me animaron cuando no me quedaban fuerzas y que me enseñaron en una u otra manera a ser mejor, a intentar mejorar las circunstancias, a persistir, a dialogar y a investigar.

En ese largo camino que es la licenciatura de Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid, comencé a descubrir que esa vocación de adolescente era una vocación vital y que uno de los objetivos que iban a marcar mi existencia era el de intentar comprender mejor cómo somos y por qué somos así. Aún recuerdo y guardo el primer dibujo de un corte de ratón que hice a mano en un microscopio. Era comenzar el primer paso del camino que intento describir. No podré olvidar de aquellos años las discusiones con la Dra. Irene Pulido sobre la histología del bulbo

olfatorio con “The Scientist” sonando de fondo, pero guardo un borroso recuerdo de cómo nuestra jefa decidió cambiar de línea y de cómo no entendíamos nada. Hoy sabemos alguna causa que inspiró aquella mutación. Inspirada por uno de los padres de nuestra casa, el Dr. Martínez, Estrella decidió que era importante colaborar con traumatólogos, con rehabilitadores y con neurólogos para trasladar el conocimiento teórico a la práctica, pero también para llenar de sabiduría práctica al conocimiento teórico.

De repente, apareció un proyecto de una cosa que se llamaba análisis del movimiento sobre una enfermedad conocida como parálisis cerebral infantil. Mis objeciones venían de que el análisis de movimiento no me parecía muy cerebral por mucho que la parálisis lo fuera y a mí lo que me gustaba era el cerebro. Esto es muy importante en esta tesis porque una de las intenciones últimas de este trabajo es demostrar que por encima de la Biomecánica está el sistema nervioso central con un delicado control y una compleja adaptación a la lesión y encontrar al sistema nervioso entre la borrosidad de las señales articulares desvelando, en la medida que hemos podido, el complejo código con el que nos habla.

A pesar de las objeciones mentales iniciales, empezamos a trabajar intensamente en este nuevo proyecto. Tras muchas horas extrayendo los datos a mano (una motivación importante en este trabajo ha sido no volver a hacerlo JAMÁS), empezamos a obtener resultados y empezamos a desvelarnos que el análisis de marcha era difícil y que era una herramienta valiosa para analizar el sistema nervioso.

A este trabajo le debo más que esta tesis, le debo haberme enseñado un área de la Medicina apasionante, dinámica y prometedora como es la Neuropediatría. Le debo haber despertado mi interés sobre estas olvidadas enfermedades que sufre el sistema nervioso cuando se configura y sobre los apasionantes procesos que ocurren mientras crecemos para acabar siendo lo que somos.

Ahora, unos cuantos años después de empezar con el análisis de marcha en parálisis cerebral infantil he aprendido muchas cosas y he encontrado muchos amigos. Algunos son culpables directos o indirectos del tomo que viene a continuación. Estrella inició un cambio difícil e importante y ha animado el

desarrollo de muchos de los contenidos con un esfuerzo y una confianza difícil de agradecer. Ella me ha permitido tener el honor de trabajar en un departamento tan importante como es el Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid que ha apoyado con sus recursos institucionales este y otros trabajos. Irene ha participado como compañera de viaje científico y personal durante estos años y espero que me siga aguantando. El equipo inicial del proyecto de la Agencia de Tecnologías Sanitarias configuró gran parte de los datos que se utilizaron en la tesis. Juan Andrés e Irene Rodríguez han participado y participan en la captura de datos de PCI y de otras patologías y sin ellos, muchos proyectos no hubieran sido posibles o hubieran sido muy lentas. Javier López ha aportado ideas y críticas a este trabajo; además, de apoyo y consejo en momentos difíciles. José Javier, Federico y Soledad han inspirado el uso de mucha de la metodología que se recoge en la presente tesis. Mis jefes en clínica (en especial, Ignacio Pascual) han inspirado con su crítica y con sus enseñanzas prácticas parte de los objetivos y de las respuestas que me hemos intentado responder o empezar a responder en esta tesis. Ana Guadaño me ha acompañado en muchos cafés en los que hemos hablado de problemas de ciencia y nos hemos desahogado de cosas que aún hoy no sabríamos entender. Mis compañeros de trabajo y mis coRs me han enseñado el entusiasmo de esta profesión. Mis pacientes y sus familias también me han enseñado mucho y han servido de estímulo continuo a hacer esto posible. Mi familia y amigos han aportado una buena dosis de comprensión y apoyo, que espero devolver durante mucho tiempo.

Durante estos años, he disfrutado mucho y he hecho muchos amigos. Estoy bastante satisfecho de nuestro trabajo, aunque queda mucho por hacer. Hemos empezado a descifrar las gráficas y ahora sabemos mucho más y podemos trabajar mucho más y mucho mejor.

RESUMEN

Las alteraciones de la marcha son frecuentes en las enfermedades neurológicas siendo una fuente importante de discapacidad y dependencia. Los mecanismos biomecánicos y neurobiológicos detrás de la alteración de la marcha se pueden estudiar mediante análisis instrumental de marcha, aunque la implementación de esta tecnología en la investigación clínica y en la atención de estos pacientes está limitada por diversas barreras. Algunas de estas barreras pueden desaparecer a través de la mejora de la tecnología de representación e interpretación de los datos y del avance en el conocimiento respecto al significado de los distintos hallazgos en cada una de las patologías neurológicas.

En la presente tesis, se estudia la parálisis cerebral infantil, una enfermedad neurológica que supone la causa de discapacidad grave más frecuente en la edad pediátrica. Esta enfermedad ha sido estudiada intensamente con análisis de marcha, pero el análisis instrumental de marcha no ha sido intensamente aplicado en la investigación clínica de estos enfermos.

Se proponen 4 objetivos que, aunque independientes, buscan mejorar la aplicación del análisis instrumental de marcha en la parálisis cerebral infantil y en otras enfermedades.

En el primer objetivo, se diseña un paquete de “software” en R que permite automatizar la transformación de los datos de marcha procedente de un sistema comercial hacia herramientas de análisis de datos estableciendo sistemas de control de calidad sobre los datos capturados. También permite extraer un gran número de parámetros de marcha y representar gráficamente los resultados de marcha. Las funciones diseñadas también permiten generar archivos donde se juntan datos de grupos de pacientes y realizar un análisis inicial de los datos de marcha de estos grupos de forma estandarizada y automática. Por otro lado, se propone un esquema estandarizado de interpretación del datos de marcha que se también se incorpora al paquete diseñado.

En el segundo objetivo, se aplica el “software” diseñado en el primer objetivo al análisis de dos grupos de sujetos: uno formado por un grupo de 27 niños sanos y otro formado por 53 pacientes pediátricos con parálisis cerebral espástica bilateral. Mediante esta aproximación, se validan los resultados del objetivo 1 y se describen algunas alteraciones bien conocidas de marcha en los pacientes con PCI. Sin embargo, la introducción de metodología descriptiva multivariante ha permitido detectar la presencia de distintos grupos de pacientes y estudiar la relación de los parámetros de marcha entre sí a lo largo del espectro de alteración de la marcha existente en la parálisis cerebral espástica bilateral.

En el tercer objetivo, se utilizan “random forests” para estudiar la relación de la alteración de los parámetros de marcha con el grado de funcionalidad motora en

los pacientes con parálisis cerebral infantil. Mediante esta técnica, se ha podido determinar que la relación entre los parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha y el GMFCS es importante; pero no perfecto. No todos los parámetros de marcha se relacionan de manera similar con el nivel GMFCS siendo los parámetros espaciotemporales y algunos parámetros cinemáticos específicos los que más relacionados están con el nivel GMFCS. Por otro lado, la alteración de los parámetros de marcha no es progresiva en cada nivel GMFCS sino que alteraciones específicas aparecen en cada nivel de dependencia.

En el cuarto objetivo, se pretende estudiar la relación entre los parámetros espaciotemporales de carácter propositivo (velocidad, cadencia y longitud del paso) y con los parámetros cinemáticos en niños sanos y en niños con parálisis cerebral infantil mediante “random forests” multivariantes y redes SOM supervisadas. La relación entre los parámetros espaciotemporales y los parámetros cinemáticos es mucho más fuerte en la parálisis cerebral infantil y dependiente de siete patrones cinemáticos dependientes de la flexión de la cadera y de la rodilla durante la marcha.

ABSTRACT

Patients with neurological disorders usually have gait abnormalities, which usually provoke disability and dependence. Biomechanical and neurobiological mechanisms underlying gait abnormalities can be studied by means of instrumented gait analysis, but the implementation of this technology in clinical research and care is limited due to the presence of several barriers. Overcoming some of these barriers depend on the improvement of the current technology in the representation and interpretation of gait data and on the increase of our knowledge about the meaning of the different gait findings in each neurological disorder.

Cerebral palsy, the commonest cause of severe disability in children, is studied in this work. It has been thoroughly studied with instrumented gait analysis. However, instrumented gait analysis has not been intensely applied in clinical research in cerebral palsy.

Four objectives, although independent among them, look for improvements in instrumented gait analysis in cerebral palsy and in other neurological disorders.

In the first objective, a package using R language was designed to allow automatic transformation of gait data provided by commercial software into ordered data that can be processed with data mining tools with quality control systems that ensure the correctness of the information. This tool also allows the automatic extraction of an important number of gait parameter and the graphical representation of gait data. There are also functions that generate files that put data from different patients together and generate an initial statistical analysis of group data in a standardized and automatic way. In addition, a standardized and semiautomatic system of gait data interpretation is incorporated to the designed package.

In the second objective, the software designed in the first objective is applied to analyse two group of subjects: one formed by a group of 27 healthy children and the other formed by 53 children with bilateral spastic cerebral palsy. Using this approach, results from objective 1 are validated and some abnormalities, found in cerebral palsy in previous studies, are described with univariate description techniques. However, with the use of multivariate descriptive technology, different patterns of patients and different types of relationships among gait parameters have been detected inside the spectrum of gait abnormalities that exists in bilateral spastic cerebral palsy.

In the third objective, random forests were used to study the relationship between gait parameters and motor function in patients with bilateral spastic cerebral palsy. Spatiotemporal and kinematic gait parameters are related to GMFCS in a significant, but no complete way. Parameters show different degree of association

with motor function and some specific parameters may be selected due to the important associations with GMFCS. Moreover, the abnormalities in gait parameters may appear specifically in each level of GMFCS with neither a linear nor a progressive impairment along the motor function levels.

In the fourth objective, relationships between propositional spatiotemporal parameters (walking speed, cadence and step length) and kinematic parameters were assessed in healthy and cerebral palsy children with the use of multivariate random forests and supervised SOM networks. The strength of the relationship between kinematic parameters and propositional spatiotemporal parameters is higher in cerebral palsy group with the presence of seven kinematic strategies, that differ in their pattern of hip flexion and knee flexion along the gait cycle.

ÍNDICE

	Página
Prólogo y agradecimientos.....	7
Resumen.....	11
Abstract.....	13
Índice.....	15
Índice de figuras.....	19
Índice de tablas.....	25
Introducción.....	27
1. Planteamiento general de la tesis.....	29
2. Parálisis cerebral infantil: un modelo de estudio de importancia biomédica.....	29
2.1. Epidemiología de la parálisis cerebral infantil.....	31
2.2. Factores causales y factores de riesgo en la etiología de la parálisis cerebral infantil.....	33
2.3. Mecanismos de lesión en la parálisis cerebral infantil.....	35
2.4. Alteraciones motoras en la parálisis cerebral infantil.....	39
2.5. Fisiopatología de la alteración del movimiento en la parálisis cerebral infantil.....	41
2.6. Clasificaciones funcionales para la PCI.....	44
2.7. Tratamiento de las complicaciones motoras de la parálisis cerebral infantil.....	46
3. La marcha como fenómeno motor.....	48
3.1. Concepto de marcha y ciclo de marcha.....	48
3.2. Control motor del movimiento y de la marcha.....	52
3.3. Bases neuroanatómicas de la marcha.....	56

3.4. La marcha es un fenómeno en constante cambio durante la infancia.....	61
4. Análisis instrumental de marcha.....	63
4.1. Concepto.....	63
4.2. Perspectiva histórica del desarrollo del análisis de marcha.....	65
4.3. Aplicación del análisis de marcha en enfermedades humanas....	66
4.4. Aplicaciones del análisis instrumental de marcha en la práctica clínica.....	66
4.5. Aplicaciones del análisis instrumental de marcha en la parálisis cerebral infantil.....	68
4.6. Retos para la traslación de la investigación en marcha a la investigación y la práctica clínica.....	71
Planteamiento de objetivos.....	73
Metodología general de análisis de marcha.....	79
1. “Hardware”.....	81
1.1. Unidades sensor.....	81
1.2. Marcadores.....	82
1.3. Dispositivos controladores.....	84
1.4. “Cubo”.....	84
2. “Software”.....	85
3. Realización del análisis de marcha: protocolo de captura de datos...	85
Objetivo 1: Generación de un paquete informático para el control, representación y análisis de los datos de análisis instrumental de la marcha.....	87
1. Justificación del objetivo 1.....	89
2. Métodos.....	90
3. Descripción del paquete diseñado y ejemplo de los resultados obtenidos en pacientes.....	90
3.1. Función “total.extraction.without.reference”.....	91
3.2. Función “build.group”.....	102

3.3.	Función “compare.with.reference”	107
3.4.	Función “compare.two.extractions”	111
3.5.	Funciones “basiogram” y “basiogram.reference”	115
3.6.	Función “gait.interpretation”	119
3.7.	Función “compare.group”	134
3.8.	Función “heatmap.group”	137
3.9.	Validación.....	140
4.	Discusión.....	140
4.1.	Limitaciones y mejoras a implementar en un futuro.....	140
4.2.	Comparación con proyectos similares de software en análisis de movimiento.....	144
4.3.	Ventajas del concepto de programa presentado.....	145
4.4.	Justificación de programación en R.....	146
 Objetivo 2: Descripción de las alteraciones de marcha en una muestra de pacientes con parálisis cerebral infantil.....		149
1.	Justificación del objetivo 2.....	150
2.	Pacientes y métodos.....	150
2.1.	Descripción de las muestras de estudio.....	150
2.2.	Parámetros de estudio.....	152
3.	Resultados.....	154
3.1.	Descripción univariante y comparación con la normalidad...	154
3.2.	Descripción multivariante de la muestra de PCI.....	171
4.	Discusión.....	176
 Objetivo 3: Búsqueda de parámetros de marcha relacionados con la funcionalidad motora en parálisis cerebral infantil.....		183
1.	Justificación del objetivo 3.....	185
2.	Hipótesis planteada.....	186
3.	Métodos.....	187
3.1.	Pacientes y parámetros de marcha.....	187
3.2.	Análisis de datos.....	187
4.	Resultados.....	192

5. Discusión.....	198
Objetivo 4: Relaciones de los parámetros cinemáticos con los objetivos espaciotemporales en la marcha de los niños sanos y de los niños con parálisis cerebral infantil.....	205
1. Justificación del objetivo 4.....	207
2. Métodos.....	209
2.1. Sujetos y variables.....	209
2.2. Análisis de datos.....	211
3. Resultados.....	217
3.1. “Random forests” sin selección de parámetros predictores..	217
3.2. Estrategias cinemáticas de adaptación espaciotemporal en la parálisis cerebral infantil.....	220
3.3. Selección de parámetros cinemáticos relacionados con los parámetros espaciotemporales con “random forests”	227
3.4. Interacción de los parámetros cinemáticos en la predicción de los parámetros espaciotemporales.....	251
3.5. Representación con redes SOM supervisadas.....	252
4. Discusión.....	258
4.1. Limitaciones del estudio.....	259
4.2. Determinantes cinemáticos de los parámetros espaciotemporales en los niños sanos.....	261
4.3. La relación entre parámetros cinemáticos y espaciotemporales en parálisis cerebral infantil es más marcada que en los niños sanos.....	263
4.4. Mecanismos de la alteración espaciotemporal en los niños con PCI.....	264
4.5. Posibles implicaciones de la descripción de la relación entre parámetros espaciotemporales y cinemáticas en la práctica clínica.....	265
Conclusiones.....	267
Bibliografía.....	275

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Clasificación de la PCI según Surveillance of Cerebral Palsy in Europe.....	31
Figura 2	Etiología de la PCI a lo largo del neurodesarrollo.....	36
Figura 3	Dependencia del desarrollo motor de las aferencias musculares.....	42
Figura 4	Fases del ciclo de marcha.....	50
Figura 5	Gráfica con la distribución de estudios que evalúan tratamientos en PCI.....	68
Figura 6	Motivación y objetivos de la presente tesis.....	77
Figura 7	Unidad sensor del sistema CODA.....	82
Figura 8	Marcador del sistema CODA y posición de los marcadores.....	83
Figura 9	Dispositivo controlador.....	84
Figura 10	“Cubo”.....	84
Figura 11	Arquitectura básica del paquete de funciones.....	92
Figura 12	Archivo “.mdx” mostrado sin organizar en Microsoft® Excel.....	91
Figura 13	Ejemplo de gráfica obtenida con “total.extraction.without.reference” que representa la curva angular de flexión de la cadera izquierda a lo largo del ciclo de un niño sano.....	97
Figura 14	Ejemplo de gráficas cinemáticas obtenidas con “total.extraction.without.reference” que representan las posiciones articulares a lo largo del ciclo de un niño sano.....	98
Figura 15	Ejemplo de gráficas cinemáticas obtenidas con “total.extraction.without.reference” que representan las posiciones articulares a lo largo del ciclo de un niño con parálisis cerebral infantil.....	99
Figura 16	Ejemplo de gráficas cinemáticas obtenidas con “total.extraction.without.reference” que representan la velocidad de rotación articular a lo largo del ciclo del mismo niño sano de la figura 14.....	100
Figura 17	Ejemplo de gráficas cinemáticas obtenidas con “total.extraction.without.reference” que representan la velocidad de rotación articular a lo largo del ciclo del mismo niño con parálisis cerebral infantil de la figura 15.....	101
Figura 18	Resumen gráfico de la velocidad normalizada de marcha en una muestra de referencia infantil obtenido mediante “build.group”.....	102
Figura 19	Explicación del funcionamiento del alineamiento temporal dinámico.....	104
Figura 20	Ejemplo de dendrograma.....	104
Figura 21	Dendrograma obtenido con “build.group”.....	105
Figura 22	Dendrograma obtenido con build.group al que se le han retirado los ciclos “outliers”.....	105
Figura 23	Ejemplo de resultados obtenidos con el programa “compare.with.reference” que representa las posiciones articulares a lo largo del ciclo del niño con parálisis cerebral infantil.....	108
Figura 24	Interpretación de un gráfico de cajas (izquierda) y de un gráfico de violín (derecha).....	109

Figura 25	Ejemplo de resultados obtenidos con “compare.with.reference” que representa la comparación de los valores Z-score de los parámetros espaciotemporales del paciente con parálisis cerebral infantil.....	109
Figura 26	Ejemplo de comparación del valor Z-score obtenido con “compare.with.reference” para una selección de parámetros cinemáticos del mismo paciente con parálisis cerebral infantil.....	110
Figura 27	Ejemplo de resultados obtenidos con “compare.two.extractions” que representa las posiciones articulares a lo largo de los ciclos izquierdos del paciente con parálisis infantil mostrado en los apartados previos medidos pretratamiento y postratamiento con toxina botulínica.....	112
Figura 28	Ejemplo de resultados obtenidos con “compare.two.extractions” que representa las posiciones articulares medias del paciente con parálisis cerebral infantil pretratamiento y postratamiento con toxina botulínica.....	113
Figura 29	Ejemplo de resultados obtenidos con “compare.two.extractions” que nos produce comparación de los valores Z-score de una selección de parámetros cinemáticos del paciente con PCI cuyas gráficas cinemáticas se mostraban en las figuras anteriores respecto a la muestra de normalidad antes y después de un tratamiento con toxina botulínica.....	114
Figura 30	Basiograma mediante “basiogram” del paciente 9 de la serie de pacientes con PCI.....	118
Figura 31	Esquema de interpretación de las alteraciones de inclinación pélvica durante la marcha.....	120
Figura 32	Esquema de interpretación de las alteraciones en la oblicuidad pélvica.....	121
Figura 33	Esquema de interpretación de las alteraciones en la rotación pélvica.....	122
Figura 34	Esquema de interpretación de las alteraciones en la flexoextensión de la cadera (I)	123
Figura 35	Esquema de interpretación de las alteraciones en la flexoextensión de la cadera (II)	124
Figura 36	Esquema de interpretación de las alteraciones en la aproximación-separación de la cadera (I).....	125
Figura 37	Esquema de interpretación de las alteraciones en la aproximación-separación de la cadera (II).....	126
Figura 38	Esquema de interpretación de las alteraciones en la rotación de la cadera (I)	127
Figura 39	Esquema de interpretación de las alteraciones en la rotación de la cadera (II)	128
Figura 40	Esquema de interpretación de las alteraciones de la flexoextensión de la rodilla (I).....	129
Figura 41	Esquema de interpretación de las alteraciones de la flexoextensión de la rodilla (II).....	130
Figura 42	Esquema de interpretación de las alteraciones de los movimientos del tobillo en el plano sagital (I)	131
Figura 43	Esquema de interpretación de las alteraciones de los movimientos del tobillo en el plano sagital (II).....	133
Figura 44	Interpretación de un “Forest plot”.....	136
Figura 45	Gráficos de violín obtenidos mediante “compare.group.spatiotemporal”	136

Figura 46	Gráficos de Forest que muestran las diferencias entre los valores medios de los parámetros espaciotemporales izquierdos y derechos entre esclerosis primariamente progresiva y una muestra de referencia.....	137
Figura 47	Ejemplo de resultados obtenidos con la función "heatmap.group"..	139
Figura 48	Flujo de selección de pacientes.....	151
Figura 49	Gráficos de violines obtenidos mediante la función "compare.group.spatiotemporal" que muestran la distribución de los parámetros espaciotemporales medios en cada grupo (PCI y sanos).....	156
Figura 50	Gráficos de violines obtenidos con la función "compare.group.spatiotemporal" que muestran la distribución en cada grupo (PCI y sanos) del coeficiente de variabilidad interno de cada paciente de los parámetros espaciotemporales.....	157
Figura 51	Gráficos de Forest (obtenidos mediante la función "compare.group.spatiotemporal") que muestran las diferencias entre los valores medios de los parámetros espaciotemporales izquierdos y derechos.....	158
Figura 52	Gráficos de Forest (obtenidos mediante la función "compare.group.spatiotemporal") que muestran las diferencias entre los coeficientes de variabilidad de los parámetros espaciotemporales izquierdos y derechos.	159
Figura 53	Gráficos de violines, obtenidos mediante la función "compare.group.kinematics", que muestran la distribución de los valores medios de los parámetros cinemáticos de la pelvis.....	161
Figura 54	Gráficos de violines que muestran la distribución de los valores medios de los parámetros cinemáticos de la cadera (obtenidos mediante la función "compare.group.kinematics").....	162
Figura 55	Gráficos de violines que muestran la distribución de los valores medios de los parámetros cinemáticos de la rodilla (obtenidos mediante la función "compare.group.kinematics").....	164
Figura 56	Gráficos de violines que muestran la distribución de los valores medios de los parámetros cinemáticos del tobillo (obtenidos mediante la función "compare.group.kinematics").....	166
Figura 57	Gráficos de Forest que muestran las diferencias entre los valores medios de los parámetros cinemáticos izquierdos y derechos (obtenidos mediante la función "compare.group.kinematics").....	169
Figura 58	Heatmap definitivo donde se representan los Z-score para 86 (43 izquierdos y 43 derechos) parámetros de marcha en 53 pacientes con parálisis cerebral infantil.....	175
Figura 59	Ejemplo de construcción de un árbol CARTs de la supervivencia de los pasajeros del Titanic.....	189
Figura 60	Esquema del funcionamiento de los "random forests"	190
Figura 61	Representación de la importancia de los 18 parámetros de marcha más importantes en la predicción del nivel GMFCS.	194
Figura 62	Gráficos de violines donde se representa la distribución de valores de los parámetros de marcha más importantes para la clasificación de los pacientes en función de su nivel funcional GMFCS.....	195
Figura 63	Parámetros de marcha utilizados en la predicción de los datos espaciotemporales.....	211

Figura 64	Gráficos de dispersión en los que se compara el valor real de los parámetros espaciotemporales y el valor pronosticado por el "random forest" con mejor capacidad de ajuste en el caso del grupo de niños sanos y del grupo de niños con PCI.....	219
Figura 65	Diagrama de barras del grado de importancia para el "random forest" mtry=23 de los veinte parámetros cinemáticos más importantes según el valor VIMP para la predicción de la velocidad normalizada de marcha, la cadencia y la longitud normalizada del paso en el grupo de niños sanos.....	221
Figura 66	Diagrama de barras del grado de importancia para el "random forest" mtry=46 de los veinte parámetros cinemáticos más importantes según el valor VIMP para la predicción de la velocidad normalizada de marcha, la cadencia y la longitud normalizada del paso en el grupo de pacientes con PCI.....	222
Figura 67	Gráficos de violines de los parámetros espaciotemporales correspondientes a las distintas estrategias detectadas dentro de la matriz de proximidad del "random forests".....	223
Figura 68	Gráficos de violines de los parámetros cinemáticos con importancia elevada en el modelo de "random forests" correspondientes a las distintas estrategias detectadas dentro de la matriz de proximidad del "random forest".....	224
Figura 69	Gráficas cinemáticas de la cadera y de la rodilla en cada una de las estrategias detectadas dentro de la matriz de proximidad.....	225
Figura 70	Gráficos de dispersión en los que se compara el valor real de los parámetros espaciotemporales y el valor pronosticado por el random forest con selección de variables que ha mostrado la mejor capacidad de ajuste en el caso del grupo de niños sanos y del grupo de niños con PCI.....	229
Figura 71	"Heatmap" que representa la importancia de los parámetros seleccionados en el "random forest" con mejor ajuste en los niños sanos.....	230
Figura 72	Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la velocidad normalizada de los niños sanos.....	233
Figura 73	Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la cadencia de los niños sanos.....	235
Figura 74	"Heatmap" que representa la importancia de los parámetros seleccionados en el "random forest" con mejor ajuste en los niños con PCI.....	237
Figura 75	Diagrama de barras del grado de importancia para el "random forest" con mejor bondad de ajuste tras la selección de parámetros.....	238
Figura 76	Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la velocidad normalizada de los niños con PCI.....	240
Figura 77	Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la cadencia de los niños con PCI.....	247
Figura 78	Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la cadencia de los niños con PCI.....	250

Figura 79	“Heatmaps” de las interacciones más importante en el “random forest” con selección de parámetros (mtry original = 46).....	251
Figura 80	Progresión de la distancia media a la unidad más cercana durante el proceso de aprendizaje para los dos mapas relaciones.....	252
Figura 81	Representación del número de elementos clasificados en cada neurona y de la distancia media de los elementos clasificados a su neurona correspondiente.....	253
Figura 82	Matriz “U” o representación de la vecindad de las neuronas en el espacio de origen.....	253
Figura 83	Planos de componentes de la red SOM supervisada.....	255
Figura 84	Representación gráfica de la clasificación de los pacientes con PCI en las unidades de la red.....	257
Figura 85	Relación de las contribuciones de la presente tesis con las limitaciones en la aplicación del análisis instrumental de marcha en la parálisis cerebral infantil.....	273

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Mecanismos principales de lesión primaria en función del tipo de PCI.....	37
Tabla 2	Niveles del GMFCS.....	45
Tabla 3	Niveles del MACS.....	45
Tabla 4	Niveles del CFCS.....	46
Tabla 5	Modalidades terapéuticas que deberían incluirse en un programa de tratamiento de un paciente con PCI en función de las necesidades terapéuticas a cubrir.....	47
Tabla 6	Resumen de las distintas fases del ciclo de marcha.....	51
Tabla 7	Localizaciones anatómicas donde se emplazan los emisores.....	83
Tabla 8	Parámetros de marcha que se pueden calcular mediante “read.mdx” y “calculation”	93
Tabla 9	Relación de los factores izquierdos con los 16 parámetros de marcha seleccionados por Schutte et al. (2000) para la realización del índice de marcha de Gillette obtenidos por “basiogram.reference”	117
Tabla 10	Relación de los componentes principales derechas con los 16 parámetros de marcha seleccionados por Schutte et al. (2000) para la realización del índice de marcha de Gillette obtenidos por “basiogram.reference”	117
Tabla 11	Relación entre los componentes principales y las variables de cada lado y nombre propuesto para cada dimensión.....	118
Tabla 12	Resultados de la comparación estadística de los parámetros espaciotemporales entre sujetos sanos y pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva. Los resultados que se muestran son el estadístico “d” de Cohen muestral y el intervalo de confianza al 95% de este parámetro.....	135
Tabla 13	Características de los pacientes con PCI reclutados en el laboratorio.....	153
Tabla 14	Parámetros de marcha analizados en el objetivo 2.....	155
Tabla 15	Resumen de las diferencias en los valores medios y los coeficientes de variabilidad para cada parámetro y lado entre una muestra de referencia infantil y una muestra de pacientes con PCI.....	159
Tabla 16	Resumen de las diferencias en los valores medios y los coeficientes de variabilidad para cada parámetro cinemático entre una muestra de referencia infantil y una muestra de pacientes con PCI expresados en valores “d” de Cohen.....	171
Tabla 17	Parámetros de marcha utilizados en el objetivo 3.....	188
Tabla 18	Capacidad clasificatoria de los “random forests” en la predicción del nivel GMFCS con los parámetros de marcha.....	192
Tabla 19	Matriz de confusión en la predicción “out-of-the-bag” de clase GMFCS de cada paciente. En las filas, se indican los niveles GMFCS observados y en las columnas, los valores predichos por el “random forests” cuando el sujeto está “out-of-the-bag”	192
Tabla 20	Parámetros cinemáticos de marcha seleccionados para predecir los parámetros espaciotemporales.....	210
Tabla 21	Bondades de ajuste de los “random forests” del grupo de normalidad. En azul, “random forest” seleccionado.....	218
Tabla 22	Bondades de ajuste de los “random forests” del grupo con PCI. En azul, “random forest” seleccionado.....	218

Tabla 23	Bondades de ajuste de los "random forests" con selección de variables predictoras del grupo de normalidad.....	227
Tabla 24	Bondades de ajuste de los "random forests" con selección de variables predictoras del grupo con PCI.....	227
Tabla 25	Comparación de los diferentes estudios que han analizado la relación entre parámetros cinemáticos y velocidad normalizada de marcha en niños sanos.....	262



Introducción

1. PLANTEAMIENTO GENERAL DE LA TESIS.

La motivación del presente trabajo es avanzar en el conocimiento de la marcha como producto complejo del sistema nervioso central mejorando las herramientas que disponemos para estudiarla desde el punto de vista clínico y de investigación y demostrando la utilidad de las mismas en una de las enfermedades que más intensamente ha sido evaluada con análisis instrumental de marcha, la parálisis cerebral infantil.

Con el objetivo de contextualizar los objetivos, métodos y resultados de la tesis, se incluye una introducción que se divide en 3 apartados. El primero está dedicado a describir la parálisis cerebral infantil desde los puntos de vista epidemiológico, etiológico, fisiopatológico, clínico, social y terapéutico. El segundo apartado se dedica a describir la marcha como fenómeno emergente del sistema nervioso explicando los procesos básicos que lo gobiernan y las teorías de control motor que la explican.. En la tercera y última parte, se recoge una descripción del análisis de marcha con sus ventajas y con los retos que supone su aplicación.

2. PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL: MODELO DE ESTUDIO E IMPORTANCIA BIOMÉDICA

La parálisis cerebral infantil (PCI) es la causa más común de discapacidad motora en la infancia. La PCI es un síndrome heterogéneo en causa y en manifestaciones, pero sigue siendo un concepto clínicamente útil¹. La definición de PCI aceptada internacionalmente es la propuesta por Bax et al.²

“La parálisis cerebral infantil corresponde a un grupo de trastornos del desarrollo del movimiento y de la postura que producen limitaciones en la actividad y que son atribuibles a lesiones no progresivas que ocurrieron en el sistema nervioso en desarrollo del feto o del lactante. Los problemas motores se acompañan a menudo de problemas en la sensibilidad, en la

cognición, en la comunicación, en la percepción y/o en el comportamiento o por crisis epilépticas”.

Con la intención de ordenar esta gran heterogeneidad clínica, distintas clasificaciones han ido apareciendo con distintos criterios como el momento supuesto para la lesión cerebral que provoca el problema motor (prenatal, intraparto o postnatal), la localización anatómica de la lesión (corteza, tracto piramidal, sistema extrapiramidal o cerebelo), distribución topográfica de la afectación, grado de tono muscular (hipotónica, con tono normal o hipertónica), sintomatología clínica principal¹.

Un grupo de centros europeos, el SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) ha diseñado una clasificación que combina la semiología clínica principal de trastorno del movimiento con la distribución topográfica de la lesión y esta clasificación ha sido la más popular en los últimos años^{3,4} (figura 1). Esta clasificación separa grupos de pacientes con PCI en función de la manifestación dominante. Así, en el caso de la PCI de tipo espástico, la más frecuente -80% de los casos-, esta se clasifica en función de la afectación unilateral y bilateral en el cuerpo. El término “PCI espástica bilateral” pretende ser una alternativa a términos confusos como diplejía, tetraplejía, doble hemiplejía o cuadriplejía cuyas definiciones variaban entre estudios⁵. Sin embargo, existe un grupo frecuente de pacientes cuya afectación predominante está en los miembros inferiores que es reconocible clínicamente, que se asocia a factores etiológicos concretos y a mecanismos lesionales concretos y que queda huérfano de denominación en esta clasificación y que denominaremos “PCI simétrica de afectación predominante en miembros inferiores” o directamente, “diplejía espástica”⁶⁻⁸.

El diagnóstico definitivo de PCI se sustenta en la demostración clínica de un trastorno motor que produce limitaciones en la actividad del sujeto y en la demostración de una lesión cerebral estable mediante historia clínica y/o pruebas de imagen (aunque sólo un 80-90% de los pacientes presentan anomalías en la resonancia magnética nuclear). El diagnóstico diferencial de la PCI es amplio: lesiones medulares, trastornos neurodegenerativos como las paraparesias espásticas, las leucodistrofias o las enfermedades mitocondriales o alteraciones en los neurotransmisores. A parte de su papel confirmatorio en el diagnóstico, las

pruebas de imagen sirven también para orientar la etiología de la lesión que ha producido el problema motor. El diagnóstico de PCI se realiza habitualmente a partir de los 2 años (aunque la mayoría de los registros no incluyen el diagnóstico definitivo hasta los 4 años).

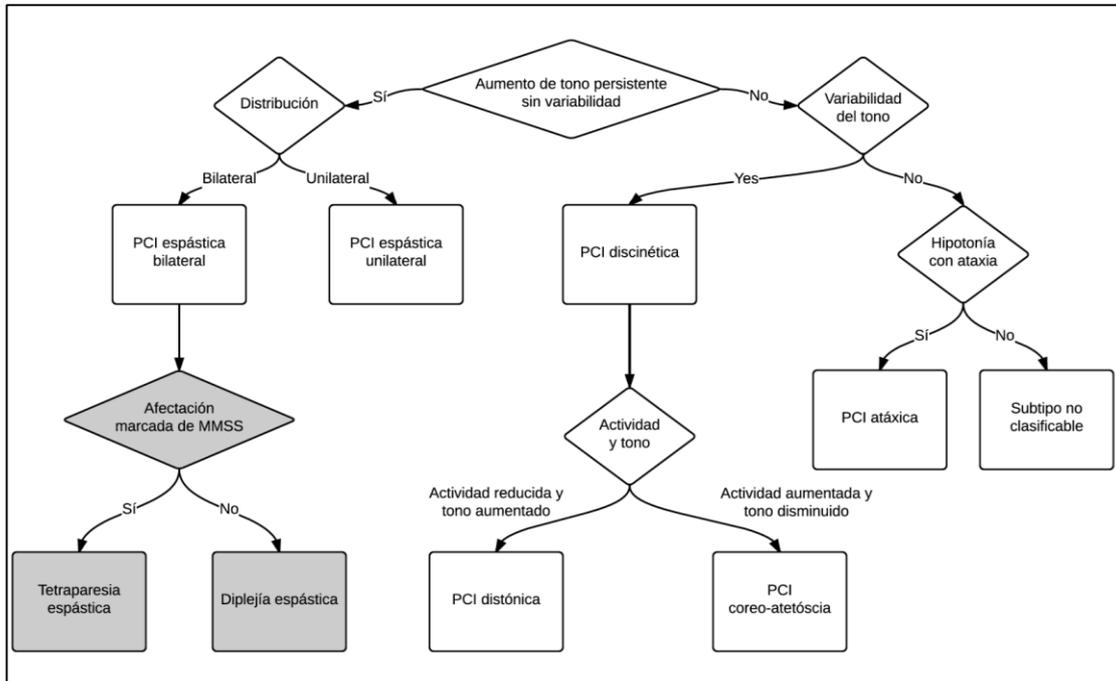


Figura 1: Clasificación de la PCI según Surveillance of Cerebral Palsy in Europe

2.1. Epidemiología de la parálisis cerebral infantil.

La prevalencia de PCI varía a lo largo de los distintos estudios dependiendo del nivel socioeconómico y la metodología empleada en el estudio^{9,10}. En Europa, se estima que la prevalencia de PCI oscila entre 1 y 2,5 casos por 1000 nacimientos¹¹.

Aunque la prevalencia de PCI puede variar a lo largo de los estudios, parece que las cifras han permanecido relativamente estables. Las mejoras en cuidados antenatales, perinatales y neonatales han conseguido cambiar la prevalencia de PCI en prematuros (aunque este hecho es contradictorio en los distintos estudios^{12,13} pero también han provocado un descenso de la mortalidad neonatal¹⁴ con la creciente supervivencia de los pacientes más graves y más susceptibles al daño neurológico¹⁵. Otros factores distintos al mencionado fenómeno de cronificación de la enfermedad también pueden haber intervenido, como el incremento de fertilización in vitro, el aumento de la edad materna o el aumento de los embarazos múltiples.

La PCI es una fuente de discapacidad importante en la edad pediátrica. La PCI afecta a los cinco dominios del modelo de la “International Classification of Functioning, Disability and Health” (ICF)¹⁶: estructura corporal y función, limitación de actividad¹⁷, participación¹⁸, factores personales y ambiente. Además, el dolor es frecuente aunque sea escasamente reconocible y de manejo complicado, en ocasiones, insuficiente y producido por medidas terapéuticas en ocasiones ineficaces¹. En consecuencia, la calidad de vida relacionada con la salud es menor que la de la población general aunque la percepción de calidad de vida global es similar¹⁹.

La PCI es una enfermedad con importantes repercusiones psicosociales y en la calidad de vida de los pacientes y las familias que la sufren. Hasta un cuarto de los pacientes presentan síntomas psicológicos relacionados con su enfermedad y su inclusión en el modelo educativo es complicada y está alterada por los problemas motores y la comorbilidad intelectual asociada. En los padres de pacientes con PCI, se ha observado mayores niveles de estrés relacionados con dificultades emocionales para aceptar y enfrentarse a la enfermedad y con problemas socio-asistenciales por las redes de atención social y de salud. Socialmente, produce un gasto sanitario y una pérdida de productividad extensible al enfermo y a su medio familiar²⁰.

Respecto a los tipos de PCI, parece que han ocurrido cambios en la frecuencia y distribución poblacional de los distintos subtipos. Una tendencia a la disminución de los casos de PCI espástica bilateral parece haber ocurrido en los pacientes exprematuros²¹, pero los resultados para otros subtipos son bastante contradictorios⁵, probablemente por su menor frecuencia.

En cuanto a la gravedad de los pacientes, existen escasas variaciones a lo largo del tiempo: en torno a un 60% de los pacientes con PCI andan sin ayuda y en torno a un 25-30% de los pacientes no tienen capacidad de marcha⁵. El pronóstico de los pacientes depende del tipo de PCI: sólo un 3% de los PCI espásticas unilaterales no andan frente a un 60% de las formas discinéticas. A parte del pronóstico motor, las complicaciones asociadas que aparecen en un 50% de los pacientes son muy importantes para delimitar el impacto en la calidad de vida de los pacientes¹.

2.2. Factores causales y factores de riesgo en la etiología de la parálisis cerebral infantil.

Los mecanismos causales detrás de la PCI son complejos. La etiología de la PCI es multifactorial con factores de riesgo cuya presencia depende de la presencia de otros y cuyo efectos interaccionan entre sí²². Los factores de riesgo de PCI se dividen en prenatales, perinatales y postnatales²³. Los factores etiológicos difieren entre los países industrializados y los países no industrializados donde problemas añadidos como la malaria cerebral, la ausencia de vacunación sistemática para bacterias con tropismo meníngeo y las limitaciones en el acceso a servicios obstétricos avanzados configuran un panorama etiológico diferente al que se va a explicar a continuación.

Las causas prenatales son los más importantes en nuestro medio (aproximadamente un 80% del riesgo atribuible)²³. En particular, el bajo peso al nacimiento y la prematuridad son los factores de riesgo más importantes en términos de riesgo atribuible, en particular en las formas espásticas bilaterales. Casi un 50% de los pacientes con PCI han sido prematuros y la prevalencia de PCI depende marcadamente del peso al nacimiento, factor que a su vez depende parcialmente de la edad gestacional: 90 casos por cada 1000 niños con peso al nacimiento menor a 1000 g, 48,4 casos por cada 1000 niños con peso al nacimiento menor a 1500 g y sólo 1,1 caso por 1000 niños con peso mayor a 1500 g²⁴. El tamaño del efecto de la prematuridad también es muy importante aunque varía ligeramente en función del área geográfica en países industrializados⁵. Por ejemplo, en el estudio de Watson et al., 34 casos por 1000 nacimientos de 28-31 semanas en comparación con 1.7 casos por 1000 nacimientos a término¹³. Sobre estos factores, se añaden modificadores postnatales como las complicaciones respiratorias, el estrés postnatal, la desnutrición postnatal, las hipoglucemias, las infecciones nosocomiales, la enterocolitis necrotizante, uso de glucocorticoides o drogas neurotropas que modifican o explican el riesgo asociado a la prematuridad y al bajo peso²⁵. A pesar de su importancia, el tamaño del efecto de prematuridad y bajo peso al nacimiento está disminuyendo en las series históricas probablemente por la mejora en los cuidados clínicos del parto pretérmino y del paciente prematuro que actúan sobre esos factores postnatales modificadores²¹. Otro factor

modificador del efecto de la prematuridad puede ser el sexo con mayor prevalencia de parálisis cerebral entre los varones. El mecanismo puede estar relacionado con el hecho de que exista mayor reducción de sustancia blanca en los pretérminos varones²⁶.

A parte de la prematuridad, los pacientes a término precoces (desde 37+0 semanas a 38+6 semanas) también tienen un mayor riesgo de PCI (riesgo relativo en torno a 1,75)²⁷ aunque los mecanismos etiológicos que explican este exceso de riesgo están pobremente estudiados. Además, se ha visto una asociación con la aparición de PCI en los pacientes posttérmino²⁸ que se ha explicado por la involución placentaria observable en estas gestaciones.

Son factores prenatales que predisponen para PCI y poseen un alto riesgo relativo aunque con un bajo riesgo atribuible: las malformaciones cerebrales²⁹ y las infecciones congénitas tipo TORCH.

Otros factores prenatales importantes son los embarazos múltiples (riesgo relativo en torno a 4-5 en gemelares, pero mayoritariamente atribuible al exceso de prematuridad y de bajo peso al nacimiento), en particular en gemelos monocoriales y en los supervivientes con otro gemelo fallecido^{30 31}, la edad materna mayor de 35 años y el crecimiento intrauterino desviado, ya sea en forma de bajo peso al nacimiento para edad gestacional o en forma de alto peso para edad gestacional³²,

Existen dos mecanismos causales potencialmente evitables de PCI cuya frecuencia en nuestro medio se mantiene muy baja gracias a los cuidados clínicos a las embarazadas como son el déficit grave de yodo materno y la encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

Los factores genéticos involucrados en la PCI no están claramente definidos. Por un lado existe un grupo de enfermos cuya afectación es únicamente genéticamente mediada y cuyo diagnóstico de PCI es por tanto erróneo: los pacientes con paraparesia espástica hereditaria³³. En los pacientes con PCI, se ha encontrado un exceso de trastornos protrombóticos en las familias³⁴ y también polimorfismos genéticos en genes codificantes para proteínas relacionadas con la inflamación, la coagulación o el endotelio de los vasos placentarios³⁵.

Los factores perinatales son de menor importancia que los prenatales. Entre ellos, destacan la encefalopatía hipóxico-isquémica, que condiciona un tipo de lesión específica de la que se habla detalladamente en el siguiente apartado, y las infecciones periparto de la madre. Respecto a la encefalopatía hipóxica-isquémica, sobre la lesión original se añaden factores modificadores como son la presencia de un síndrome de aspiración meconial, de un síndrome de dificultad respiratoria al nacimiento, de hipoglucemia o de infecciones neonatales o la existencia de un daño crónico previo reflejado por anomalías placentarias o un bajo peso al nacimiento²⁹. En cuanto a las infecciones maternas, aparte de condicionar un aumento de la prematuridad, la corioamnionitis y las infecciones de orina maternas periparto parecen añadir riesgo de PCI de forma independientemente a la prematuridad³⁶.

Las causas postnatales de PCI son poco frecuentes en nuestro medio y gracias a medidas de prevención, siguen en reducción. Su estudio es complicado porque el límite de edad postnatal para diferenciar PCI de daño cerebral adquirido es arbitrario y variable. Se suele considerar 2 o 5 años¹. Las causas de PCI postnatal más frecuentes son el traumatismo cráneo-encefálico (accidental o intencional), la encefalopatía hipóxico-isquémica infantil (con mucha frecuencia, como casi-ahogamientos) o las meningitis²³.

2.3. Mecanismos de lesión en la parálisis cerebral infantil.

La particularidad de la PCI respecto a las lesiones que ocurren en el cerebro adulto reside en que la lesión que produce PCI ocurre en un sistema nervioso en desarrollo. Esto condiciona que la PCI emerja de la lesión destructiva del sistema nervioso central, pero también de una disrupción en los mecanismos normales de neurodesarrollo.

El mecanismo lesivo inicial sobre el cerebro en desarrollo es variable, puede ser multicausal y depende del tipo de PCI (tabla 1) y del momento en el que ocurre la lesión (figura 2).

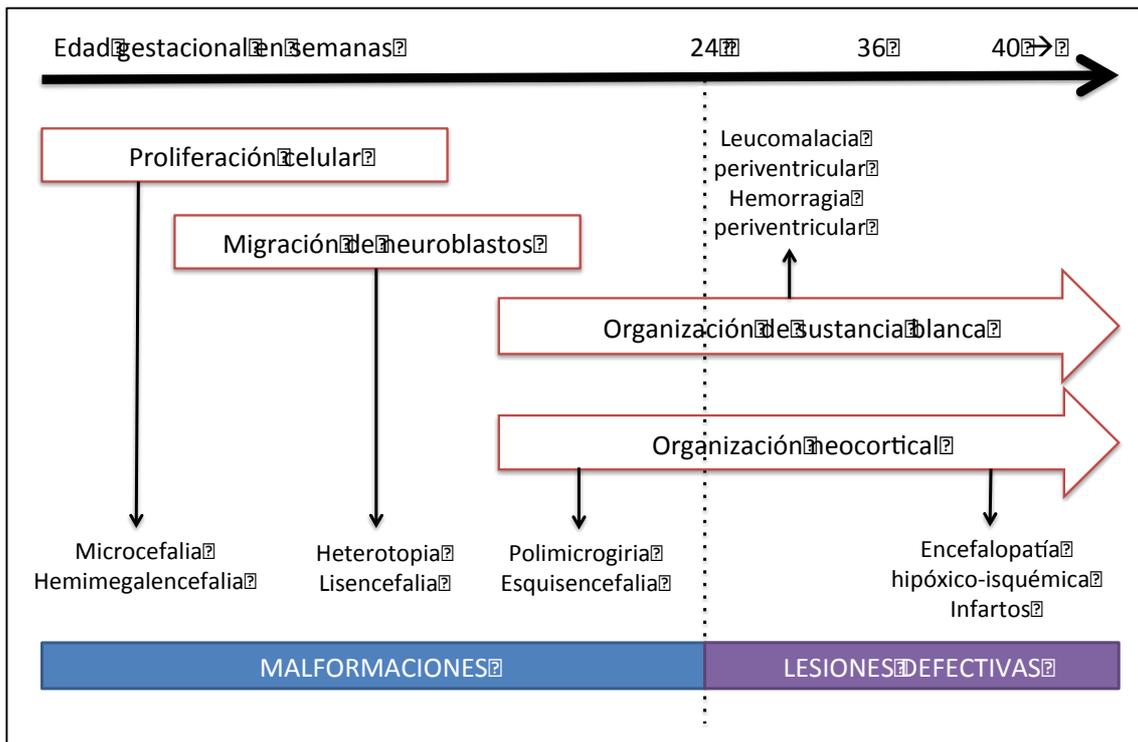


Figura 2: Etiología de la PCI a lo largo del neurodesarrollo. Existen 2 grandes causas de PCI en función del momento en el que se produce el evento dañino que provoca el problema motor. Si la lesión ocurre antes de las 24 semanas, las consecuencias sobre el sistema nervioso en desarrollo son de tipo malformativo y dependen del tipo de proceso del neurodesarrollo que se esté produciendo en ese momento (en rosa): microcefalia o hemimegalencefalia si el evento lesivo ocurre durante la proliferación celular, heterotopia o lisencefalia si la migración de neuroblastos se altera o polimicrogiria o esquisecefalia si la organización neocortical se altera en las fases iniciales de la misma. A partir de las 24 semanas, las consecuencias sobre el sistema nervioso en desarrollo son de tipo defectivo (desaparecen estructuras lesionadas y aparece una cicatriz o un quiste) y a su vez depende del periodo del neurodesarrollo. Ante de las 36 semanas, la sustancia blanca es particularmente sensible y alteraciones en el neurodesarrollo normal pueden producir leucomalacia periventricular y/o hemorragias priventriculares. A partir de las 36 semanas, la sustancia gris es más sensible por un aumento de los procesos normales de desarrollo que ocurren en ese momento haciéndola sensible a las lesiones producidas por la encefalopatía hipóxico-isquémica o por los infartos. Basada en Staudt et al.³⁷

Tabla 1. Mecanismos principales de lesión primaria en función del tipo de PCI

PCI espástica asimétrica en paciente nacido a término	PCI espástica simétrica o PCI discinética en paciente nacido a término	PCI espástica simétrica en paciente nacido prematuramente
<ul style="list-style-type: none"> -Infarto cerebral perinatal -Hemorragia perinatal -Porencefalia antenatal o esquisencefalia unilateral 	<ul style="list-style-type: none"> -Encefalopatía hipóxico-isquémica con lesión cortico-subcortical o de ganglios de la base -Infecciones congénitas -Insultos intrauterinos que provocan leucomalacia periventricular -Raro: trastornos difusos del desarrollo cortical 	<p style="text-align: center;">Leucomalacia periventricular asociada o no a hemorragia de la matriz germinal</p>

La encefalopatía hipóxico-isquémica es una causa de diplegia espástica en pacientes prematuros extremos y de tetraparesia espástica con retraso mental asociado en pacientes con más de 34 semanas de gestación²⁵. El Colegio Americano de Obstetricia y la Academia Americana de Pediatría establecieron unos criterios causales para determinar que un evento intraparto era la causa última de un caso de PCI (pH en arteria umbilical menor o igual a 7, afectación encefalopática moderada o grave al nacimiento, PCI espástica o discinética y ausencia de otras causas)³⁸. Siguiendo estos criterios, la encefalopatía hipóxico-isquémica por eventos intraparto es una causa menos frecuente de PCI que lo tradicionalmente considerado. Revisiones sistemáticas de la literatura sugieren que menos de un 15% de los casos se deben claramente a esta causa¹. La encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal ocurre en el marco de una mayor vulnerabilidad al daño hipóxico en la sustancia gris cerebral debido a fenómenos claves en la organización cortical que ocurren a partir de las 34 semanas como la reorganización de fibras intracorticales, el desarrollo de la circuitería cortical, la formación de un gran número de sinapsis y la aparición de proyecciones cortico-corticales definitivas³⁹.

La leucomalacia periventricular (quística o no quística) es la causa más frecuente de PCI en pacientes prematuros. Estos pacientes tienen una predisposición especial a esta lesión por varios motivos. Durante la ventana desde las 24 semanas a las 34 semanas de gestación, hay una maduración del sistema nervioso central

con eventos que dependen de altos niveles de proliferación, migración y maduración de las células gliales como precursores de astrocitos y oligodendrocitos²⁵. Por otro lado, el sistema vascular cerebral está inmaduro con territorios microvasculares mayores con una circulación colateral pobre y una inmadurez de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral²⁵. Dos tipos de células son dianas del daño en la leucomalacia periventricular: los preoligodendrocitos, cuya alteración está detrás de las alteraciones focales de mielinización y de las lesiones axonales focales que se encuentran en estos pacientes⁴⁰, y las neuronas de la subplaca. El heterogéneo grupo de neuronas de la subplaca, una capa transitoria en el córtex cerebral en desarrollo, juega un papel importante en la regulación de la maduración de la inhibición cortical y en la organización de las columnas corticales. Estas neuronas son especialmente sensibles a la lesión hipóxica durante el periodo en el que se establece la leucomalacia periventricular y su lesión se asocia a alteraciones en la formación de proyecciones talamocorticales, en la maduración normal de la organización cortical y en la organización de otras proyecciones^{41,42}. Los mecanismos moleculares que intervienen en la aparición de leucomalacia periventricular son la muerte cerebral mediada por hipoxia, excitotoxicidad y exceso de sustancias proinflamatorias y la alteración en la distribución de moléculas de guía axonal (solubles o incluidas en la matriz extracelular)²⁵. Adicionalmente, en algunos pacientes prematuros, sobre la lesión de sustancia blanca se añade la hemorragia de la matriz germinal. La matriz germinal está formada por zonas que se caracterizan por altos niveles de angiogénesis y tiene una predisposición a la hemorragia debido a los altos niveles de ciclooxigenasa y de factor vascular de crecimiento. La hemorragia de matriz germinal daña la zona subventricular dorsal del telencéfalo y la sustancia blanca adyacente²⁵ provocando una lesión directa sobre vías talamocorticales en desarrollo y sobre la vía corticospinal.

Sobre los mecanismos lesionales primarios, se añaden unos mecanismos lesionales secundarios y terciarios que independientes del mecanismo lesional primario. Ambos mecanismos impiden la regeneración adecuada, la plasticidad del tejido tras la lesión y sensibilizan al paciente ante lesiones sobreañadidos. Los mecanismos lesionales secundarios ocurren en las horas y días siguientes a la lesión primaria y están formados por la muerte celular tardía por apoptosis, la

gliosis secundaria a la lesión primaria y la inflamación persistente. Los mecanismos lesionales terciarios ocurren a largo plazo (semanas, meses, años) y se configuran por una disfunción de la expresión génica por alteraciones epigenéticas con una activación persistente de moléculas proinflamatorias en la región de la lesión, una disrupción de la proliferación celular en la neurogénesis y gliogénesis, una alteración en la axonogénesis y sinaptogénesis permanente y una alteración en la maduración de las células precursoras de oligodendrocitos⁴³.

2.4. Alteraciones motoras en la parálisis cerebral infantil.

Las alteraciones motoras de la PCI se clasifican en hallazgos positivos como la hiperreflexia, la hipertonia y la espasticidad y en hallazgos negativos como la debilidad, la iniciación tardía o fallida de la activación muscular, reducción de la destreza motora y la coordinación por la pérdida del control selectivo, defectos sensitivos y fatigabilidad⁴⁴. Sobre estas alteraciones motoras primarias, aparecen alteraciones secundarias como cambios en la longitud muscular y del tendón (contracturas) y cambios en las propiedades mecánicas del músculo y del tejido conectivo. Cada una de estas alteraciones, en distintas medidas, interfiere con el movimiento y la postura, contribuye a la progresión secundaria y dificulta la función, la actividad y los cuidados.

La hiperreflexia es un fenómeno frecuente en la PCI. A pesar de su indudable valor clínico, su importancia como alteración funcional es baja en los pacientes ambulantes fuera del papel del reflejo de estiramiento en la espasticidad.

La espasticidad se define como un trastorno motor caracterizado por un aumento velocidad-dependiente de los reflejos de estiramiento que provoca contracciones exageradas⁴⁵. La espasticidad es un concepto amplio y difuso donde se pueden varios tipos de alteraciones motoras relacionadas con la hiperactividad del reflejo de estiramiento. El reflejo de estiramiento tiene un componente fásico (una racha rápida de descargas de unidades motoras) y un componente tónico (una racha lenta de descargas)⁴⁶. El concepto tradicional de espasticidad responde al aumento excesivo del tono con contracciones rápidas. Aunque es el fenómeno de hiperactividad muscular sensible al estiramiento más conocido, su medición clínica o instrumental no se correlaciona con los problemas relacionados con la

hiperactividad muscular durante los movimientos funcionales en varias enfermedades de primera motoneurona^{46,47,48,49}. Existen, al menos, otros 2 fenómenos de hiperactividad muscular que empeoran con el estiramiento: la distonía espástica y la co-contracción espástica. Llamamos distonía espástica a la presencia de actividad tónica y crónica presente en reposo y que es sensible al estiramiento^{50,51}. Esta actividad, definida inicialmente en modelos de ablación motora y premotora en animales, parece intervenir en la aparición de contracturas y jugar un papel en las alteraciones posturales de la PCI. Por otro lado, está la co-contracción espástica que se define como la actividad excesiva, no deseada (ni deseable) de la musculatura antagonista durante movimientos voluntarios mediados por la musculatura agonista^{50,51}. Esta forma de espasticidad empeora con la intensidad del ejercicio y la duración⁵² y es altamente incapacitante en los movimientos rápidos, disminuye en el rango de movimiento activo de las articulaciones y produce parte de la torpeza visible en los movimientos alternantes en los pacientes con PCI.

El control motor selectivo es la capacidad de aislar únicamente el patrón de activación de los grupos musculares necesarios en respuesta a las demandas de un movimiento o una postura. En los pacientes con PCI, existe una pérdida de control selectivo que provoca una hiperactividad muscular cuyo papel en las alteraciones motoras se está desvelando cada vez más importante⁴⁴.

La debilidad se define como la dificultad para generar y controlar voluntariamente la fuerza que ejercen los músculos para realizar acciones motoras efectivas. En la PCI, tiene un origen multifactorial: pérdida de activación de unidades motoras, cambios en el reclutamiento de unidades motoras, cambios en los ritmos de disparo, co-activación de los antagonistas, desuso y en ocasiones, difusión de toxina botulínica inyectada en otros músculos^{53,54}. Un tipo específico de debilidad es la que empeora cuando el antagonista sufre un reflejo de estiramiento^{50,51}.

Los cambios motores secundarios son muy importantes en los trastornos motores de la espasticidad. Los cambios producidos en el músculo y en las articulaciones producen un segundo tipo de rigidez, que se superpone a la que aparece mediada por el reflejo de estiramiento. Aparecen como consecuencia de la inmovilidad y de

una postura que deja a los músculos en acortamiento. Es un fenómeno activo que aparece de forma secundaria a cambios génicos en los tejidos involucrados⁵⁵.

De los cambios secundarios, el más importante es la contractura que se caracteriza por el acortamiento muscular, la reducción de la extensibilidad y modificaciones en las propiedades contráctiles del músculo. La contractura emerge de manera precoz y altera el crecimiento óseo y el desarrollo articular a largo plazo⁵⁶. La contractura es el elemento fisiopatológico principal de lo que los cirujanos ortopédicos especialistas en parálisis cerebral han denominado “trastorno del brazo de palanca”. La contractura produce deformidades óseas en los huesos largos y en las articulaciones (torsiones en fémur o tibia, subluxación de caderas, deformidades del pie,...) que distorsionan la contribución al momento articular de los distintos músculos.

2.5. Fisiopatología de la alteración del movimiento en la parálisis cerebral infantil.

Las manifestaciones clínicas de la PCI aparecen por una lesión en el sistema nervioso central. Las lesiones estructurales observables por neuroimagen son muy variables en función del tipo de PCI y del nivel funcional de las mismas⁵⁷. Pueden aparecer en una o en varias estructuras pero las lesiones provocan consecuencias a lo largo de todo el sistema motor alterando no sólo el desarrollo de la estructura afectada sino la del sistema motor en general.

En las formas espásticas y en las formas combinadas (es decir, en una amplia mayoría de las PCI), la principal estructura lesionada es el tracto corticoespinal (TCS). El TCS está formado por proyecciones a la médula espinal desde la corteza motora, la corteza premotora, la corteza motora suplementaria, áreas parietales posteriores, el área somatosensorial secundaria, áreas motoras del surco cingular y la parte caudal de la ínsula. Aunque el desarrollo del TCS comienza precozmente en el desarrollo fetal, la maduración del TCS ocurre postnatalmente con la selección de las proyecciones más activas. El TCS tiene múltiples funciones en el control del movimiento como el control de las aferencias a los circuitos medulares, el control de los reflejos medulares, la excitación directa o indirecta de motoneuronas espinales, la inhibición de estas motoneuronas y efectos tróficos

sobre el desarrollo de los circuitos medulares^{58,59}. Además, durante el desarrollo, las aferencias corticoespinales al mismo son esenciales para la correcta maduración del sistema motor (figura 3).

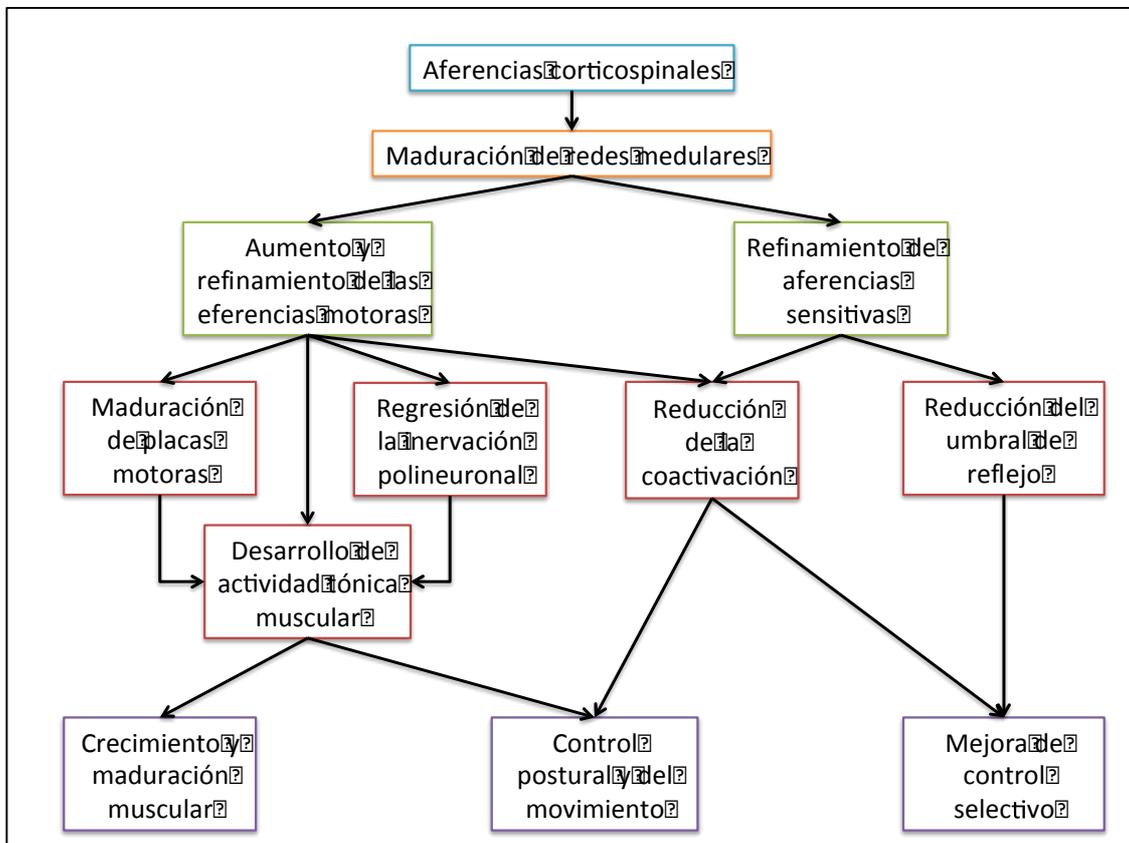


Figura 3. Dependencia del desarrollo motor de las aferencias musculares. Basada en Shepherd et al.⁶⁰

La correlación entre los hallazgos de neuroimagen con las secuelas clínicas del paciente también depende del tipo de lesión. Los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica sufren alteraciones en los ganglios de la base y del tálamo y existe una correlación con la extensión de la lesión (afectación de regiones centrales y/o afectación de hipocampo) con los problemas motores y cognitivos³⁷. En los pacientes con PCI simétrica debida a lesiones periventriculares, los déficit motores se correlacionan con la gravedad del daño estructural en el tracto corticoespinal y en los pacientes con PCI simétrica con lesión periventricular unilateral, la asimetría en el tamaño del tracto corticoespinal en el tronco del encéfalo es un indicador de gravedad de la hemiparesia⁶¹.

En respuesta a la lesión de la vía piramidal, se producen unos cambios plásticos en el sistema nervioso. Las vías descendentes desde el tronco del encéfalo (rubro-, tecto-, retículo- y vestibuloespinal), secundarias en el control motor, pasan a ser principales en el control de comandos motores. Este hecho ha sido estudiado sobre todo en modelos animales⁶². Estas vías descendentes originarias en el tronco del encéfalo tienden a tener una actividad en reposo por lo que juegan un papel importante en la actividad distónica en reposo presente en la PCI, pero también provocan que la motoneurona sea hiperexcitable explicando otros datos típicos de la lesión de la motoneurona superior como la hiperreflexia u otros tipos de espasticidad.

A nivel medular, se produce una reorganización intraespinal que ha sido parcialmente estudiada en modelos murinos. Uno de los cambios mejor conocidos es la formación de sinapsis anómalas entre las interneuronas de cada nivel medular y las motoneuronas privadas del “input superior. Adicionalmente, la organización espinal varía y se transmiten señales fuera del segmento que corresponde. Estos cambios colaboran en la hiperexcitabilidad de la segunda motoneurona y a la exageración de los reflejos medulares que se observan en la PCI^{50,51}. Directamente, las motoneuronas espinales muestran cambios anatómicos, fisiológicos y moleculares precozmente durante la edad postnatal y que dependen de actividad y de un patrón de actividad normal controlado por la vía supraespinal. Se sugiere que existen cambios en estas motoneuronas que también influyen en la aparición de síntomas motores⁶⁰.

Durante el desarrollo normal, las fibras musculares se inervan por más de una motoneurona. La “poli-inervación” se reduce durante un mecanismo dependiente de actividad y progresivamente se forma y se mantiene la unión neuromuscular madura por efecto de la actividad y por factores segregados por la interacción músculo-neurona. Estos mecanismos se alteran en PCI y así en niños con PCI entre 7 y 15 años tienen una anomalía en la distribución de los receptores de acetilcolina.

La adaptabilidad del sistema a la lesión neurológica no se limita al sistema nervioso central. El músculo esquelético es un tejido muy adaptable que responde a la inactividad y a las descargas inapropiadas de la motoneurona. Aparte de por la

afectación del sistema nervioso central, en la PCI, se producen alteraciones en los dos mecanismos que utiliza el sistema motor para controlar la producción de fuerza por un músculo (la sumación espacial –descarga simultánea de múltiples neuronas– y la sumación temporal –descarga de mayor frecuencia) debido a las anomalías que aparecen en la estructura muscular. La capacidad de sumación espacial es proporcional al número y tamaño de las fibras musculares (área muscular) y del ángulo de penetración de sus fibras. Ambos factores se alteran en la PCI: los mecanismos de atrofia muscular están activos en el músculo enfermo de la PCI reduciendo el número de fibras y la excursión muscular (relacionada con la longitud de las fibras musculares normalizada por la longitud de sarcómeros) se disminuye por las contracturas y anomalías en el crecimiento de la fibra muscular por adición de sarcómeros en serie⁶⁰. A parte de la activación muscular, anomalías en el control del calcio del sarcómero y del metabolismo oxidativo de la fibra muscular alteran la capacidad de relajación de la fibra muscular. Además, la fibra es intrínsecamente más rígida por otros mecanismos poco conocidos⁶³: Estos cambios en las propiedades pasivas de la fibra muscular se asocian con la aparición progresiva de cambios secundarios así como el aumento y la desestructuración del tejido extracelular y del perimio⁶⁴. A parte de estos cambios en el vientre muscular, en la unión músculo-tendinosa, aumenta el tejido conectivo y se ha observado que los husosmiotendinosos reciben la transmisión del estiramiento muscular de una manera más eficaz. De hecho, las alteraciones motoras secundarias que producen las distorsiones óseas y los problemas articulares en la PCI emergen por estos cambios en el músculo y por la alteración de plasticidad muscular (tanto en el sentido físico como en el biológico). Esta contribución es mucho más compleja que la simple consideración de la emergencia de la contractura ya que la alteración microestructural del músculo interviene en el “trastorno del brazo de palanca”.

2.6. Clasificaciones funcionales para la PCI.

En las últimas décadas, se han introducido unas herramientas de evaluación de los pacientes con PCI que se centran en las capacidades individuales de cada niño y que han permitido facilitar la comunicación entre clínicos, determinar los

tratamientos adecuados para cada nivel funcional y establecer el pronóstico a largo plazo de cada paciente.

El Gross Motor Function Classification System (GMFCS) es un sistema que nació en respuesta a la necesidad de evaluación funcional de los pacientes con PCI que fuera estandarizable, clínicamente aplicable, válida y fiable^{65,66}. Clasifica a los pacientes en función de la actividad motora global o “gruesa” en intervalos de edad desde los 2 años aunque la distinciones entre niveles depende de la necesidad de soporte en las actividades motoras gruesas (tabla 2). El GMFCS es útil para definir el pronóstico a largo plazo⁶⁷ y para determinar el tratamiento⁶⁸.

Tabla 2. Niveles del GMFCS.

Nivel	Limitación
I	Marcha sin restricciones pero limitada para actividades motoras más demandantes
II	Marcha con restricciones
III	Marcha con una asistencia técnica que se utiliza con las manos
IV	Limitaciones para la automobilidad; puede utilizar una asistencia técnica controlada por el paciente
V	El paciente necesita ser transportado por otra persona en una silla de ruedas

Paralela a la clasificación producida por el GMFCS, está la clasificación de funciones motoras manuales: el Manual Ability Classification System (MACS), que es un sistema diseñado para clasificar al paciente en función de sus capacidades manipulativas con objetos de la vida diaria⁶⁹. Los distintos niveles en la clasificación se incluyen en la tabla 3.

Tabla 3. Niveles del MACS.

Nivel	Limitación
I	Utiliza objetos con facilidad y de manera exitosa
II	Utiliza la mayoría de los objetos pero con una calidad del movimiento reducida o con menor velocidad en la realización
III	Utiliza los objetos con dificultad necesitando ayuda en la preparación o en la realización de las actividades
IV	Utiliza una selección limitada de objetos que son fácilmente manipulables en situaciones adaptadas
V	No manipula objetos o tiene limitaciones muy importantes para realizar actividades simples

Otra clasificación funcional, reciente pero muy importante por su utilidad, es el Communication Function Classification System⁷⁰, que evalúa las capacidades comunicativas de los pacientes con PCI en sus actividades diarias (V. Tabla 4)

Tabla 4. Niveles del CFCS

Nivel	Limitación
I	Envía y recibe información eficazmente y eficientemente con personas conocidas y desconocidas
II	Envía y recibe información eficazmente con personas conocidas y desconocidas pero necesitan tiempo adicional
III	Envía y recibe información eficazmente sólo con personas conocidas
IV	Envía y/o recibe información de manera inconsistente con personas conocidas
V	Casi nunca envía y/o recibe información

Los niveles entre los distintos niveles de clasificación están pobremente correlacionados entre sí y se complementan entre sí para definir a los pacientes con PCI de forma adecuada⁷¹.

2.7. Tratamiento de las complicaciones motoras de la parálisis cerebral infantil.

El tratamiento de las complicaciones motoras de la PCI es un tratamiento complejo, multidisciplinar y personalizado cuyo objetivos principales son la mejora en la calidad de vida y participación social de los pacientes mitigando en lo posible las complicaciones derivadas del curso natural de la PCI²³. En una reciente revisión se recoge la información basada en pruebas científicas de calidad para este tratamiento⁷². Las principales conclusiones de esta revisión sistemática son las importantes limitaciones en el conocimiento actual respecto al manejo de una serie de problemas frecuentes en estos pacientes e importantes evidencias en contra de tratamientos de uso frecuente en estos pacientes. Basándose en los resultados de su revisión sistemática, los autores definen una serie de opciones terapéuticas que son deseables dentro de un programa estándar de tratamiento de un paciente con PCI; siempre, ajustándose a las necesidades terapéuticas y a los deseos, posibilidades y grado de motivación de las familias y del paciente. En la tabla 5 se recogen las distintas modalidades terapéuticas de primer nivel dentro del manejo de la PCI según Novak et al. Muchas de estas opciones terapéuticas se

dedican a intentar paliar las complicaciones motoras y evitar la emergencia del trastorno de brazo de palanca de los pacientes con PCI.

Tabla 5. Modalidades terapéuticas que deberían incluirse en un programa de tratamiento de un paciente con PCI en función de las necesidades terapéuticas a cubrir.

Modalidad terapéutica	Objetivo terapéutico
Control clínico-radiológico de subluxación de cadera	Mantenimiento de la integridad de la cadera
-Toxina botulínica -Diazepam -Rizotomía dorsal selectiva	Espasticidad
Inmovilización con yesos	Mejora del rango de movimiento del tobillo en pacientes con carga en bipedestación o marcha
-Entrenamiento bimanual -Terapia de inducción del movimiento por la constricción -Terapia ocupacional centrada en el contexto -Terapia ocupacional dirigida a objetivos -Programas domiciliarios	Mejora de las habilidades motoras o del autocuidado
Entrenamiento de la forma física	Mejora de la capacidad aeróbica
Aparatos para prevención de úlceras	Reducir el riesgo de úlceras por presión
Bifosfonatos	Mejora de la densidad ósea
Anticonvulsivantes y antiepilépticos	Control de las crisis epilépticas

El fracaso del tratamiento médico de las complicaciones motoras conlleva la aparición de contracturas y deformidades irreversibles cuyo manejo es inevitablemente quirúrgico. La cirugía de la PCI reúne múltiples gestos a varios niveles musculares y óseos que en muchas ocasiones se agrupan en intervenciones conjuntas y dando lugar al concepto de cirugía multinivel. A pesar de un tratamiento óptimo con medidas no quirúrgicas, un porcentaje importante de los pacientes puede requerir una o varias intervenciones. Las pruebas que soportan la utilidad de la cirugía en la PCI son menos sólidas que las que demuestran la utilidad de algunas intervenciones físicas y médicas por las dificultades para la realización de estudios de calidad en este tipo de intervenciones⁷³⁻⁷⁵.

Las principales intervenciones dirigidas a las complicaciones motoras en PCI o sus secuelas (terapias físicas, infiltración con toxina botulínica y cirugías) cumplen

criterios para ser consideradas “complejas” según los criterios del “Medical Research Council”^{76,77}: están formada por varios componentes que interfieren entre sí y con las características de cada paciente y esos componentes pueden ser variables a la hora de aplicarse en un sujeto concreto; en su indicación y aplicación, aparecen varios sujetos dentro del sistema sanitario; pretenden cambiar varias dimensiones de la situación de salud del sujeto (función, funcionalidad, participación y calidad de vida); y para ser eficaces, deben ajustarse personalizándose para cada paciente. El análisis instrumental de marcha puede jugar un papel muy importante en el abordaje de estas intervenciones complejas si supera una serie de limitaciones que se explican en detalle en el siguiente capítulo. El análisis instrumental de marcha puede representar una herramienta objetiva adicional para medir la función y la funcionalidad de los sujetos con PCI que puede ser compartida entre los distintos profesionales que interviene en el proceso. Por otro lado, puede ayudar a la personalización de los tratamientos y lo que es incluso más importante, podría permitir comprender mejor los cambios que producen las intervenciones, determinar las causas de la ineficacia de algunas de ellas en determinados sujetos y detectar grupos de pacientes con perfiles favorables a determinadas intervenciones⁷⁸.

3. LA MARCHA COMO FENÓMENO MOTOR

3.1. Concepto de marcha y ciclo de marcha.

Entendemos como marcha a los movimientos de traslación que reúnen dos propiedades: 1) el uso de los miembros inferiores alternativamente para soportar el peso corporal y propulsarlo 2) el mantenimiento de un contacto con el suelo continuo de al menos, un miembro inferior⁷⁹. Al contrario que en inglés donde existen dos términos distintos para referirse al acto motor en sí (“walking”) y para la manera de realizarlo (“gait”); en castellano, no existen fronteras claras entre estos conceptos y ambos se engloban bajo “marcha”. La marcha es el movimiento de traslación más importante en los humanos.

Para estudiar la marcha separamos el movimiento en unidades repetitivas o “ciclos de marcha” que son las unidades estructurales que organizan la marcha. Llamamos

ciclo de marcha al conjunto de eventos cinemáticos (cambios en las posiciones articulares), cinéticos (cambios en las fuerzas articulares) y activaciones musculares que ocurren entre dos contactos (en general, taloneos) del mismo pie. En una marcha normal, el ciclo de marcha de un lado ocurre en sincronía disfásica con dos ciclos de marcha del lado contrario.

La duración del ciclo de marcha se considera determinada propositivamente, es decir, a resultas de un plan cognitivo y voluntario⁸⁰. En general, para representar la duración del ciclo como función propositiva, se utiliza la “cadencia” que es el inverso de la duración del ciclo de marcha⁷⁹ y que mide la frecuencia del paso de cada miembro inferior. Otro elemento de la marcha que se regula propositivamente es la “velocidad de marcha”⁸⁰, que en realidad es el producto de la cadencia y la longitud de la pisada, y que sería la segunda dimensión del ciclo con regulación propositiva.

Para unas determinadas características propositivas de marcha, el ciclo de marcha se organiza siempre en dos periodos: la fase o periodo de apoyo (en la que el pie determinante del ciclo -izquierdo o derecho- contacta con el suelo) y la fase o periodo oscilante (en la que el pie determinante del ciclo avanza sin contactar con el suelo). A su vez, estas fases se separan en subfases en función de unos eventos que se repiten en la marcha normal. Los eventos que se utilizan para separar las subfases varían en función de los autores^{79,81,82} y tienen el inconveniente de que muchos de ellos no son evidentes, o no existen, en la marcha patológica. Sin embargo, facilitan la explicación del funcionamiento de la marcha normal y por lo tanto, los vamos a considerar a continuación.

La fase de apoyo comienza con el contacto del pie y termina cuando desaparece ese contacto y comienza el avance de la extremidad. La fase de apoyo puede separarse en tres intervalos en función del contacto del pie contralateral: primer apoyo doble, apoyo monopodal y segundo apoyo doble (figura 4). El primer doble apoyo es el inicio del apoyo de marcha. El apoyo monopodal empieza cuando el pie contralateral se despega del suelo y comienza su avance y termina cuando vuelve a contactar. Durante el apoyo monopodal, la extremidad determinante del ciclo debe soportar todo el peso del organismo y mantener la estabilidad por sí sola. El segundo doble apoyo comienza con el contacto del pie contralateral y termina con

el despegue ipsilateral. Durante esta fase hay una transferencia del peso del soporte de la extremidad determinante del ciclo al lado contralateral.

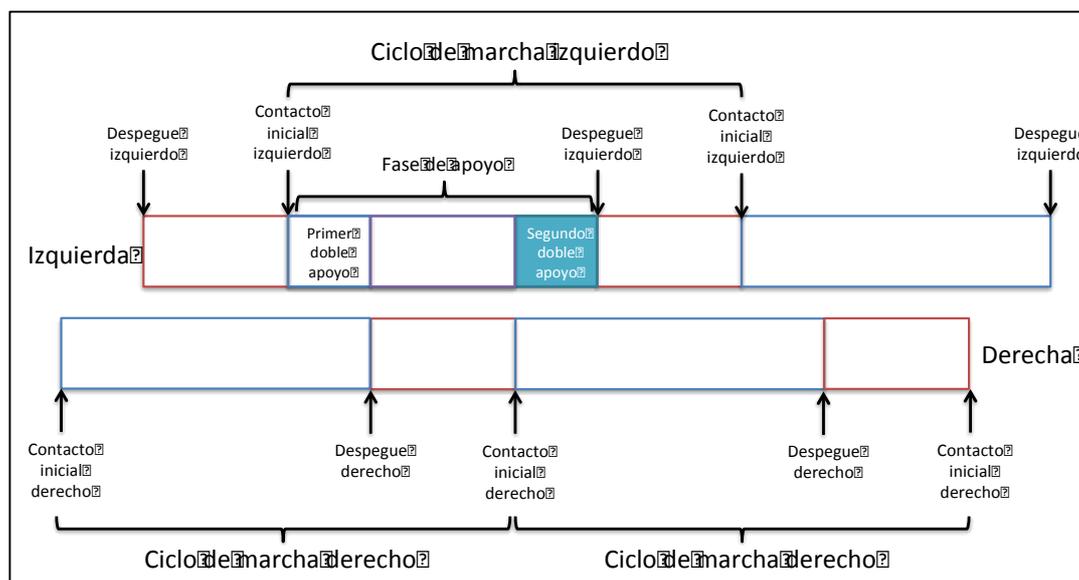


Figura 4: Fases del ciclo de marcha. El ciclo de marcha de cada lado se define entre los contactos iniciales de ese mismo lado. El despegue de ese pie define la separación del ciclo entre fase de apoyo y la fase oscilante. La fase de apoyo se subdivide en función del contacto del pie contralateral en primer doble apoyo, apoyo único y segundo doble apoyo.

En contraste con esta clasificación del tiempo de apoyo en función de los eventos del ciclo ipsilateral y contralateral, casi todos los autores^{79,81,82} proponen una clasificación funcional cuya utilidad clínica es más limitada que la anterior porque no es reproducible en un porcentaje considerable de enfermos y en sujetos sanos con patrones de apoyo distintos a los habituales. Sin embargo, es interesante porque explica los eventos funcionales que ocurren en cada momento del ciclo (Tabla 6). El primer apoyo doble corresponde a la unidad funcional de “aceptación del peso” y se separa en la fase de “contacto inicial” en la que se prepara a la extremidad inferior para el soporte del peso y la “fase de respuesta a la carga” durante la que la extremidad recién apoyada absorbe la energía de reacción de respuesta al contacto, se adapta para dar estabilidad al soporte del peso y preserva la progresión de la extremidad. Es complicado delimitar la fase de contacto inicial de la fase de respuesta a la carga.

El apoyo monopodal se corresponde funcionalmente con el “soporte monopodal”, que tradicionalmente se separa en “apoyo medio” caracterizado por la progresión

PERIODO	Apoyo				Vuelo = Periodo oscilante			
Subperiodos de apoyo	Primer doble apoyo		Apoyo monopodal	Segundo doble apoyo	---	---	---	
FUNCIÓN	Aceptación del peso		Soporte en una sola extremidad		Avance de la extremidad			
FASE	1	2	3	4	5	6	7	8
NOMBRE	Contacto inicial	Respuesta a la carga	Apoyo medio	Final del apoyo	Pre-vuelo	Inicio del vuelo	Vuelo medio	Final del vuelo
PORCENTAJE EN EL CICLO	0-2%	0-10%	10-30%	30-50%	50-60%	60-73%	73-87%	87-100%
ESQUEMA Fases referidas a la extremidad azul (izquierda)								
CADERA	Flexionada	Flexionada	Extendida	Extendida	Flexionada	Aumento de flexión	Aumento de flexión	Flexionada
RODILLA	Extendida	Flexionada	Extendida	Extendida	Flexionada	Flexionada	Extendida	Extendida
TOBILLO	Dorsiflexión	Flexión plantar	Dorsiflexión	Flexión plantar	Aumento de la flexión plantar	Aumento de la flexión plantar	Dorsiflexión	Dorsiflexión
EXPLICACIÓN	La cadera está flexionada, la rodilla extendida, el tobillo en dorsiflexión neutra. El contacto con el suelo se realiza mediante el tobillo.	El peso corporal pasa a la pierna de avance. Con el talón como apoyo, la rodilla está flexionada para absorber el choque. La flexión plantar del tobillo aumenta el contacto a toda la planta	La extremidad avanza sobre el pie de apoyo mediante la dorsiflexión del tobillo mientras la rodilla y la cadera están extendidas	El talón se eleva, la rodilla aumenta su extensión y luego empieza la flexión. Aumenta la extensión preparando a la extremidad para el despegue	La extremidad de referencia comienza el despegue mediante la flexión plantar y de la rodilla, a demás de la pérdida de extensión de la cadera.	El pie avanza por la flexión de la cadera y el aumento de la flexión de la rodilla	El avance de la extremidad sobre el eje gravitatorio se realiza por la flexión de la cadera. La rodilla se extiende en respuesta de la gravedad, mientras el tobillo está en dorsiflexión neutra.	El avance de la extremidad está completada por la extensión de la rodilla. La cadera mantiene su flexión el tobillo se queda en dorsiflexión neutra.

Tabla 6. Resumen de las distintas fases del ciclo de marcha

estable del centro de masas utilizando el tobillo como fulcro de una palanca, y en “apoyo terminal” caracterizado por la progresión del centro de masas más allá del punto de apoyo proporcionado por el pie. El evento que se utiliza para separar el apoyo medio del apoyo terminal es el despegue del talón.

La “fase preoscilante” coincide con el segundo apoyo doble y funcionalmente está más relacionada con eventos del periodo oscilante que con eventos del apoyo. En ella, se transfiere el peso de una extremidad hacia otra y se prepara a la extremidad determinante del ciclo para la fase oscilante donde funcionalmente los cambios articulares responden al avance de la extremidad.

El “periodo oscilante” también se clasifica en subfases funcionales: “vuelo inicial”, “vuelo medio” y “vuelo terminal”. El vuelo inicial comienza con el despegue y termina cuando el pie de avance alcanza la posición del pie contralateral apoyado. Durante esta fase, se producen cambios articulares para separar el pie del suelo y comienza el avance del mismo. El vuelo medio continúa al vuelo inicial y termina cuando la tibia se coloca en posición vertical. Su función es continuar el avance del miembro oscilante. En el vuelo terminal, se prepara al miembro inferior oscilante para el apoyo. Estas fases tampoco son reproducibles en la marcha patológica y al contrario que en el caso de la división del periodo de apoyo, su correlato funcional está menos claramente establecido.

3.2. Control motor del movimiento y de la marcha

El movimiento emerge de la interacción entre el individuo, la tarea realizada y el ambiente. Para que un individuo genere un movimiento para la realización de una tarea en un ambiente determinado, es preciso que el sujeto perciba datos sobre el ambiente donde se sitúa y datos sobre su posición respecto a dicho ambiente. También tienen que activarse procesos cognitivos que prevean las consecuencias de las distintas acciones y procesos que controlen la ejecución del propio movimiento. Todos estos mecanismos se integran y regulan bajo lo que denominamos “control motor”. Definimos como control motor a la habilidad de regular y/o ejecutar los mecanismos esenciales para generar un movimiento concreto⁸³.

Para explicar los mecanismos detrás del control motor de cualquier movimiento, se han desarrollado una serie de teorías que son también aplicables a la marcha⁸³. Una de las primeras explicaciones que se propusieron al control motor fue la teoría de movimientos reflejos de Sherrington. Esta teoría, basándose en modelos experimentales de lesión en animales, defendía que el comportamiento motor básico se explica por una cadena de reflejos en los que estímulos concretos conllevarían respuestas automáticas. Sin embargo, no todas las respuestas motoras se preceden de estímulos sensoriales, existen cambios de secuencias motoras que ocurren en tiempos menores a la latencia sensorial y sobre todo, pueden aparecer respuestas motoras diferentes ante estímulos idénticos. En paralelo para responder a los problemas de la teoría de movimientos reflejos, apareció la teoría jerárquica, que fue dominante hasta finales de siglo XX. Esta defiende la existencia de una organización escalonada de control donde centros superiores controlarían a centros inferiores, principalmente mediante inhibición. Esta teoría nació de la idea de “liberación” de reflejos dependientes de supuestos centros inferiores tras la lesión de los supuestos centros de control superiores y de que los hitos del neurodesarrollo aparecerían a medida que los centros superiores van “madurando”. Esta teoría defiende que el movimiento comienza con la representación interna de los cambios propositivos que se desean imponer en el entorno y que una red de cortezas asociativas y estructuras asociadas a ellas, generarían una secuencia de activaciones corticales que comandan al sistema motor.

Según la teoría jerárquica, el aparato locomotor es un ejecutor de comandos que en la marcha, producirían una secuencia de activaciones musculares que variarían los ángulos articulares y sus momentos modificando los centros de gravedad de los segmentos corporales y así, generarían un desplazamiento o cambio de postura⁸⁴. Actualmente, esta teoría se ha superado porque se ha demostrado una interacción bidireccional entre los distintos “niveles” y porque no ha podido explicar por qué y cómo los centros superiores dejan de inhibir a los centros inferiores en algunas situaciones (por ejemplo, los reflejos de retirada o las respuestas reflejas entre miembros en la marcha). En los años 1960, en base al descubrimiento de movimientos generados en sistemas nerviosos aislados de “inputs” sensitivos, se desarrolló la teoría de programación motora que propuso el concepto de centro

generador de patrones (“central pattern generator” –CPG–). Los CPG son circuitos neuronales capaces de generar patrones rítmicos de movimiento sin input sensitivo^{85,86}. En esta teoría, los CPG se regularían por inputs sensitivos e información de otros niveles anatómicos y así, modularían el “output” motor. Existen demostraciones indirectas de la existencia de CPG en humanos y directas en modelos animales. La teoría de programación motora también introdujo el concepto más amplio de programa motor para explicar acciones más complejas en las que se involucrarían niveles corticales. La teoría de programación motora presenta como limitación principal la ausencia de una explicación para la adaptación del movimiento respecto al ambiente y a las condiciones físicas de los efectores del aparato locomotor.

Como teoría integradora, Bernstein desarrolló la teoría de sistemas⁸⁴ a la mitad del siglo XX. Según esta teoría, el control motor es el resultado de la integración del trabajo de múltiples sistemas que trabajan conjuntamente, en paralelo y en línea para alcanzar el movimiento deseado. Esta teoría entiende el aparato locomotor como un sistema mecánico con distintos grados de libertad que se controlaría por sistemas jerarquizados dentro del sistema nervioso central. Los niveles superiores producen órdenes que se transfieren a niveles inferiores para activar sinergias, patrones de activación conjunta de distintos grupos musculares. Postula que existen sinergias distintas para distintos tipos de movimientos como la locomoción, la postura, el agarre, etc. Latash y otros ampliaron el concepto de sinergia inicial y sugirieron una base neuroanatómica y neurofisiológica en forma de organización neuronal de múltiples elementos con estabilidad frente a las perturbaciones pero flexibilidad para adaptarse a distintas tareas⁸⁷. A medida que evolucionó la teoría de sistemas, apareció una variante conocida como teoría de sistemas dinámicos^{88,89} que propugna que el control motor depende de un sistema de partes individuales que funcionan colectivamente de manera ordenada sin necesitar la orden de un centro superior. Esta teoría sugiere un menor peso del sistema nervioso en la regulación del movimiento, pero explica cómo la variabilidad intrínseca del movimiento se optimiza para mejorar la adaptabilidad del movimiento a las distintas situaciones. Una de las principales contribuciones de la teoría de sistemas dinámicos ha sido proponer en una serie de requisitos para

hablar del funcionamiento adecuado del control motor de un movimiento. Estos principios fueron descritos por Patla⁹⁰ y aplicados en la marcha se enuncian:

- a) El control motor debe determinar la postura inicial previamente al comenzar el movimiento y guiar el movimiento hacia un objetivo.
- b) El movimiento debe poder ser iniciado y terminado en el momento que se necesario.
- c) El control motor coordina la actividad de los músculos de las extremidades y el tronco permitiendo el desplazamiento en una dirección determinada
- d) Debe mantenerse la estabilidad dinámica del cuerpo en movimiento
- e) El control motor debe poder modular los patrones para mantener de forma flexible la velocidad y modificar su ejecución en respuesta a posibles interferencias.
- f) El control motor debe maximizar la eficiencia energética del movimiento y asegurar la estabilidad estructural del órgano efector (por ejemplo, una articulación) a largo plazo.

Ninguna teoría es completa y todas las teorías pueden tener elementos válidos haciendo imperativas nuevas investigaciones sobre el control motor en situaciones de normalidad y de enfermedad que permitan integrar los elementos válidos de cada teoría, desechar aquellos que no lo son y sustentarlos en datos empíricos de estudios de funcionamiento motor en humanos y en modelos animales. La teoría integradora propone que el movimiento es el resultado de la interacción del individuo, la tarea y el ambiente en el que ocurre abandonando (parcialmente) la idea de programa motor o reflejo estereotipado que se sustituye por la interrelación dinámica entre percepción, cognición y acción-ejecución⁸³.

La marcha ha sido un movimiento que ha tratado de ser explicado por todas las teorías enunciadas previamente. A pesar de simplificaciones, la marcha es un acto motor complejo, de inicio y fin voluntario caracterizado por la capacidad para mantener el control postural durante la progresión y adaptarse a múltiples situaciones. Requiere una fina coordinación de todo el cuerpo y la interacción del individuo, la tarea y el ambiente en donde se desarrolla es esencial⁹¹.

3.3. Bases neuroanatómicas de la marcha

En base a la interpretación teórica del control motor de la marcha, se ha intentado definir el sustrato neural del mismo. Una de las limitaciones en la búsqueda del mismo ha sido el uso de modelos animales en la mayoría de esos experimentos cuando conocemos que la marcha bípeda es una característica inherente a los homínidos. El estudio del sustrato neural del control motor de la marcha no se ha desarrollado hasta en los últimos años, cuando han aparecido técnicas no invasivas y se ha generalizado el análisis instrumental a distintos modelos de enfermedad humana. En base a los experimentos clásicos y recientes, se propone una clasificación de los centros de control de marcha en tres niveles: centros espinales, centros subcorticales y del tronco del encéfalo y áreas corticales relacionadas con la marcha.

Los primeros estudios sobre las estructuras nerviosas implicadas en la marcha se centraron en los centros espinales y se basaron en la observación del movimiento en animales descerebrados o en modelos de sección medular. A principios del siglo XX, Sherrington y Mott propusieron la existencia de neuronas especializadas a nivel medular que transformarían inputs periféricos en comandos motores en base a la observación de lo que denominaron “reflex stepping”, la presencia de movimientos alternantes ante estímulos sensoriales en gatos a los que se había realizado una sección medular⁹². Posteriormente, Brown observó la presencia de una actividad rítmica alternante entre músculos flexores y extensores en gatos espinalizados (sección medular y sección de las raíces posteriores)⁸⁵. En base a este y otros experimentos, los científicos de la teoría de programación motora propusieron los primeros modelos de CPGs cuya existencia pudo ser posteriormente confirmada mediante estudios neurofisiológicos que demostraron una actividad rítmica en las neuronas de la zona intermedia de la médula lumbosacra tras la estimulación de fibras aferentes cutáneas y musculares en distintos vertebrados. En base a estos datos, se fueron ido generando modelos cada vez más complejos de CPGs⁹³, pero que siguen sin ser capaces de reproducir la complejidad y la variabilidad del movimiento. La mayoría del conocimiento que disponemos respecto a los CPGs se ha desarrollado en lampreas y gatos existiendo sólo pruebas indirectas de su existencia en humanos como la presencia de

movimientos similares a los pasos en el reflejo de marcha de los recién nacidos o tras la estimulación repetitiva y regular epidural en el segmento lumbar de pacientes con sección medular completa⁹⁴. A pesar de desconocer si los CPGs funcionan como tal en humanos, estas evidencias soportan la idea de circuitos medulares en humanos que generan sinergias de activación muscular relacionadas con la marcha.

A nivel del tronco del encéfalo, se han hallado áreas relacionadas con el control de marcha muy importantes en humanos y otros mamíferos como la región locomotora pontina de la formación reticular pontomedular (PMRF), núcleo vestibular lateral, el tracto rubroespinal y el región mesencefálica locomotora (MRL)⁹⁵. Estas estructuras están íntimamente relacionadas en otras regiones subcorticales como la región subtalámico locomotora (SLR), el cerebelo y el circuito de los ganglios basales.

La MLR se localiza ventral al colículo inferior entre los núcleos cuneiformes y el núcleo pedunculopontino y se considera parte de la formación reticular. La estimulación experimental en la MRL en el modelo de gato descerebrado desencadena el inicio de movimientos similares a la marcha produciendo el aumento del estímulo en esta región un aumento de la velocidad de marcha y el cambio de paso a galope⁹⁶. Esta importancia se ha contrastado en los seres humanos donde se ha visto una activación de esta región mediante resonancia magnética funcional durante la imaginación de marcha. Parece que esta región también puede ser clave en la fisiopatología de trastornos motores mediante ya que se han observado mejoras en los bloqueos de marcha en los pacientes con enfermedad de Parkinson mediante la neuroestimulación en esta región⁹⁷. La MLR recibe proyecciones inhibitorias tónicas desde la sustancia negra reticular. Se postula que la desaparición de esta inhibición es lo que desencadena el inicio de la marcha⁹⁵. Principalmente, la MLR proyecta bilateralmente a la formación reticular pontomedular (PMRF).

La PMRF parece comportarse como centro de integración del control motor de la marcha. Se involucra principalmente en el mantenimiento de la estabilidad durante la marcha. La PMRF proyecta a la médula a través del tracto retículo-espinal medial, el cual se postula que termina en las interneuronas de los circuitos

medulares relacionados con los CPG para la modificación de los patrones de marcha⁹⁵.

Los núcleos vestibulares laterales (NVL) también parecen importantes en la regulación de parámetros espaciotemporales de marcha. A través del tracto vestibuloespinal lateral, pueden modificar la actividad de la musculatura extensora de la extremidad ipsilateral. En un modelo experimental en gatos, la estimulación del NVL produce una prolongación de la fase de apoyo y una disminución de la fase de vuelo. En humanos, en estudios de medición de actividad cerebral con fMRI en marcha imaginada, las corteza asociadas al sistema vestibular disminuyen la actividad durante la locomoción⁹⁸.

El tracto rubroespinal también tiene relevancia en el control de la marcha. En modelos animales, provee de aferencias excitatorias a interneuronas medulares durante la fase de vuelo. Los estudios de estimulación del tracto rubroespinal en gatos y ratas muestran una facilitación flexora y extensora dependiente de la fase del ciclo. La modulación de las descargas de las células rúbricas depende del control del cerebelo (que envía proyecciones principalmente desde el núcleo emboliforme) y de la vía espinorrúbrica⁹⁹.

El control de la marcha es adaptativo y requiere recalibración del patrón ejecutado de manera constante para adaptarse a la situación cambiante del medio. Por ello, es muy importante en el control de la marcha los circuitos extrapiramidales que relacionan las cortezas implicadas en la marcha con las estructuras de control del tronco del encéfalo y la información sensitiva. Los ganglios de la base, a través de las conexiones inhibitorias de la sustancia negra reticular y la activación de región motora subtalámica modulan la actividad de la MLR y del PMRF en función del plan motor prediseñado en la corteza promotora y motora suplementaria¹⁰⁰.

El cerebelo también tiene un papel modulador en el control de la marcha. Recibe la información de las vías espinocerebelosas y espinoreticulares que recogen señales propioceptivas y exteroceptivas sobre la situación del sistema locomotor y también información sobre la situación de los circuitos medulares. También recibe información sensorial de los núcleos vestibulares y de la actividad de la vía vestíbulo-espinal. Esta información es comparada con la procedente de la

planificación motora gracias a las conexiones con la corteza parietal y precentral. Una vez que se ha procesado esta información, el cerebelo envía proyecciones a la PMRF, el NVL, núcleo rojo contralateral y a través del tálamo a la corteza motora para lograr que el movimiento sea preciso, coordinado y que mantenga la estabilidad⁹⁶.

En el humano, la modulación cortical parece ser clave en el control motor de la marcha. Clásicamente se sabe que las lesiones en el tracto corticoespinal producen alteraciones muy marcadas de la marcha. El tracto corticoespinal está formado por proyecciones a la médula espinal desde la corteza motora primaria, corteza promotora, corteza motora suplementaria, aéreas parietales posteriores, área somatosensorial secundaria, áreas motoras singulares y la parte más caudal de ínsula⁵⁸. El tracto corticoespinal tiene múltiples funciones en el control de los movimientos, como el control de las aferencias a los circuitos medulares, el control de los reflejos medulares, la excitación directa o indirecta de motoneuronas espinales, la inhibición de estas motoneuronas y efectos tróficos sobre circuitos medulares¹⁰¹. Sin embargo, hasta los primeros estudios con espectroscopía cercana al infrarrojo, no sabíamos que existía activación cortical durante la marcha. En experimentos con adultos normales, en marcha sobre tapiz rodante a 1 km/h, se ha observado activación selectiva bilateral (aunque en ocasiones asimétrica) de la porción medial de las cortezas sensorimotoras primarias y activación también detectable con movimientos voluntarios en la parte medial de la corteza motora suplementaria¹⁰². Esa activación observada en la marcha a una velocidad constante varía con los cambios de velocidad. Se ha observado que la activación de la parte medial de la corteza sensorimotora primaria se mantiene constante a lo largo de diferentes cambios de velocidad. Sin embargo, con los cambios de velocidad, se reclutan la corteza premotora y la corteza prefrontal dorsal que parecen intervenir en la regulación de los centros supramedulares inferiores comentados previamente¹⁰³.

La activación cortical durante la marcha se influye por la planificación¹⁰⁴ y por el envejecimiento¹⁰⁵. También se han descrito cambios en la activación cortical durante la marcha como fenómeno de plasticidad neuronal ante lesión. Este hecho ha sido estudiado con detalle en pacientes adultos con ictus que recuperan la

marcha. En este caso, la corteza somatosensorial y la corteza motora suplementaria contralateral aumentan su actividad mientras que la corteza premotora y la parte ventral de la corteza motora suplementaria que no se activan en la marcha normal, se reclutan en la marcha de pacientes hemiparético con infartos corticales¹⁰⁶ y en pacientes con ataxia por infartos subcorticales¹⁰⁷. Además, se ha visto que este cambio de patrón de activación está relacionado con el pronóstico funcional de la marcha de estos pacientes indicando que la plasticidad del circuito cortical de marcha explica parte de los mecanismos de adaptación del sistema nervioso a la lesión para mantener la marcha. Otro abordaje interesante para estudiar la participación cortical en la marcha ha sido el electroencefalograma cuantitativo. Los resultados confirman los hallazgos conseguidos con espectroscopía cercana al infrarrojo que sugieren un importante control cortical de la marcha humana. El electroencefalograma cuantitativo ha sido útil a la hora de demostrar que la activación muscular de tibial anterior está controlada por señales corticales¹⁰⁸ y que esta sincronización se alteran en lesiones de vía piramidal provocando una anomalía de la activación muscular¹⁰⁹. La espectroscopía cercana al infrarrojo y el electroencefalograma tienen dos limitaciones inherentes a la técnica a la hora de estudiar la activación cortical de la marcha: menor resolución espacial que la deseable y dificultades para estudiar cortezas profundas. La resonancia magnética funcional no tiene esas limitaciones pero tiene la clara limitación de no poder reproducir el movimiento de traslación. Esta gran limitación se intenta superar mediante estudios que comparen la activación cortical durante la imaginación de la bipedestación sin traslación y durante la imaginación de marcha. Estos estudios señalan una activación de la corteza motora suplementaria, el giro precentral (cuya activación es menor que en la espectroscopía), en la corteza prefrontal dorsal (cuya activación no se observa por espectroscopía salvo en los cambios de velocidad o en la planificación) y en el área motora de la corteza cingular (no explorable por espectroscopía)¹¹⁰. Hasta la fecha no existen estudios que comparen directamente resultados de marcha imaginaria resonancia magnética funcional con los obtenidos mediante espectroscopía cercana al infrarrojo.

Un abordaje distinto a la neuroimagen que también sostiene la importancia del control corticospinal directo sobre la marcha son los experimentos realizados con

estimulación magnética transcraneal inhibitoria en corteza motora primaria que muestra que la actividad electromiográfica normal disminuye en el tibial anterior en la fase oscilante y en el músculo sóleo en la fase de apoyo. Sin embargo, esto no ocurre cuando la inhibición se hace a nivel medular¹¹¹.

Los modelos teóricos y los resultados hallados en humanos sanos y enfermos pueden permitirnos definir un paradigma de control de marcha. El programa motor de un movimiento concreto (como la marcha) y del control postural sería generado en la área promotora y en área motora suplementaria que proyectan esa información al área motora primaria y a través de las proyecciones corticoreticulares a los centros de control de la marcha en el tronco que ayuda a anticipar el control motor de la marcha¹⁰⁰ (control feed-forward¹¹²). El comando motor preciso del movimiento de la extremidad durante la marcha sale desde la corteza motora primaria a la médula a través del tracto cortico espinal. Las cortezas motoras van a recibir información de las cortezas sensitivas primarias (visual, vestibular y propioceptiva) y secundarias (corteza parietal posterior) para modificar los comandos en función de las necesidades del individuo en cada momento¹⁰⁰ (control feedback¹¹²). Parte importante del ajuste adaptativo de la marcha va a depender de las conexiones de los ganglios basales y el cerebelo con las cortezas motoras¹⁰⁰.

3.4. La marcha es un fenómeno en constante cambio durante la infancia.

La marcha es un fenómeno dinámico a lo largo del ciclo vital¹¹³ debido a los cambios en el aparato locomotor y en el sistema motor en el sistema nervioso central. Los primeros fenómenos motores ocurren en el feto en torno a la semana 10-12 de gestación¹¹⁴. Al nacimiento, existe un reflejo automático de marcha de significado incierto¹¹⁵, aunque existen autores que defienden un papel de circuitos medulares relacionados con los generadores centrales de patrones medulares en el mismo y que estos estarían relacionados con la creación del patrón rítmico de la marcha adulta¹¹⁶⁻¹¹⁸. Progresivamente, el patrón de marcha automático va disminuyendo progresivamente en los primeros meses postnatales^{114,115,119}. En torno a los 7 meses y medio, un 50% de los niños es ya capaz de mantenerse de pie con ayuda y en torno a los 9 meses y medio, un 50% de los niños es capaz de andar

con ayuda¹¹⁹. La marcha independiente aparece al año de vida (percentil 3: 274 días; percentil 50: 365 días; percentil 97: 487 días)¹¹⁹. A este periodo que ocurre desde el nacimiento hasta el desarrollo de la marcha independiente, lo llamamos periodo de adquisición¹²⁰. Este periodo se caracteriza por importantes cambios óseos y musculares y por el desarrollo de actitudes posturales y habilidades motoras y cognitivas que se dirigen a adquirir primero el control de tronco, luego la verticalidad y finalmente la traslación bípeda¹²¹.

Tras el periodo de adquisición, ocurre un periodo de maduración hacia la marcha adulta. Diferentes autores clasifican a este periodo en 3 grandes fases^{114,120}. La primera fase es la fase de integración y ocupa los 3-6 primeros meses de marcha independiente. Durante esta primera fase, los niños usan muchos grupos musculares para producir la energía cinética y potencial que se necesita para el mantenimiento del movimiento. Parte de esas contracciones ocurren en el momento apropiado, mientras que otras, no. Así, existen coactivaciones musculares innecesarias. La marcha generada es una marcha tipo Charlot: pasos cortos con base amplia de sustentación, apoyo plantar como consecuencia del escaso tiempo dedicado a la fase oscilante y de la existencia de una contracción del tríceps sural al final de la fase oscilante, pies hacia fuera, ausencia de la flexión plantar en la fase preoscilante, ausencia de flexión de rodilla, etc.^{114,122}. Además, es una marcha de extraordinaria variabilidad en determinados parámetros con poca capacidad de adaptación en otros¹²². La segunda fase es la fase de ajuste y dura los 18 meses siguientes. Durante esta fase, se produce la adquisición de un patrón casi maduro de la secuencia de contracciones musculares y se consolidan las relaciones entre los parámetros espaciotemporales adquiriéndose valores estables que se mantendrán durante el resto de la etapa infantil y adulta¹²³. La flexión y la extensión en las diferentes articulaciones empieza a ocurrir de manera eficiente, y ordenada en momentos del ciclo muy concretos. Mejora la coordinación entre las 2 extremidades inferiores y la contracción del tríceps sural ocurre en la fase de apoyo tardía¹²⁴. La tercera fase es la fase de estabilización y su finalización viene marcada por el final del crecimiento esquelético. Algunos autores no defienden la existencia de esta tercera fase; pero aunque el patrón de activación muscular y los cambios cinemáticos que ocurren durante el ciclo son bastante parecidos al adulto^{120,125,126}, persisten diferencias importantes en la eficiencia energética de la

marcha y existe una necesidad teórica de ajuste a los cambios esqueléticos que no ha sido explorada con suficiente detalle en la práctica^{120,125}.

Los mecanismos detrás del desarrollo motor, en concreto, de la aparición, del refinamiento y de la maduración de la marcha, son ampliamente desconocidos. Sabemos que dos fenómenos son claves para entender este proceso: el crecimiento musculoesquelético y el desarrollo postnatal del sistema nervioso central. Cómo influyen cada uno de ellos y qué papel tiene la interacción entre ellos son dos preguntas difíciles de responder. Existen dos grandes cuerpos teóricos que tratan de explicarlo. Los “maduracionistas” sostienen que el agente clave es la maduración del sistema nervioso central existiendo una serie de momentos en los que el sistema nervioso es capaz de controlar la ejecución de determinados movimientos. Este punto de vista fue el dominante hasta los 1980¹¹⁴. Los “dinamistas” o “sinergistas” defienden que el neurodesarrollo corresponde al producto final de la evolución de un sistema que se autoorganiza con varios elementos cooperativos. Apoyan su teoría en el papel que tiene el aprendizaje dentro de la evolución motora¹²⁷ 58 y , en que el sistema básico para la ejecución de la marcha existiría ya en la época fetal¹¹⁴, en que también son necesarios cambios en el aparato locomotor para que puedan suceder y cambiar los fenómenos motores¹²⁸, en datos filogenéticos que muestran la conservación interespecie de sistemas básicos de organización de movimientos rítmicos¹¹⁸ y en la inclusión de la interpretación del movimiento presentada en el punto 1. Los apoyos al modelo “dinamista” han ido progresivamente creciendo y actualmente, es el modelo predominante¹²⁹.

4. ANÁLISIS INSTRUMENTAL DE MARCHA

4.1. Concepto

Entendemos como análisis instrumental de movimiento al conjunto de tecnologías que se han desarrollado desde los años 1970 para generar herramientas precisas y no invasivas que permiten medir el movimiento humano. El análisis instrumental de marcha (AIM) corresponde a la aplicación de todas estas tecnologías y es quizá el área más conocida de este conjunto de aplicaciones. La marcha ha sido un movimiento estudiado por su importancia funcional, la frecuencia de sus

alteraciones clínicas en enfermedades neurológicas, ortopédicas, reumatológicas y vasculares, razones técnicas que facilitan su estudio (periodicidad de una secuencia cinemática bien definida) y sus aplicaciones biotecnológicas e industriales^{79,81,130-132}.

Los equipos de AIM tienen una complejidad técnica variable y su clasificación es en consecuencia difícil de realizar. Es más sencillo y útil clasificar los parámetros que producen estos equipos, en especial, en función de la dimensión física del movimiento que miden⁷⁹. Llamamos “**parámetros espaciotemporales**” a aquellos parámetros que definen propiedades temporales y espaciales del ciclo de marcha en su conjunto sin tener en cuenta ni los segmentos corporales ni las fuerzas que lo originan. Son en general aquellos que mencionamos previamente que están dirigidos por fines propositivos tras un plan cognitivo y voluntario. Los “**parámetros cinemáticos**” son aquellos que definen las modificaciones angulares de articulaciones entre segmentos corporales. Este grupo está constituido por posiciones angulares, velocidad angular y aceleración angular. En contraste con los parámetros angulares, agrupamos bajo el término de “**parámetros cinéticos**” al conjunto de datos que extraemos directa o indirectamente del vector de fuerza normal (también conocido como fuerza de reacción o “Ground Reaction Force” – GRF–). A partir del vector de la fuerza normal podemos calcular el resto de parámetros cinéticos: los momentos articulares, las potencias intersegmentarias y las energías de adsorción o mecánicas. Otro tipo de parámetro que se utiliza en ocasiones en AIM es el que denominamos “**distancias**”. Estas son las distancias entre puntos de referencias óseos o entre puntos de referencias óseos y puntos de referencia externas (habitualmente, el suelo). Otro tipo de variable son los “**parámetros electromiográficos**” que son aquellos que nos informan de la actividad muscular a lo largo del movimiento. El último tipo parámetros está formado por los “**datos energéticos**”; estas variables miden el coste y la eficiencia energética de los movimientos y su repercusión sobre la fisiología del individuo que se mueve (por ejemplo, cambios en la frecuencia cardiaca, consumo de O₂, etc.).

4.2. Perspectiva histórica del desarrollo del análisis de marcha

El interés por la marcha humana no es reciente; los primeros comentarios conocidos sobre los mecanismos que gobiernan este movimiento los podemos fechar en la escuela aristotélica en el siglo IV a.C. Sin embargo, no fue hasta el Renacimiento cuando los planteamientos humanistas permitieron las primeras aproximaciones a la biomecánica humana. Con la Revolución Industrial, aparecieron los primeros aparatos que eran capaces de determinar las posiciones angulares y las fuerzas que intervenían en la ejecución de la marcha por pioneros como los hermanos Weber, Fisher y Braune en Alemania y Marey y su escuela en Francia. Justo tras la Segunda Guerra Mundial, en California, Perry comenzó a aplicar el AIM a enfermedades con la esperanza de generar conocimiento y una tecnología aplicable a la clínica.

A partir de los años 1970, gracias a los avances en la digitalización de señales y a la aparición de ordenadores, se produjo un gran salto tecnológico en el AIM que ha permitido disponer y popularizar sistemas capaces de capturar miles de datos de diferentes tipos en tiempo real, con una precisión y coste que eran simplemente inimaginables antes de la Revolución Informática^{133,134}.

El avance tecnológico no se ha cristalizado en un crecimiento de conocimiento tan rápido y tan simple como se podría pensar. En cambio, se ha descubierto que los fenómenos motores y en concreto la marcha son fenómenos mucho más complejos de lo que inicialmente pensábamos. En paralelo a avances en otras disciplinas como la Biología Molecular donde han aparecido tecnologías ómicas¹³⁵, el AIM produce una gran cantidad de datos en procedimientos relativamente sencillos de realizar pero complicados de interpretar. En esta situación, el actual “cuello de botella” experimental no reside en la adquisición de datos sino en mejorar la metodología de análisis, facilitar la interpretación de los resultados y adaptar los diseños experimentales a las nuevas condiciones de análisis para conseguir un abordaje holístico al fenómeno biológico de la marcha caracterizado además por la no-linealidad y multidimensionalidad de los elementos que la conforman.

4.3. Aplicación del análisis de marcha en enfermedades humanas

Las aplicaciones potenciales del AIM en enfermedades humanas pueden clasificarse en dos grandes grupos: investigación de marcha y evaluación clínica. Entendemos como investigación de marcha a aquellos estudios de AIM que evalúan grupos con el objetivo de profundizar en la fisiopatología de las distintas enfermedades, clasificar patrones de marcha para facilitar la práctica clínica y personalizar tratamiento, proporcionar información que sea incorporable al análisis observacional de marcha y entender los mecanismos de acción de los distintos tratamientos aplicados a mejorar la marcha. En cambio, por evaluación clínica, nos referimos a utilizar toda esa información obtenida en la investigación de marcha para aplicarla en el caso particular de pacientes individuales con intenciones diagnósticas y terapéuticas^{79,120}.

Se ha utilizado AIM para investigar la marcha de múltiples patologías, no sólo en la PCI. Por ejemplo, se ha utilizado en enfermedad de Parkinson y parkinsonismos¹³⁶, en distrofias musculares (en particular, distrofinopatías)¹³⁷, en deterioro cognitivo y demencias^{138,139}, en artrosis¹⁴⁰, en artritis inflamatorias¹⁴¹, en pacientes con amputaciones de miembros inferiores¹⁴², en ataxias y vértigo^{143,144}, en lesiones medulares¹⁴⁵, en esclerosis múltiple¹⁴⁶, etc.

4.4. Aplicaciones del análisis instrumental de marcha en la práctica clínica.

El AIM puede tener varios usos potenciales en la práctica clínica: 1) facilitar el diagnóstico de enfermedades, 2) documentar objetivamente el funcionamiento de marcha de un paciente, 3) evaluar objetivamente de resultados de técnicas nuevas, 4) auditar resultados clínicos de técnicas y 5) personalizar las intervenciones terapéuticas.

Respecto a las posibilidades del AIM a la hora de facilitar el diagnóstico de enfermedades a través de patrones específicos de alteración de marcha, lo primero que debemos recordar es que la mayoría de enfermedades tienen un criterios clínicos sensibles y específicos que excluyen la evaluación instrumental de movimiento. Los principales abordajes diagnósticos se han dedicado a la detección de patrones específicos de marcha en situaciones donde la historia clínica y la

exploración física son insuficientes y las pruebas complementarias ofrecen resultados negativos. Una aplicación poco frecuente pero donde el AIM parece ser útil es la detección de marchas psicógenas¹⁴⁷. Una aplicación muy utilizada donde la información disponible es menos orientativa consiste en determinar si patrones infrecuentes de marcha pueden ser resultado de una patología o de un hábito adquirido. En concreto, el ejemplo más estudiado es la marcha de puntillas que puede constituir una variante autolimitada de marcha normal con problemas leve a medio plazo, pero también un signo de una enfermedad neurológica incipiente con un pronóstico diferente y un manejo clínico distinto¹⁴⁸. También son interesantes algunas aproximaciones que pretenden distinguir en función de la marcha distintas patologías con alteración del equilibrio; pero que aún no comparan los resultados del AIM con la anamnesis y la exploración clínica¹⁴⁹. Aunque los estudios hasta el momento tienen varios problemas metodológicos para afirmar que el AIM puede ser útil el diagnóstico etiológico, pueden existir datos obtenibles por AIM que puedan ayudar en el diagnóstico diferencial.

En cuanto a la utilidad para documentar el estado funcional de la marcha de un paciente, el AIM puede tener un valor orientativo en evaluaciones periciales en situaciones de conflicto legal⁷⁹. El AIM también se ha propuesto como medida objetiva en la evaluación de cambios motores en la investigación de nuevos tratamientos dada la subjetividad del análisis observacional de marcha. El papel del AIM en este campo es creciente y se ha utilizado en varias patologías como se ha señalado previamente. Además, el papel del AIM en la auditoría de resultados clínicos convencionales es potencialmente interesante. Se ha planteado la posibilidad de recurrir al AIM a la hora de decidir si un tratamiento útil para una enfermedad está funcionando en un enfermo concreto⁷⁹, determinar potenciales dianas terapéuticas que no habían sido detectadas por la práctica clínica habitual⁸¹, colaborar en la evaluación de resultados para mejorar el aprendizaje de nuevas técnicas⁷⁸ y estudiar los mecanismos de funcionamiento de técnicas conocidas para optimizar resultados.

Dado que la marcha es un output complejo que depende de la interacción de distintos niveles de control del sistema nervioso y de múltiples partes del aparato locomotor, los tratamientos orientados a mejorar la marcha habitualmente actúan

sobre varios niveles de cada sistema o producen un resultado difícil de predecir para un paciente en concreto^{150,151}. En estas situaciones, la toma de decisiones clínicas es habitualmente compleja y se cree que la tecnología procedente del AIM podrá servir como un dato adicional en la toma de decisiones. Esta área ha sido muy estudiada en PCI y se discute en el siguiente punto.

4.5. Aplicaciones del análisis instrumental de marcha en la parálisis cerebral infantil.

La PCI ha sido uno de las áreas principales de estudio con AIM. Cualquiera de las cinco aplicaciones clínicas potenciales comentadas anteriormente han sido intensa y extensamente exploradas en PCI.

En cuanto a la facilitación del diagnóstico, existen estudios que pretenden detectar patrones diferenciales de enfermedades que pueden ser diagnóstico diferencial de PCI^{152,153}. También se ha utilizado el AIM en PCI para establecer objetivamente la afectación de marcha de un sujeto en situaciones legales⁷⁹.

Respecto a la evaluación de nuevas técnicas de tratamiento en PCI, el AIM tiene un papel bastante importante en la literatura. Si analizamos todos los estudios publicados e indexados en Medline® a lo largo del año 2013 que evalúen los efectos de tratamiento en PCI en miembros inferiores, podemos observar que el análisis instrumentado se usa frecuentemente (figura 5).



Figura 5: Gráfica con la distribución de estudios que evalúan tratamientos en PCI publicados e indexados en Medline® durante el año 2013 y que evalúan acciones sobre miembros inferiores. Nótese la importancia del AIM y de otras instrumentaciones.

El uso en la auditoría clínica es frecuente y su uso está extendido en varios centros hospitalarios considerados de referencia a nivel mundial. Sin embargo, su uso sigue siendo variable en centros dedicados a cirugía ortopédica de PCI, probablemente por motivos económicos, diferencias en el conocimiento de la técnica y las controversias existentes respecto a su utilidad¹⁵⁴.

Tanto la evaluación de nuevo tratamiento como para la auditoría clínica, es necesario tener un marco de interpretación adecuado que permita seleccionar cuál de toda la cantidad de información desprendida del AIM es importante para los pacientes con PCI analizados. Diferentes aproximaciones se han llevado a cabo para intentar detectar la información importante para cada situación clínica o para resumir toda la información. La base de la mayoría de los abordajes ha consistido en comparar la marcha de sujetos sanos con las de pacientes con PCI considerando aquellos parámetros de marcha que difieren respecto a la normalidad como parámetros importantes para evaluar en la PCI. La metodología empleada en la comparación varía en grado de complejidad desde estadística clásica univariante a minería de datos moderna basada en inteligencia artificial^{155,156}. En base a estas comparaciones, se han generado índices que permiten medir el grado de distancia de una marcha concreta a la normalidad en función de parámetros cinemáticos, cinéticos o mixtos¹⁵⁷ y se han extraído variables que son estadísticamente relevantes para diferenciar grupos de niños sanos de pacientes con PCI a partir de conjuntos de datos clínicamente relevantes. Otros abordajes interesantes han consistido en generar clasificaciones de marcha dentro del grupo de pacientes con PCI que pretenden subsumir información de toda una estrategia motora en un único concepto. Por último, se han utilizado selecciones de variables basadas en el imperio de la costumbre o simplemente, en decisiones personales de los expertos que las utilizaban.

En cuanto a la personalización de tratamientos⁷⁸, el área que más interés ha despertado ha sido la cirugía multinivel. Diversos estudios se han dirigido a analizar el papel del AIM a la hora de decidir los gestos quirúrgicos a emplear. Algunos estudios simplemente han analizado si la introducción del AIM en la evaluación prequirúrgica ha producido cambios en los gestos y los resultados son muy variables oscilando desde el 23% al 90% de pacientes en los que se cambia el

plan quirúrgico¹⁵⁸⁻¹⁶¹. Dentro de este tipo de estudios, es particularmente interesante el trabajo de Molenaers et al. en 2006 donde compara la tasa de cirugías ortopédicas a lo largo de la infancia entre tres cohortes históricas (con los altos problemas de sesgo de este tipo de estudio) de su centro y observa que la cohorte que incorpora el AIM se somete a menos cirugías que la que se aborda desde el punto de vista ortopédico más tradicional, pero a más que la cohorte en la que se incorpora el AIM y el tratamiento con toxina botulínica¹⁶². Otro tipo de estudios es el que agrupa a aquellos que estudian el efecto que ha tenido el AIM sobre el resultado de las decisiones quirúrgicas. De entre ellos, se pueden destacar varios. Lofterød et al. observaron una relación entre el seguimiento de las recomendaciones en función del AIM prequirúrgico con mejoras cinemáticas a largo plazo en pacientes con PCI aunque su estudio presenta sesgos en el seguimiento importantes y los criterios de toma de decisión previos al análisis de marcha no se expresan y son, por lo tanto, difícilmente reproducible¹⁶¹. Wren et al. publicaron el único ensayo clínico hasta ahora para determinar el papel del AIM en la indicación de gestos quirúrgicos en PCI. Los autores aleatorizaron a pacientes con indicación quirúrgica multinivel en dos grupos: uno en el que se tomaron las decisiones quirúrgicas sin datos procedentes del AIM y otro en el que se tomaron las decisiones con datos procedentes del AIM. No se observaron diferencias entre los dos grupos aunque el análisis post-hoc demostró que el subgrupo de pacientes en los que se siguieron las recomendaciones del AIM de forma más estricta mostraron mayores mejoras en FAQ y en el índice de marcha GDI. Los autores concluyen que su estudio puede estar artefactado por el bajo seguimiento de las recomendaciones vertidas en función del AIM en comparación con otros estudios¹⁶³. Existe otro grupo de estudios que intentan producir indicaciones más objetivas de gestos quirúrgicos combinando datos clínicos con datos procedentes del AIM. En particular, son interesantes las contribuciones del grupo formado por Schwartz et al. produciendo algoritmos de inteligencia artificial que contribuyen a determinar qué pacientes pueden ser subsidiarios de desrotación femoral¹⁶⁴ o alargamiento intramuscular de psoas¹⁶⁵.

4.6. Retos para la traslación de la investigación en marcha a la investigación y la práctica clínica

A pesar de la enorme aplicabilidad del AIM, la generalización del AIM y su incorporación masiva a la práctica clínica precisa asumir la existencia de unos retos y unas limitaciones y una investigación intensa para resolverla.

Un primer reto es conseguir una sistematización y estandarización de la evaluación de las distintas patologías tanto a nivel clínico como al propio nivel del AIM.

El segundo reto es puramente tecnológico y pasa por abaratar los sistemas de marcha y por reducir el tiempo en la realización del análisis. Este reto probablemente sea respondido por equipos sin marcadores con precisión suficiente pero menor que los sistemas actuales, que son muy caros y donde el tiempo necesario para la realización del análisis puede ser mayor del disponible.

El tercer reto es determinar las indicaciones clínicas y los objetivos con los que se realiza un AIM. Actualmente carecemos de guías de práctica clínica que determinen a qué pacientes y para qué se debe realizar un AIM. La incorporación sistemática del AIM a la práctica clínica a todos los pacientes con PCI y otras enfermedades neurológicas con afectación motora no parece en absoluto plausible y los escasos recursos disponibles de AIM deben organizarse para maximizar los beneficios clínicos destinándose a los pacientes que mayor provecho pudieran sacar de la presente técnica.

El cuarto reto depende de la mejora en la interpretación de los datos producidos. Como otras tecnologías de análisis de datos biológicos, el AIM produce multitud de datos cuya interpretación es compleja. La interpretación de los resultados de AIM debe adaptarse al motivo de realización del AIM. Casi siempre se necesita una descripción de la marcha del sujeto y casi siempre se busca generar hipótesis que expliquen la alteración y la normalidad de determinados parámetros. En esta interpretación inicial, existen dos problemas que siguen sin recibir una respuesta totalmente satisfactoria. El primer problema es determinar cuáles son los parámetros relevantes para describir una alteración de marcha en PCI; o siendo aún más concreto, cuál es el conjunto mínimo de parámetros para hacer una

descripción adecuada. El siguiente problema reside en que la evaluación subjetiva y no sistemática de estas alteraciones para describir los mecanismos de alteración de la marcha es insuficiente, provoca una variabilidad sujeta a una subjetividad eliminable en el proceso y consume un tiempo que podría ser dedicado a mejorar la atención del paciente en otra área. El siguiente paso de la interpretación depende fundamentalmente de la indicación del AIM. Si el motivo para realizar el AIM son dudas diagnósticas, no disponemos de ninguna guía basada en evidencia para tomar una decisión. Si el motivo para realizar el AIM es una recomendar un tratamiento concreto, disponemos de alguna guía pero éstas están lejos de integrar todo el conocimiento, siguen sujetas a una subjetividad difícil de justificar, suponen una interpretación costosa en tiempo y a menudo, no integran la información clínica adecuadamente. Si el motivo para realizar el AIM es evaluar un tratamiento, deberíamos conocer los parámetros que son útiles para la monitorización de nuestro paciente tras ese tratamiento concreto para poder tomar una decisión adecuada y objetiva. Una parte importante de esta tesis se dedica a intentar avanzar en este reto.



Planteamiento de objetivos

En el capítulo de antecedentes, se han descrito la complejidad de la marcha como fenómeno motor, la importancia clínica y social de la parálisis cerebral infantil, la utilidad del análisis instrumental de marcha en la investigación de esta patología y de otras enfermedades y se han señalado limitaciones y retos para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la marcha y sobre todo, para trasladar el conocimiento acumulado a la atención y a la investigación clínica.

Generar avances tecnológicos y de conocimiento que permitan ser aplicables como mejoras en la interpretación de los resultados del AIM en PCI es la motivación general y fundamental del trabajo incluido en esta tesis. Esta motivación se ha desarrollado en varias aproximaciones que, aunque comparten su motivación fundamental, son metodológicamente distintas y se traducen en resultados que merecen descripción metodológica y discusión de resultados independientes.

En la figura 6, se explica gráficamente los 4 objetivos que se intentan abordar en esta tesis. El primero consiste en generar un paquete de funciones informáticas en software libre para extraer y controlar la calidad de los datos del AIM, representar los resultados individuales o de grupos y asistir a la interpretación de las alteraciones de marcha en un paciente concreto. El segundo objetivo busca describir la marcha mediante las herramientas desarrolladas en el objetivo anterior. Los objetivos tercero y cuarto, apoyándose en la mejora de extracción de datos y de análisis univariante, buscan incorporar metodologías de análisis de datos que permitan entender mejor el significado funcional de los parámetros cinemáticos. El tercer objetivo pretende buscar parámetros de marcha relacionados con la funcionalidad motora gruesa de los pacientes con PCI. El cuarto objetivo busca estudiar la relación de los parámetros cinemáticos de marcha con los objetivos espaciotemporales de los ciclos de marcha.

Tras explicar la metodología general del análisis de marcha, en los siguientes capítulos de la tesis, se presentarán cada uno de los 4 objetivos de forma independiente y luego, se recogerán las conclusiones principales de cada uno de ellos integrándolos en la motivación principal de mejorar la aplicabilidad clínica del análisis instrumental de marcha en PCI.

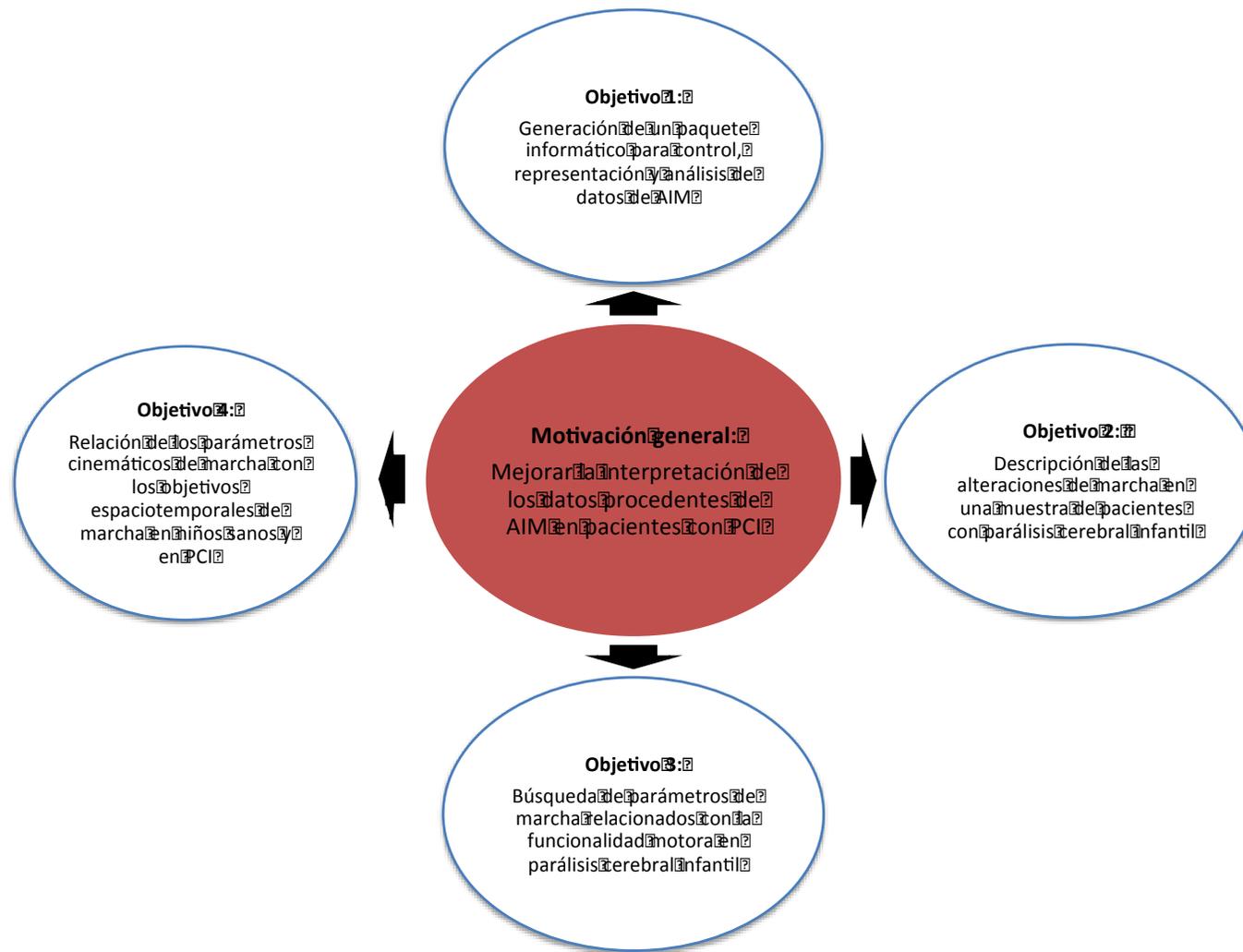


Figura 6. Motivación y objetivos de la presente tesis



Metodología general de análisis de marcha

Para realizar el análisis instrumental de la marcha, se utilizó un sistema optoelectrónico de captura de movimiento en tres dimensiones y de análisis de movimientos conocido como CODA, un acrónimo de “Cartesian Optoelectronic Dynamic Anthropometer”, disponible en el grupo MOVUAM y situado físicamente en la Escuela Universitaria de Fisioterapia ONCE-UAM.

El hardware de este sistema consiste en una serie de marcadores de posición que pueden colocarse en cualquier parte del cuerpo y que emiten hacia unos sensores colocados a ambos lados de un pasillo donde el sujeto va a realizar un ciclo de marcha. Dichos sensores transmiten en tiempo real la información hacia un ordenador donde un software proporciona una imagen simplificada del sujeto asociada a imágenes de vídeo obtenidas por una webcam; a su vez, el programa calcula el movimiento de los sensores en los 3 ejes cartesianos del espacio respecto al tiempo y estima los ángulo articulares.

1. “HARDWARE”

1.1. Unidades sensor

Se utilizaron 2 unidades sensor (figura 7) para captar la posición de los marcadores de manera eficaz durante la marcha. Las unidades sensor están diseñadas para dar una gran resolución espaciotemporal y consisten en 3 sensores colocados en un marco rígido. Los sensores del borde de la unidad miden el movimiento horizontal y el sensor del medio mide el movimiento vertical permitiendo a la unidad sensor estar pre-calibrada en las tres dimensiones sin necesidad de determinar un campo de exploración. A medida que el marcador LED se mueve, la unidad sensor lo localiza. En el caso de que no localizar la señal, el sistema la sustituye por una estimación basada en la trayectoria previa y siguiente al periodo de sombra. Se estima un error en la localización espacial del sensor muy bajo (0,05 mm) y un tiempo de latencia de sólo un milisegundo para las mediciones. La fuente de error ocurre en el caso de que la unidad sensor no localice el marcador LED por un periodo de “sombra” (se llama así al momento en el que el propio cuerpo del sujeto obstaculiza la detección del marcador por los sensores) en el que el sistema no pueda reconstruir su movimiento de manera correcta. Esto ocurre fundamentalmente en periodos de sombra demasiado largos.



Figura 7. Unidad sensor del sistema CODA.

1.2. Marcadores:

El sistema CODA utiliza emisiones de diodos de emisión de luz infrarroja que se localizan en posiciones claves del individuo para estudiar su movimiento. Técnicamente, estos marcadores (figura 8) se alimentan por un dispositivo controlador que contiene baterías recargables y que se colocan también en el individuo. El circuito que controla estos dispositivos activa hasta 56 marcadores en una secuencia organizada permitiendo así una gran resolución espacial y haciendo imposible que se cometa un error de identificación durante su trayectoria sin impedir por ello una buena resolución. Para el análisis de marcha, se utilizan además unas cintas que permiten colocar rápidamente los marcadores. La posición de los marcadores a lo largo del cuerpo no está plenamente consensuada. En la siguiente figura (figura 9) y la tabla 7 se ofrece la posición de los marcadores indicada por el fabricante para la realización de los estudios de marcha. Estas son las posiciones de los marcadores que se ha utilizado para la realización de la presente tesis.

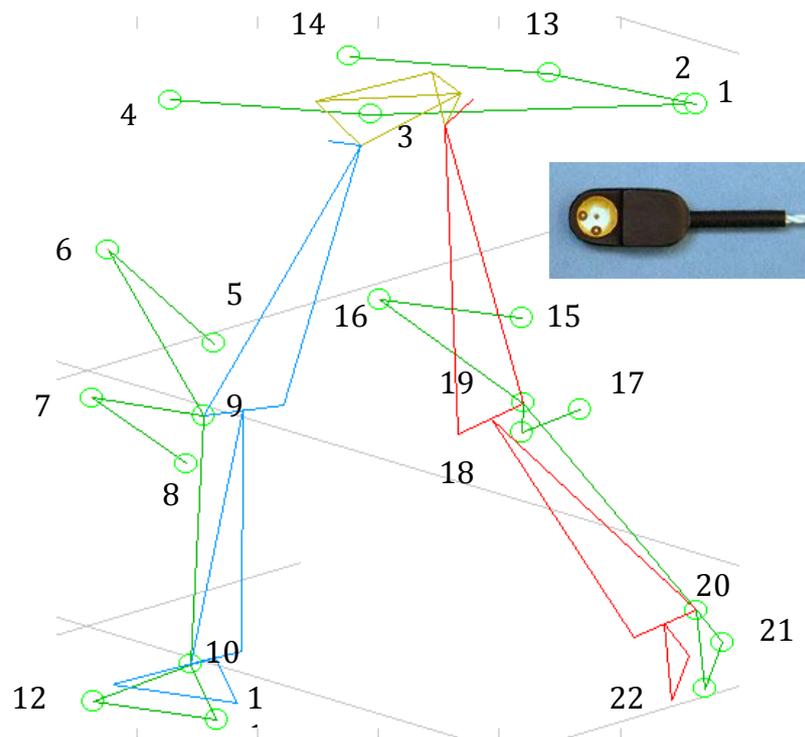


Figura 8. Marcador del sistema CODA y posición de los marcadores según las indicaciones del fabricante y usada para la adquisición de los ciclos de marcha.

Tabla 7: Localizaciones anatómicas donde se emplazan los emisores.

Número	Posición anatómica
1	Extensión sacra izquierda
2	Extensión sacra derecha
3	Espina iliaca postero-superior izquierda
4	Espina iliaca antero-superior izquierda
5	Femoral posterior izquierda
6	Femoral anterior izquierda
7	Tibial posterior izquierda
8	Tibial anterior izquierda
9	Rodilla izquierda
10	Tobillo izquierdo
11	Talón izquierdo
12	Pie izquierdo
13	Espina iliaca postero-superior derecha
14	Espina iliaca antero-superior derecha
15	Femoral posterior derecha
16	Femoral anterior derecha
17	Tibial posterior derecha
18	Tibial anterior derecha
19	Rodilla derecha
20	Tobillo derecha
21	Talón derecha
22	Pie derecha

1.3. Dispositivos controladores

Los dispositivos controladores (figura 9) no funcionan simplemente como un alimentador de los marcadores LED infrarrojos. Estos dispositivos son también receptores y moduladores de pulsos sincronizadores procedentes de las unidades sensor. Una vez recibida la señal, el circuito del controlador hace que los marcadores emitan su señal en el momento adecuado de la secuencia. Cada dispositivo controlador tiene un número en la conexión del marcador que representa la identidad del mismo.



Figura 9. Dispositivo controlador.

1.4. “Cubo”

El “cubo” (figura 10) facilita las comunicaciones de datos entre las unidades sensor y las proporciona energía. En el caso del análisis de marcha son necesarios dos cubos.



Figura 10. “Cubo”.

2. “SOFTWARE”

El software de este sistema permite acceder a todos los datos crudos pero también permite crear configuraciones definidas por el usuario para mostrar distintos datos y en diversas maneras como gráficos, figuras que reproducen a una persona o informes para imprimir. De esa manera, se pueden calcular nuevas variables como ángulos articulares o ángulos respecto al plano del suelo y velocidades y aceleraciones de los marcadores.

Sin embargo, la utilidad del software está limitada porque este no es aún lo suficientemente automático en la extracción de los datos y en la interpretación rápida y apropiada de los datos.

Para solucionar este problema para la presente tesis y para futuros estudios, se desarrolla el “software” propio descrito en el objetivo 1.

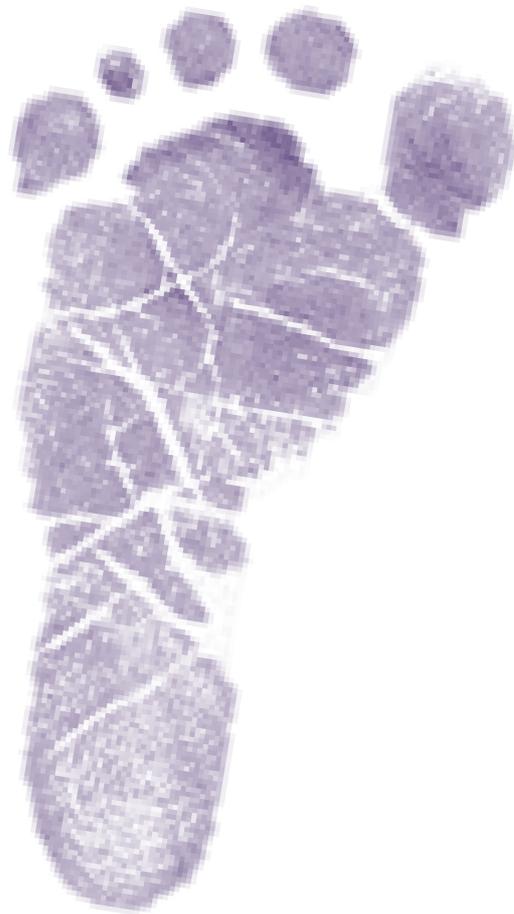
3. REALIZACIÓN DEL ANÁLISIS DE MARCHA: PROTOCOLO DE CAPUTRA DE DATOS.

Previo a realizar el análisis de marcha, se recogieron los siguientes datos de los sujetos: la edad, el sexo, la talla, el peso, el índice talla/peso, el IMC, la longitud de la extremidad inferior, la amplitud y profundidad pélvica, la distancia intercondilar y la distancia intermaleolar para representar la antropometría.

Tras colocar al sujeto los marcadores, se les permitió caminar para habituarse a la presencia de los marcadores. Se motivó al niño y se le intentó distraer de la presencia de los marcadores manteniendo el interés suficiente para permitir que obedeciera a nuestras órdenes manteniendo la marcha más natural posible. Se colocó al sujeto en el extremo del pasillo de marcha de 15 metros de longitud. Se pidió al niño que camine hacia el otro extremo. Mientras, el sistema recogía los parámetros de su marcha. El experimento se repitió un mínimo de 10 veces. De todas las adquisiciones de marcha realizadas, se seleccionaron 4-5 adquisiciones lo suficientemente buenas para representar la realidad de la marcha del sujeto. Se descartaron aquellos ciclos en los que un marcador tenía un tiempo de sombra lo suficientemente grande para alterar los resultados o la sombra ocurría en

momentos claves del ciclo como el apoyo o el despegue. Es importante señalar que no todos los laboratorios realizan así sus estudios y seleccionan un solo ciclo que ellos consideran “representativo de la marcha del sujeto” para realizar los cálculos. Nuestro grupo prefiere, debido a la importante variabilidad en la marcha, recoger la media de 5 ciclos.

Una vez que se han seleccionado las adquisiciones de mayor calidad técnica, se realizó el marcaje de los ciclos de ambos lados. Como se comentó en el capítulo de introducción, un ciclo de marcha se define por los fenómenos de marcha que ocurren entre dos apoyos de una misma extremidad. El sistema CODA requiere que los ciclos sean marcados para poder analizar posteriormente los datos. Para definir el ciclo de marcha y sus fases se realizó un análisis visual de las adquisiciones seleccionadas y se marcó para cada lado: 1) el momento de la realización del contacto inicial de la extremidad, 2) el despegue de la extremidad contralateral, 3) contacto inicial de la extremidad contralateral, 4) el despegue de la extremidad ipsilateral y 5) contacto final de la extremidad.



Objetivo 1:

Generación de un paquete informático para el control, representación y análisis de los datos de análisis instrumental de la marcha.

1. JUSTIFICACIÓN DEL OBJETIVO 1.

La técnica de análisis instrumental de marcha (AIM) produce una cantidad masiva de datos y se ha desarrollado en el tiempo junto a otras técnicas de análisis biológico que comparten esta característica. Las grandes cantidades de información que proveen estas técnicas suponen una serie de retos comunes¹⁶⁶. El primer reto es transformar la ingente cantidad de datos en información utilizable. Los aparatos de análisis de marcha y el “software” que llevan asociado producen mucha información pero no la suministran en un formato realmente útil para su aplicación clínica o su uso en investigación. El segundo reto radica en la necesidad de control de calidad de los datos en un contexto de gran cantidad de los mismos. En AIM, esto es particularmente importante porque la presencia de datos anómalos es frecuente y en ocasiones, son difícilmente detectables sin mecanismos que ayuden a ello. Un tercer reto reside en la transformación de los datos (generalmente magnitudes físicas) obtenidos en parámetros interpretables traducidos a la práctica clínica. En AIM, muchos de los parámetros que utilizamos en clínica y en investigación no se suministran directamente por el “software” de los fabricantes. También es un reto importante generar herramientas que unifiquen automáticamente la información acumulada en estudios previos con nuestras bases de datos para generar nuevos experimentos. Por último, la visualización de los resultados supone un punto clave en datos de alta magnitud y el diseño de estrategias automáticas y adecuadas es esencial para mejorar la interpretabilidad de estos resultados.

Existen retos adicionales, independientes de la magnitud de los datos, respecto al tipo y la utilidad de los datos que produce AIM. La interpretación correcta de los resultados depende del examen sistemático de datos multidimensionales, una tarea que puede ser complicada o insuficiente sin asistencia computacional, lo que lleva a la necesidad de utilizar técnicas de minería de datos complejas¹⁶⁷. Estas herramientas requieren un esfuerzo importante de pre-procesamiento de datos lo que impide la incorporación a la práctica clínica y enlentece su diseminación en investigación por las dificultades para integrarlos en los procedimientos normalmente utilizados.

En el presente objetivo, se busca generar un paquete informático que permita enfrentarse a estos retos. Inspiración en soluciones satisfactorias a problemas similares ¹⁶⁸ o SPM en neuroimagen¹⁶⁹, proponemos crear una herramienta que mejore el análisis y la comprensión de los datos procedentes del AIM.

2. MÉTODOS

Para la construcción de programas que faciliten la interpretación de los resultados del análisis de marcha se trabajó con R, que es un lenguaje y un entorno para programación, análisis y representación de datos originalmente pensado para su uso en estadística. R es un proyecto de software libre similar al lenguaje y entorno S, que fue originalmente desarrollado por los Laboratorios Bell por John Chambers y cuyo uso fue mucho más limitado. R ofrece muchas ventajas para el análisis de datos como la inclusión de múltiples técnicas estadísticas y gráficas que son extensibles mediante un enorme número de paquetes de ampliación gratuitos y que permiten prácticamente la realización de casi cualquier método estadístico conocido. R está disponible universalmente como software libre y funciona en la mayoría de sistemas operativos. El uso de R no se ha restringido a un paquete estadístico o de análisis de datos sino que en realidad es un auténtico lenguaje de programación avanzado que reúne propiedades como su alto nivel de desarrollo, su simplicidad y su efectividad al incluir funciones recursivas y condicionales, gran potencia en la representación de datos y un manejo excelente de bases de datos de gran tamaño. Además, R es un lenguaje muy relacionado con el avance bioinformático.

Se diseñaron varias funciones para el funcionamiento completo e integrado de un paquete de captura, análisis e interpretación para análisis de marcha. La intención última era generar funciones personalizables en cada paso del proceso que se coordinaron entre sí para cumplir distintas necesidades frecuentes en un laboratorio de análisis de marcha.

3. DESCRIPCIÓN DEL PAQUETE DISEÑADO Y EJEMPLOS DE RESULTADOS OBTENIDOS EN PACIENTES.

La arquitectura global del paquete de funciones (o “toolbox”, en otros lenguajes de programación) diseñado se representa en la figura 11. Existen diversos pasos,

mediados por distintas funciones que permiten avanzar desde la transformación de los datos crudos procedentes de nuestro sistema de marcha hasta la obtención de resultados interpretables de forma automática.

3.1. Función “total.extraction.without.reference”

Nuestro sistema de marcha calcula y nos ofrece los datos angulares de las articulaciones en el tiempo a lo largo del ciclo de marcha en un formato de texto llamado “.mdx” que es exportable a programas de análisis de datos (figura 12)

	Time	1V	1X	1Y	2V	2X	2Y	2Z	3V	3X	3Y	3Z	4V	4X	4Y	4Z	5V	5X	5Y	5Z	6V	6X	6Y	6Z	7V	7X	7Y		
656	1	0.00000	0			150.33	143.07	919.12	1267.01	158.68	878.96	1328.38	197.93	495.87	1477.95	184.50	535.68	1320.27	182.37	390.43	1450.63	263.65							
657	2	0.00675	0			153.64	145.34	919.00	1300.10	157.50	878.45	1328.76	197.85	495.03	1479.43	185.50	534.59	1321.38	182.21	389.66	1451.83	263.69							
658	3	0.01350	0			154.70	144.86	918.79	1271.29	158.63	878.15	1331.12	198.19	494.20	1480.93	186.43	533.37	1322.44	181.96	388.73	1452.84	263.13							
659	4	0.02025	0			159.43	146.88	918.55	1276.78	159.50	877.51	1333.69	198.68	492.46	1483.68	187.87	530.60	1324.78	181.79	387.21	1453.08	262.75							
660	5	0.02700	0			161.82	148.79	918.51	1278.13	160.80	877.35	1335.01	198.91	491.49	1485.23	188.55	529.08	1326.01	181.63	386.60	1454.41	262.86							
661	6	0.03375	0			163.95	149.28	918.21	1280.47	161.10	877.09	1336.34	199.28	490.56	1486.76	189.59	527.66	1327.52	181.95	386.25	1455.00	262.46							
662	7	0.04050	0			168.43	150.17	918.03	1285.05	162.06	876.81	1338.34	199.61	489.00	1490.08	191.73	525.29	1331.22	182.10	386.11	1455.05	262.75							
663	8	0.04725	0			170.84	151.00	918.08	1287.26	164.21	877.03	1340.98	199.84	488.52	1491.89	192.60	524.44	1333.24	183.11	386.55	1456.49	262.42							
664	9	0.05400	0			173.05	152.46	918.30	1289.87	164.14	876.98	1342.86	200.91	488.52	1493.80	193.69	524.63	1335.61	183.63	386.68	1457.23	261.55							
665	10	0.06075	0			177.45	153.30	918.59	1293.81	165.76	877.45	1347.21	201.86	488.80	1498.23	194.34	523.89	1340.44	184.27	386.50	1457.80	261.45							
666	11	0.06750	0			179.69	154.61	918.90	1296.00	165.78	877.41	1349.65	202.34	489.02	1500.68	193.80	524.13	1342.77	185.40	386.52	1458.51	261.70							
667	12	0.07425	0			181.89	154.61	919.03	1298.12	166.99	877.63	1353.17	202.82	489.45	1503.18	194.10	524.67	1345.08	185.89	386.19	1459.03	261.41							
668	13	0.08100	0			186.55	156.77	920.04	1302.79	167.82	877.72	1357.50	204.90	490.13	1508.38	193.84	525.29	1349.52	187.24	385.58	1462.77	260.82							
669	14	0.08775	0			188.77	157.65	920.45	1304.99	168.68	877.82	1360.12	205.31	490.16	1510.98	193.55	525.81	1351.57	187.93	385.31	1464.92	261.42							
670	15	0.09450	0			190.87	157.33	920.63	1307.20	169.61	877.93	1362.71	206.59	490.30	1513.53	193.89	525.22	1353.53	188.44	384.96	1468.98	261.10							
671	16	0.10125	0			195.38	159.37	921.41	1311.43	170.61	877.83	1367.47	208.26	489.87	1518.30	194.27	524.22	1357.12	190.69	384.68	1490.67	262.41							
672	17	0.10800	0			197.67	160.51	921.68	1313.52	172.07	877.94	1369.65	209.08	489.13	1520.88	194.44	523.45	1358.89	190.96	384.19	1492.19	263.15							
673	18	0.11475	0			199.86	161.56	921.96	1315.80	172.93	878.00	1371.82	209.75	489.18	1522.84	194.80	522.49	1360.56	191.67	383.98	1494.09	263.63							
674	19	0.12150	0			104.14	102.99	922.36	1320.03	174.96	878.11	1375.64	211.43	488.16	1526.76	196.23	520.67	1363.85	192.71	383.08	1497.84	263.99							

Figura 12. Archivo “.mdx” mostrado sin organizar en Microsoft® Excel.

Se diseñó una función “read.mdx” que consiguiera la transformación de los datos de un archivo de “.mdx” a matrices ordenadas que permitiesen cálculos operativos y que se integrasen con los datos espaciotemporales que el programa original de Codamotion entrega separados del resto de los datos. “read.mdx” funciona a través de expresiones generales y consigue generar una lista con matrices de datos procedentes de un ciclo de marcha. “read.mdx” no extrae nuevas variables ni realiza cálculos estadísticos pero sus resultados son analizables por una función asociada denominada “calculation”. “calculation” es una función que utiliza los archivos creados por “read.mdx” y extrae nuevos parámetros de marcha. “calculation” pretende ser una función que se pueda adaptar a la necesidad de extraer nuevos parámetros de marcha y produce un objeto que es una lista

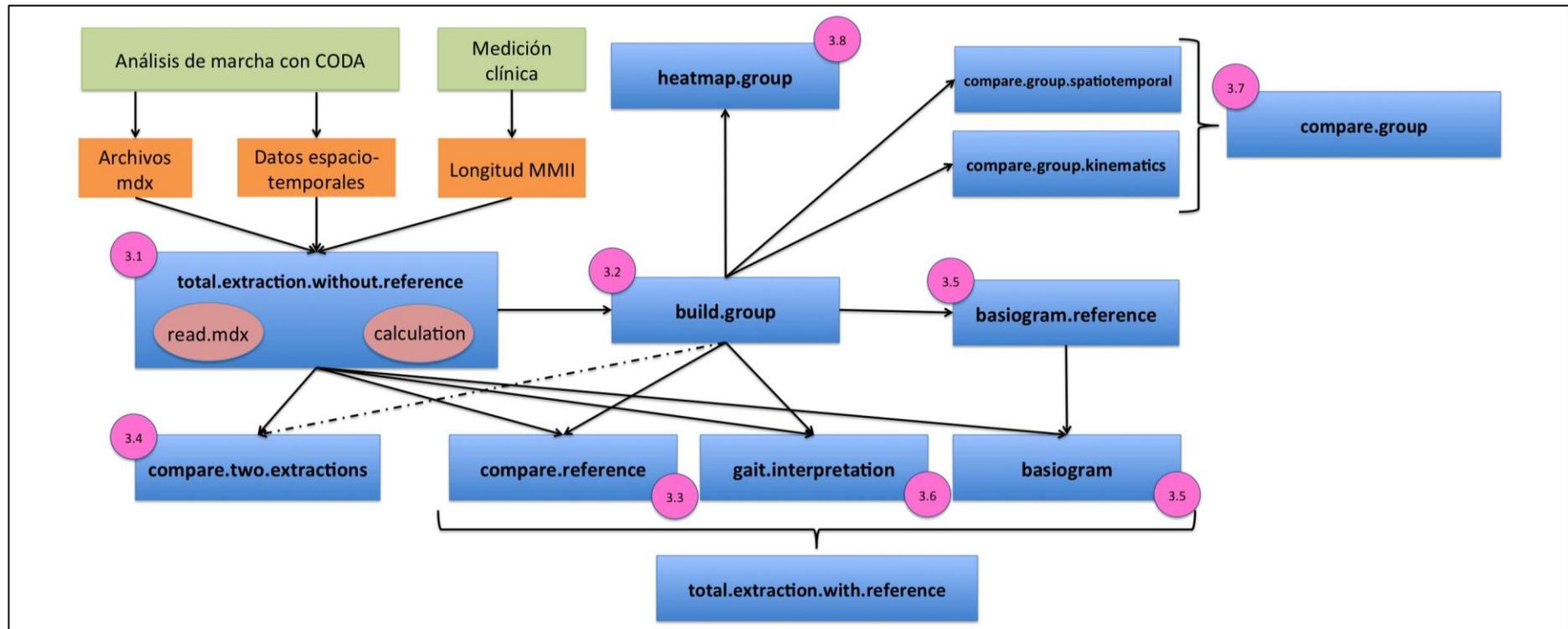


Figura 11. Arquitectura básica del paquete de funciones para mejorar la captura, el análisis y la interpretación de datos en análisis instrumental de marcha. En naranja, se representan los datos procedentes del sistema de marcha y de la exploración física, que constituyen el “input” inicial del sistema. En azul, se representan las distintas funciones con funcionalidad independiente. En rosa, se incluyen 2 funciones (“read.mdx” y “calculation”) que trabajan de manera coordinada dentro de la función “total.extraction.without.reference”. Las flechas implican el uso de objetos resultantes de una función como argumentos en otra función. Si la flecha es discontinua, implica que el uso de un objeto procedente de dicha función es opcional. Si varias funciones se engloban en una llave, la función que las engloba es una función resumen de todas ellas. En un círculo rosa, se muestran las secciones de este objetivo donde se describen las distintas funciones que configuran el paquete presentado.

formada por parámetros cinemáticos, cinéticos, de distancia y datos del ciclo de marcha separados en función de la fase del mismo. En su formato inicial, mediante “read.mdx” y “calculation” se pueden extraer los parámetros de marcha recogidos en la tabla 8.

Para ser funcionales, “read.mdx” y “calculation” se organizan dentro de “total.extraction.without.reference”. Esta última función permite calcular parámetros de marcha y obtener gráficos cinéticos y cinemáticos de hasta 5 ciclos de marcha izquierdos y derechos de un mismo individuo ya sea por articulación (figura 13) o en forma de resumen de varias articulaciones (figuras 14-17). En total, la función calcula 126 gráficas con la intención de disponer de un abanico amplio que pueda responder a las necesidades que puedan plantearse en el análisis de marcha de cada sujeto. Calcula la media y el coeficiente de variabilidad de los datos. Además, incluye una versión preliminar de control (interno para cada individuo) de calidad de los datos que puede desarrollarse y personalizarse en función de las necesidades del laboratorio.

Tabla 8. Parámetros de marcha que se pueden calcular mediante “read.mdx” y “calculation”. En la columna de la izquierda, se muestra la clasificación de los parámetros y entre paréntesis el número de parámetros que se recoge en cada tipo. En la columna de la derecha, se enumeran los parámetros que se calculan mediante el software diseñado.

Tipo de parámetro (número de parámetros en cada tipo)	Parámetros calculados
Parámetros espaciotemporales (19)	<ul style="list-style-type: none"> -Velocidad de marcha -Velocidad de marcha normalizada -Longitud del paso -Tiempo del paso -Pasos por minuto -Longitud de la pisada -Tiempo de la pisada -Cadencia (en pisadas por minuto y segundo) -Tiempo de apoyo -Porcentaje del ciclo en el apoyo -Tiempo de fase oscilante -Porcentaje del ciclo en fase oscilante -Tiempo de primer doble apoyo -Porcentaje del ciclo en primer doble apoyo -Tiempo de apoyo monopodal -Porcentaje del ciclo en apoyo monopodal -Tiempo de segundo doble apoyo -Porcentaje del ciclo en segundo doble apoyo

Continúa en la página siguiente...

... Continúa desde la página previa

Tipo de parámetro (número de parámetros en cada tipo)		Parámetros calculados
Parámetros cinemáticos (58) ...	Posición pélvica (10)	<ul style="list-style-type: none"> -Inclinación pélvica media -Rango de inclinación pélvica -Inclinación pélvica mínima -Inclinación pélvica máxima -Rotación pélvica en el momento inicial -Rotación pélvica media -Rango de rotación pélvica en el segundo doble apoyo -Rango de rotación pélvica al final de fase oscilante -Oblicuidad pélvica media en el apoyo -Oblicuidad pélvica media en la fase oscilante
	Posición de la cadera (12)	<ul style="list-style-type: none"> -Flexión de la cadera en el apoyo inicial -Flexión mínima de la cadera -Flexión media de la cadera en el apoyo -Flexión media de la cadera en el segundo doble apoyo -Flexión máxima de la cadera en la fase oscilante -Tiempo hasta la flexión máxima de la cadera en la fase oscilante -Rango de flexión de la cadera -Abducción media de la cadera en el primer doble apoyo y en el apoyo unipodal -Abducción máxima de cadera en la fase oscilante -Tiempo hasta la abducción máxima de la cadera en la fase oscilante -Rotación media de la cadera en el apoyo -Rotación media de la cadera en la fase oscilante
	Posición de la rodilla (18)	<ul style="list-style-type: none"> -Flexión de la rodilla en el apoyo inicial -Flexión mínima de la rodilla en el apoyo -Tiempo hasta el mínimo de flexión de la rodilla en el apoyo -Máxima flexión de rodilla en el primer doble apoyo -Tiempo hasta el máximo de flexión de rodilla en el primer doble apoyo -Flexión de la rodilla en el despegue contralateral -Máxima flexión de rodilla en el apoyo monopodal -Tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla en el apoyo monopodal -Mínima flexión de rodilla en el apoyo monopodal -Tiempo hasta la flexión mínima de la rodilla en el apoyo monopodal -Mínima flexión de la rodilla en el segundo doble apoyo -Tiempo hasta la flexión mínima de la rodilla en el segundo doble apoyo -Flexión máxima de la rodilla -Tiempo hasta la máxima flexión de la rodilla -Flexión máxima de la rodilla en la fase oscilante -Rango de flexión de la rodilla en el segundo doble apoyo y la fase oscilante -Tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla desde el mínimo de flexión de rodilla del segundo doble apoyo -Rango de flexión de la rodilla

Continúa en la página siguiente...

... Continúa desde la página previa

Tipo de parámetro (número de parámetros en cada tipo)		Parámetros calculados
... Parámetros cinemáticos (58)	Posición del tobillo (18)	<ul style="list-style-type: none"> -Dorsiflexión en el apoyo inicial -Máxima dorsiflexión en el apoyo -Tiempo hasta la máxima dorsiflexión en el apoyo -Mínima dorsiflexión en el apoyo -Tiempo hasta mínima dorsiflexión en el apoyo -Rango de dorsiflexión del tobillo en el apoyo -Dorsiflexión media del tobillo en el primer doble apoyo -Dorsiflexión media del tobillo en el apoyo monopodal -Dorsiflexión del tobillo en el segundo doble apoyo -Dorsiflexión del tobillo en el despegue -Máxima dorsiflexión en la fase oscilante -Tiempo hasta la máxima dorsiflexión en la fase oscilante -Mínima dorsiflexión en la fase oscilante -Tiempo hasta la mínima dorsiflexión en la fase oscilante -Rango de dorsiflexión en la fase oscilante -Dorsiflexión del tobillo en la flexión máxima de la cadera -Dorsiflexión del tobillo en la flexión máxima de la rodilla -Progresión media del pie en el apoyo
Parámetros cinéticos (49)...	Parámetros relacionados con la fuerza de reacción (15)	<ul style="list-style-type: none"> -Pico vertical de la fase de carga (vGRF1) -Pico vertical de la máxima aceptación de peso (vGRF2) -Valle vertical del apoyo único (vGRF3) -Pico vertical del impulso para el despegue (vGRF4) - vGRF1 normalizado por peso - vGRF2 normalizado por peso - vGRF3 normalizado por peso - vGRF4 normalizado por peso -Pico del componente mediolateral (mlGRF) -mlGRF normalizado por peso -Tiempos hasta vGRF1, vGRF2, vGRF3, vGRF4 y mlGRF
	Momentos de fuerza articular (16)	<ul style="list-style-type: none"> -Máximo momento extensor de la cadera en la fase de carga (H1.M) -Máximo momento flexor de la cadera durante el avance en la fase de apoyo (H2.M) -Máximo momento abductor de la cadera en el apoyo (abd.H1.M) -Máximo momento flexor de la rodilla en la fase de carga (K1.M) -Máximo momento extensor de la rodilla en la absorción de la carga (K2.M) -Máximo momento flexor de la rodilla durante el avance de la carga en la fase de apoyo (K3.M) -Máximo momento dorsiflexor en la fase de apoyo (A1.M) -Máximo momento de flexión plantar durante el avance de la carga y el impulso previo a la fase oscilante (A2.M) -Tiempos hasta cada momento

Continúa en la página siguiente...

... Continúa desde la página previa

Tipo de parámetro (número de parámetros en cada tipo)		Parámetros calculados
... Parámetros cinéticos (49)	Potencias articulares (18)	<ul style="list-style-type: none"> -Máxima actividad concéntrica de los extensores de la cadera en la absorción del impacto (H1.P) -Máxima actividad excéntrica de las flexores de la cadera durante el apoyo medio (H2.P) -Máxima actividad concéntrica de los extensores de la cadera en la fase oscilante (H3.P) -Máxima actividad excéntrica de los extensores de la rodilla en la aceptación de la carga (K1.P) -Máxima actividad concéntrica de los extensores de la rodilla en el apoyo medio (K2.P) -Máxima actividad excéntrica de los extensores de la rodilla al final del apoyo (K3.P) -Máxima actividad excéntrica de los flexores de la cadera para frenar el avance de la pierna al final de la fase oscilante (K4.P) -Máxima actividad excéntrica de los dorsiflexores en el apoyo(A1.P) -Máxima actividad concéntrica de los flexores plantares en el apoyo final (A2.P) -Tiempo hasta cada actividad
Parámetros de distancia (4)		<ul style="list-style-type: none"> -Máxima distancia del pulgar al suelo -Máxima distancia del pulgar al suelo normalizada por longitud de pierna -Integral de la distancia del pulgar al suelo durante el ciclo de marcha -Integral de la distancia del pulgar al suelo durante el ciclo de marcha normalizada por longitud de pierna

El objeto generado por “total.extraction.without.reference” es el formato base para el desarrollo de nuevas funciones que permiten integrar datos de distintos individuos y que en gran medida, sirve para que los avances en análisis y en interpretación de los datos sean automatizables y fácilmente transferibles. El objeto generado por “total.extraction.without.reference” es una lista formada por los siguientes 55 elementos: 10 listas (5 izquierdas y 5 derechas) que guardan la información de los resultados obtenidos de aplicar “read.mdx” a cada ciclo, 2 matrices que contienen los resultados espaciotemporales (medios y de cada ciclo) izquierdos y derechos, 2 matrices que contienen los resultados cinemáticos (medios y de cada ciclo) izquierdos y derechos, 6 matrices que contienen los resultados cinéticos (medios y de cada ciclo) en forma de fuerza de reacción contra el suelo, momentos y potencias articulares izquierdos y derechos, 2 matrices que recogen datos de variables tipo distancia, 8 listas que contiene datos de los cambios articulares divididos en intervalos del ciclo (primer doble apoyo, apoyo único, segundo doble apoyo y fase oscilante), 12 “arrays” que juntan los datos de

los 5 ciclos de cada pierna referentes a la posición, velocidad y aceleración articular y los datos cinéticos, 6 matrices que preparan los datos para experimentos avanzados, 6 matrices que recogen la media de posición, velocidad y aceleración articular izquierdas y derechas y 1 vector que contiene la fecha de creación del archivo.

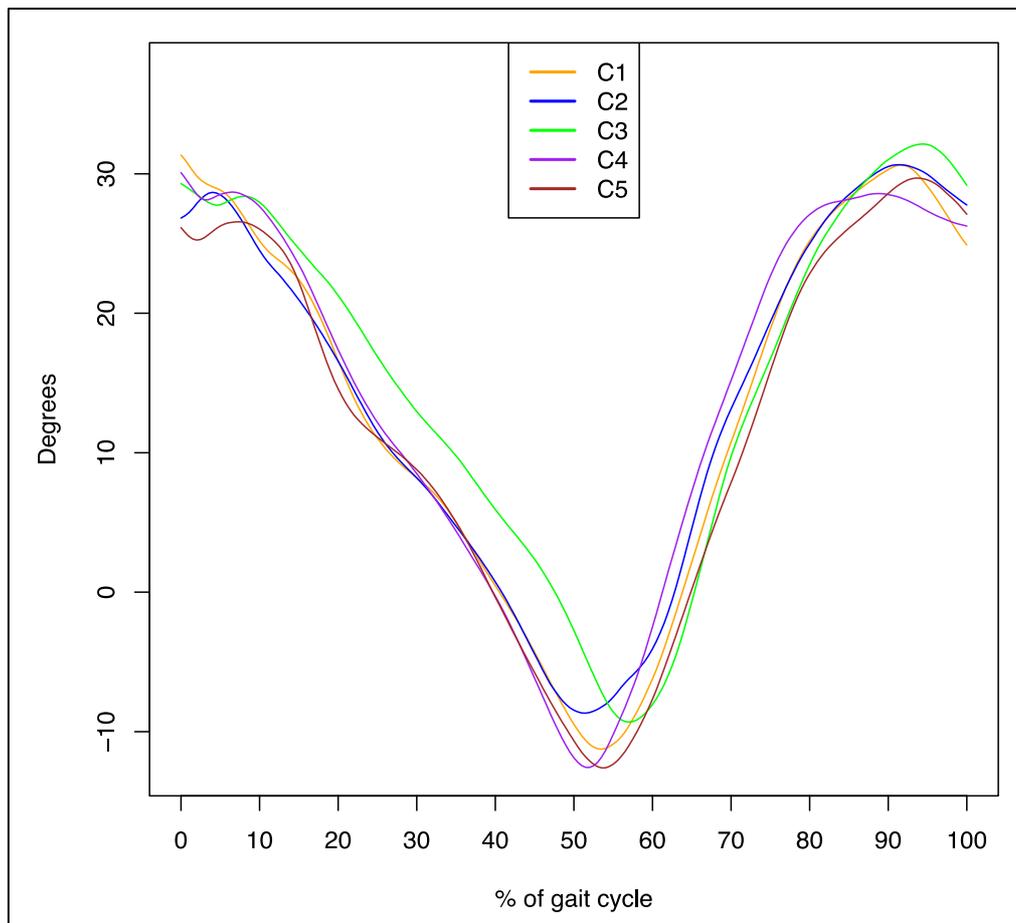


Figura 13. Ejemplo de gráfica obtenida con “total.extraction.without.reference” que representa la curva angular de flexión de la cadera izquierda a lo largo del ciclo de un niño sano. El ciclo de marcha se representa de 0 a 100%. Se representan cinco ciclos en colores de acuerdo a su orden de adquisición. La primera adquisición retenida en amarillo; la segunda, en azul; la tercera, en verde; la cuarta, en morado y la última y quinta, en marrón. Gráficas como esta se procesan para cada movimiento articular.

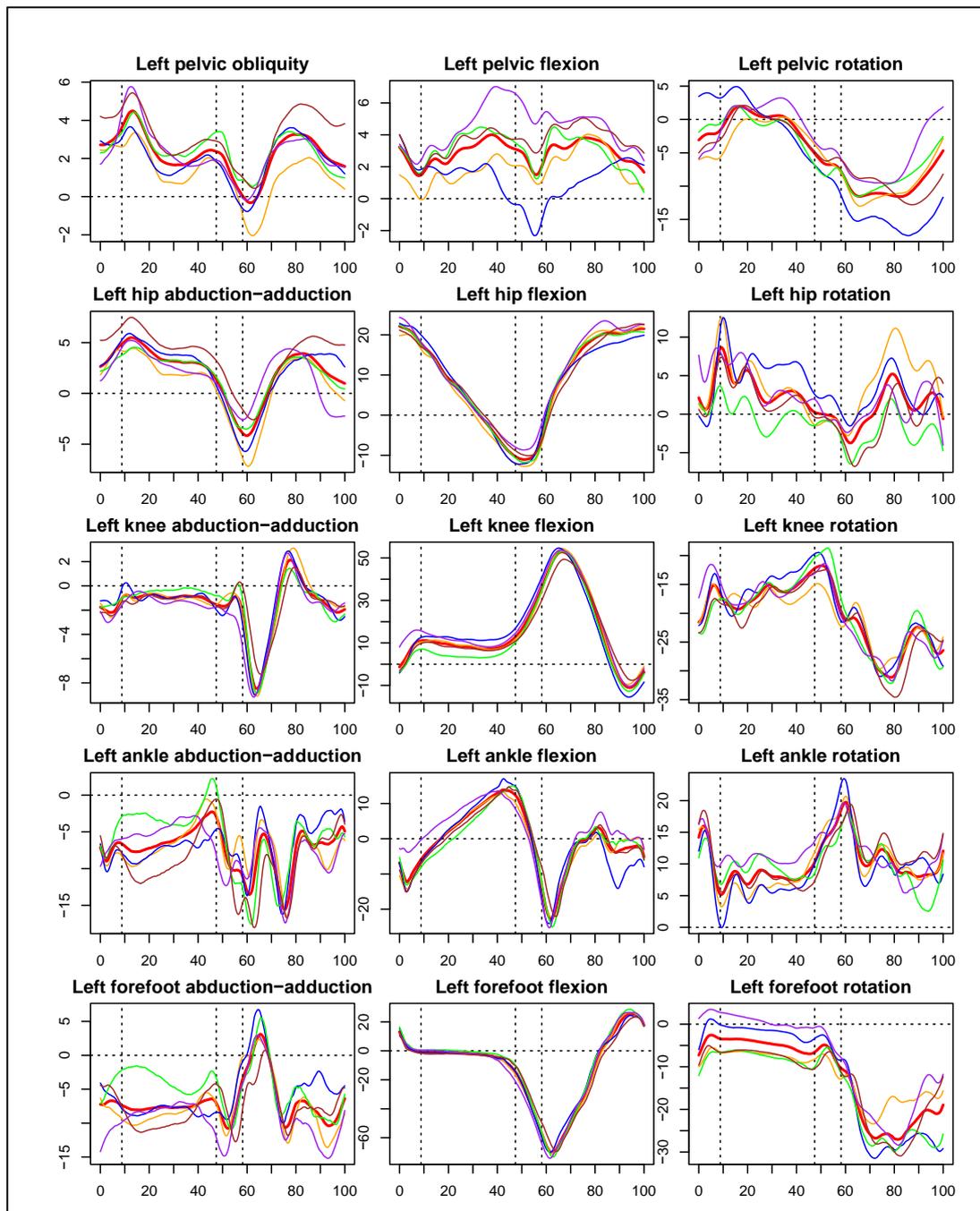


Figura 14. Ejemplo de gráficas cinemáticas obtenidas con “total.extraction.without.reference” que representan las posiciones articulares a lo largo del ciclo de un niño sano. Se representan cinco grupos articulares (de arriba hacia abajo): pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié en tres planos articulares: transversal, sagital y rotacional. Cada gráfico muestra el ciclo de marcha representado del 0 al 100%. En líneas discontinuas de izquierda a derecha, se representan los momentos de despegue del pie contralateral, el contacto inicial del pie contralateral y el despegue ipsilateral. Se representan 5 ciclos del mismo sujeto en función del orden de adquisición. La primera adquisición retenida en amarillo; la segunda, en azul; la tercera, en verde; la cuarta, en morado y la última y quinta, en marrón. En una línea roja de mayor grosor, se representa la media de los ciclo ciclos.

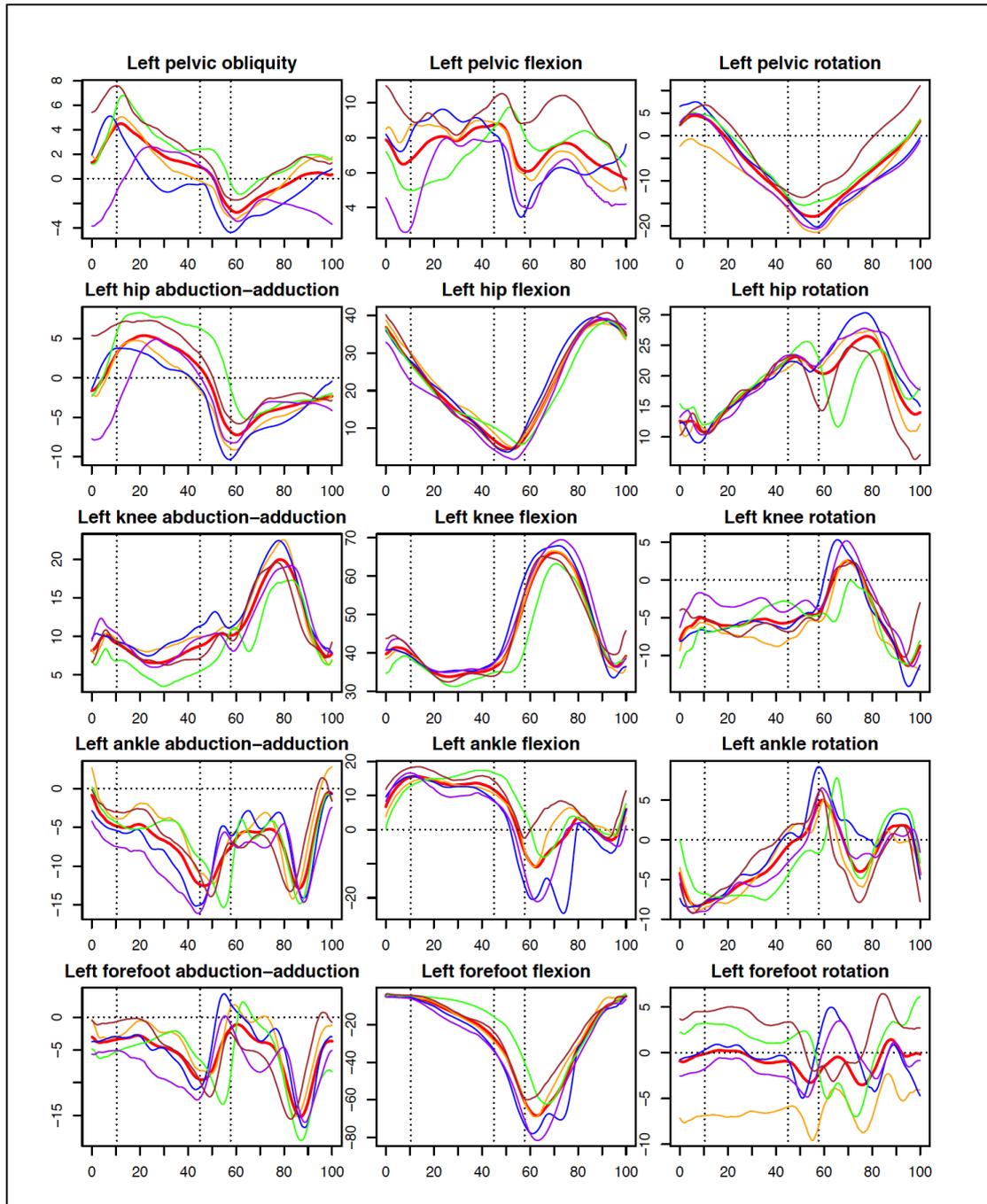


Figura 15. Ejemplo de gráficas cinemáticas obtenidas con “total.extraction.without.reference” que representan las posiciones articulares a lo largo del ciclo de un niño con parálisis cerebral infantil. Se representan cinco grupos articulares (de arriba hacia abajo): pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié en tres planos articulares: transverso, sagital y rotacional. Cada gráfico muestra el ciclo de marcha representado del 0 al 100%. En líneas discontinuas de izquierda a derecha, se representan los momentos de despegue del pie contralateral, el contacto inicial del pie contralateral y el despegue ipsilateral. Se representan 5 ciclos del mismo sujeto en función del orden de adquisición. La primera adquisición retenida en amarillo; la segunda, en azul; la tercera, en verde; la cuarta, en morado y la última y quinta, en marrón. En una línea roja de mayor grosor, se representa la media de los ciclo ciclos.

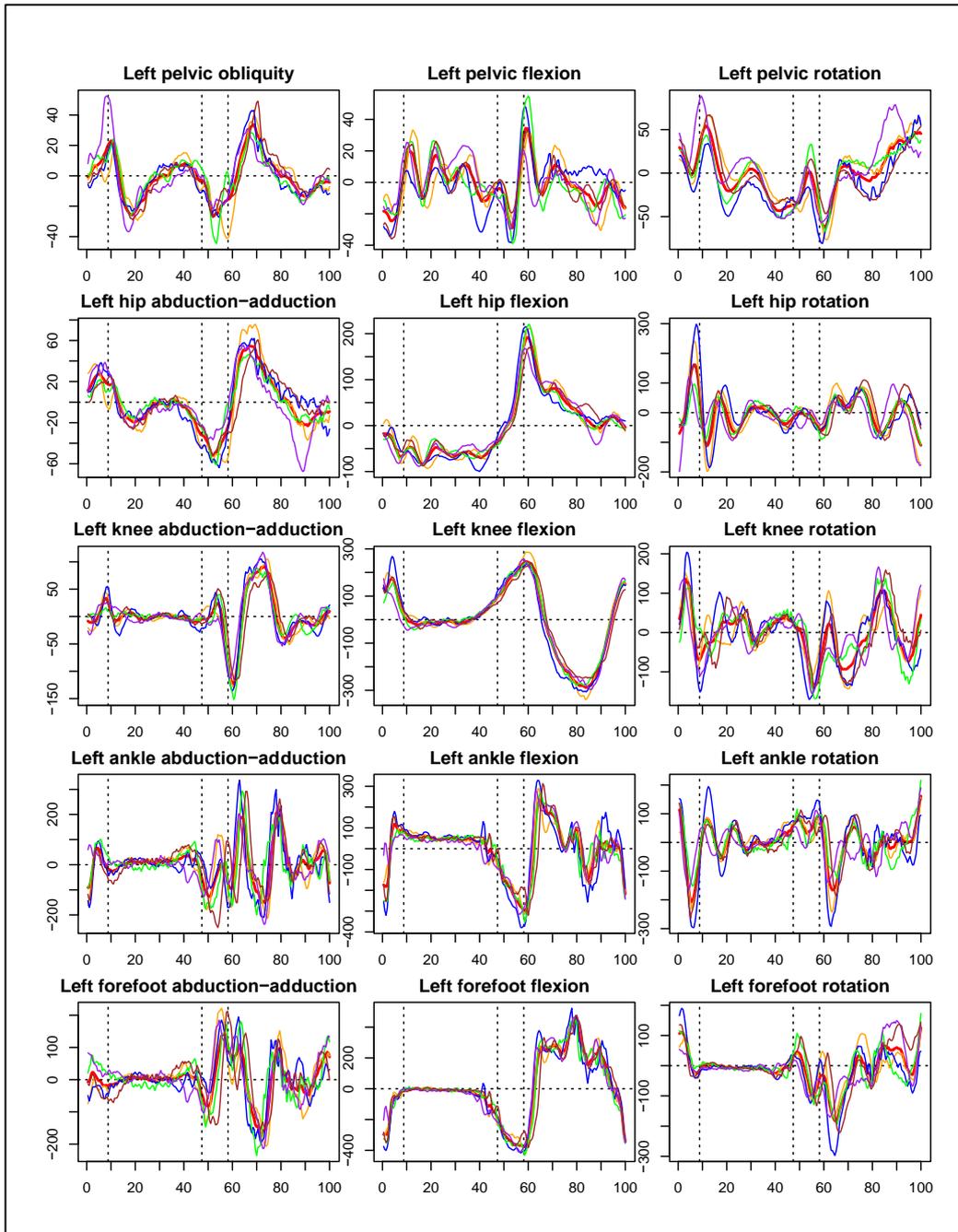


Figura 16. Ejemplo de gráficas cinemáticas obtenidas con “total.extraction.without.reference” que representan la velocidad de rotación articular a lo largo del ciclo del mismo niño sano de la figura 14. Se representan cinco articulaciones (de arriba hacia abajo): pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié en tres planos articulares: transverso, sagital y rotacional. Cada gráfico muestra el ciclo de marcha representado del 0 al 100%. En líneas discontinuas de izquierda a derecha, se representan los momentos de despegue del pie contralateral, el contacto inicial del pie contralateral y el despegue ipsilateral. Se representan 5 ciclos del mismo sujeto en función del orden de adquisición. La primera adquisición retenida en amarillo; la segunda, en azul; la tercera, en verde; la cuarta, en morado y la última y quinta, en marrón. En una línea roja de mayor grosor, se representa la media de los ciclo ciclos.

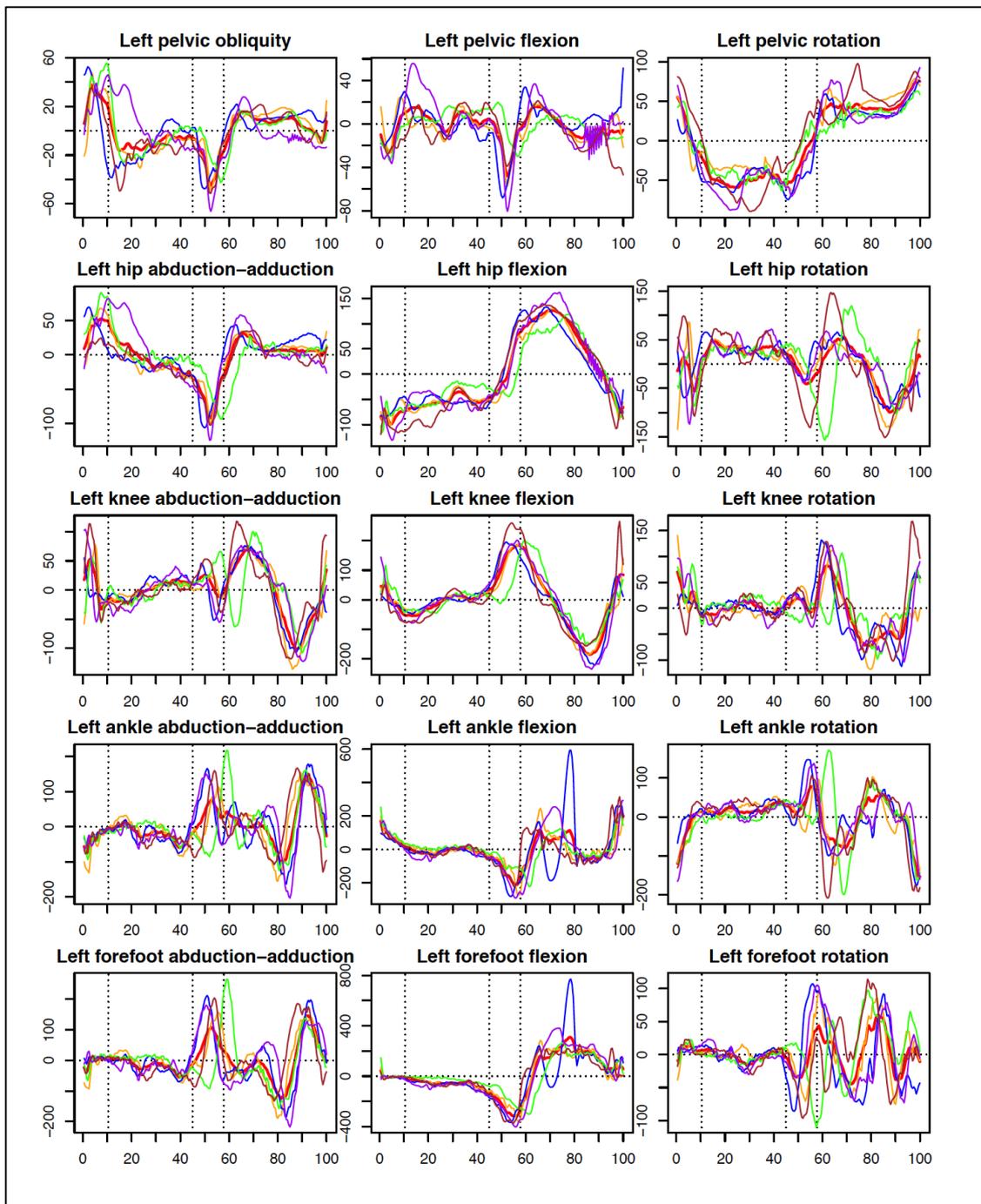


Figura 17. Ejemplo de gráficas cinemáticas obtenidas con “total.extraction.without.reference” que representan la velocidad de rotación articular a lo largo del ciclo del mismo niño con parálisis cerebral infantil de la figura 15. Se representan cinco articulaciones (de arriba hacia abajo): pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié en tres planos articulares: transversal, sagital y rotacional. Cada gráfico muestra el ciclo de marcha representado del 0 al 100%. En líneas discontinuas de izquierda a derecha, se representan los momentos de despegue del pie contralateral, el contacto inicial del pie contralateral y el despegue ipsilateral. Se representan 5 ciclos del mismo sujeto en función del orden de adquisición. La primera adquisición retenida en amarillo; la segunda, en azul; la tercera, en verde; la cuarta, en morado y la última y quinta, en marrón. En una línea roja de mayor grosor, se representa la media de los ciclo ciclos.

3.2. Función “build.group”

La función “build.group” permite reunir de manera ordenada todos los resultados en el formato resultante de “total.extraction.without.reference” de todo un grupo de sujetos y además, realiza los cálculos iniciales (media y desviación típica) para cada parámetro de marcha. Representa la distribución de los valores medios y del coeficiente de variabilidad de los parámetros de marcha de cada sujeto y la de los valores de todos los ciclo del grupo de referencia mediante histogramas. En la figura 18, se muestra un ejemplo de los gráficos que se obtienen para cada parámetro de marcha.

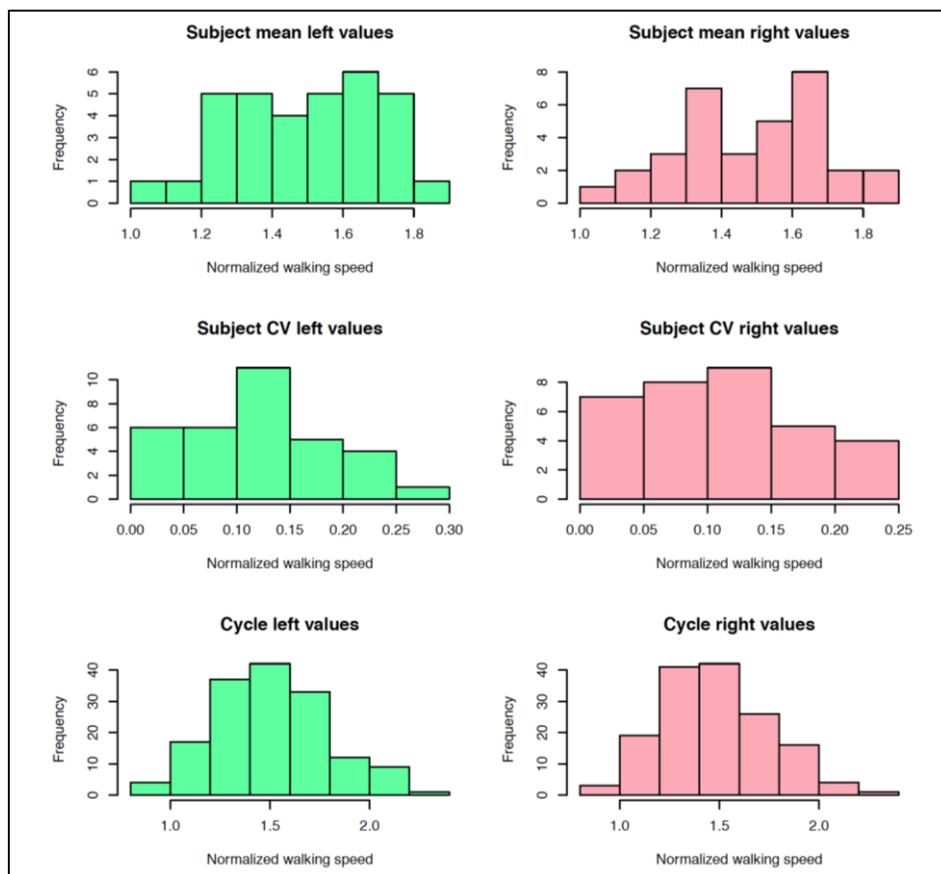


Figura 18. Resumen gráfico de la velocidad normalizada de marcha en una muestra de referencia infantil obtenido mediante “build.group”. Se muestran 2 columnas: a la izquierda y en verde, los valores de ciclos izquierdas y a la derecha y en rosa, los valores de los ciclos derechos. La fila superior incluye los histogramas para los valores medios para cada sujeto del parámetro de marcha. La fila intermedia contiene los histogramas para los coeficientes de variabilidad para cada sujeto del parámetro de marcha. La fila inferior se dedica a los histogramas de los valores del parámetro en cada ciclo de cada sujeto.

Además, esta función realiza un control de calidad de los datos de cada ciclo de cada sujeto. Este control de calidad se basa en el cálculo de distancia tipo “DTW” entre las señales de posición articular a lo largo del ciclo de cada ciclo, su agrupamiento mediante conglomerados jerárquicos y su representación gráfica mediante dendrogramas que permiten la detección de “outliers” (o valor atípico, que se define como una observación que dista del resto de los datos).

La distancia “DTW” (“Dynamic Time Warping” o alineamiento temporal dinámico) es una herramienta que permite cuantificar el grado de similitud entre 2 series temporales a través de una distancia¹⁷⁰. Para calcular esta distancia hay que considerar que los cambios cinemáticos a lo largo del ciclo representan una serie temporal. El análisis de series temporales ha sido utilizado previamente en el análisis instrumental de marcha¹⁷¹. La ventaja de esta técnica es que evita la problemática inherente a la variabilidad interna en la duración de las distintas fases del ciclo que provoca un desfase entre las dos señales (figura 19). Para estudiar la presencia de patrones de flexoextensión a lo largo del ciclo de marcha, a cada ciclo de cada individuo se definió una serie temporal S_n siendo n el número total de ciclos. S_i es una serie temporal univariante del ciclo i correspondiente a la posición de una articulación en un eje de movimiento (sagital, transversal o rotacional) a lo largo del ciclo que se representa en una serie de 201 épocas. Se calcularon las distancias euclídeas DTW (d_{ij}) entre las series temporales S_i y S_j tales que $i \neq j$. La distancia euclídea DTW se utilizó para clasificar los ciclos mediante análisis de conglomerados jerárquicos utilizando la media como criterio de agrupación. El análisis de conglomerados jerárquicos o de clústeres evalúa la similitud entre individuos o entre variables y los ordena en grupos en función del grado de similitud de sus elementos. El análisis de conglomerados se basa en calcular una medida de distancia entre los elementos y en definir un criterio de agrupamiento. Los resultados de este análisis se expresan gráficamente mediante dendrogramas^{172,173}. Para realizar el cálculo de las distancias “DTW”, se utilizó el paquete de R “dtw”¹⁷⁴.

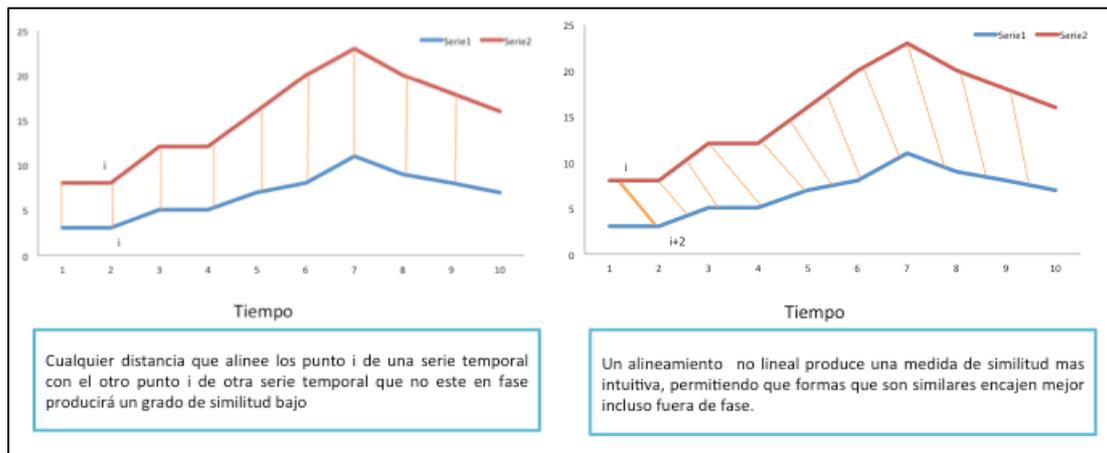


Figura 19. Explicación del funcionamiento del alineamiento temporal dinámico. Mediante un alineamiento no lineal, produce una medida de distancia que evita el desfase entre señales.

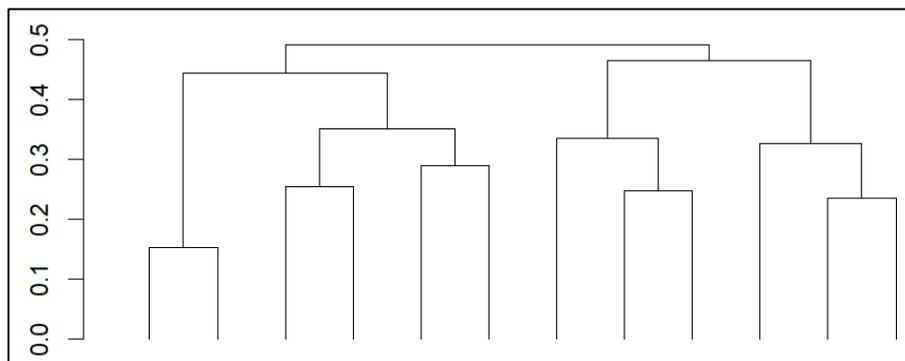


Figura 20. Ejemplo de dendrograma. Este tipo de gráfica imita a una estructura arbórea en donde hay un tronco que va dividiendo en ramas. En el eje vertical se representa la distancia entre las variables. Cada línea vertical que llega a la base es una variable a estudio, cuanto más alto se sitúa la línea horizontal que une dos líneas verticales menor asociación existe entre esas variables.

Un ejemplo de resultado final del análisis para una articulación se muestra en la figura 21. El programa provee con un dendrograma que debe interpretarse, pero no automatiza la retirada de ciclos porque se puede considerar que la presencia de un “outlier” que no es necesariamente un error técnico sino que puede representar una estrategia articular simplemente rara. Por ello, se necesita la inspección visual de las gráficas del ciclo y en ocasiones, la revisión completa de los datos en el software de análisis de marcha antes de retirar los datos. En este proceso es necesaria la intervención humana en este momento aunque la acumulación de información permitirán automatizar en el futuro esta función. En la figura 21, se

muestra un dendrograma que analiza la rotación de la rodilla en un grupo de PCI previo al control de calidad. El control de calidad permitió la detección de unos ciclos que diferían del resto de ciclos del grupo (mostraban una distancia muy importante de la media del resto de los ciclos). Se procedió a la verificación visual de estos ciclos y se objetivó que correspondían a un patrón característico de error en la captura de datos. En la figura 22, se puede observar el dendrograma correspondiente al grupo de PCI una vez retirado estos ciclos con problemas de captura.

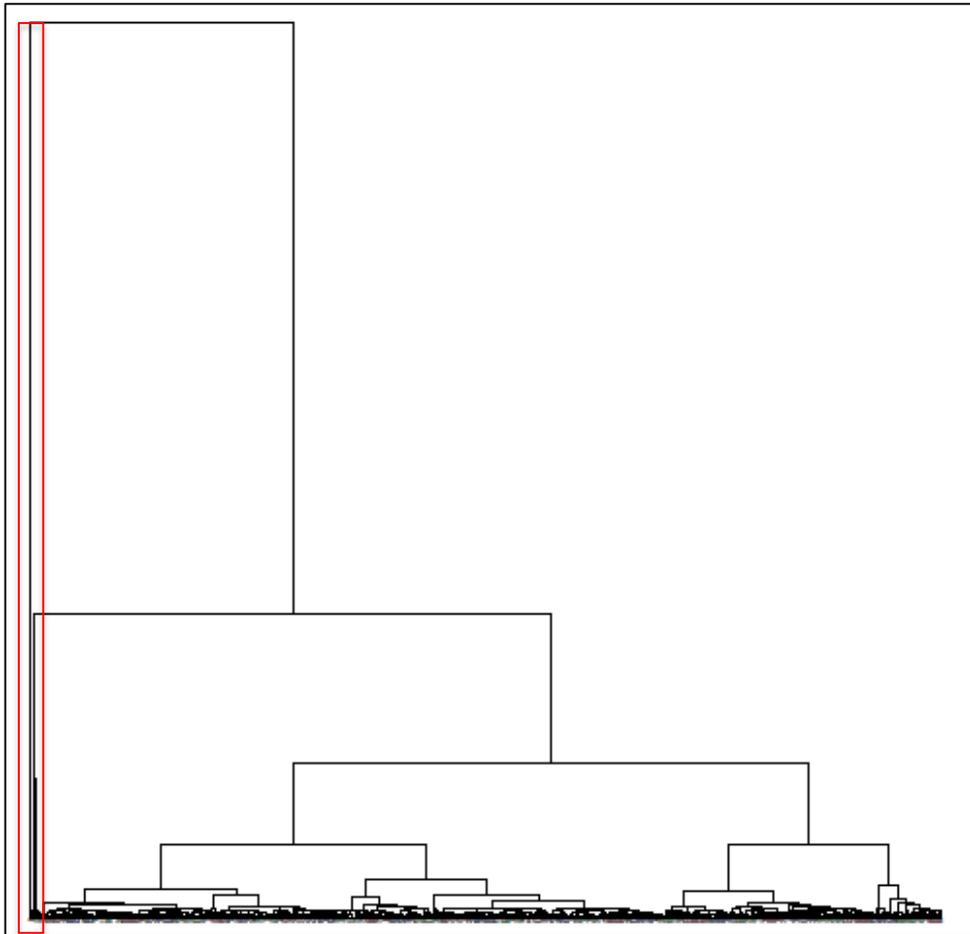


Figura 21. Dendrograma obtenido con “build.group” que representa la distancia DTW entre las rotaciones de la rodilla a lo largo del ciclo de marcha de los distintos ciclos de marcha seleccionados en un grupo de pacientes con parálisis cerebral infantil sin pasar por el control de calidad. En un dendrograma, los datos se representan en forma de árbol agrupados jerárquicamente en subcategorías. Cuanto más cerca de la parte inferior del gráfico está la línea que une a dos ciclos, más semejantes son. Nótese la existencia de ciclos que muestran una distancia muy alta con el resto de los ciclos. Estos ciclos son “outliers” y fueron eliminados del análisis final por deberse a problemas técnicos que habían pasados desapercibidos en la evaluación inicial que se hace en todos los casos.

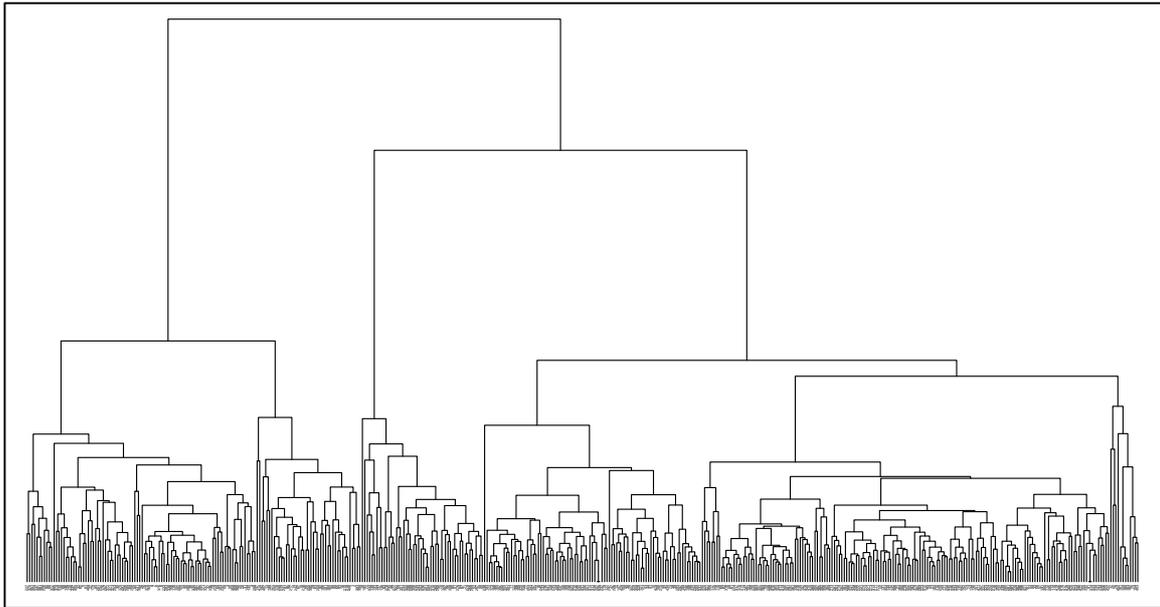


Figura 22. Dendrograma obtenido con build.group al que se le han retirado los ciclos “outliers” mostrados en la figura previa. Se representan los resultados de la base de datos definitiva.

La función “build.group” utiliza como argumentos a los resultados de cada sujeto en formato “total.extraction.without.reference”, al número máximo de ciclos recogidos por sujeto, un controlador para definir si se desea guardar o no los códigos de sujeto utilizados en “total.extraction.without.reference” y controladores para definir el tipo de extracción de datos cinéticos deseados. Como resultados, la función “build.group” produce una lista que incluye a un vector con los códigos usados para cada sujeto, un vector con los códigos usados para cada ciclo, una matriz que resume la estadística de los parámetros de marcha en el grupo, una matriz que recoge los datos antropométricos, una lista con todos los objetos “total.extraction.without.reference” incluidos, listas que incluyen los valores medios y el coeficiente de variabilidad por sujeto y los valores de cada ciclo del sujeto de cada parámetro espaciotemporal, cinemático, cinético o de distancia calculado, una lista con la matriz de distancia DTW, listas con las posiciones, velocidades y aceleraciones angulares de cada ciclo, listas con las posiciones, velocidades y aceleraciones angulares medias del grupo, una matriz con datos adicionales para permitir representaciones gráficas posteriores y un vector con la fecha de recogida de los datos con la función.

3.3. Función “compare.with.reference”

La función “compare.with.reference” es una función que compara la marcha de un sujeto con la de un grupo seleccionado, al que denominamos referencia. Utiliza los datos en el formato resultante de “total.extraction.without.reference” del sujeto y los datos del grupo control en el formato resultante de la función “build.group”. Calcula el Z-score para cada parámetro de marcha en referencia al grupo. Produce además varias representaciones gráficas que permiten comparar visualmente la marcha del paciente respecto a la referencia. En la figura 23, se muestra la representación de las posiciones articulares a lo largo del ciclo en relación a los valores obtenidos del grupo. También se obtienen gráficas que muestran los resultados de los parámetros de marcha comparándolos con su distribución en la normalidad, agrupados por lado o tipo (espaciotemporales, cinemáticas, fuerza de reacción, momento, potencia o distancias). En ellas, se utiliza un tipo de gráfica que se denomina gráfica de violín (figura 24). Estos gráficos añaden a la información mostrada por los gráficos de cajas (marcadores de la mediana y del rango intercuartílico) la probabilidad de la densidad de los datos para los distintos valores que toma la muestra. Este gráfico mejora la comprensión de la distribución de los valores de una variable¹⁷⁵. En la figura 25, se muestra un ejemplo para las variables espaciotemporales y en la figura 26, para una selección de parámetros cinemáticos.

La función “compare.with.reference” tiene como argumentos a un objeto “total.extraction.without.reference” del sujeto que se quiere comparar con el grupo de referencia, un objeto “build.group” del grupo de referencia, una opción para dar un nombre concreto al grupo de referencia, una opción para indicar el número de ciclos máximos por lado y paciente (por defecto, 5), una opción para indicar el máximo Z-score que se representa en las gráficas de comparación, indicadores del tamaño de fuente en los gráficos, un vector que permite la selección de los parámetros cinemáticos que sean de interés y 2 vectores que permiten renombrar los parámetros cinéticos. El resultado que produce esta función es una lista formada por matrices con los valores Z-score de los parámetros espaciotemporales, cinemáticos, cinéticos y de distancia y por una lista con la fecha de realización, la fecha de captura del grupo con “build.group”, el número de sujetos del grupo de referencia y un vector con los códigos de los sujetos utilizados en la generación del grupo de referencia.

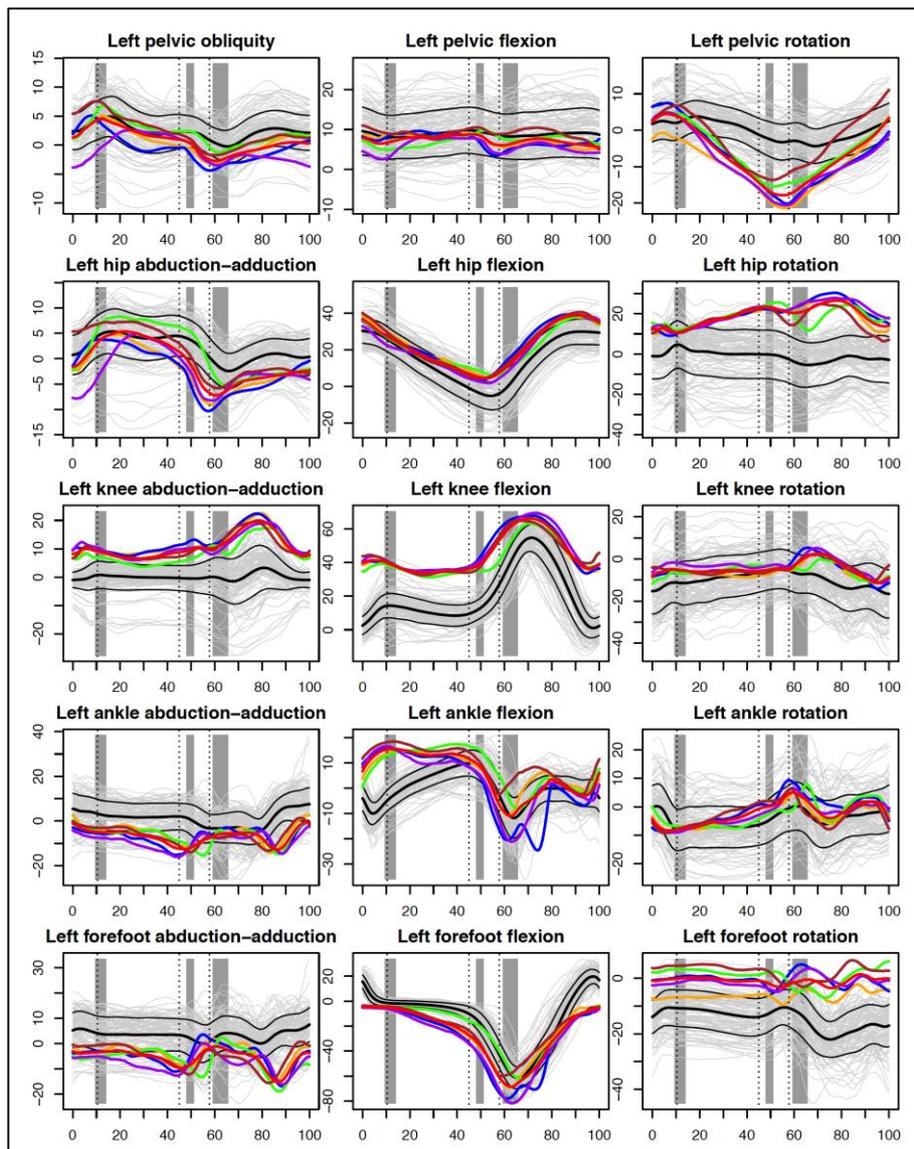


Figura 23. Ejemplo de resultados obtenidos con el programa “compare.with.reference” que representa las posiciones articulares a lo largo del ciclo del niño con parálisis cerebral infantil cuyos resultados sin referencia se muestran en la figura 15. Se representan cinco articulaciones (de arriba hacia abajo): pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié en tres planos articulares: transversal, sagital y rotacional. Cada gráfico muestra el ciclo de marcha representado del 0 al 100%. En cada gráfico, de izquierda a derecha, en líneas discontinuas, se representan los momentos de despegue del pie contralateral, el contacto inicial del pie contralateral y el despegue ipsilateral. Los rectángulos grises verticales representan el intervalo en el que ocurren en el grupo de referencia (media más/menos una desviación típica). Se representan 5 ciclos del mismo sujeto en función del orden de adquisición. La primera adquisición seleccionada se muestra en amarillo; la segunda, en azul; la tercera, en verde; la cuarta, en morado y la última y quinta, en marrón. La media de los cinco ciclos se representa mediante una línea roja de mayor grosor. Al fondo, en gris, se representan las posiciones articulares de todos los ciclos de la muestra de referencia. En negro, se dibuja la media (línea más gruesa) y la media más o menos una desviación típica (línea más fina) de las posiciones articulares posibles en cada momento del ciclo para la muestra de referencia.

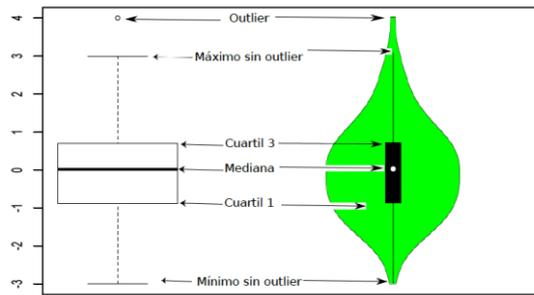


Figura 24. Interpretación de un gráfico de cajas (izquierda) y de un gráfico de violín (derecha). El gráfico de violín explica los mismos estadísticos que un diagrama de cajas y añade información adicional sobre la distribución de los datos.

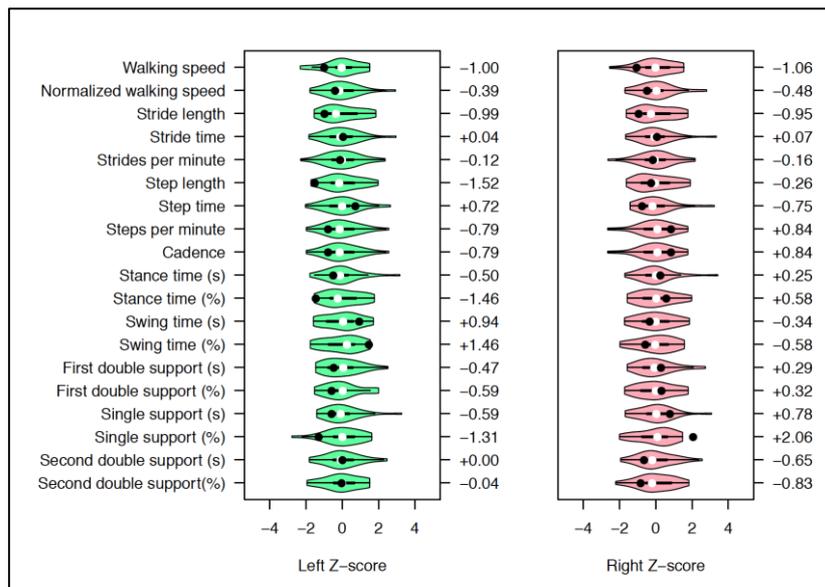


Figura 25. Ejemplo de resultados obtenidos con “compare.with.reference” que representa la comparación de los valores Z-score de los parámetros espaciotemporales del paciente con parálisis cerebral infantil, cuyas gráficas cinemáticas se representan en la figura previa, respecto a la muestra de normalidad. Se utilizan 2 gráficas que muestran las distribuciones de los valores de cada parámetro espaciotemporal en la muestra de referencia mediante gráficos de violines. A la izquierda, en verde, los valores de ciclos izquierdos y a la derecha, en rojo, los de ciclos derechos. En cada gráfico violín, se representa con un punto el valor medio que toma ese parámetro en el sujeto. En el caso de valores extremos se marcó como valor máximo de representación al valor absoluto de Z-score de 5 desviaciones estándares aunque este valor es modificable por un argumento en la función. A la derecha de cada gráfica, se representa el Z-score del sujeto para cada parámetro izquierdo o derecho respecto a la muestra de referencia. Respecto a este paciente, nótese la capacidad del paciente de compensar funcionalmente manteniendo una velocidad de marcha normalizada y una cadencia dentro de la normalidad. También se puede observar diferencias en la distribución de los tiempos dentro de los ciclos. En el lado izquierda, el paciente tiene un tiempo de apoyo menor que en lado derecho (casi 2 desviaciones estándar de diferencias). Dentro del tiempo de apoyo, el paciente evita mantenerse en apoyo monopodal sobre la extremidad izquierda (-1,31 desviaciones estándares) y prolonga el tiempo de apoyo monopodal derecho (+2,06 desviaciones estándares)

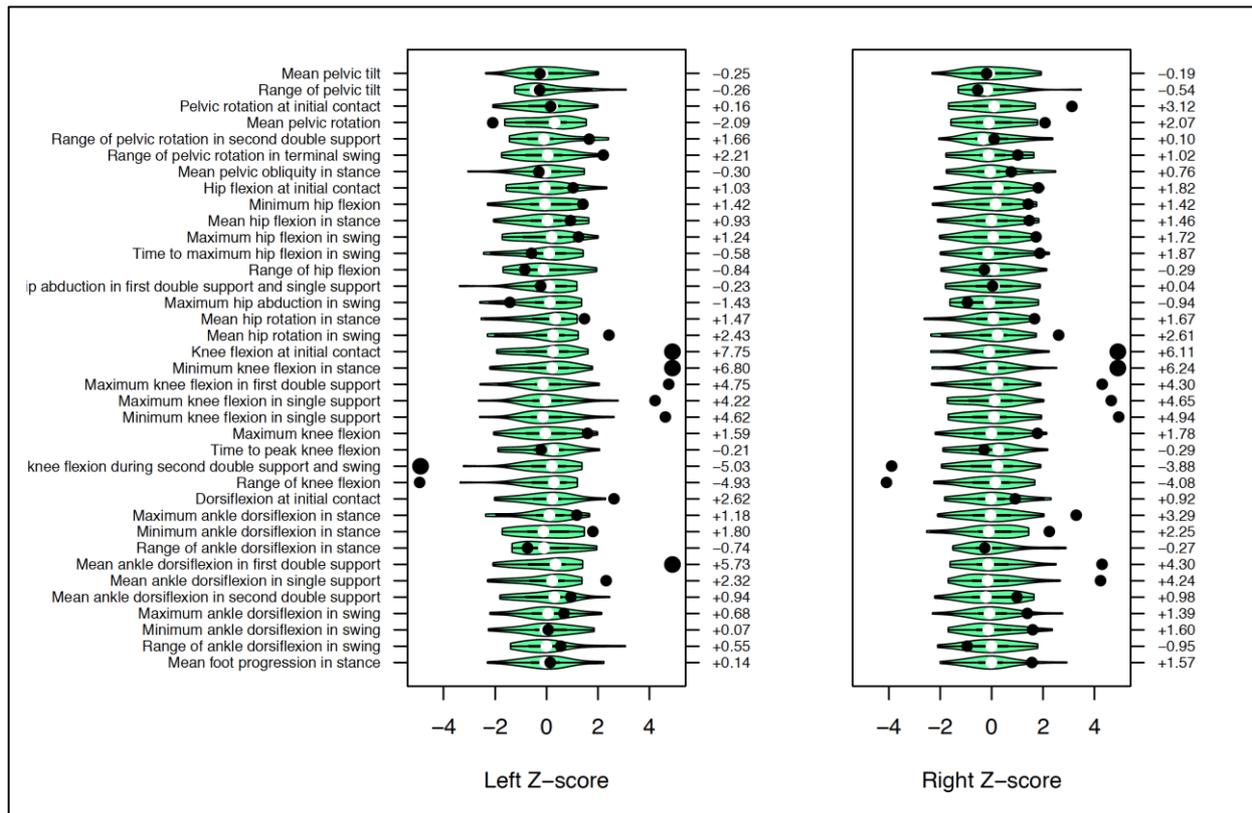


Figura 26. Ejemplo de comparación del valor Z-score obtenido con “compare.with.reference” para una selección de parámetros cinemáticos del mismo paciente con parálisis cerebral infantil referido en las gráficas previas respecto a la muestra de normalidad. Se utilizan 2 gráficas que muestran las distribuciones de los valores de cada parámetro cinemático en la muestra de referencia mediante gráficos de violines. A la izquierda, en verde, los valores de ciclos izquierdos y a la derecha, en rojo, los de ciclos derechos. En cada gráfico violín, se representa con un punto negro el valor medio que toma ese parámetro en el sujeto. En el caso de valores extremos se marcó como valor máximo de representación al valor absoluto de Z-score de 5 desviaciones estándares aunque este valor es modificable por un argumento en la función. Los valores extremos se indican con un punto de mayor diámetro. A la derecha de cada gráfica, se representa el Z-score del sujeto para cada parámetro izquierdo o derecho en referencia a la muestra de referencia. En este caso, nótese que existe una rotación pélvica hacia la derecha y una rotación aumentada de ambas caderas. Los parámetros cinemáticos de la rodilla están muy alterados e indican un flexo de rodilla. En el lado izquierdo, el paciente apoya con una dorsiflexión anormal y la mantiene durante el primer doble apoyo y el apoyo único. En el lado derecho, también ocurre aunque la normalización durante el resto del ciclo es menor.

3.4. Función “compare.two.extractions”

La función “compare.two.extractions” es una función que compara los datos de los ciclos de marcha de 2 extracciones diferentes (en general, del mismo sujeto). Si se habilita un grupo de referencia, calcula además la diferencia de Z-score en los parámetros de marcha entre el primer conjunto de datos y el segundo. La función “compare.two.extractions” utiliza como argumentos los dos objetos “total.extraction.without.reference” que queremos comparar, la muestra de referencia que utilizamos en formato “build.group”, una opción para indicar el máximo Z-score que se representa en las gráficas de comparación, indicadores del tamaño de fuente en los gráficos, un vector que permite la selección de los parámetros cinemáticos que sean de interés y 2 vectores que permiten renombrar los parámetros cinéticos. El resultado que proporciona esta función es una lista con la comparación de los parámetros espaciotemporales, cinemáticos, cinéticos y de distancia. Se muestran diferencias absolutas y diferencias en Z-score si se utiliza una muestra de referencia. Produce también gráficos. Permite representar las posiciones articulares de los ciclos de las 2 extracciones comparadas (figura 27), las posiciones articulares medias de las 2 extracciones comparadas (figura 28) y gráficas resúmenes respecto a la muestra de referencia utilizando gráficas de violines (figura 29).

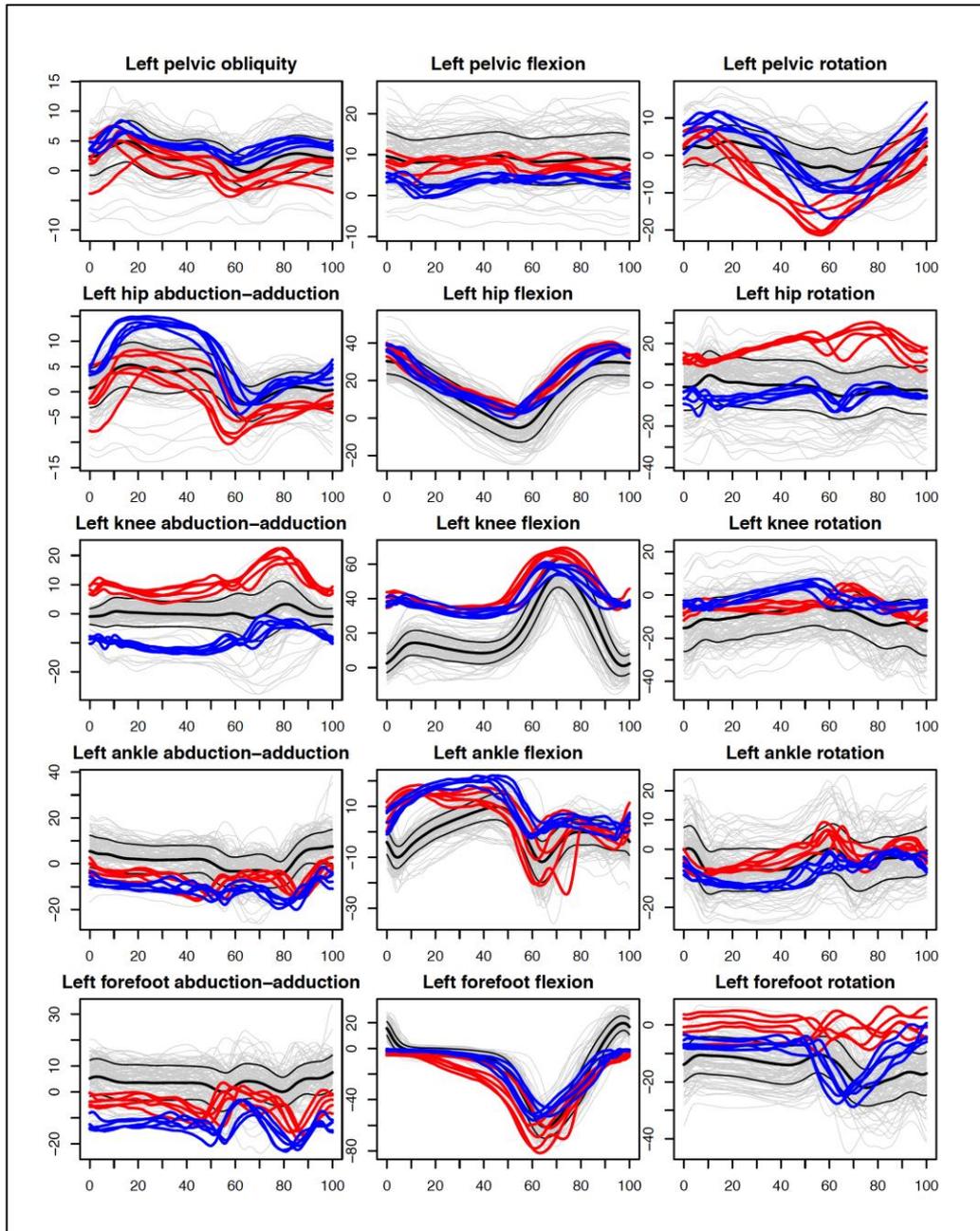


Figura 27. Ejemplo de resultados obtenidos con “compare.two.extractions” que representa las posiciones articulares a lo largo de los ciclos izquierdos del paciente con parálisis infantil mostrado en los apartados previos medidos pretratamiento (representado por el color rojo) y postratamiento (representado por el color azul) con toxina botulínica. Se representan cinco articulaciones (de arriba hacia abajo): pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié en tres planos articulares: transverso, sagital y rotacional. Cada gráfico muestra el ciclo de marcha representado del 0 al 100%. Se representan varios ciclos pretratamiento (en rojo) y varios ciclos postratamiento (en azul). Al fondo, en gris, se representan las posiciones articulares de todos los ciclos de la muestra de referencia. En negro, se dibuja la media (línea más gruesa) y la media más y menos una desviación típica (línea más fina) de las posiciones articulares posibles en un momento del ciclo para la muestra de referencia.

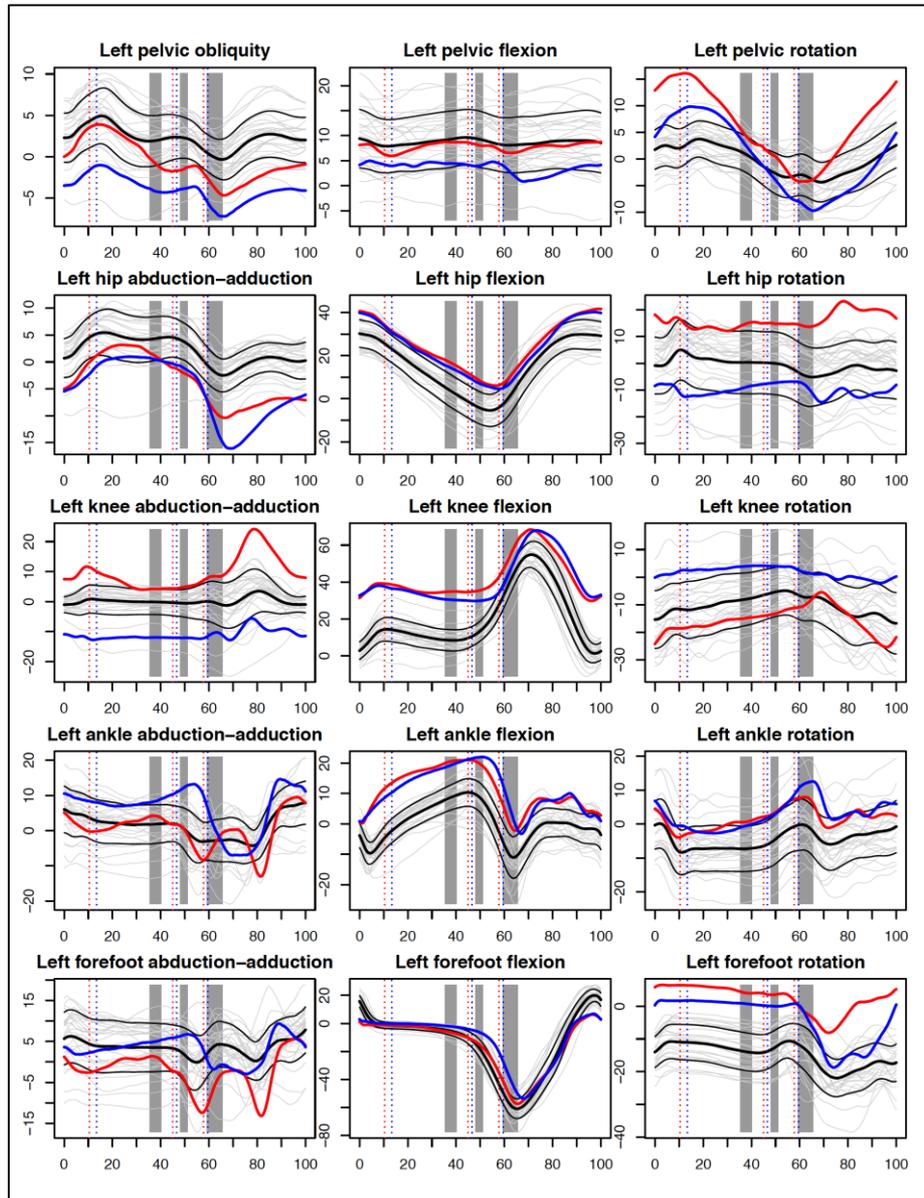


Figura 28. Ejemplo de resultados obtenidos con “compare.two.extractions” que representa las posiciones articulares medias del paciente con parálisis cerebral infantil pretratamiento (representado por el color rojo) y postratamiento (representado por el color azul) con toxina botulínica. Se representan cinco articulaciones (de arriba hacia abajo): pelvis, cadera, rodilla, tobillo y antepié en tres planos articulares: transversal, sagital y rotacional. Cada gráfico muestra el ciclo de marcha representado del 0 al 100%. En líneas discontinuas de izquierda a derecha (en rojo para pretratamiento y en azul para postratamiento), se representan los momentos de despegue del pie contralateral, el contacto inicial del pie contralateral y el despegue ipsilateral. Los rectángulos grises verticales representan el intervalo en el que ocurren en el grupo (media más/menos una desviación típica). Al fondo, en gris se representan las posiciones articulares medias de todos los individuos de la muestra de referencia. En negro, se dibuja la media (línea más gruesa) y la media más y menos una desviación típica (línea más fina) de las posiciones articulares posibles para los ciclos medios de la muestra de referencia.

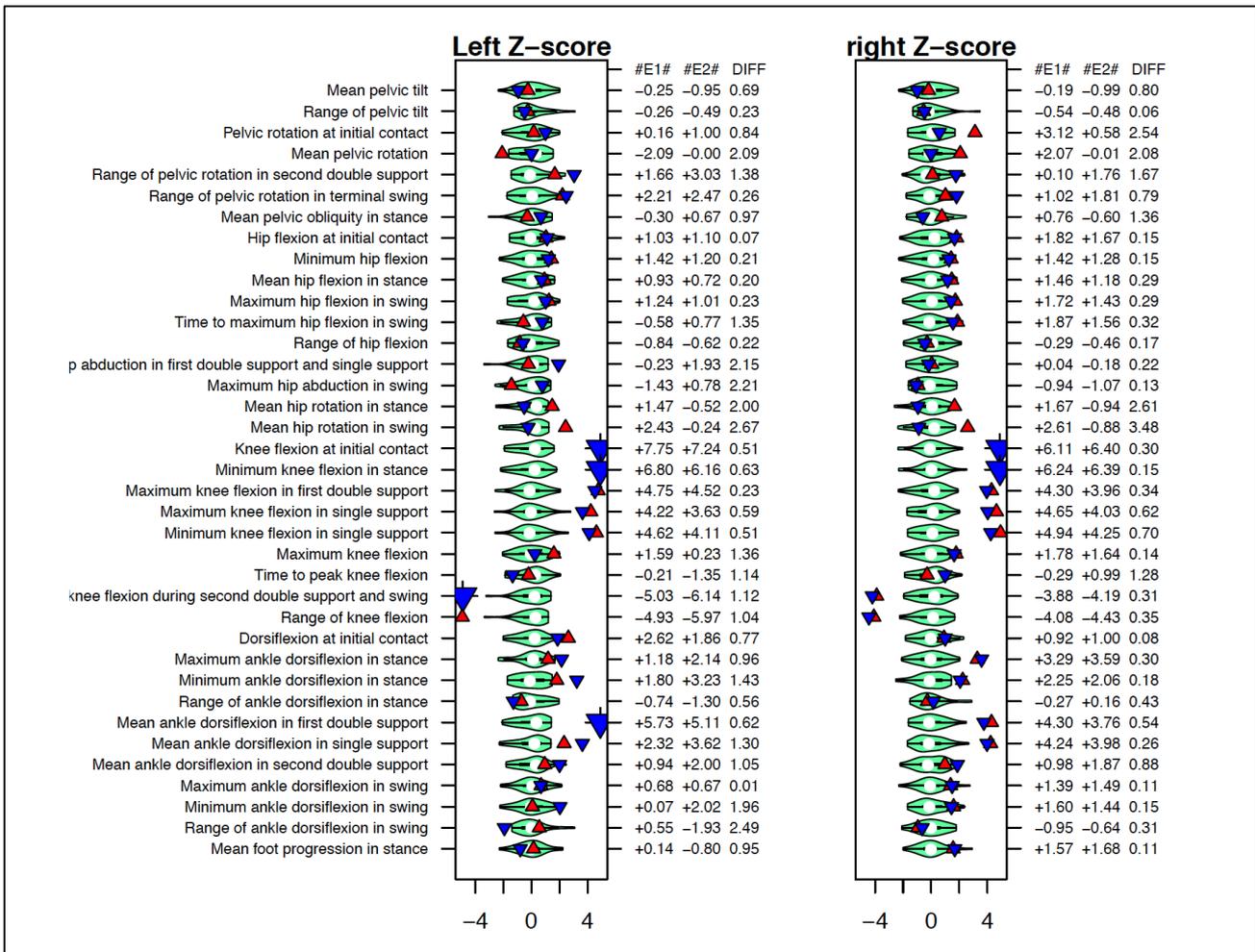


Figura 29. Ejemplo de resultados obtenidos con “compare.two.extractions” que nos produce comparación de los valores Z-score de una selección de parámetros cinemáticos del paciente con PCI cuyas gráficas cinemáticas se mostraban en las figuras anteriores respecto a la muestra de normalidad antes y después de un tratamiento con toxina botulínica. Se utilizan 2 gráficas que muestran las distribuciones de los valores de cada parámetro cinemático en la muestra de referencia mediante gráficos de violines. A la izquierda, en verde, los valores de ciclos izquierdos y a la derecha, en rojo, los de ciclos derechos. En cada gráfico de violín, se representa con un triángulo el valor medio que toma ese parámetro en el sujeto. En el caso de ser el valor pretratamiento, se utiliza un triángulo rojo con un vértice hacia arriba y dos hacia abajo. En el caso de ser el valor postratamiento, se utiliza un triángulo azul con dos vértices hacia arriba y uno hacia abajo. En el caso de valores extremos, se marcó como valor máximo de representación al valor absoluto de Z-score de 5 desviaciones estándares aunque este valor es modificable por un argumento en la función. A la derecha de cada gráfica, se representa el Z-score de cada parámetro pretratamiento (#E1#, extracción 1), postratamiento (#E2#, extracción 2) y la diferencia absoluta entre ellos (DIFF).

3.5. Funciones “basiogram” y “basiogram.reference”

La función “basiogram” es una función que genera una representación gráfica de la marcha siguiendo los métodos descritos por nuestro grupo en Pulido-Valdeolivas et al.¹⁷⁶. Esta aproximación trata de evitar algunos problemas de interpretación derivados del gran número de variables y se apoya en los índices de marcha. Los índices de marcha, que pretenden resumir la alteración de la marcha en una única dimensión, tienen ventajas en el diseño y en la evaluación de resultados clínicos. Sin embargo, el resumen que proporciona está demasiado colapsado para permitir la interpretación de las intervenciones. El basiograma pretende recoger datos intermedios en la creación de estos índices, datos que indican dimensiones ocultas dentro de la marcha y representarlas gráficamente para permitir una interpretación del patrón individual de marcha. El tipo de basiograma que se construye con esta función se basa en el cálculo de componentes principales a partir de parámetros de marcha previamente seleccionados.

El análisis de componentes principales es una técnica estadística multivariante que permite sintetizar información en un número menor de variables compuestas (componentes) a partir de combinaciones lineales de las variables originales. Estas combinaciones, además, son independientes entre sí. El proceso que utiliza la técnica para fabricar los componentes es iterativo y consiste en generar combinaciones lineales de variables originales que maximicen en cada paso la varianza pendiente de explicar y que sean ortogonales (no relacionadas con el componente previo). El grado de relación del componente final con cada una de las variables originales se denomina carga. En ocasiones, el resultado que maximiza la varianza produce componentes cuya relación con las variables originales es escasa y se pueden aplicar técnicas (“rotaciones”) que permitan aumentar las cargas para facilitar la interpretación del significado de los componentes.

En su configuración estándar, “basiogram” utiliza los 16 parámetros de marcha izquierdos y derechos seleccionados por Schutte et al. (2000) para la construcción del índice de marcha de Gillette¹⁷⁷. La función “basiogram” tiene como argumentos: los datos del paciente en formato “total.extraction.without.reference”, indicadores para la captura de los parámetros de marcha, vectores para indicar el nombre los

componentes principales en el gráfico y los datos de la muestra de referencia preprocesados por una función especial denominada “basiogram.reference”.

La función “basiogram.reference” realiza el cálculo del sistema de coordenadas. También proporciona las relaciones de las variables originales con los componentes principales. Esto permite “bautizar” los componentes principales en función de la dimensión del conjunto de variables que representan. En las tablas 9 y 10, se muestran las relaciones de los componentes principales con las variables originales utilizando un grupo de 27 niños sanos. Se retuvieron 12 componentes principales izquierdos y derechos que explicaban el 97,7% y el 96,7% de la varianza de los 16 parámetros de marcha seleccionados por Schutte et al. (2000) para el cálculo del índice de marcha de Gillette. Cada componente principal es una combinación lineal de las 16 variables originales definida para maximizar la varianza explicada. En este caso, se ha utilizado la técnica de componentes principales junto a una rotación “varimax”. Se ha definido el punto de corte del número de componentes principales para explicar al menos el 95% de la varianza en ambos lados (tabla 11). Para considerar a una variable como importante en la definición de ese factor, se ha seleccionado como punto de corte un valor absoluto de correlación mayor a 0,5 entre las variable y el factor. Un ejemplo del resultado de la función “basiogram” es el gráfico representado en la figura 30.

Tabla 9. Relación de los factores izquierdos con los 16 parámetros de marcha seleccionados por Schutte et al. (2000) para la realización del índice de marcha de Gillette obtenidos por "basiogram.reference". En letra roja con fondo rojo, las correlaciones mayores a 0,5 cuyo límite se considera significativo en este caso.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Tiempo de apoyo	-0,005	0,934	-0,035	0,063	0,176	-0,171	-0,062	0,054	-0,07	0,136	0,063	0,073
Velocidad normalizada	-0,007	-0,118	0,924	0,093	-0,03	0,201	-0,004	-0,053	0,025	-0,102	0,069	0,087
Cadencia	0,032	0,08	0,937	-0,128	-0,066	-0,095	-0,098	0,052	0,099	-0,06	0,034	-0,087
Inclinación pélvica media	0,968	-0,041	0,031	0,069	-0,011	-0,141	0,033	-0,067	-0,104	0,036	0,026	-0,068
Rango de inclinación pélvica	0,135	0,209	-0,174	-0,01	-0,148	0,041	-0,084	0,128	0,065	0,9	0,105	-0,185
Rotación pélvica media	0,014	0,011	-0,098	-0,209	-0,185	-0,094	0,913	-0,24	-0,059	-0,079	0,007	-0,051
Flexión mínima de la cadera	0,944	-0,095	-0,003	-0,157	0,041	-0,133	-0,02	0,041	0,081	0,087	-0,154	-0,042
Rango de flexión de cadera	-0,349	0,286	0,258	0,139	-0,178	0,105	0,019	-0,129	0,206	0,321	0,647	0,295
Abducción máxima en la fase oscilante	0,023	0,002	-0,081	0,094	0,958	-0,043	-0,162	0,12	-0,064	-0,127	-0,06	0,012
Rotación media de cadera en el apoyo	-0,067	0,029	-0,03	0,959	0,093	-0,088	-0,181	-0,087	-0,115	-0,005	0,048	0,052
Flexión de la rodilla en el apoyo inicial	-0,042	-0,032	0,171	-0,206	-0,105	-0,173	-0,087	-0,02	0,794	0,099	0,11	0,473
Tiempo hasta flexión máxima de la rodilla	-0,208	0,819	0,004	-0,044	-0,288	0,265	0,112	-0,127	0,074	0,108	0,064	-0,116
Rango de flexión de la rodilla	-0,277	-0,006	0,084	-0,095	-0,049	0,928	-0,094	0,081	-0,112	0,043	0,04	-0,112
Dorsiflexión máxima en el apoyo	-0,095	0,007	-0,006	0,038	0,102	0,021	-0,025	0,001	0,081	-0,023	0,064	0,96
Dorsiflexión máxima en fase oscilante	-0,014	-0,011	-0,021	0,054	-0,094	-0,177	-0,026	0,006	0,213	-0,216	0,043	0,87
Progresión media del pie en el apoyo	-0,027	-0,025	-0,001	-0,088	0,119	0,069	-0,205	0,958	-0,013	0,1	-0,044	0,003

Tabla 10. Relación de los componentes principales derechas con los 16 parámetros de marcha seleccionados por Schutte et al. (2000) para la realización del índice de marcha de Gillette obtenidos por "basiogram.reference". En rojo con fondo rojo, las correlaciones mayores a 0,5 cuyo límite se considera significativo en este caso. Nótese el valor límite en la relación de la dorsiflexión máxima en fase oscilante que es el motivo por el que la función determina que este componente es asimétrico y lo coloca al final.

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Tiempo de apoyo	0,053	0,931	-0,235	-0,014	-0,07	0,037	0,076	0,096	-0,103	0,041	0,084	-0,014
Velocidad normalizada	-0,1	-0,212	0,912	0,121	0,014	0,156	0,042	-0,021	-0,016	-0,016	0,202	-0,046
Cadencia	0,161	0,028	0,844	-0,128	-0,193	0,216	-0,021	0,032	0,157	-0,085	-0,248	-0,135
Inclinación pélvica media	0,963	-0,002	0,02	0,022	0,104	-0,108	-0,079	0,057	-0,11	0,067	0,025	0,084
Rango de inclinación pélvica	0,104	0,171	-0,07	-0,191	0,225	0,045	0,04	0,192	0,042	0,898	0,007	0,132
Rotación pélvica media	-0,083	-0,111	0,027	-0,013	0,164	0,05	0,968	-0,003	0,068	0,036	-0,043	0,071
Flexión mínima de la cadera	0,931	-0,028	-0,007	-0,107	0,077	-0,032	-0,019	0,065	0,026	0,046	-0,309	0,021
Rango de flexión de cadera	-0,491	0,241	0,02	0,176	0,162	-0,02	-0,085	-0,01	0,149	0,013	0,779	0,066
Abducción máxima en la fase oscilante	-0,184	0,008	0,125	-0,125	-0,876	-0,055	-0,222	-0,023	-0,054	-0,245	-0,112	-0,19
Rotación media de cadera en el apoyo	-0,072	0,032	0,015	0,961	0,096	0,006	-0,013	0,068	-0,111	-0,154	0,101	0,092
Flexión de la rodilla en el apoyo inicial	-0,095	-0,003	0,081	-0,114	0,043	-0,123	0,069	-0,081	0,953	0,037	0,078	0,158
Tiempo hasta flexión máxima de la rodilla	-0,127	0,883	0,069	0,062	0,075	0,127	-0,279	0,024	0,113	0,156	0,081	-0,05
Rango de flexión de la rodilla	-0,137	0,146	0,359	-0,007	0,072	0,865	0,077	-0,135	-0,15	0,062	-0,021	-0,145
Dorsiflexión máxima en el apoyo	0,059	-0,029	-0,102	0,119	0,139	-0,1	0,068	0,001	0,141	0,106	0,05	0,949
Dorsiflexión máxima en fase oscilante	0,191	-0,132	-0,189	-0,179	0,147	-0,41	0,09	-0,241	0,193	0,088	-0,072	0,493
Progresión media del pie en el apoyo	0,098	0,089	-0,002	0,065	0,019	-0,082	-0,003	0,969	-0,076	0,154	-0,009	-0,023

Tabla 11. Relación entre los componentes principales y las variables de cada lado y nombre propuesto para cada dimensión.

Factor	Variabes izquierdas	Variabes derechas	Nombre
1	Inclinación pélvica media Flexión mínima de la cadera	Inclinación pélvica media Flexión mínima de la cadera	Función pélvico-femoral
2	Tiempo de apoyo Tiempo hasta flexión máxima de la rodilla	Tiempo de apoyo Tiempo hasta flexión máxima de la rodilla	Distribución de tiempos durante el ciclo
3	Velocidad normalizada Cadencia	Velocidad normalizada Cadencia	Dimensión espaciotemporal
4	Rotación media de cadera en el apoyo	Rotación media de cadera en el apoyo	Rotación de la cadera
5	Abducción máxima en fase de apoyo	Abducción máxima en fase de apoyo	Abducción máxima de la cadera
6	Rango flexión de la rodilla	Rango flexión de la rodilla	Rango de flexión de la rodilla
7	Rotación pélvica media	Rotación pélvica media	Rotación pélvica media
8	Progresión media del pie en el apoyo	Progresión media del pie en el apoyo	Progresión media del pie en el apoyo
9	Flexión de la rodilla en el apoyo inicial	Flexión de la rodilla en el apoyo inicial	Flexión de la rodilla en el momento inicial
10	Rango de inclinación pélvica	Rango de inclinación pélvica	Rango de inclinación pélvica
11	Rango de flexión de cadera	Rango de flexión de cadera	Rango de flexión de la cadera
12	Dorsiflexión máxima en el apoyo Dorsiflexión máxima en fase oscilante	Dorsiflexión máxima en el apoyo (Dorsiflexión máxima en fase oscilante)	Dorsiflexión máxima

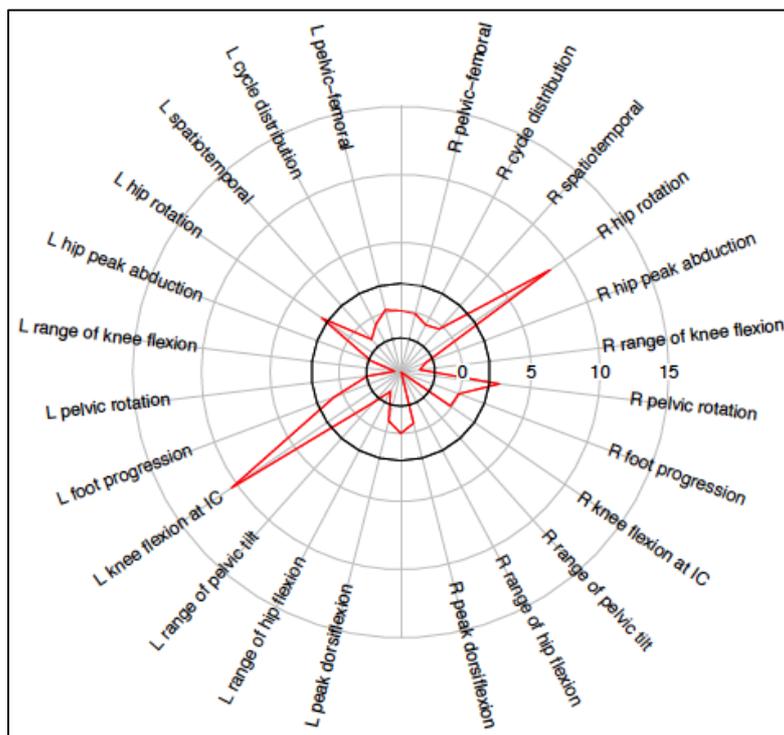


Figura 30. Basiograma mediante “basiogram” del paciente 9 de la serie de pacientes con PCI. El basiograma es un gráfico polar. Se muestran 24 factores calculados con la función “basiogram.reference” mediante análisis de componentes principales y rotación “varimax”. Su significado se expresa en la tabla previa. Los 2 círculos de mayor intensidad muestran los límites de la normalidad. Nótese en este paciente la alteración en el factor de rotación de la cadera (más marcado en el lado derecho), en el factor de rango de flexión de la rodilla, en el factor derecho de rotación pélvica, en el factor derecho del rango de inclinación pélvica y en los factores izquierdo y derecho del rango de flexión de cadera.

3.6. Función “gait.interpretation”

La función “gait.interpretation” es una función que realiza una descripción sistemática de las alteraciones espaciotemporales y cinemáticas encontradas en un paciente al compararlas con un grupo de referencia y que atribuye esas alteraciones a una serie de causas funcionales definidas a partir de modelos. La función “gait.interpretation” tiene varios argumentos: un objeto “total.extraction.without.reference” procedente del paciente que se quiere comparar con el grupo de referencia, un objeto “build.group” que utiliza un grupo de referencia, una matriz que recoge el modelo de interpretación que deseamos implementar, un vector que indique las variables espaciotemporales y las variables cinemáticas que se quieran incluir en el modelo, el límite de Z-score para considerar alterada una variable y una serie de indicadores para el funcionamiento normal de la función (posición de la matriz de datos espaciotemporales y cinemáticos en el objeto “total.extraction.without.reference”, número de ciclos utilizados, límite para considerar clínicamente significativa una discrepancia entre miembros y posición del parámetro de marcha que queremos utilizar para definir una circunducción significativa –por defecto, el correspondiente a la abducción máxima de la cadera durante el vuelo). Se ha generado un modelo de interpretación estándar que se basa en la publicación de Perry⁸¹ aunque el modelo podría adaptarse completándose con nuevas normas. El modelo estándar de interpretación se resume en las figuras 31 a 43 salvo la interpretación de las variables espaciotemporales cuya interpretación se realiza detalladamente definiendo si muestra valores normales, disminuidos o aumentados.

Dado que la comparación con una muestra control, la interpretación de los resultados de marcha de un paciente y la creación de su basiograma suelen ser actividades que se realizan en todo paciente, se creó una función resumen que incluía esas tres funciones y que se denominó “total.extraction.with.reference”.

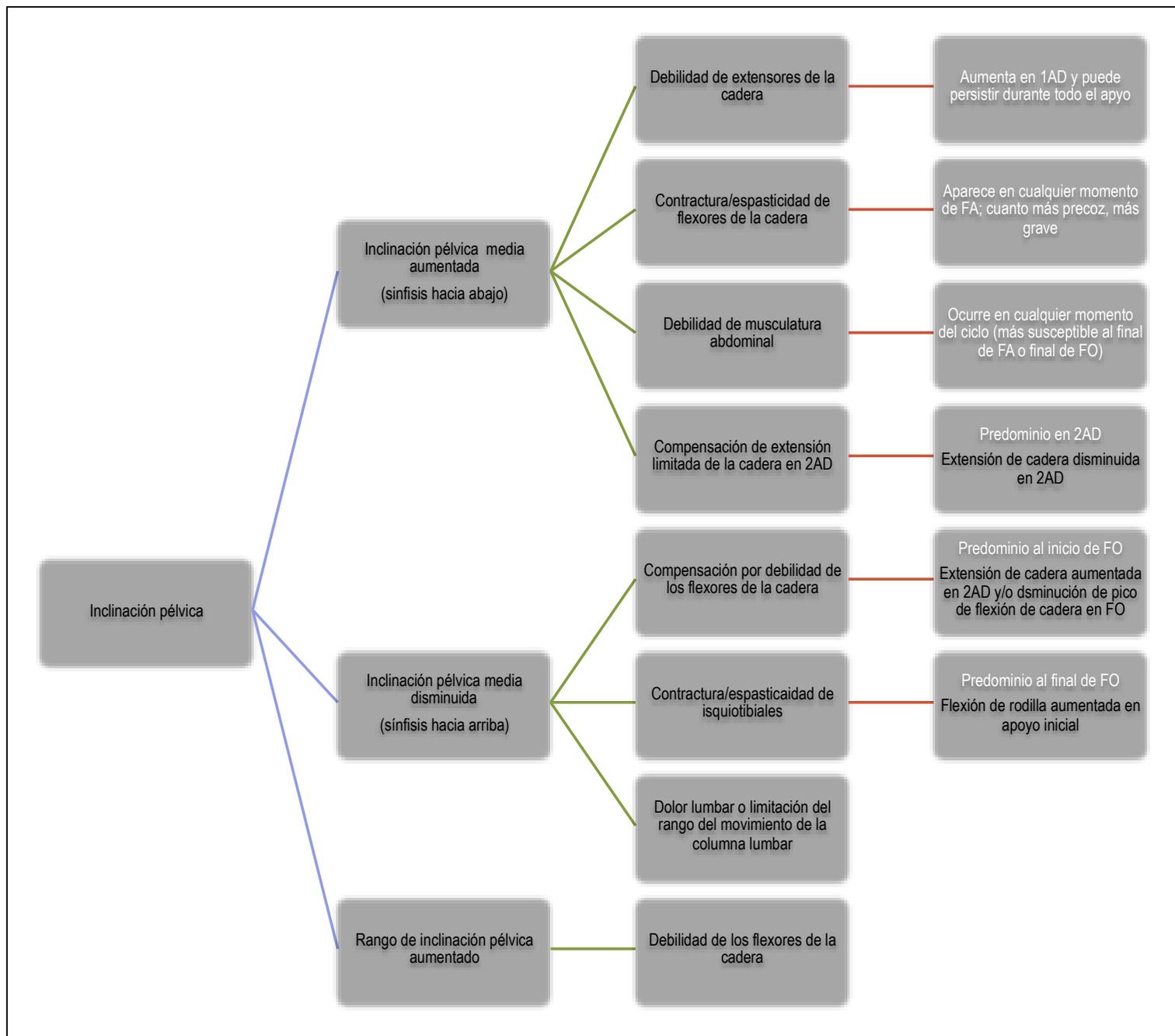


Figura 31. Esquema de interpretación de las alteraciones de inclinación pélvica durante la marcha. De izquierda a derecha, se expresa en azul celeste el fenómeno motor que se estudia en cada modelo de interpretación; en azul grisáceo, la alteración motora concreta que provoca la interpretación; en verde, las causas de cada alteración motora; y en rojo, los fenómenos motores que aceptan o excluyen cada causa de alteración motora. En letras blancas, se representan criterios que no se utilizan en el modelo estándar diseñado y en letras negras, aquellos que se incluyen en la interpretación. Abreviaturas: 1AD: primer doble apoyo; 2AD: segundo doble apoyo; FO: fase oscilante.

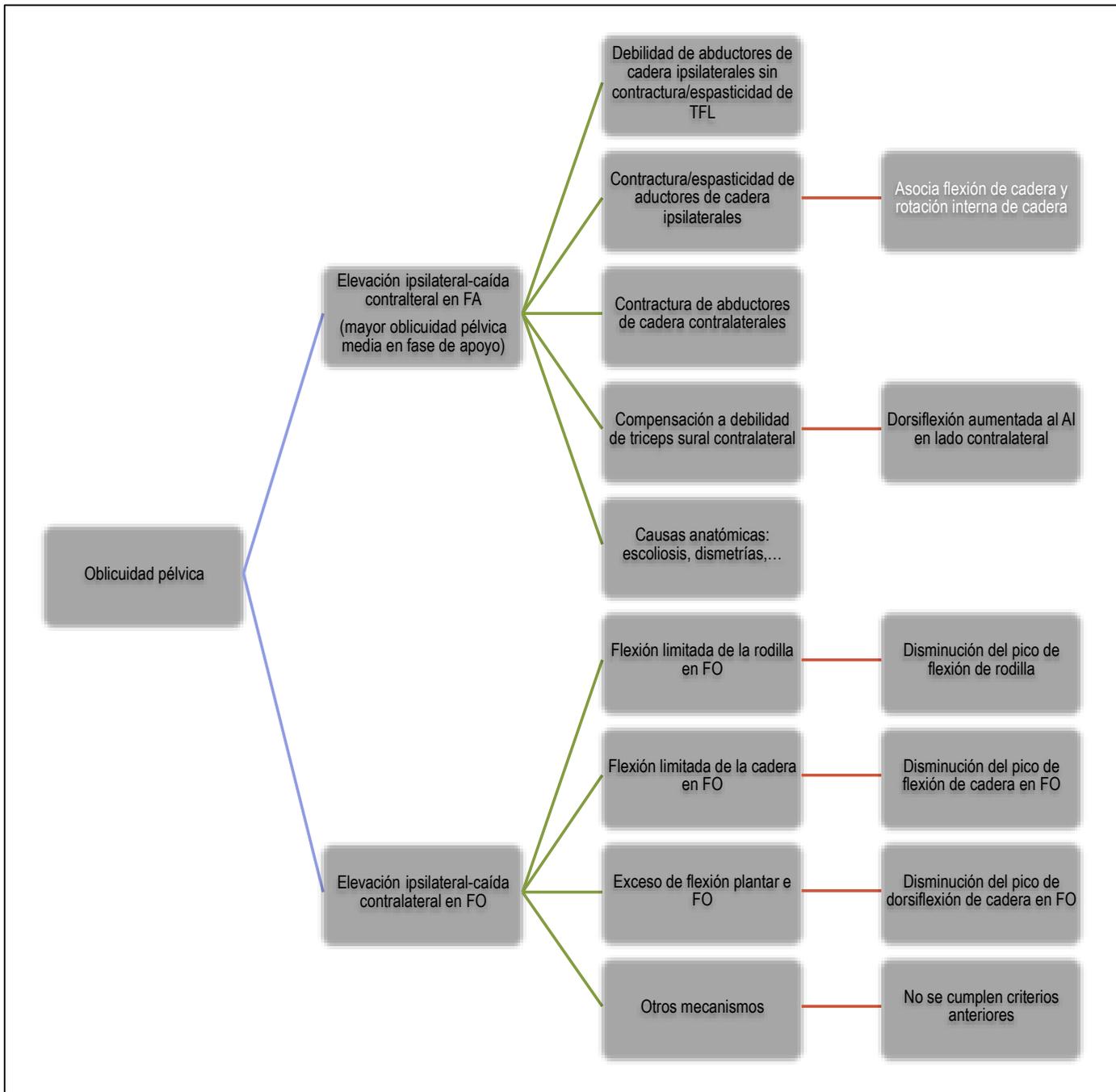


Figura 32. Esquema de interpretación de las alteraciones en la oblicuidad pélvica. Abreviaturas AI: apoyo inicial; FA: fase de apoyo; FO: fase oscilante; TFL: tensor de la fascia lata.

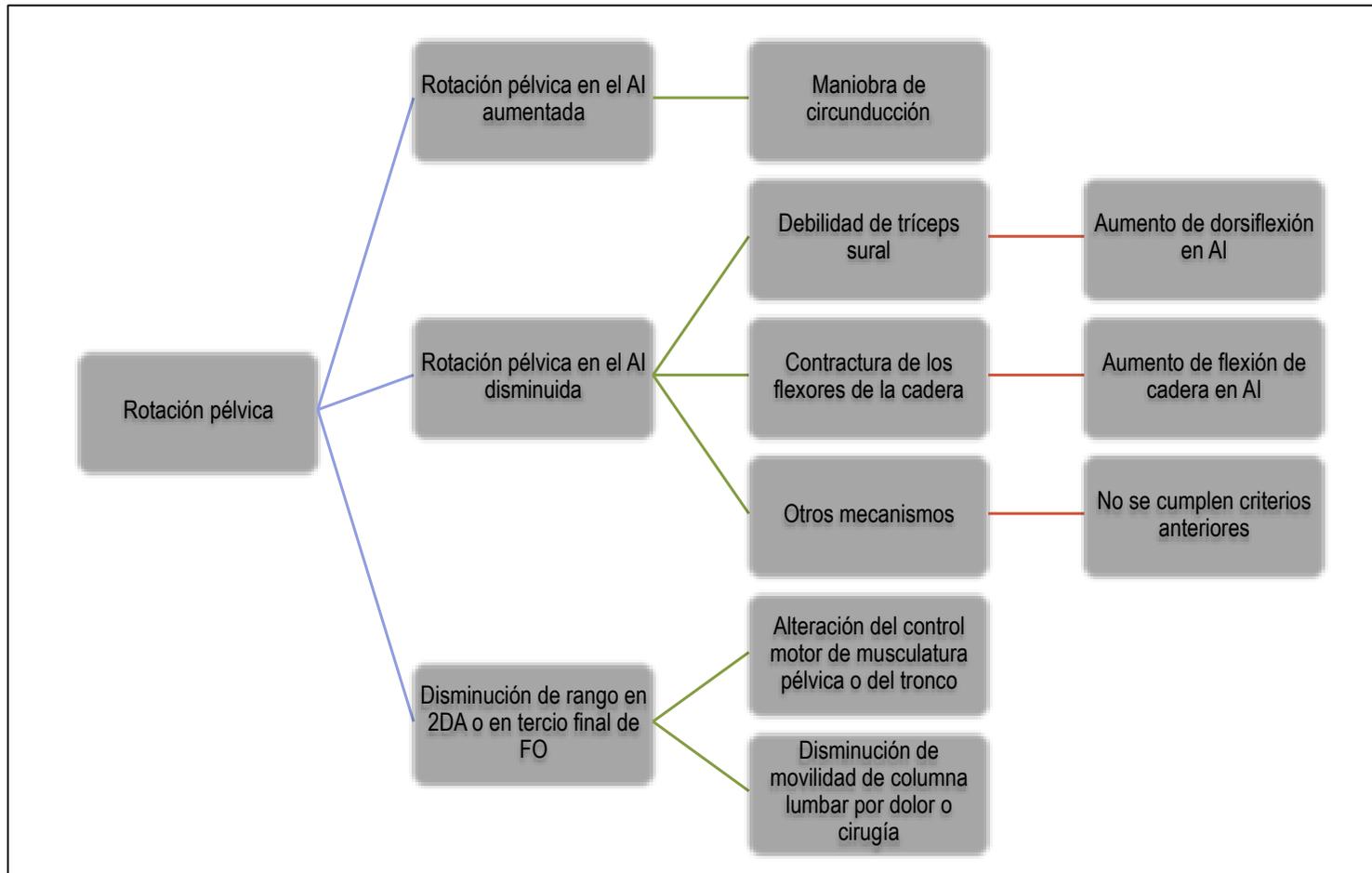


Figura 33. Esquema de interpretación de las alteraciones en la rotación pélvica. Abreviaturas: 2DA: segundo doble apoyo; AI: apoyo inicial; y FO: fase oscilante.

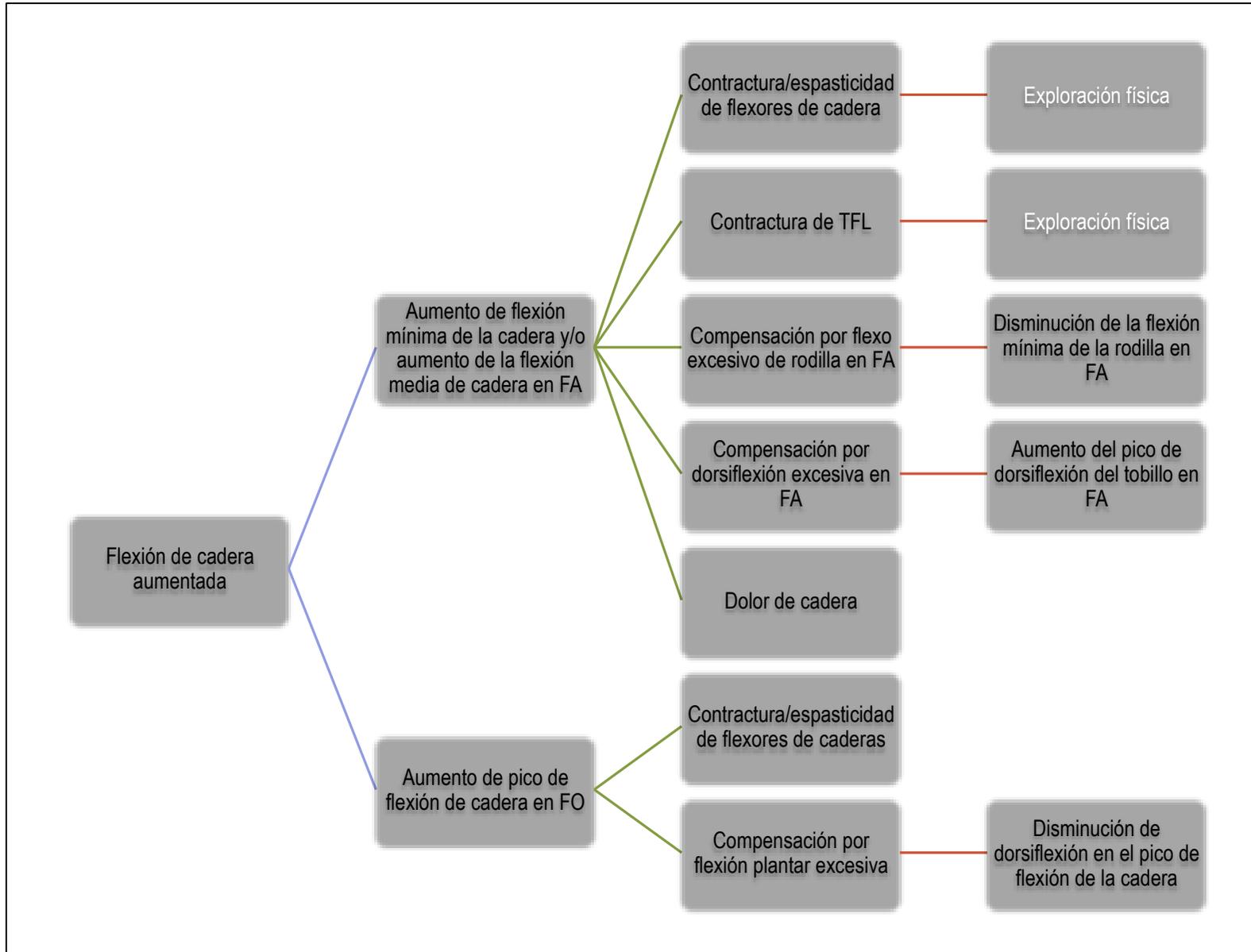


Figura 34. Esquema de interpretación de las alteraciones en la flexoextensión de la cadera (I). Abreviatura: FA: fase de apoyo y FO: fase oscilante.

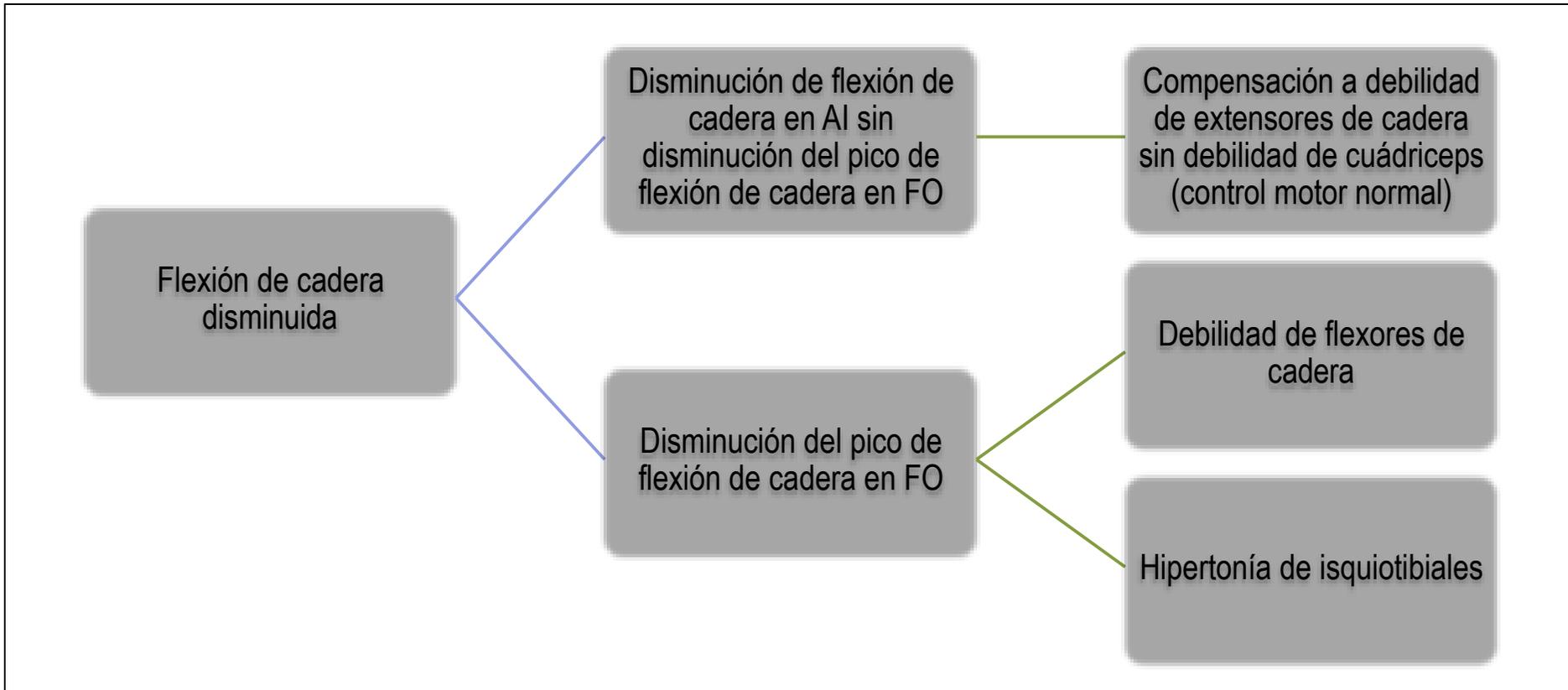


Figura 35. Esquema de interpretación de las alteraciones en la flexoextensión de la cadera (II). Abreviaturas: AI: apoyo inicial. FO: fase oscilante.

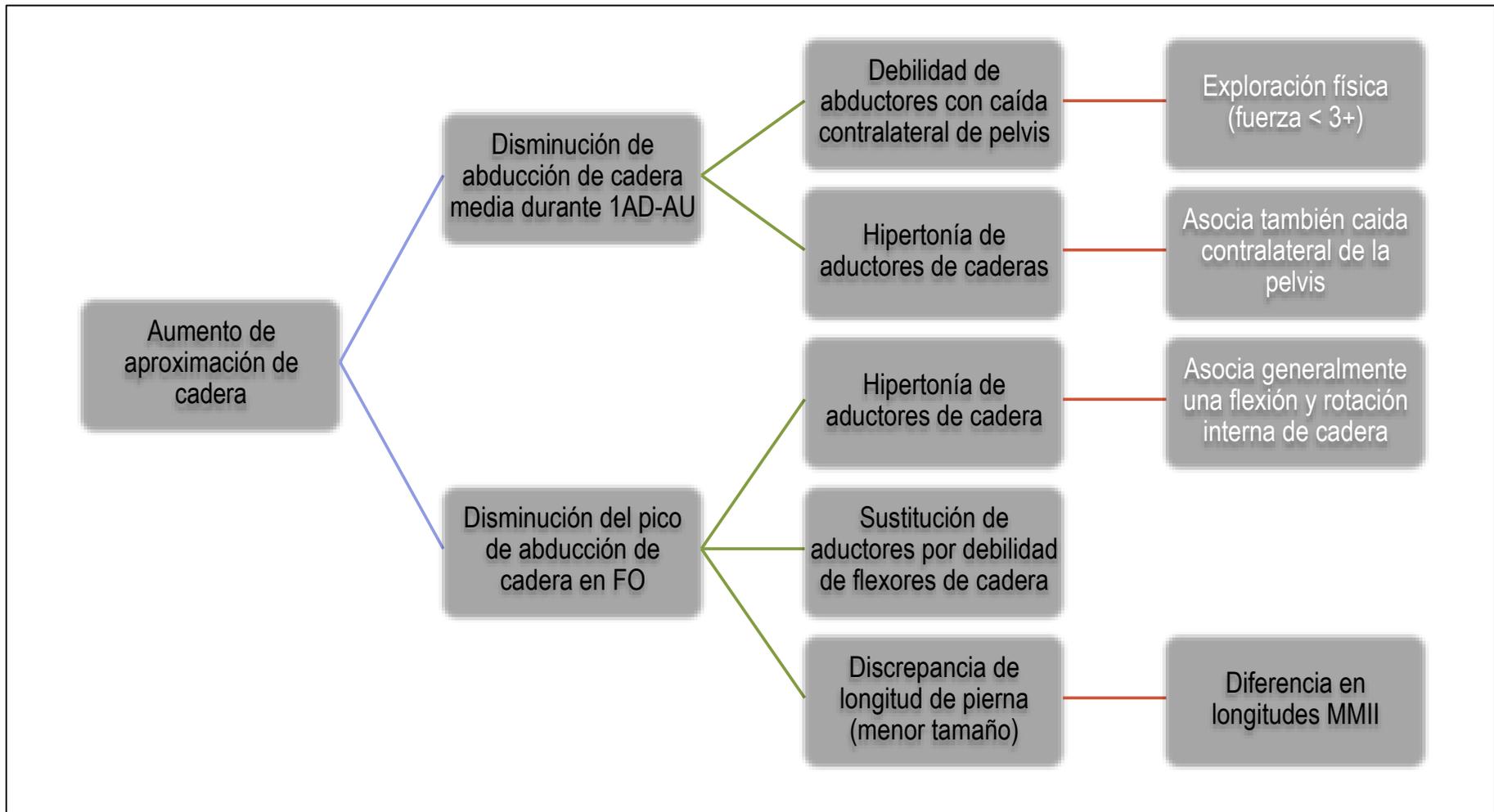


Figura 36. Esquema de interpretación de las alteraciones en la aproximación-separación de la cadera (I). Abreviaturas: 1AD: primer apoyo doble; AU: apoyo único; FO: fase oscilante y MMII: miembros inferiores.

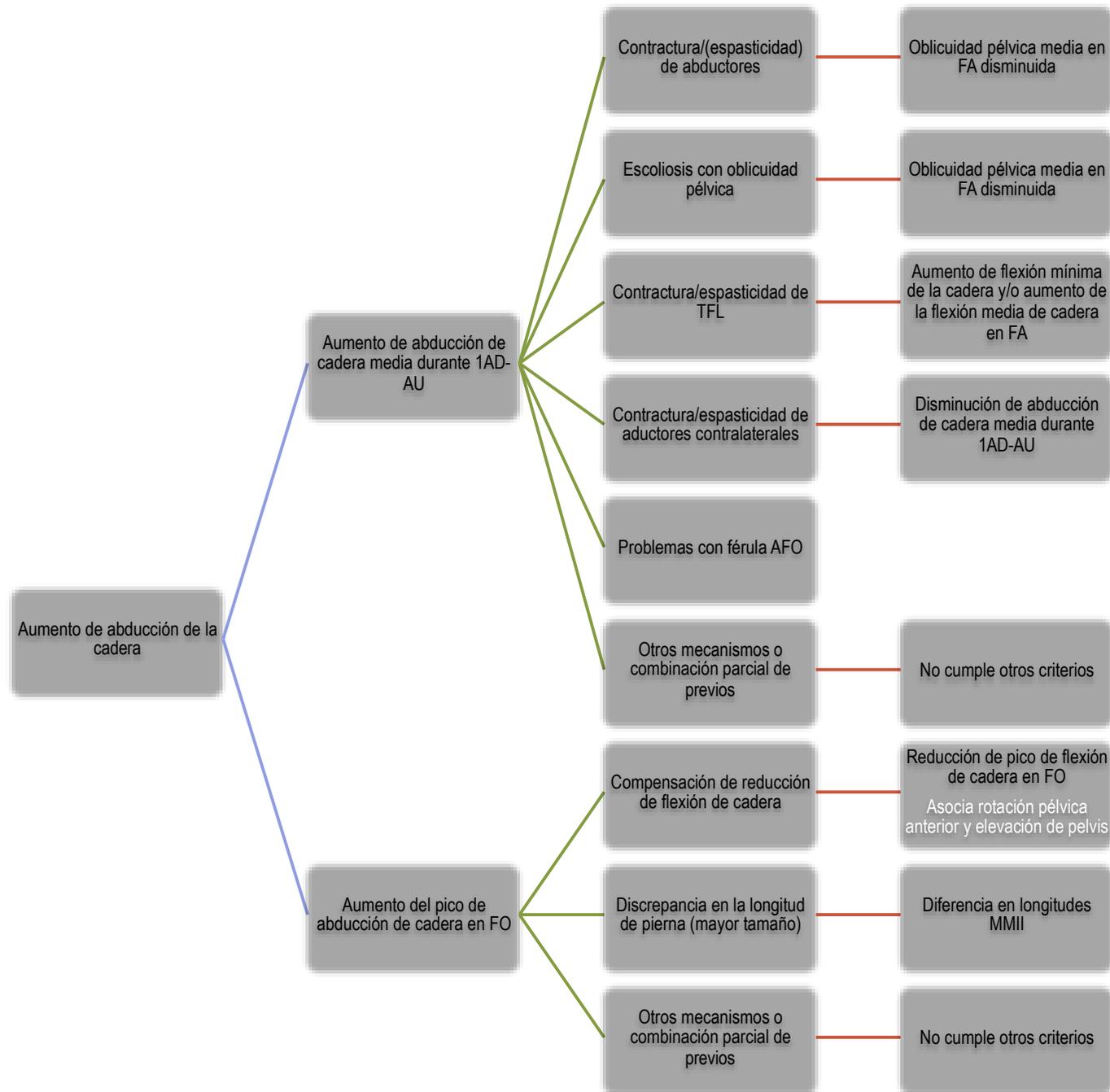


Figura 37. Esquema de interpretación de las alteraciones en la aproximación-separación de la cadera (II). Abreviaturas: 1AD: primer apoyo doble; AU: apoyo único; FA: fase de apoyo; FO: fase oscilante y MM.II: miembros inferiores.

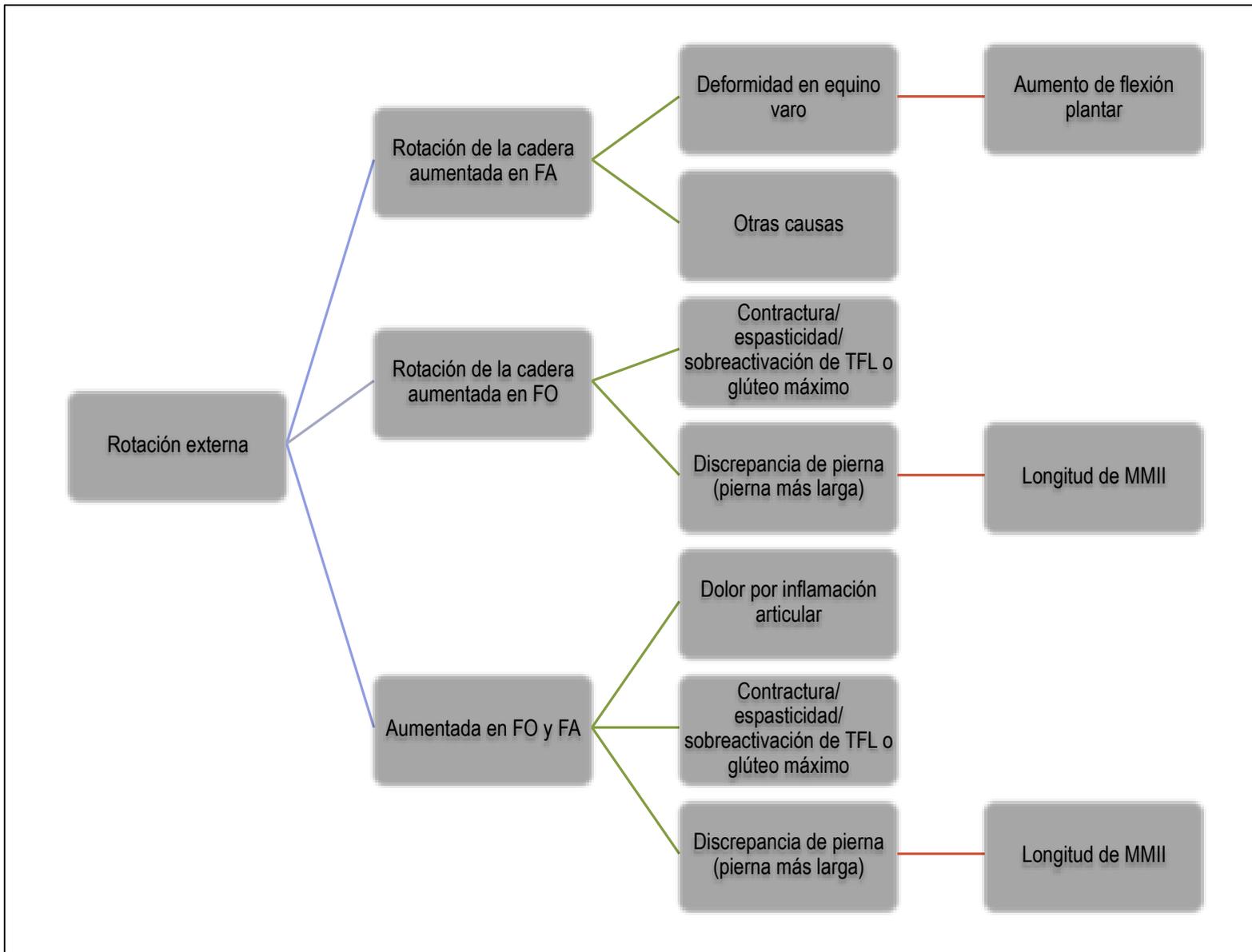


Figura 38. Esquema de interpretación de las alteraciones en la rotación de la cadera (I). Abreviaturas: FA: fase de apoyo; FO: fase oscilante; y TFL: tensor de la fascia lata.

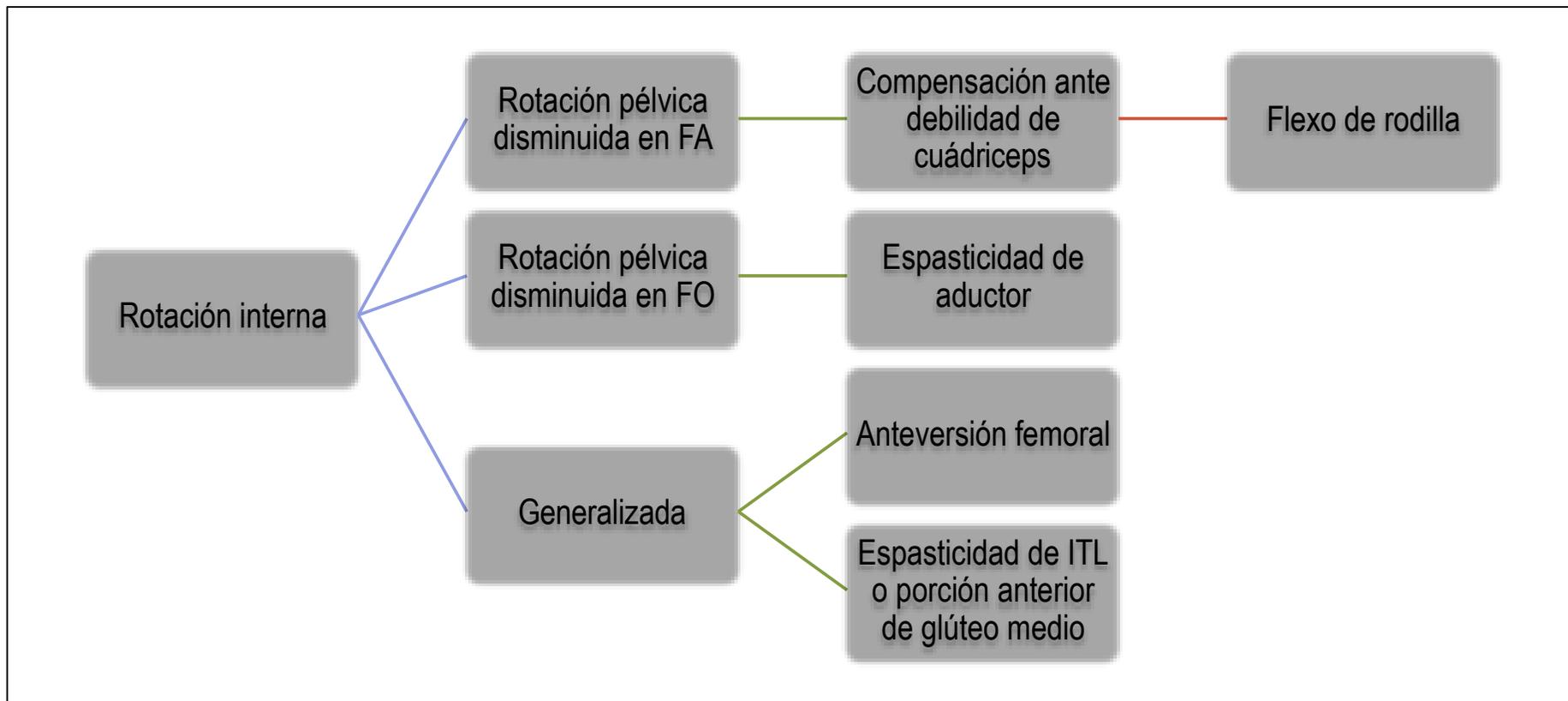


Figura 39: Esquema de interpretación de las alteraciones en la rotación de la cadera (II). Abreviaturas: FA: fase de apoyo y FO: fase oscilante.

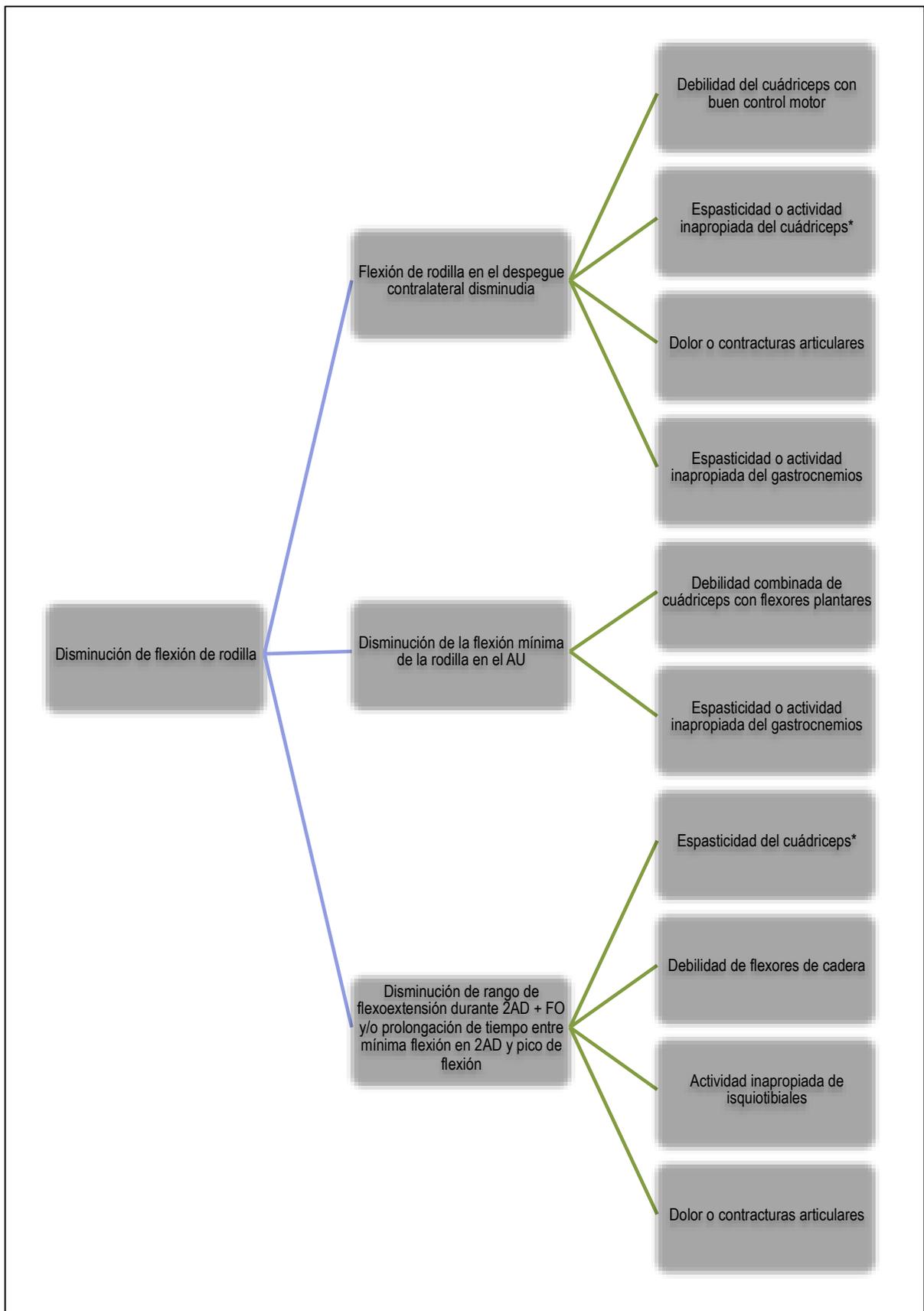


Figura 40: Esquema de interpretación de las alteraciones de la flexoextensión de la rodilla (I). Abreviatura: 2AD: segundo doble apoyo; AU: apoyo único; FO: fase oscilante

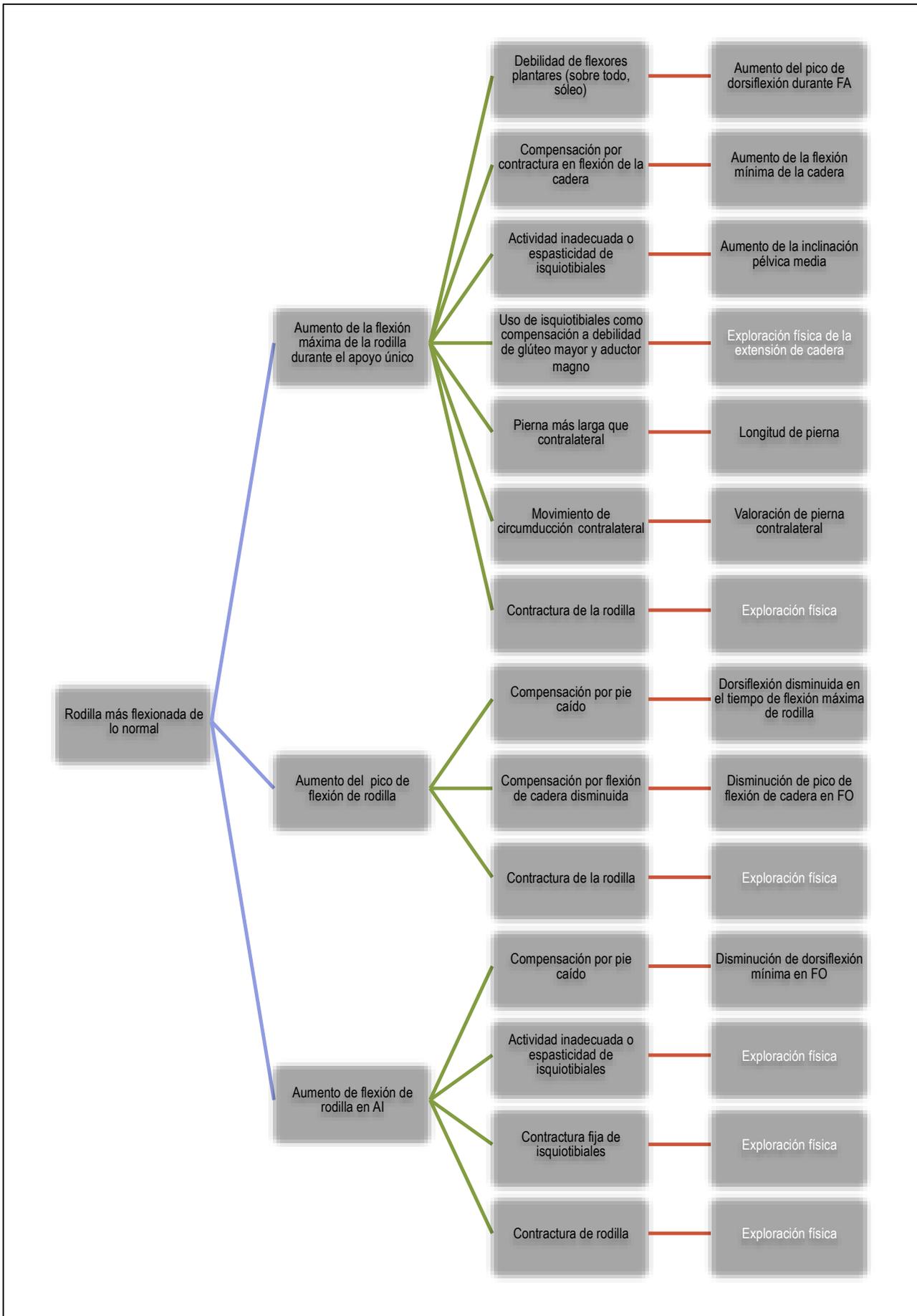


Figura 41. Esquema de interpretación de las alteraciones de la flexoextensión de la rodilla (II). Abreviatura: AI: apoyo inicial y FO: fase oscilante.

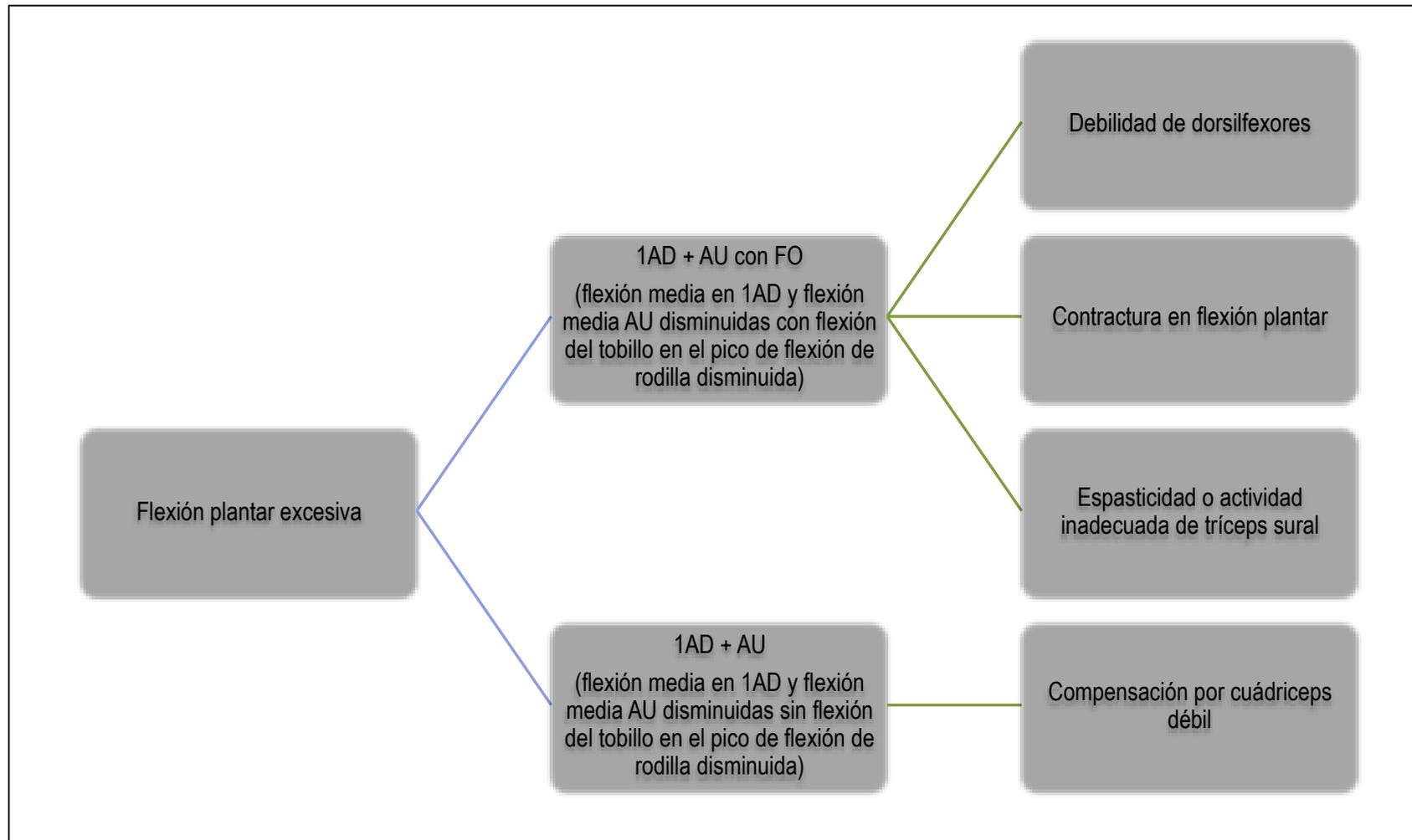


Figura 42. Esquema de interpretación de las alteraciones de los movimientos del tobillo en el plano sagital (I). Abreviaturas: 1AD: primer doble apoyo; AU: apoyo único y FO: fase oscilante.

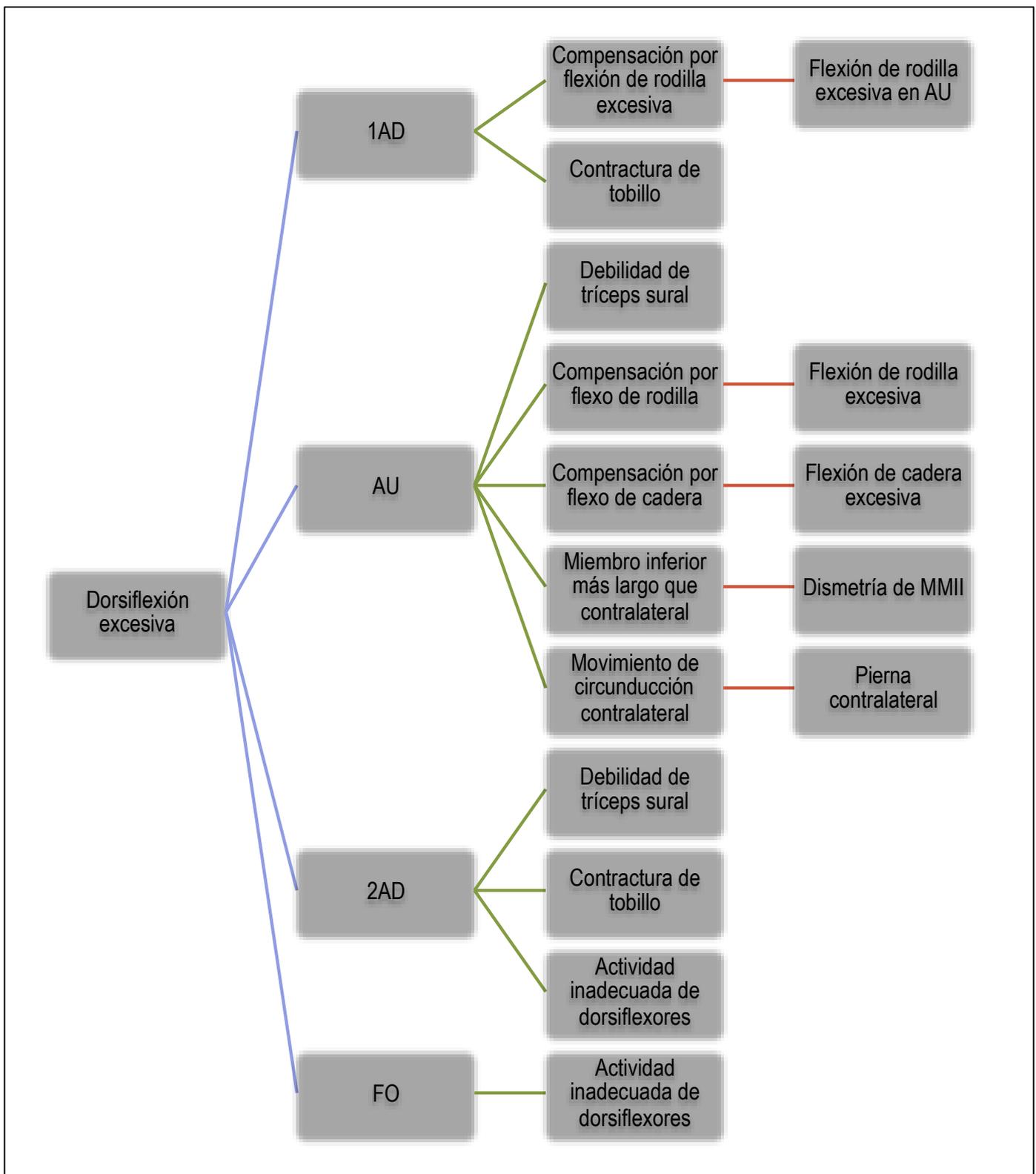


Figura 43: Esquema de interpretación de las alteraciones de los movimientos del tobillo en el plano sagital (II). Abreviaturas: 1AD: primer doble apoyo; 2AD: segundo doble apoyo; AU: apoyo único; FO: fase oscilante y MM.II: miembros inferiores.

3.7. Función “compare.group”

A parte del estudio de la marcha de un sujeto aislado, es frecuente que sea necesario estudiar la marcha de grupos conjuntamente. Se diseñaron una serie de funciones que permitieran describir las características de marcha de un grupo de forma relativamente automática. Para mostrar los resultados proporcionados por esta función, se utilizarán ejemplos procedentes de una comparación de pacientes con esclerosis múltiple primariamente progresiva con sujetos normales de una edad similar. En el objetivo 2 de la tesis, se recoge una evaluación amplia de estos resultados comparando una muestra de pacientes con parálisis cerebral infantil con un grupo de niños sanos.

Se diseñaron dos funciones independientes que se pueden integrar en una función resumen llamada “compare.group”.

La primera función es “compare.group.spatiotemporal” y está destinada a estudiar las diferencias entre 2 grupos en función de sus variables espaciotemporales. Sus argumentos son los objetos “build.group” de los dos grupos que se quieren comparar, dos vectores tipo carácter con los nombres deseados para cada grupo y una serie de vectores que permiten ajustar las características de los gráficos que se obtienen con esta función. La función “compare.group.spatiotemporal” depende de los paquetes de R: “rmeta”¹⁷⁸, “vioplot”¹⁷⁹, “boot”¹⁸⁰ y “aplpack”¹⁸¹. El objeto producido por esta función es una lista con los intervalos de confianza al 95% estimados por bootstrap acelerado y corregido por sesgos de las diferencias entre los grupos en los valores medios y los coeficientes de variabilidad de velocidad de marcha, cadencia, porcentaje de apoyo, porcentaje de primer doble apoyo, porcentaje de apoyo monopodal y porcentaje de segundo doble apoyo. El “bootstrap” es una técnica de remuestreo por simulación computacional, consistente en recrear un muestreo aleatorio de los propios datos. Sobre él, se realizan inferencias y descripciones que son corregidas por sesgos. Su utilidad es enorme en el cálculo de intervalos de confianza permitiendo una mayor robustez respecto a otros métodos¹⁸². El uso de esta técnica se justifica por las propiedades que se han descrito previamente y porque el cálculo del intervalo de confianza del estadístico “d” de Cohen, que se utiliza para construir diferencias comparables

entre parámetros distintos, no puede basarse en una distribución estadística a priori¹⁸³.

El estadístico “d” de Cohen permite cuantificar el tamaño del efecto de la diferencia de medias entre dos muestras de forma estandarizada. La estandarización permite la comparación del tamaño del efecto entre parámetros que tienen diferentes unidades de magnitud y la comparación entre diferentes experimentos. Es además un parámetro que se utiliza habitualmente en el cálculo del tamaño muestral en Biomedicina¹⁸⁴.

Tabla 12. Resultados de la comparación estadística de los parámetros espaciotemporales entre sujetos sanos y pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva. Los resultados que se muestran son el estadístico “d” de Cohen muestral y el intervalo de confianza al 95% de este parámetro. Obsérvese las importantes diferencias espaciotemporales entre ambos grupos. Los pacientes con esclerosis múltiple primariamente progresiva presentan una velocidad normalizada muy disminuida, una cadencia marcadamente disminuida y un tiempo de apoyo prolongado con aumento de los dobles apoyos y disminución del apoyo único.

	Izquierda	Derecha
Velocidad normalizada (s-1)	-9.46 (-18.13 ; -4.37)	-4.89 (-13.35 ; -1.24)
Cadencia (pasos/min)	-18.19 (-28.79 ; -8.57)	-17.48 (-31.60 ; -7.47)
Tiempo de apoyo (%)	0.94 (0.40 ; 2.05)	0.66 (0.27 ; 1.80)
Primer doble apoyo (%)	0.81 (0.34 ; 2.00)	0.60 (0.31 ; 1.11)
Apoyo único (%)	-1.10 (-2.37 ; -0.56)	-1.06 (-2.04 ; -0.44)
Segundo doble apoyo (%)	1.01 (0.49 ; 1.69)	1.09 (0.42 ; 3.33)

Además, se producen una serie de gráficas: gráficas de violín comparando los valores medios de los parámetros espaciotemporales (ejemplo en figura 45), gráficas de violín comparando los coeficientes de variabilidad de los parámetros (ejemplo en figura 45) y gráficas de Forest que muestran los intervalos de confianza de la comparación de medias de los valores medios (ejemplo en figura 46) y los coeficientes de variabilidad de los 2 grupos.

Las gráficas de Forest son una herramienta que se ha utilizado frecuentemente en el caso de los meta-análisis ya que permiten mostrar gráficamente el resultado de intervalos de confianza procedentes de distintos estudios. También pueden utilizarse para comparar resultados de varias comparaciones dentro de un mismo estudio¹⁸⁵. En la figura 44, se muestran las claves de su interpretación.

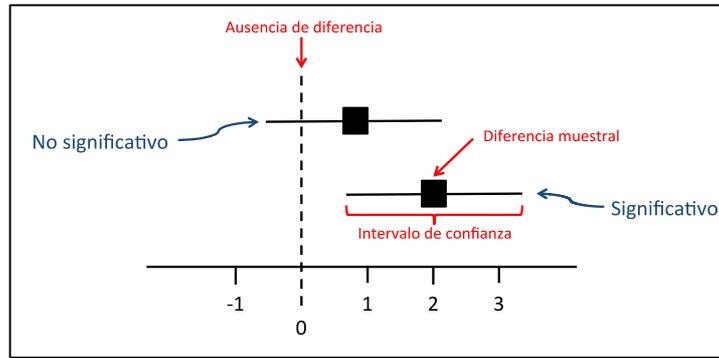


Figura 44: Interpretación de un “Forest plot”. Un “forest plot” recoge gráficamente varios intervalos de confianza. En el eje de abscisas, se muestran los valores del estadístico que se representa. Un eje vertical muestra un valor nulo que indica la ausencia de diferencia en la comparación. En el eje de ordenadas, se representan sucesivamente los intervalos de confianza mediante un cuadrado central que indica la diferencia entre muestras y una línea horizontal que representa el intervalo de confianza de esa diferencia. Esta representación, permite así observar si un intervalo de confianza es estadísticamente significativo (si no incluye al valor nulo; en este ejemplo, el 0), el tamaño del efecto (es decir, cuánto de diferentes son las muestras entre sí; que se representa por el grado de diferencia muestral) y la precisión del intervalo (que se representa por la línea horizontal).

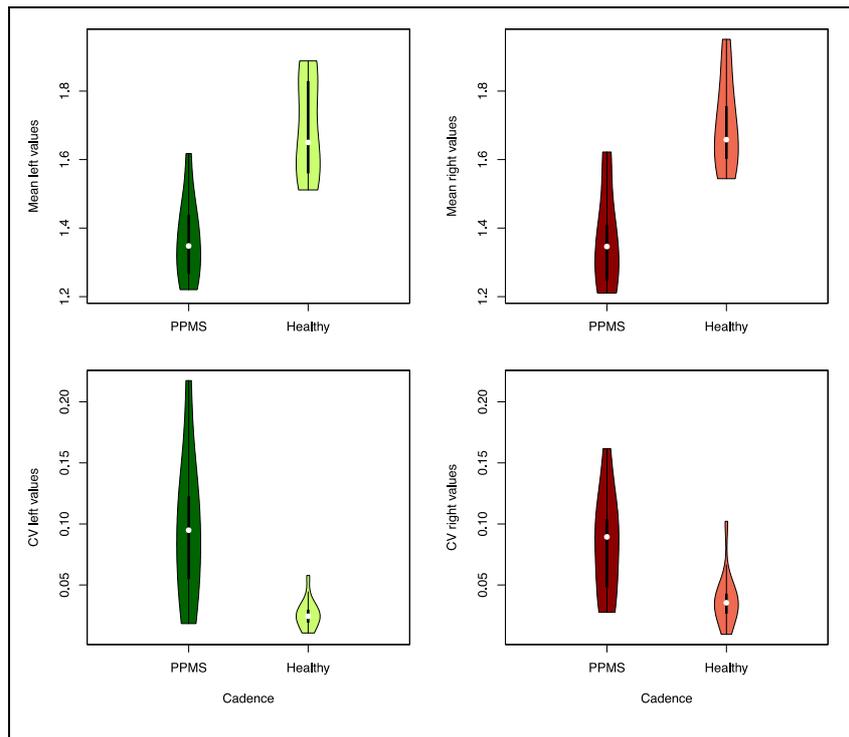


Figura 45. Gráficos de violín obtenidos mediante “compare.group.spatiotemporal” que muestran la distribución del parámetro cadencia en 2 grupos distintos (sanos en colores claros y esclerosis primaria progresiva –PPMS– en colores oscuros). A la izquierda, en verde, se muestran los valores izquierdos y a la derecha, en rojo, se muestran los valores derechos. En la parte superior, se muestran la distribución de los valores medios de cadencia en los sujetos de cada grupo y en la parte inferior, los valores del coeficiente de variabilidad. Obsérvese que la cadencia disminuye marcadamente en los pacientes con esclerosis múltiple progresiva mientras que el coeficiente de variabilidad aumenta en los pacientes.

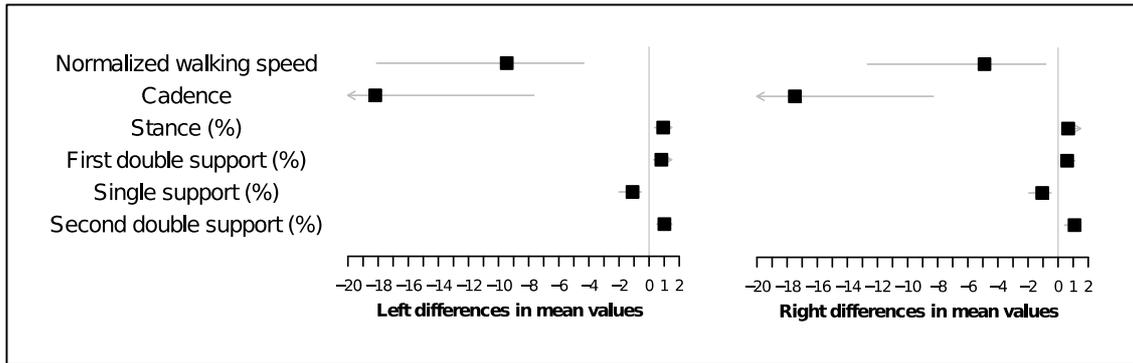


Figura 46. Gráficos de Forest que muestran las diferencias entre los valores medios de los parámetros espaciotemporales izquierdos y derechos entre esclerosis primariamente progresiva y una muestra de referencia. Las diferencias se expresan en términos de “d” de Cohen para muestras no pareadas. Una diferencia positiva indica que la media del grupo con esclerosis múltiple primariamente progresiva es mayor que la correspondiente del grupo de referencia. Una diferencia negativa, que la media del grupo con esclerosis múltiple es menor. El intervalo de confianza se representa por una línea horizontal y el cuadrado negro, en el centro del intervalo, muestra el valor medio de la diferencia. La línea vertical indica la posición de diferencia cero (ausencia de diferencia entre los grupos). Un intervalo de confianza es significativo cuando la línea horizontal que lo representa no cruza la línea vertical “0”. Obsérvese que existen diferencias significativas en todos los parámetros aunque la intensidad es mucho mayor en el caso de la velocidad normalizada de marcha y la cadencia.

La segunda función integrada en “compare.group” es “compare.group.kinematics”. En este caso, está dedicada a estudiar las diferencias dentro parámetros cinemáticos entre 2 grupos. Sus argumentos son los objetos “build.group” de los 2 grupos que se quieren comparar, los nombres deseados para cada grupo, un vector para seleccionar aquellos parámetros cinemáticos deseados y el número de divisiones que se desean para representar los gráficos de Forest. El objeto producido por esta función es una lista con los intervalos de confianza al 95% estimados por bootstrap acelerado y corregido por sesgos de las diferencias entre los grupos en los valores medios y los coeficientes de variabilidad de los parámetros seleccionados. Se producen gráficas equivalentes a “compare.group.spatiotemporal”.

3.8. Función “heatmap.group”

La función “heatmap.group” es una función que crea “heatmaps” de los parámetros de marcha seleccionados en un grupo de pacientes. Un heatmap es una técnica de representación gráfica bidimensional que permite representar todos los valores individuales de las distintas variables de cada sujeto de un grupo. Los valores se

indican por un espectro de color y generalmente, se ordenan variables y sujetos mediante conglomerados jerárquicos.

En este caso, se presentan heatmaps que representan los valores de Z-score en función de un grupo control de unos parámetros seleccionados en un grupo problema. Las variables se ordenan en función de un agrupamiento jerárquico que utiliza como criterio de agrupamiento la media y como medida de distancia: 1 menos el valor absoluto del coeficiente de correlación de Spearman. Los casos se ordenan también en función de un agrupamiento jerárquico, pero utilizando como medida de distancia la distancia euclídea. Los valores se representaron en una escala de color desde el rojo (para los valores de Z-score más negativos) hasta el verde (para los valores de Z-score más positivos). En color negro se representan valores de Z-score próximos al 0, es decir, la media de la normalidad. Dada la dispersión que pueden tomar los datos en algunos casos y para evitar que la escala de colores utilizada dependa en cada caso de los datos del grupo representado, se permitió la posibilidad de controlar la escala de colores de representación seleccionando unos puntos de corte a partir de los cuales el color sea siempre el mismo para valores extremos negativos o positivos.

La función “heatmap.group” utiliza como argumentos el objeto “build.group” del grupo que se desea representar, el objeto “build.group” del grupo que se utiliza como referencia para calcular el Z-score, vectores para seleccionar los parámetros espaciotemporales y cinemáticos que se consideren para la representación, un vector con el límite inferior y superior de la escala de color y opciones para modificar el tamaño de letra en el heatmap o indicar si se desea utilizar los códigos reales o anonimizados de los sujetos.

En ocasiones, puede ser necesario rotar los dendrogramas inicialmente propuestos por el programa para conseguir representaciones de los datos más fáciles de interpretar o presentar. La función “heatmap.group” también incorpora dos argumentos que permiten realizar estas rotaciones indicando el orden definitivo en que se desea la representación.

En la figura 47 (apartado A), se exponen las opciones intermedias que ilustran las diferentes opciones de representación de los datos y en el apartado B, se muestra el heatmap definitivo para el grupo de pacientes con PCI.

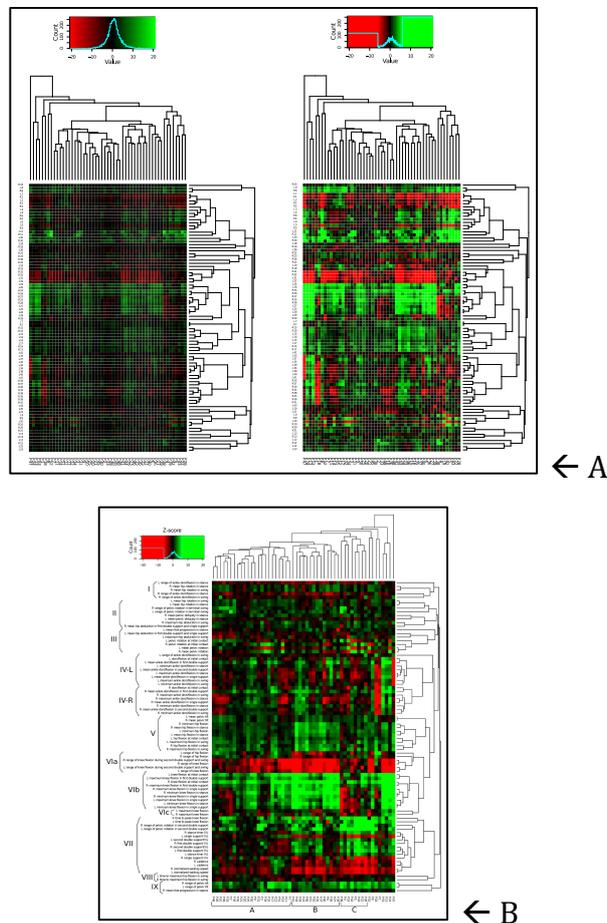


Figura 47. Ejemplo de resultados obtenidos con la función “heatmap.group”. A. Opciones intermedias de representación en forma de heatmap del Z-score de 86 parámetros de marcha (43 izquierdos y 43 derechos) de 53 pacientes con parálisis cerebral infantil. En el heatmap de la izquierda, se representan los datos mediante un heatmap sin ninguna condición adicional: no se establecen límites de color en la representación ni se produce reordenamiento en los análisis de conglomerados jerárquicos de los sujetos o de los parámetros de marcha. En el caso de grupos de pacientes con alteraciones en parámetros de marcha muy importantes, esta opción produce una representación difícilmente interpretable porque sólo se pueden discriminar aquellos valores más extremos. El heatmap de la derecha se construye estableciendo un límite de representación en la escala de color. Los valores de Z-score menores a -6 y valores de Z-score mayores a +6 se representan mediante rojo intenso o verde intenso respectivamente y los grados intermedios se reservan para valores de Z-score entre -6 y 6. En este caso, con pacientes con alteraciones de la marcha extremas, esto permite mejorar la interpretación de los resultados al posibilitar la diferenciación entre valores extremos y señalar mejor aquellos casos extremos. Sin embargo, sin reordenamiento de pacientes y variables, teniendo en cuenta el número alto de parámetros y pacientes, es muy complicado conseguir una interpretación intuitiva y rápida. B. Resultado definitivo (véase ampliado en la figura 58)

3.9. Validación

El programa presentado se ha validado con la extracción y análisis de datos de marcha procedentes de 27 y 33 niños sanos utilizados como muestras de referencias infantiles en 2 configuraciones distintas del laboratorio de marcha, de 52 adultos sanos utilizados como muestra de referencia adulta, de 55 niños con parálisis cerebral infantil, 32 pacientes con paraparesia espástica, 30 pacientes con marcha idiopática de puntillas, de 30 pacientes con discapacidad de visual, 30 pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer precoz y de 14 pacientes con esclerosis múltiple progresiva. Esto supone un total de 303 análisis de marcha en 8 grupos distintos de sujetos. Este proceso de validación ha sido importante en la puesta a punto y en la detección de errores en las versiones iniciales del programa.

En particular, en esta tesis, se ha empleado la muestra de pacientes con parálisis cerebral infantil como ejemplo de los resultados que se pueden obtener usando este paquete de funciones. Adicionalmente, en los objetivos 2 y 3, se desarrollan nuevos abordajes de análisis de datos cuya realización ha sido posible gracias a la elaboración previa de este paquete de funciones y que suponen un ejemplo de las aplicaciones que se facilitan con su implementación.

Por otro lado, este paquete de funciones ha conducido a varias contribuciones científicas en nuestro grupo de investigación^{148,186-203}.

4. DISCUSIÓN

4.1. Limitaciones y mejoras a implementar en un futuro

Existen dos grandes grupos de limitaciones: limitaciones generales y limitaciones específicas de cada función.

Como limitación general, cabe destacar que el conjunto de funciones que se utilizan requieren para su uso cierto grado de entrenamiento dada la ausencia de una interfaz gráfica de usuario. Se puede considerar que el entrenamiento necesario para utilizar estas funciones es mínimo y ya se han entrenado en nuestro

grupo a múltiples usuarios con escasa experiencia en programación y en análisis de marcha para su uso con resultados satisfactorios. Otra limitación que se puede considerar es que para transformar a este conjunto de funciones en el concepto deseado, una especie de “Bioconductor” para el análisis de marcha, se necesita la colaboración de distintos laboratorios externos en su validación y en su desarrollo. Sin embargo, se puede considerar que este es el primer paso para alcanzar este objetivo y que representa una prueba de concepto válida que demuestra la factibilidad de alcanzar un software libre y común que permita avanzar rápidamente en análisis instrumental de marcha. Por otro lado, el software desarrollado, aunque provee con herramientas muy útiles para realizar un informe de marcha, no se integra en un procesador de textos impidiendo la redacción directa a través del software. Esto está claramente fuera de los objetivos de este trabajo, pero es una de las mejoras a introducir a largo plazo para conseguir que el AIM sea implementable en la práctica clínica como tecnología clínicamente útil en la evaluación de pacientes.

Las limitaciones específicas de “read.mdx” como función son la imposibilidad para la lectura de otros archivos procedentes de otros sistemas de marcha o de archivos C3D²⁰⁴. Asimismo, la lectura que realiza “read.mdx” está limitada a la medición de datos del lado ipsilateral al ciclo aunque la lectura de datos coordinados de ambos lados es factible con mínimos cambios, pero este tipo de análisis es poco frecuente aún en nuestro laboratorio y sería implementable en caso de necesidad.

La limitación principal de “calculation” reside en la escasa adaptabilidad para la medición de nuevos parámetros en el caso de usuarios con escasa experiencia en programación. La solución a esta limitación es parcialmente posible en el caso de necesitar variables adicionales mediante una nueva función o mediante la generación de distintos tipos de la función “calculation”. Sin embargo, este problema parece poco importante porque en la situación actual, el número de parámetros de marcha extraídos es más del que se emplea habitualmente en la práctica clínica o en la investigación.

La función “total.extraction.without.reference” es capaz de evitar el uso de “read.mdx” y de “calculation” en cada ciclo de un sujeto y junta la información de los distintos ciclos. Se generó para aceptar las posibles adaptaciones que sean

necesarias en un futuro en “read.mdx” y “calculation”. Sus mayores limitaciones son: la ausencia de métodos de control de calidad dentro de cada sujeto, y la dependencia de una exploración visual de los resultados y la detección de errores de captura de los resultados sólo mediante agrupación dentro de un grupo a través de “build.group”. En el proceso de validación en las distintas patologías, se han detectado distintos problemas en la captura de datos que podrían ser detectados mediante herramientas concretas de análisis de datos en un futuro y también distintos errores humanos recurrentes que han sido recogidos para implementarse en una segunda fase de diseño del programa. Sin embargo, la implementación de estas herramientas no eliminará probablemente la necesidad de un evaluador experto en la detección de errores y por eso, se consideraron herramientas auxiliares dentro del programa a incluir en una segunda fase de desarrollo.

La principal limitación en “build.group” se centra en el coste computacional del cálculo de la distancia DTW para múltiples articulaciones. Esto hace que los cálculos sean lentos, pero “build.group” es una herramienta que se utiliza en las pocas ocasiones en las que se acumulan suficientes casos para formar un grupo. Se ha generado una función “build.group.short” que elimina los pasos computacionalmente costosos, y genera un objeto “build.group” de las mismas características. Otras áreas de mejora en “build.group” residen en habilitar la detección automática de “outliers” que sigue dependiendo de la exploración visual de los resultados por un experto. Como se ha comentado previamente, incorporar estas facilidades de uso puede considerarse para una segunda fase de desarrollo del software.

La principal limitación de la función “compare.with.reference” reside en la ausencia de generación de los índices de marcha que se utilizan en ocasiones como medida subsumida de la alteración de la marcha¹⁵⁷ y presentan varias limitaciones inherentes a su cálculo como se ha comentado en la introducción de la presente tesis. La utilidad de estos índices es escasa para nuestro objetivo como grupo investigador pero probablemente deban ser incluidos en una segunda fase del diseño tras esta primera prueba de concepto. Esta misma limitación es extensible a “compare.two.extractions”.

El basiograma y la función “basiogram” y su dependiente “basiogram.reference” tienen como limitaciones basarse en el análisis de componentes principales, una técnica lineal y relativamente sensible a la colinealidad. En marcha, las relaciones lineales son poco frecuentes y los parámetros tienden a estar altamente correlacionados. Sin embargo, sigue siendo una representación gráfica sencilla y de simple interpretación cuya mayor utilidad reside en la comparación de una evaluación de un sujeto contra sí mismo pasado un tiempo o una intervención.

La función “gait.interpretation” es una aproximación relativamente novedosa que tiene probablemente como fuente principal de limitación el modelo que se propone. Proponer un modelo de interpretación específico para una enfermedad es un objetivo que escapa al que se planteó en esta tesis y requiere la revisión sistemática de la literatura existente, combinar datos concretos de la exploración clínica⁷⁸ y utilizar probablemente herramientas de inteligencia artificial a modo de herramientas actuales de soporte de decisión clínica^{205,206}. La función que se plantea es una prueba de concepto que demuestra que la interpretación clínica sistemática es posible gracias a la asistencia computacional y que la generación de modelos específicos para enfermedades podría ser clínicamente relevante porque serían aplicables a través de nuevas versiones del “software” diseñado.

La función “compare.group” se ha diseñado inicialmente para realizar un abordaje univariante. Aunque no se ha incluido en el diseño del paquete inicial, trabajos de este grupo^{186-203,207-209}, la tesis de la Dra. Pulido-Valdeolivas²⁰⁸ y resultados que se muestran en otros objetivos de esta tesis han demostrado que la inclusión de técnicas multivariantes o de inteligencia artificial puede ser un paso lógico para la siguiente versión del programa. Gracias al desarrollo de esta primera versión, que permite un sistema reproducible de presentación de datos, esta actualización es sencilla y factible y está incorporándose actualmente al paquete de funciones.

La función “heatmap.group” pretendía incluir una tecnología descriptiva multivariante. Sin embargo, la limitación de esta técnica de representación reside en el escaso uso que ha disfrutado en análisis instrumental de marcha, pero los resultados mostrados en la presente tesis, en trabajos de este grupo²⁰⁹ y en la tesis de la Dra. Pulido-Valdeolivas²⁰⁸ justifican su utilidad.

4.2. Comparación con proyectos similares de software en análisis de movimiento

Aunque existan otros esfuerzos para intentar conseguir algunos de los objetivos del paquete presentado, en los repositorios habituales (simtk, cran.org y github), no se ha encontrado ningún paquete de software libre que permita realizar las operaciones descritas. El software comercial disponible tampoco permite hacer comparaciones y preparar los datos para la realización de estudios más avanzados de forma similar al que se plantea en este software.

Existen varias opciones de software comercial cuya relación con el proyecto presentado en esta tesis es especialmente relevante. “Motion Composer” de Motion Analysis Corporation²¹⁰ es un software dedicado a analizar datos procedentes, sobre todo de análisis de marcha, y a generar informes basados en predeterminaciones del usuario. No posee las características de análisis y agrupación de los datos para la realización posterior de análisis avanzados. A pesar de ser un software pensado para su uso en clínica, no incluye ningún módulo de asistencia de interpretación de resultados. “Polygon”²¹¹ es el software de Vicon para analizar los datos. Es algo más potente que el software del sistema CODA que utilizamos en nuestro laboratorio pero igualmente no incluye las funcionalidades relacionadas con la asistencia de interpretación de resultados ni las de comparación de grupos.

Dentro del software no comercial, destacan por su relación con el trabajo presentado algunos desarrollos realizados en MATLAB. Estos proyectos muestran objetivos parciales comunes con el presente proyecto o representan ideas similares aplicadas a otro área de estudio del análisis del movimiento. La herramienta, todavía en desarrollo, más similar a nuestra propuesta es UPMOVE de la Universidad de Ámsterdam. Esta herramienta permitirá la medición de las dimensiones incluidas en este proyecto y otras nuevas. Sin embargo, no incluye herramientas destinadas a la interpretación de datos de pacientes al estar más orientada a su uso exclusivo en investigación^{212,213}. “Gait_analyzer”, desarrollada por Asgard Kaleb Marroquin, es una herramienta diseñada para mejorar el

análisis cinético de la marcha²¹⁴. A pesar de ser una herramienta muy interesante, su utilidad se limita a mejorar la adquisición de datos de un tipo; lo que contrasta con el abordaje del software presentado. “OpenSIM” es una plataforma que pretende conseguir software de modelado, simulación, control y análisis del sistema musculoesquelético simple de usar y de carácter modular. Es un proyecto relacionado con el modelo planteado en la presente tesis, pero sus objetivos son distintos²¹⁵. “Matlab MOtion data elaboration TOolbox for NeuroMusculoSkeletal apps (MOtoNMS)” es otro software dedicado al modelado musculoesquelético que incorpora el procesado previo de los datos para el análisis como ventaja adicional²¹⁶. Con una orientación terapéutica, pero también como software dedicado al modelado musculoesquelético, destaca MSMS²¹⁷. También se puede señalar a “MuscleFun: Development of a Dynamic Spasticity and Muscle Function report”, que tiene una orientación más diagnóstica y representa un interesante proyecto en desarrollo liderado por Marjolein van der Krogt que pretende acercar los modelos musculoesqueléticos a la toma de decisiones en la práctica clínica²¹⁸. “C3D Extraction Toolbox” simplemente extrae datos de archivos “C3D” para ser analizados en otros programas desarrollados en MATLAB²¹⁹. Es un proyecto similar a la función “read.mdx”.

Fuera de MATLAB, destacan “Gait-Analysis-Toolkit”, “Trackway-Gait-Analysis” y “AnyBody”. “Gait-Analysis-Toolkit” es una herramienta diseñada en Python por el grupo de investigación “Cleveland State University Human Motion and Control Research Group” que permite la representación gráfica de los resultados de análisis de marcha en su sistema²²⁰. No incorpora herramientas de interpretación ni de comparación entre grupos. “Trackway-Gait-Analysis”²²¹ es una herramienta similar diseñada por Scott Ernst en la Universidad de Minneapolis para pasillos instrumentados (exclusivamente analizan parámetros espaciotemporales). “AnyBody” es un programa de modelado musculoesquelético no desarrollado en MATLAB²²².

4.3. Ventajas del concepto de programa presentado

El programa presentado busca intentar mejorar una serie de propiedades muy importantes en cualquier área de trabajo científico. Primero, aumenta la transparencia en la preparación de los datos porque permite conocer

detalladamente cualquiera de los pasos que se han realizado para llegar a un resultado. Segundo, facilita evaluar la reproducibilidad de los resultados al servir como base inicial para el desarrollo de herramientas más complejas que son fácilmente trasladables entre laboratorios y al generar un tipo común de archivos que permite trabajar de forma sencilla con grupos de pacientes. Tercero, permite mejorar la eficiencia en el desarrollo de nuevas herramientas de software. Se puede pensar que generando un “esqueleto” básico de captura y pre-procesamiento de datos de AIM se puede conseguir que los esfuerzos conjuntos en el desarrollo de herramientas de interpretación sigan la misma dirección.

Por último, también consigue reducir barreras muy importantes que presentaba el AIM. Por un lado, permite ser utilizado por personas con escasa o ninguna experiencia en programación a través de instrucciones sencillas acercando así una tecnología crítica para el análisis de marcha a la mayoría de científicos implicados. Por otro lado, plantea la posibilidad de asistir en la interpretación de resultados transfiriendo así un conocimiento altamente especializado como es el AIM a dimensiones más interpretables desde el punto de vista clínico.

4.4. Justificación de programación en R

La mayoría del trabajo previo en software relacionado con AIM ha sido realizado utilizando MATLAB. MATLAB es un lenguaje de amplio uso en Ingeniería y en otras disciplinas técnicas, pero R posee una serie de ventajas sobre MATLAB. R es software absolutamente libre y multiplataforma mientras que MATLAB tiene un coste asociado^{223,224}. Por otro lado, R tiene una activa comunidad de usuarios que permite un aprendizaje prácticamente gratuito de todo el lenguaje^{224,225}. Esto hace que la diseminación de la aplicación y el objetivo de facilitar el desarrollo sea mucho más plausible a largo plazo al permitir a un mayor número de científicos participar en el desarrollo de herramientas de software dedicado al AIM. Este hecho se soporta además en que el ritmo de crecimiento de usuarios de R es mucho mayor que el de usuarios de MATLAB. Además, MATLAB no permite “llamar” a R para la realización de tareas en R mientras que en el caso de R, existen diversos paquetes que permiten “llamar” a MATLAB y utilizar MATLAB transitoriamente para controlar funciones concretas dentro del entorno de R²²⁶.

Otra ventaja importante de R sobre MATLAB reside en que la modularidad de paquetes está organizada dentro del proyecto con controles de calidad relativamente exhaustivos²²⁴. También, es importante considerar que R es un programa de uso habitual en problemas biológicos con lo que una parte importante de los usuarios puede estar familiarizado con el lenguaje de programación antes de comenzar a usarlo en el AIM como aplicación concreta. R, además, se ha utilizado en el desarrollo de proyectos de base similar y mucho más ambiciosos como Bioconductor mientras que MATLAB no ha sido utilizado en este tipo de actividades¹⁶⁸.

Por otro lado, R tiene la posibilidad de integrarse con facilidad en aplicaciones web²²⁷, lo que puede tener mucho interés en la realización de proyectos colaborativos entre distintos centros utilizando AIM.

Una desventaja importante reside en que el desarrollo de los paquetes de modelado musculoesquelético ha ocurrido principalmente en MATLAB. Este problema puede ser solventado de varias formas satisfactorias: generar una función que pueda activar las funciones necesarias en MATLAB desde R o generar una función que permita transferir los datos pre-procesados adecuadamente para su uso en estas herramientas de MATLAB de forma posterior.



Objetivo 2:

Descripción de las alteraciones de marcha en una muestra de pacientes con parálisis cerebral infantil

1. JUSTIFICACIÓN DEL OBJETIVO 2

Las herramientas presentadas en el objetivo anterior requerían demostrar su utilidad en situaciones reales de estudio. En este caso y en relación con los siguientes objetivos, vamos a evaluar los resultados que nos proporcionan las herramientas descritas en el objetivo 1 en una muestra de pacientes con PCI simétrica espástica. Esta enfermedad y en particular, este subgrupo han sido intensamente estudiados con AIM.

En el este objetivo, se muestran las características de la marcha en la PCI espástica y simétrica con la óptica descriptiva clásica, pero también se incluyen herramientas de descripción multivariante que han sido menos utilizadas en el AIM y que permiten comprender mejor el significado de los parámetros de marcha que normalmente utilizamos en el AIM de forma aislada y la enorme variabilidad cinemática y espaciotemporal que presenta la marcha en la PCI.

También se compara la marcha alterada de la PCI con un grupo de niños sanos que servirán como normalidad de referencia.

Con la descripción y la comparación con la normalidad, se buscan dos propósitos. El primero consiste simplemente en conocer mejor las características de la muestra con la que trabajamos; que es un paso esencial para completar estudios más complejos como los que se plantean en los objetivos 3 y 4 (y por supuesto, también para presentarlos adecuadamente). El segundo es más genérico y busca proporcionar un marco metodológico estándar de trabajo en enfermedades menos estudiadas con AIM dentro de nuestro grupo de investigación.

2. PACIENTES Y MÉTODOS

2.1. Descripción de las muestras de estudio

2.1.1. Grupo de normalidad utilizado como referencia sana

Se reclutaron inicialmente 30 niños sanos para el estudio. El diagrama de flujo de la figura 48 muestra el protocolo de reclutamiento. Los criterios de inclusión en el estudio fueron edad de 5 a 16 años, estadio madurativo Tanner I o II, dominio motor derecho, residencia en Madrid o alrededores, escolarización adecuada para su edad, características cognitivas y conductuales adecuadas para la edad, ausencia

de trastornos visuales o auditivos no corregidos, ausencia de patologías ortopédicas conocidas en los 6 meses anteriores, ausencia de patologías neurológicas, cardiovasculares o sistémicas, cribado negativo de patologías ortopédicas no conocidas por medio del protocolo de exploración del Scottish Rite Hospital²²⁸ y ausencia de alteraciones en el rango de movilidad, la fuerza, el tono y los reflejos de los miembros inferiores.

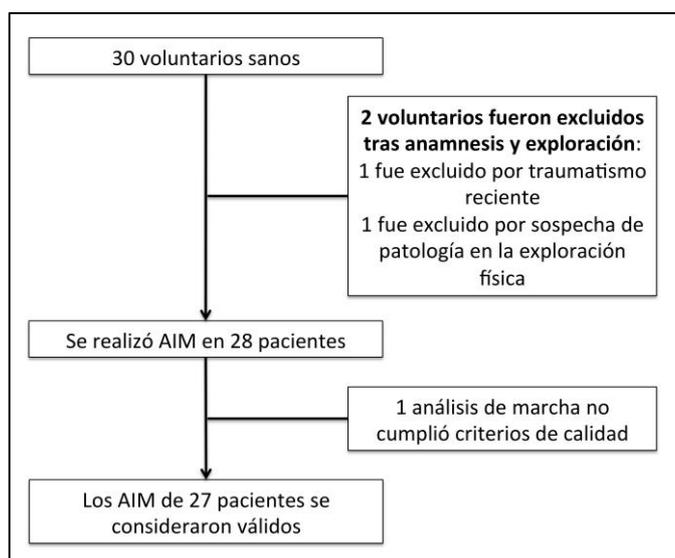


Figura 48. Flujo de selección de sujetos sanos.

Finalmente se analizaron los datos de marcha de 27 niños (14 varones y 13 mujeres). Las medianas y rangos de edad fueron 8 años (rango 6-13 años), de altura, 136cm (118-160cm), de peso, 32kg (20-53kg), y de, índice de masa corporal 17,36kg/m² (14,12- 20,7kg/m²).

2.1.2. Grupo de pacientes con parálisis cerebral infantil.

Se reclutaron 53 pacientes con parálisis cerebral infantil en el marco de un estudio para la evaluación de los efectos en la marcha de varios tratamientos (toxina botulínica multinivel, cirugía ortopédica multinivel y miofibrotomía múltiple multinivel). La selección ocurrió entre junio de 2006 y junio de 2007 en tres centros (Hospital Universitario La Paz, Hospital Universitario Gregorio Marañón y Hospital Universitario Niño Jesús), y a través de las asociaciones de padres con hijos con PCI.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: PCI espástica bilateral simétrica con afectación predominante de los miembros inferiores, Gross Motor Function Classification System (GMFCS) I-IV (los pacientes con nivel IV son un subgrupo dentro del nivel IV ya que debían haber presentado un nivel III en el año previo y ser capaces de caminar distancias cortas con asistencia física o instrumental), Manual Ability Classification System (MACS) I-II, Communication Function Classification System (CFCS) I, capacidad de caminar siete metros independientemente o con asistencia, ausencia de tratamiento oral para la espasticidad en el momento del tratamiento o en el seguimiento, no realización de tratamientos ortopédicos convencionales en los dos años previos, ausencia de infiltraciones con toxina botulínica en los seis meses previos y ambiente familiar cooperativo.

Las características del grupo se recogen en la tabla 13. Se reclutaron un total de 53 pacientes (34 varones y 19 mujeres). La mediana de edad de los pacientes fue 9 años y 7 meses con un rango de 5 años y 1 mes a 17 años y 10 meses. Los valores antropométricos de la muestra fueron peso (mediana: 31 kg ; rango: 14,5-60 kg), talla (mediana: 130 cm y rango: 100-174 cm) e índice de masa corporal (mediana: 17,8 kg/m² y rango: 13-29,6 kg/m²). 5 pacientes presentaron GMFCS I, 19 pacientes, GMFCS II; 23 pacientes, GMFCS III; y 6 pacientes; GMFCS IV. 21 pacientes fueron tratados inicialmente con miofibrotomía multinivel, 19 pacientes fueron tratados posteriormente con toxina botulínica multinivel (no habían recibido este tratamiento en los 6 meses previos) y 11 pacientes fueron tratados con cirugía ortopédica multinivel (no habían sido intervenido en los dos años previos). Dos pacientes fueron excluidos de la evaluación posterior (uno por recibir tratamiento con bomba de baclofeno y uno por no recibir ningún tratamiento en el periodo posterior). Los análisis de marcha de estos pacientes fueron realizados desde abril de 2006 hasta septiembre de 2007.

2.2. Parámetros de estudio

Mediante la metodología descrita para en el análisis de instrumental de marcha, se realizó la captura de 4-5 ciclos de marcha izquierdos y 4-5 ciclos de marcha derecha para cada uno de los sujetos de las 2 muestras anteriormente descritas.

Tabla 13. Características de los pacientes con PCI reclutados en el laboratorio.

	Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m ²)	GMFC S	Tratamiento que iban a recibir tras la evaluación
P1	Varón	6	20,4	110	16,86	II	Miofibrotomía
P2	Varón	13,67	50	160	19,53	II	Miofibrotomía
P3	Mujer	9,75	30	129	18,03	III	Miofibrotomía
P4	Varón	11,67	40	158	16,02	III	Miofibrotomía
P5	Varón	5,5	14,5	100	14,5	III	Miofibrotomía
P6	Varón	8,75	42	123	27,76	III	Miofibrotomía
P7	Varón	9	34,5	133	19,5	II	Toxina botulínica
P8	Mujer	11,75	30	140	15,31	IV	Miofibrotomía
P9	Varón	10,83	40	144	19,29	II	Cirugía multinivel
P10	Mujer	9,75	25	132	14,35	II	Toxina botulínica
P11	Mujer	12,75	34,2	140	17,45	II	Cirugía multinivel
P12	Mujer	5,75	25	111,5	20,11	I	Toxina botulínica
P13	Mujer	9,92	40	126	25,2	III	Cirugía multinivel
P14	Varón	8	25	125	16	III	Cirugía multinivel
P15	Mujer	10,92	31	135	17,01	II	Miofibrotomía
P16	Mujer	9,33	35	133	19,79	III	Cirugía multinivel
P17	Mujer	6,33	21	122	14,11	II	Miofibrotomía
P18	Mujer	6	15	105	13,61	III	Toxina botulínica
P19	Varón	7,08	21	110	17,36	III	Miofibrotomía
P20	Mujer	5,08	28	122	18,81	II	Toxina botulínica
P21	Varón	11	31	137	16,52	II	Toxina botulínica
P22	Varón	6,17	18	111	14,61	III	Toxina botulínica
P23	Mujer	9,5	32	123	21,15	III	Toxina botulínica
P24	Varón	10,42	36	140	18,37	III	Cirugía multinivel
P25	Varón	7,17	25	122	16,8	I	Toxina botulínica
P26	Varón	6,83	18,3	110	15,12	I	Miofibrotomía
P27	Varón	7,92	22	120	15,28	III	Toxina botulínica
P28	Varón	11,67	30	126	18,9	III	Miofibrotomía
P29	Varón	13	32,5	136	17,57	III	Miofibrotomía
P30	Varón	7,17	44	122	29,56	III	Cirugía multinivel
P31	Varón	10	35	131	20,4	II	Bomba baclofeno (exclusión)
P32	Varón	17,17	60	174	19,82	II	Cirugía multinivel
P33	Varón	7,5	27	124	17,56	III	Miofibrotomía
P34	Mujer	10	20	124	13,01	II	Toxina botulínica
P35	Mujer	12,33	46	148	21	IV	Toxina botulínica
P36	Varón	17,83	50	150	22,22	II	Cirugía multinivel
P37	Mujer	12,67	35	150	15,56	III	No intervención (exclusión)
P38	Varón	7,67	30	130	17,75	II	Miofibrotomía
P39	Varón	6,08	18	110	14,88	III	Miofibrotomía
P40	Mujer	14,67	36	132	20,66	IV	Miofibrotomía
P41	Varón	9,25	40	133	22,61	IV	Cirugía multinivel
P42	Varón	12,92	50	165	18,37	II	Miofibrotomía
P43	Varón	6,83	17,3	104,7	15,78	III	Miofibrotomía
P44	Varón	9,5	51	135	27,98	III	Toxina botulínica
P45	Varón	12,25	42	153	17,94	I	Toxina botulínica
P46	Mujer	12,75	39	139	20,19	IV	Miofibrotomía
P47	Varón	9,58	40	118	28,73	IV	Cirugía multinivel
P48	Mujer	6	15	105	13,61	I	Toxina botulínica
P49	Varón	10,33	27,7	137,5	14,65	II	Miofibrotomía
P50	Varón	11,33	35	142	17,36	II	Toxina botulínica
P51	Varón	5,5	21	116	15,61	II	Toxina botulínica
P52	Varón	16,08	46	160	17,97	III	Toxina botulínica
P53	Mujer	5,5	23	108	19,72	III	Toxina botulínica

Mediante las funciones descritas en el primer objetivo, se extrajeron los datos de cada paciente, se realizó un control de calidad de los datos de marcha y se crearon 2 archivos “build.group” donde se incluyeron los datos de marcha de cada una de las muestras.

Mediante la función “compare.group”, se realizó una comparación entre los niños con PCI espástica bilateral y los niños sanos. Se compararon 6 parámetros espaciotemporales de cada lado y 37 parámetros cinemáticos de cada lado (tabla 14), que fueron seleccionados en base a la experiencia del grupo investigador y la literatura previa. Mediante gráficos de violines, se representaron las distribuciones de los parámetros de marcha en ambos grupos. Mediante gráficos de Forest, los intervalos de confianza al 95% del estadístico “d” de Cohen para muestras no pareadas, que se utilizó como medida de tamaño de efecto de la diferencia de medias entre dos muestras.

Se usó la función “heatmap.group” para representar de forma conjunta los valores que toman los parámetros de marcha, las relaciones entre parámetros de marcha y el grado de similitud entre los pacientes con PCI. Se utilizó un control de escala de -5 a 5 y el resto de opciones determinadas por defecto en la función.

3. RESULTADOS

3.1. Descripción univariante y comparación con la normalidad.

La figura 49 es un panel formado por las gráficas de violín que resumen la distribución de los parámetros espaciotemporales en cada grupo. En él se muestra que las distribuciones de los datos espaciotemporales en PCI son muy variables aunque existen tendencias significativas dentro de los mismos: velocidad de marcha y cadencia disminuidas y un tiempo de apoyo variable con una distribución dentro del mismo también muy variable pero caracterizada por un aumento de los tiempos de doble apoyo y una disminución del tiempo de apoyo monopodal.

Además de que los parámetros espaciotemporales son distintos en valor absoluto entre ambos grupos, al analizar el coeficiente de variabilidad en cada lado del paciente para cada parámetro (figura 50), podemos observar que el control

espaciotemporal del ciclo de marcha en los PCI es menos fijo que en los niños normales.

Tabla 14. Parámetros de marcha analizados en el objetivo 2.

Parámetros espaciotemporales (6)	Velocidad normalizada de marcha (s-1) Cadencia (pasos/s) Tiempo de apoyo (%) Tiempo de primer doble apoyo (%) Tiempo de apoyo único (%) Tiempo de segundo doble apoyo (%)
Variabilidad de los parámetros espaciotemporales (6)	Coefficientes de variabilidad de los parámetros espaciotemporales previamente indicados
Parámetros cinemáticos de la pelvis (7)	Inclinación pélvica media Rango de inclinación pélvica Rotación pélvica en el contacto inicial Rotación pélvica media Rango de rotación pélvica en el segundo doble apoyo Rango de rotación pélvica al final de la fase de vuelo Oblicuidad pélvica media en el apoyo
Parámetros cinemáticos de la cadera (10)	Flexión de la cadera en el contacto inicial Flexión de cadera mínima Flexión de cadera media en el apoyo Flexión máxima de la cadera en el vuelo Tiempo a la flexión máxima de cadera en el vuelo Rango de flexión de la cadera Abducción media de la cadera en el primer doble apoyo y en el apoyo único Máxima abducción de la cadera en el vuelo Rotación media de la cadera en el apoyo Rotación media de la cadera en el vuelo
Parámetros cinemáticos de la rodilla (9)	Flexión de la rodilla en el contacto inicial Flexión mínima de la rodilla en el apoyo Flexión máxima de la rodilla en el primer doble apoyo Flexión máxima de la rodilla en el apoyo único Flexión mínima de la rodilla en el apoyo único Flexión máxima de la rodilla Tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla Rango de la flexión de la rodilla en doble apoyo y en el vuelo Rango de flexión de rodilla
Parámetros cinemáticos del tobillo (11)	Dorsiflexión del tobillo en el contacto inicial Dorsiflexión máxima del tobillo en el apoyo Dorsiflexión del tobillo mínima en el apoyo Rango de dorsiflexión del tobillo en el apoyo Dorsiflexión media del tobillo en el primer doble apoyo Dorsiflexión media del tobillo en el apoyo único Dorsiflexión media del tobillo en el segundo doble apoyo Dorsiflexión máxima del tobillo en el vuelo Dorsiflexión mínima del tobillo en el vuelo Rango de dorsiflexión del tobillo en el vuelo Progresión media del pie en el apoyo

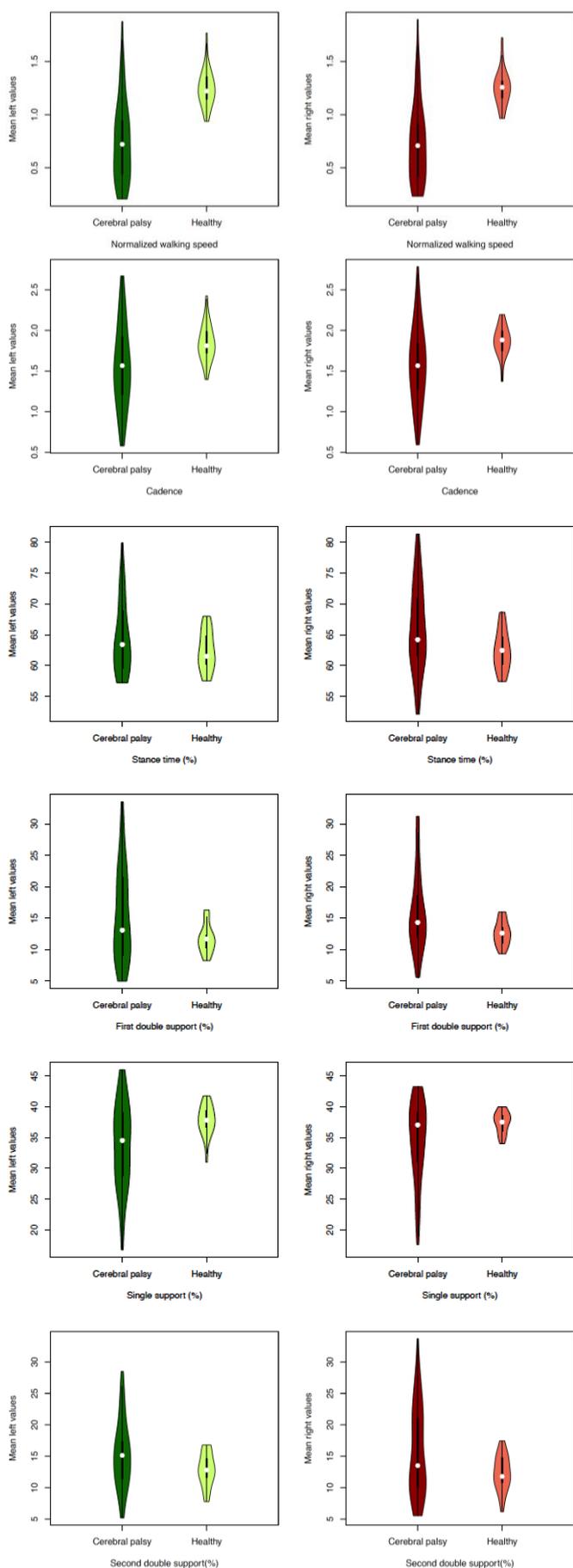


Figura 49. Gráficos de violines obtenidos mediante la función “compare.group.spatiotemporal” que muestran la distribución de los parámetros espaciotemporales medios en cada grupo (izquierda y verde, valores izquierdos; derecha y rojo; valores derechos). En la primera gráfica, se muestra la velocidad normalizada. Nótese que sólo una pequeña porción de pacientes con PCI mantienen una velocidad dentro de los límites normales ya que la mayoría de los pacientes con PCI andan a una velocidad normalizada menor a 1 s⁻¹. Una porción pequeña de pacientes caminan utilizando una velocidad de marcha mayor a la normal. En el caso de la cadencia, se puede observar que la cadencia media de los pacientes con PCI es menor. La mayoría de los pacientes presenta una cadencia disminuida pero algunos, presentan una cadencia aumentada respecto a la normalidad. En la tercera gráfica se muestra el tiempo de apoyo. Los pacientes con PCI tienden a prolongar su tiempo de apoyo aunque un gran número de pacientes tienen un tiempo de apoyo similar al normal. En el caso del lado derecho, existen apoyos reducidos respecto a la normalidad. En la cuarta gráfica, se muestra el primer tiempo de doble apoyo que muestra una amplia distribución en comparación con el grupo de referencia. Tiende a ser mayor, pero existen pacientes con tiempos menores o normales. En la quinta gráfica, se representa el tiempo de apoyo monopodal que en la mayoría de los pacientes con PCI está disminuido. En la última gráfica se representa el segundo tiempo de doble apoyo cuyos resultados son similares a los obtenidos en el primer doble apoyo.

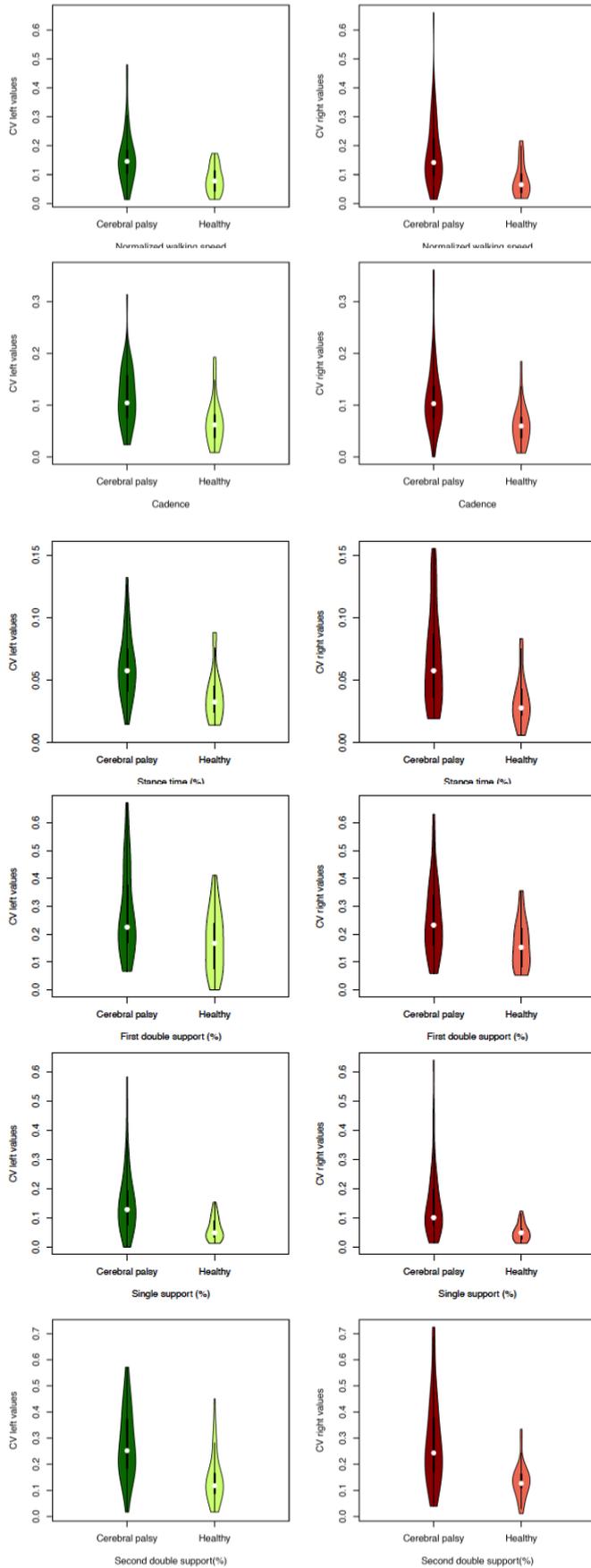


Figura 50. Gráficos de violines obtenidos con la función “compare.group.spatiotemporal” que muestran la distribución en cada grupo (PCI y sanos) del coeficiente de variabilidad interno de cada paciente de los parámetros espaciotemporales (izquierda y verde, valores izquierdos; derecha y rojo, valores, derechos). Aunque de intensidad variable, se puede observar una tendencia clara de los pacientes con PCI a tener una variabilidad mayor en los parámetros espaciotemporales. Nótese también que existen pacientes con variabilidad similar a la normal en cada uno de los parámetros espaciotemporales.

La figura 51 contiene dos gráficos de Forest (véase descripción de la función “compare.group” en el objetivo anterior) que muestra las diferencias entre los valores medios de los parámetros espaciotemporales izquierdos y derechos y su intervalo de confianza al 95% estimado por “bootstrap” acelerado y corregido por sesgos. La figura 52 contiene dos gráficos de Forest que muestra las diferencias en los valores del coeficiente de variabilidad. Ambas figuras son la representación gráfica de los resultados que se resumen en la tabla 15 que cuantifican y contrastan estadísticamente las diferencias en los parámetros de marcha entre la muestra de referencia de niños sanos y la muestra de pacientes con PCI. Se ha observado que los parámetros espaciotemporales están afectados en PCI; en particular, la velocidad normalizada de marcha y la cadencia están particularmente alterados. También destaca el aumento de variabilidad de estos parámetros en PCI, como se indica en la figura 52. La mayor diferencia en variabilidad reside en el tiempo de apoyo total.

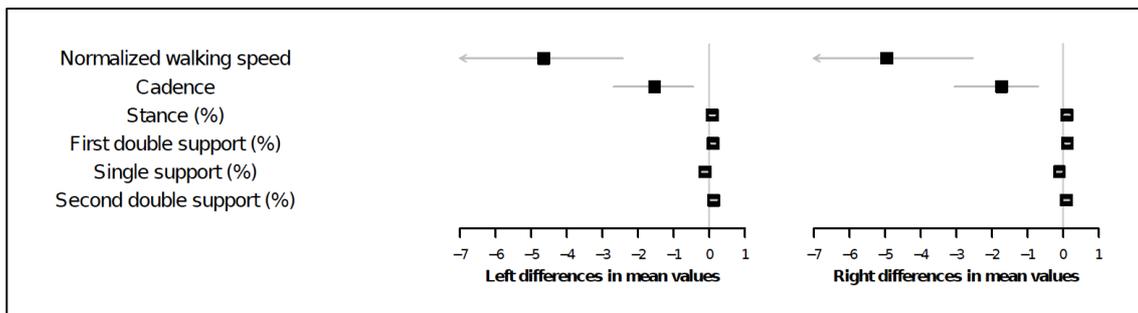


Figura 51. Gráficos de Forest (obtenidos mediante la función “compare.group.spatiotemporal”) que muestran las diferencias entre los valores medios de los parámetros espaciotemporales izquierdos y derechos. Las diferencias se expresan en términos de “d” de Cohen para muestras no pareadas. Una diferencia positiva indica que la media del grupo con PCI es mayor que la correspondiente del grupo de referencia. Una diferencia negativa, que la media del grupo con PCI es menor. El intervalo de confianza se representa por una línea horizontal y el cuadrado negro, en el centro del intervalo, muestra el valor medio de la diferencia. La línea vertical indica la posición de diferencia cero (ausencia de diferencia entre los grupos). Un intervalo de confianza es significativo cuando la línea horizontal que lo representa no cruza la línea vertical “0”. Se puede observar que existen diferencias significativas y clínicamente relevantes entre las medias de los pacientes con PCI y del grupo control en la velocidad de marcha normalizada y en la cadencia. Las diferencias en las medias de los parámetros que reflejan distribución de tiempos en el ciclo son significativas (V. Tabla) pero de mucho menor intensidad.

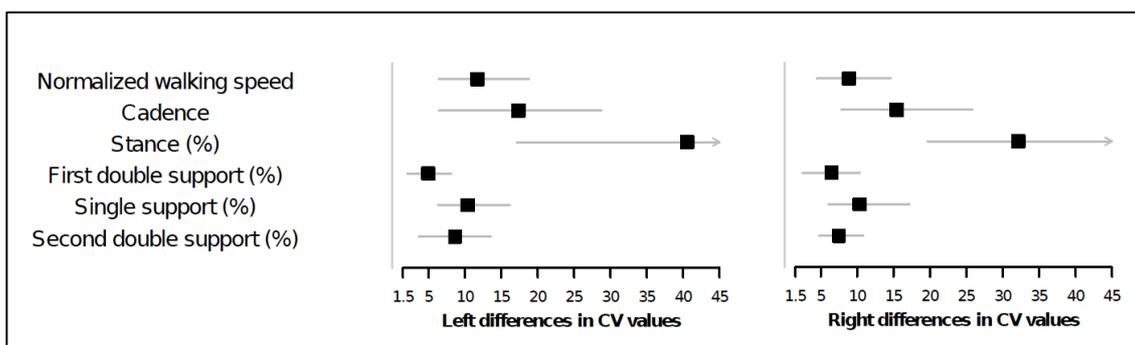


Figura 52. Gráficos de Forest (obtenidos mediante la función “compare.group.spatiotemporal”) que muestran las diferencias entre los coeficientes de variabilidad de los parámetros espaciotemporales izquierdos y derechos. Las diferencias se expresan en términos de “d” de Cohen para muestras no pareadas. Una diferencia positiva indica que la media del grupo con PCI es mayor que la correspondiente del grupo de referencia. Una diferencia negativa, que la media del grupo con PCI es menor. El intervalo de confianza se representa por una línea horizontal y el cuadrado negro, en el centro del intervalo, muestra el valor medio de la diferencia. La línea vertical indica la posición de diferencia cero (ausencia de diferencia entre los grupos). Un intervalo de confianza es significativo cuando la línea horizontal que lo representa no cruza la línea vertical “0”. Nótese que existen diferencias estadísticamente significativas en el coeficiente de variabilidad para todos los parámetros. Las diferencias son importantes, en particular para la velocidad de marcha normalizada, la cadencia y el tiempo de apoyo.

Tabla 15. Resumen de las diferencias en los valores medios y los coeficientes de variabilidad para cada parámetro y lado entre una muestra de referencia infantil y una muestra de pacientes con PCI. Se calcularon con la función “compare.group.spatiotemporal”.

	“d” de Cohen (IC95%)			
	Valor medio izquierdo	Valor medio derecho	Coefficiente de variabilidad izquierdo	Coefficiente de variabilidad derecho
Velocidad de marcha normalizada	-4,653 (-7,204;-2,57)	-4,944 (-8,037;-2,539)	11,738 (6,414;18,795)	8,896 (4,477;14,596)
Cadencia	-1,541 (-2,799;-0,657)	-1,722 (-3,039;-0,703)	17,356 (6,455;28,717)	15,423 (7,856;25,824)
Tiempo de apoyo	0,081 (0,005;0,155)	0,106 (0,039;0,179)	40,545 (17,161;65,429)	32,136 (19,689;46,442)
Primer doble apoyo	0,101 (0,049;0,167)	0,125 (0,058;0,185)	4,981 (2,102;8,108)	6,462 (2,518;10,336)
Apoyo único	-0,127 (-0,216;-0,059)	-0,103 (-0,169;-0,04)	10,371 (6,33;16,169)	10,343 (6,048;17,154)
Segundo doble apoyo	0,117 (0,033;0,208)	0,096 (0,035;0,163)	8,65 (3,661;13,524)	7,482 (4,765;10,831)

En las figuras 53 a 56, se muestran paneles con los resultados de 37 parámetros cinemáticos seleccionados en el grupo de pacientes con PCI y en el grupo de referencia sano. A nivel pélvico (figura 53), aunque los resultados son muy diversos, los pacientes con PCI presentan una tendencia a mayor inclinación media con un rango incrementado y a una rotación pélvica alejada de la neutralidad con rangos aumentados en el segundo doble apoyo y el final de la fase oscilante. A nivel de la cadera (figura 54), en el eje sagital, hay también una gran variabilidad destacando una tendencia a mantener la cadera anormalmente flexionada en varios momentos del ciclo. El rango de flexión de cadera es un parámetro muy disperso dentro de los pacientes con PCI. Respecto a la separación de la cadera, los resultados son muy variables y en cuanto a la rotación, existe una tendencia a la rotación externa aunque esto también es bastante diferente entre paciente y paciente. A nivel de la rodilla (figura 55), la flexión de rodilla en el contacto inicial, aunque con distintos grados, suele ser mayor que en la normalidad. Durante el apoyo, la rodilla puede mantener un flexo, una flexión normal o en algunos pacientes, aparecer un recurvatum. El pico de flexión de rodilla suele ser normal aunque presenta valores variables y de media, tiende a estar retrasado. El rango de flexión durante el ciclo y durante el segundo doble apoyo y la fase oscilante tiende a estar disminuido. Los parámetros de dorsiflexión del tobillo (figura 56) máxima, mínima y media durante las distintas fases del ciclo son bastante variables, destacando la tendencia uniforme a mostrar rangos de dorsiflexión disminuidos tanto en la fase de apoyo como en la oscilante. En cuanto al ángulo de progresión del pie en el apoyo, mayoritariamente es normal pero una proporción de paciente muestra valores anormales.

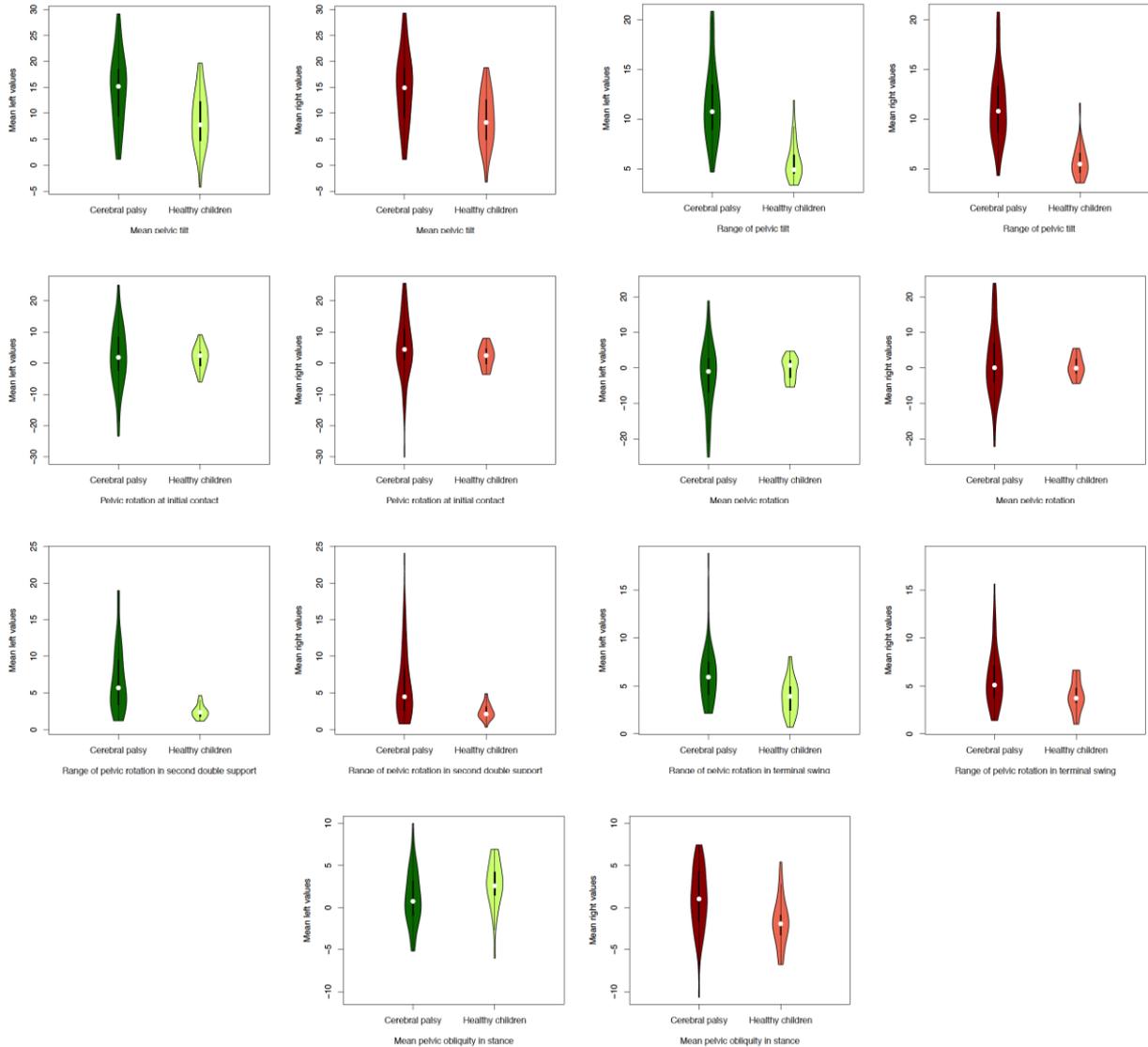


Figura 53. Gráficos de violines, obtenidos mediante la función “compare.group.kinematics”, que muestran la distribución de los valores medios de los parámetros cinemáticos de la pelvis. Se comentan los resultados de izquierda a derecha y de arriba abajo. El promedio de inclinación pélvica media es mayor en el grupo de PCI aunque existen muchos valores en el rango de la normalidad. El rango de inclinación pélvica es mayor también en el grupo de PCI con escasa superposición al grupo de normalidad. El promedio de la rotación pélvica en el contacto inicial y de la rotación pélvica media es similar entre ambos grupos; cercana a la posición neutra. Sin embargo, los pacientes con PCI muestran mayor dispersión en su distribución con valores que indican una rotación pélvica alejada de la neutralidad. Los rangos de rotación pélvica durante el segundo doble apoyo y durante el final de la fase oscilante también están aumentados en los pacientes con PCI. En los pacientes, existen algunos valores extremos que indican basculaciones pélvicas muy importantes en el plano rotacional. En cuanto a la oblicuidad pélvica, las distribuciones son relativamente similares con una mayor oblicuidad pélvica izquierda en los pacientes sanos y algunos valores extremos en los enfermos.

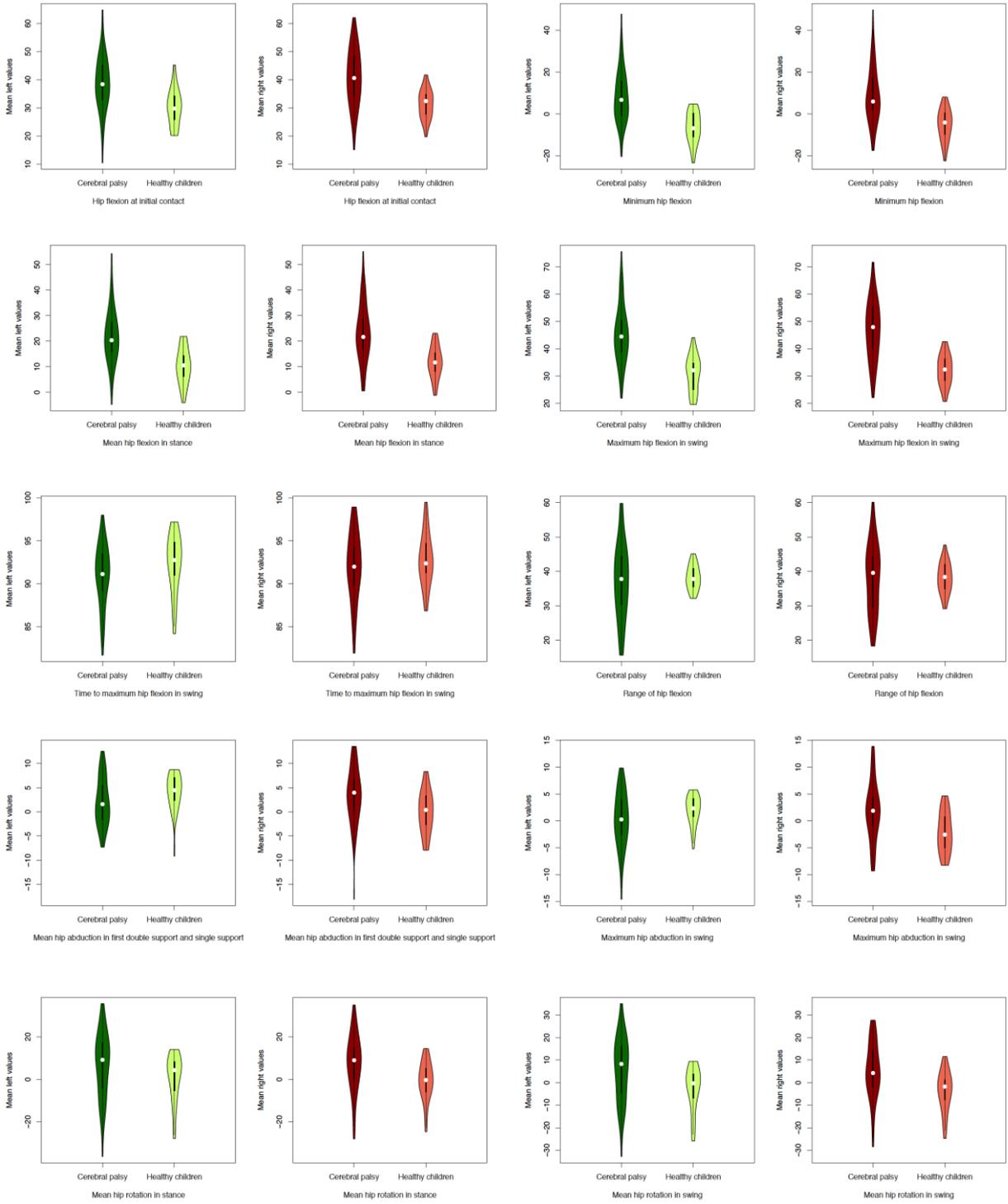


Figura 54, Gráficos de violines que muestran la distribución de los valores medios de los parámetros cinemáticos de la cadera (obtenidos mediante la función “compare.group.kinematics”). Se comentan los resultados de izquierda a derecha y de arriba abajo. La media de la flexión de la cadera en el contacto inicial es mayor en el grupo de pacientes con PCI aunque existe un espectro de valores muy variables con valores aumentados, valores normales e incluso, algún paciente que apoya con la cadera más extendida en comparación con la normalidad. La media de flexión mínima de la cadera en el grupo de pacientes con PCI también está aumentada respecto a los controles sanos. La distribución de valores en este parámetro también es amplia con una proporción considerable de pacientes con PCI que muestran valores similares a la normalidad. Estos resultados de tendencia al flexo de cadera con una proporción de pacientes dentro de la normalidad se repite en los parámetros de flexión media de la cadera durante el apoyo o la flexión máxima de la cadera durante la fase oscilante. El tiempo en el que ocurre la flexión máxima de la cadera durante el apoyo es similar entre ambos grupos. El rango de flexión de la cadera muestra una dispersión de valores muy importante en los pacientes con PCI. Existen pacientes con rangos de flexión de cadera muy aumentados, de hasta 60°, pacientes con rangos de flexión conservados respecto a la normalidad y pacientes con rangos de flexión de cadera muy reducidos, incluso menores a 20°. La separación media de la cadera durante el primer doble apoyo y el apoyo único y la separación máxima de la cadera durante la fase oscilante muestra una distribución similar a la normalidad, pero con la existencia de valores extremos. Nótese que en la muestra de referencia, existen diferencias notables entre los ciclos derechos e izquierdos. La rotación de la cadera tiende a estar aumentada los pacientes con PCI aunque su distribución es muy amplia y existen también pacientes con rotaciones de cadera reducida.

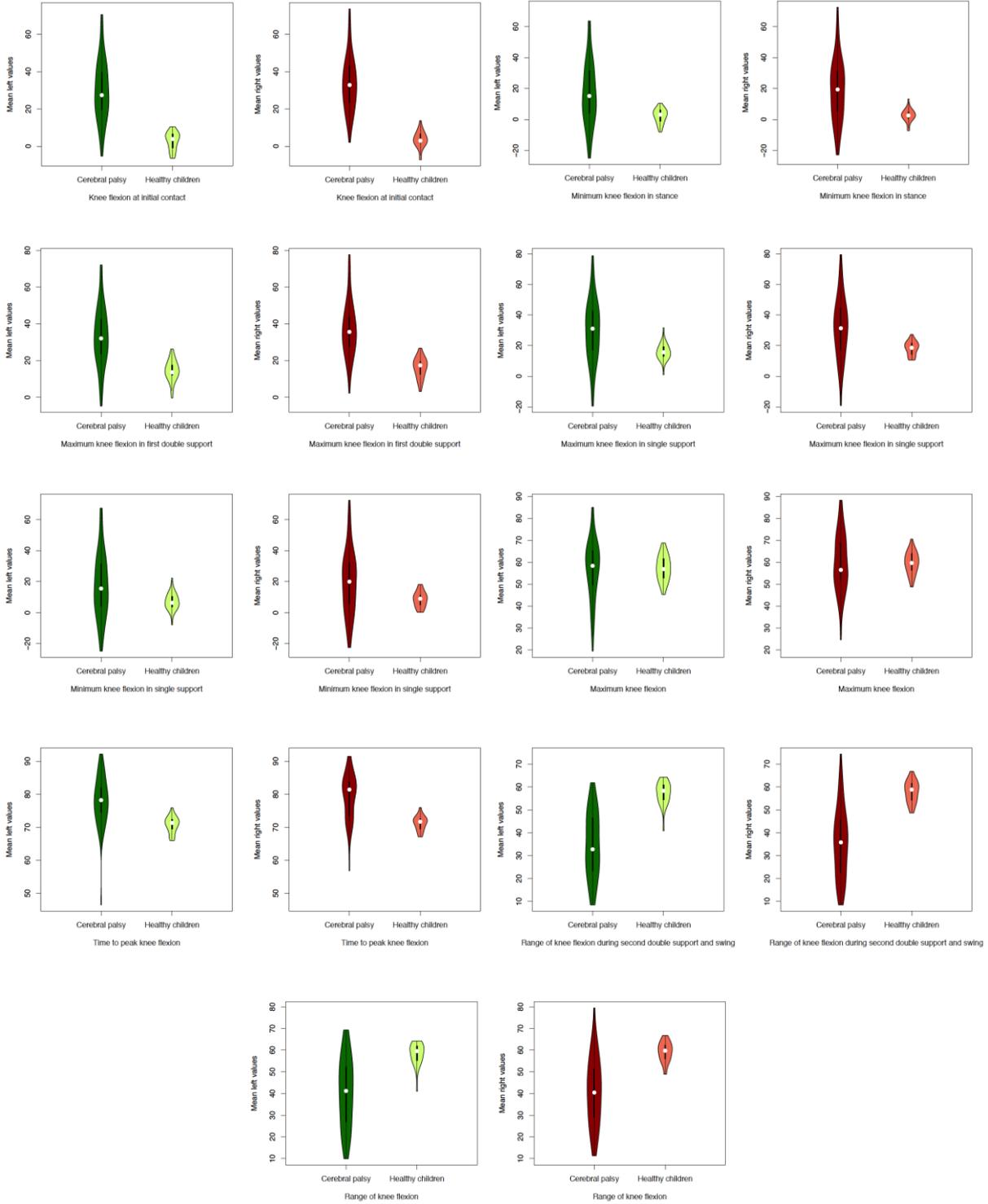


Figura 55. Gráficos de violines que muestran la distribución de los valores medios de los parámetros cinemáticos de la rodilla (obtenidos mediante la función “compare.group.kinematics”). Se comentan los resultados de izquierda a derecha y de arriba abajo. Los pacientes con PCI muestran aumentada su flexión de la rodilla en el momento del contacto inicial respecto a la normalidad,. En algunos pacientes, esto se revierte hacia un recurvatum en el apoyo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes mantiene el flexo de rodilla como se muestra en la gráfica de flexión mínima de la rodilla durante el apoyo. El flexo de rodilla se mantiene durante el primer doble apoyo, pero en el apoyo monopodal, aparece un recurvatum de rodilla en algunos pacientes como se puede observar por la distribución de los datos de la flexión máxima y mínima de la rodilla en el apoyo monopodal. El pico de flexión de rodilla suele ser normal en los pacientes con PCI aunque hay pacientes que muestran un aumento de la flexión de la rodilla máxima durante el ciclo y pacientes que no alcanzan una flexión máxima dentro de los límites de la muestra de referencia normal. El momento en el que ocurre el pico de flexión de rodilla está, de media, retrasado en los pacientes con PCI aunque este parámetro es muy variable dentro de la muestra de enfermos con pacientes que muestran este pico adelantado (incluso en la fase de apoyo). Tanto el rango de flexión de la rodilla durante el segundo doble apoyo y la fase oscilante como el rango de flexión global están disminuidos de media en el grupo con PCI y sólo una pequeña porción de pacientes presenta un valor similar a la normalidad o mínimamente superior.

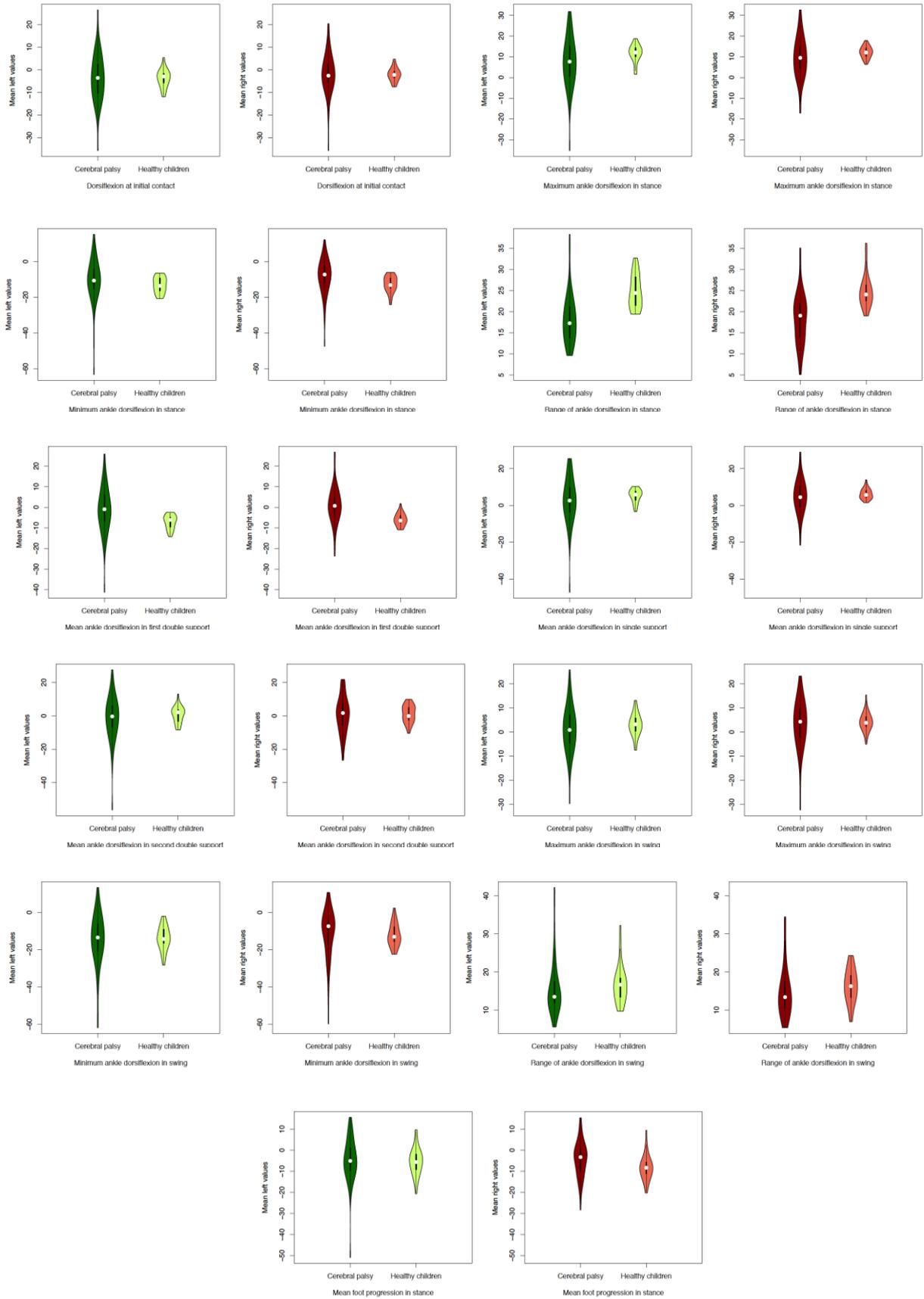


Figura 56: Gráficos de violines que muestran la distribución de los valores medios de los parámetros cinemáticos del tobillo (obtenidos mediante la función “compare.group.kinematics”). Se comentan los resultados de izquierda a derecha y de arriba abajo. La media de dorsiflexión al apoyo inicial es similar en ambos grupos, pero los valores en el caso del grupo con PCI son muy variables con niños que apoyan con el tobillo en dorsiflexión más marcada que la normal y con niños que apoyan en flexión plantar. La media de dorsiflexión máxima del tobillo en el apoyo es menor en el grupo con PCI aunque es una diferencia pequeña y los pacientes tienen una distribución de este valor muy amplia. En cuanto a la dorsiflexión mínima del tobillo en el apoyo, existe una mínima tendencia a la dorsiflexión en los pacientes con PCI; aunque los valores también son muy variables. El rango de dorsiflexión del tobillo está disminuido en los pacientes con PCI. Los valores medios de dorsiflexión durante el primer apoyo doble muestran una tendencia hacia la dorsiflexión pero existe un gran grado de variabilidad. Durante el apoyo monopodal y el segundo doble apoyo, los pacientes con PCI tienen medias similares a los niños sanos del grupo control, pero como en el resto de los parámetros, existe un gran grado de variabilidad. La dorsiflexión mínima y máxima durante la fase de apoyo muestran valores medios similares a los de la normalidad, pero con valores muy variables dentro del grupo de pacientes con PCI. El valor medio del rango de dorsiflexión durante la fase oscilante en PCI es menor en PCI aunque los valores son relativamente variables. La media de la progresión media del tobillo en la fase oscilante es similar en el grupo con PCI, aunque existe una proporción de pacientes con rotación interna muy marcada.

En la figura 57 y en la tabla 16, se resumen los resultados de la diferencia “d” de Cohen entre el grupo con PCI y el grupo de referencia de niños sanos. La diferencia de medias entre PCI y normalidad es especialmente importante en el rango de inclinación pélvica (diferencia media izquierda: 0,508 y derecha: 0,562), en los rangos de rotación pélvica en el apoyo (diferencia media izquierda: 0,322 y derecha: 0,228) y en la fase oscilante (diferencia media izquierda: 0,318 y derecha: 0,274), en el rango de dorsiflexión del tobillo en el apoyo (diferencia media izquierda: -0,245 y derecha: -0,227).

Si analizamos las diferencias entre parámetros de marcha articulación por articulación, la inclinación pélvica media, el rango de inclinación pélvica, el rango de rotación pélvica en el segundo doble apoyo y el rango de rotación pélvica en el tercio final de la fase oscilante son significativamente mayores en la PCI. La oblicuidad pélvica en el apoyo tiende a estar disminuida en el lado izquierdo y está significativamente aumentada en el lado derecho. Los pacientes con PCI presentan mayores valores de flexión de cadera en el apoyo inicial, en el pico de extensión durante el ciclo, durante el apoyo y en el pico de flexión durante la fase oscilante. La abducción media de la cadera durante el primer doble apoyo y en el apoyo único y su pico durante la fase oscilante es significativamente mayor en el lado derecho sin diferencias en el lado izquierdo. La rotación de la cadera durante el apoyo es significativamente mayor en los PCI sólo en los ciclos derechos, pero durante la fase oscilante es mayor en los PCI en ciclos derechos e izquierdos. Los cambios en la cadera son de distinta intensidad en función del plano de medición. Son de mayor intensidad en el caso del plano sagital que en el plano coronal y rotacional. En la rodilla, la flexión en el contacto inicial es significativamente mayor en la PCI. También se observan valores significativamente mayores en la flexión mínima de la rodilla durante el apoyo, en la flexión máxima en el primer doble apoyo, en la flexión máxima de la rodilla en el apoyo único y en la flexión mínima de la rodilla en el apoyo único aunque las diferencias son pequeñas. El tiempo hasta la flexión máxima de rodilla está retrasado en el grupo de pacientes con PCI. El rango de flexión de la rodilla durante el segundo doble apoyo y la fase oscilante está disminuido en PCI de forma más marcada que el rango de flexión de rodilla a lo largo de todo el ciclo. En cuanto al tobillo, las diferencias son muy pequeñas o no

significativas salvo en el caso del rango de dorsiflexión del tobillo en el apoyo que está disminuido en el grupo con PCI.

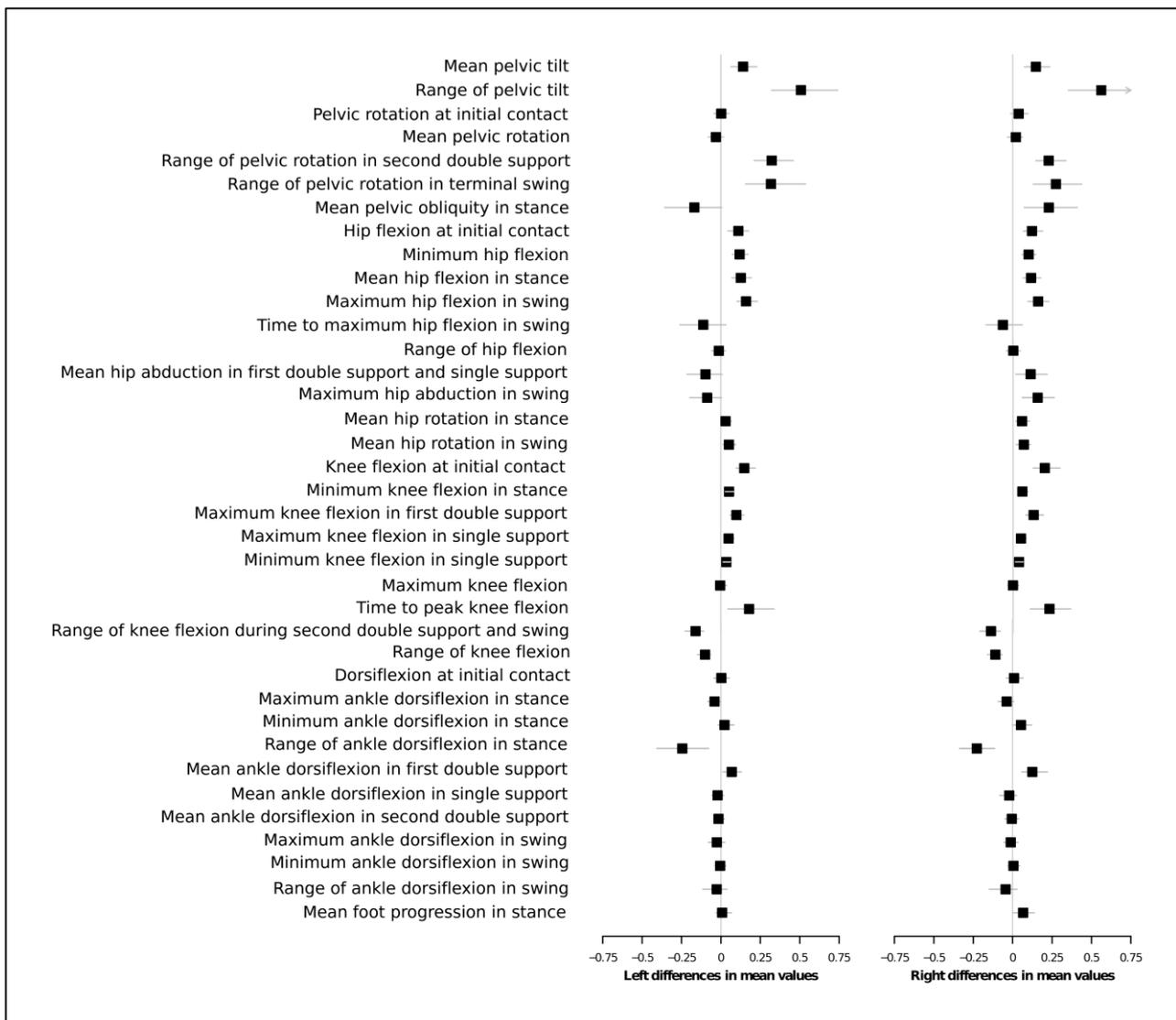


Figura 57. Gráficos de Forest que muestran las diferencias entre los valores medios de los parámetros cinemáticos izquierdos y derechos (obtenidos mediante la función “compare.group.kinematics”). Las diferencias se expresan en términos de “d” de Cohen para muestras no pareadas. Una diferencia positiva indica que la media del grupo con PCI es mayor que la correspondiente del grupo de normalidad. Una diferencia negativa, que la media del grupo con PCI es menor. El intervalo de confianza se representa por una línea horizontal y el cuadrado negro en el centro del intervalo muestra el valor medio de la diferencia. La línea vertical indica la posición de diferencia cero (ausencia de diferencia entre los grupos). Un intervalo de confianza es significativo cuando la línea horizontal que lo representa no cruza la línea vertical “0”.

Tabla 16. Resumen de las diferencias en los valores medios y los coeficientes de variabilidad para cada parámetro cinemático entre una muestra de referencia infantil y una muestra de pacientes con PCI expresados en valores “d” de Cohen. En negrita se señalan los valores significativos (obtenidos mediante la función “compare.group.kinematics”).

	Valores medios izquierdos	Valores medios derechos
Inclinación pélvica media	0,14 (0,064;0,227)	0,147 (0,074;0,234)
Rango de inclinación pélvica	0,508 (0,322;0,74)	0,562 (0,353;0,841)
Rotación pélvica en el contacto inicial	0,002 (-0,044;0,052)	0,038 (-0,013;0,096)
Rotación pélvica media	-0,032 (-0,081;0,017)	0,02 (-0,033;0,061)
Rango de rotación pélvica en el segundo doble apoyo	0,322 (0,211;0,459)	0,228 (0,148;0,338)
Rango de rotación pélvica al final de la fase de vuelo	0,318 (0,157;0,538)	0,274 (0,131;0,437)
Oblicuidad pélvica media en el apoyo	-0,168 (-0,356;0,006)	0,229 (0,074;0,41)
Flexión de la cadera en el contacto inicial	0,111 (0,045;0,176)	0,122 (0,068;0,19)
Flexión de cadera mínima	0,119 (0,073;0,173)	0,101 (0,058;0,146)
Flexión de cadera media en el apoyo	0,126 (0,071;0,193)	0,116 (0,066;0,178)
Flexión máxima de la cadera en el vuelo	0,16 (0,102;0,232)	0,162 (0,097;0,229)
Tiempo a la flexión máxima de cadera en el vuelo	-0,112 (-0,259;0,032)	-0,063 (-0,17;0,06)
Rango de flexión de la cadera	-0,012 (-0,057;0,029)	0,001 (-0,041;0,046)
Abducción media de la cadera en el primer doble apoyo y en el apoyo único	-0,097 (-0,214;0,008)	0,112 (0,018;0,217)
Máxima abducción de la cadera en el vuelo	-0,087 (-0,197;0,005)	0,156 (0,06;0,261)
Rotación media de la cadera en el apoyo	0,03 (-0,001;0,066)	0,057 (0,017;0,105)
Rotación media de la cadera en el vuelo	0,052 (0,016;0,095)	0,068 (0,021;0,11)
Flexión de la rodilla en el contacto inicial	0,149 (0,098;0,219)	0,202 (0,128;0,298)
Flexión mínima de la rodilla en el apoyo	0,052 (0,029;0,08)	0,059 (0,034;0,093)
Flexión máxima de la rodilla en el primer doble apoyo	0,1 (0,059;0,147)	0,131 (0,082;0,193)
Flexión máxima de la rodilla en el apoyo único	0,049 (0,023;0,084)	0,051 (0,023;0,083)
Flexión mínima de la rodilla en el apoyo único	0,035 (0,014;0,061)	0,038 (0,015;0,064)
Flexión máxima de la rodilla	-0,004 (-0,034;0,037)	-0,001 (-0,033;0,036)
Tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla	0,18 (0,046;0,338)	0,231 (0,111;0,366)
Rango de la flexión de la rodilla en doble apoyo y en el vuelo	-0,161 (-0,228;-0,11)	-0,138 (-0,207;-0,08)
Rango de flexión de rodilla	-0,1 (-0,148;-0,067)	-0,11 (-0,16;-0,069)
Dorsiflexión del tobillo en el contacto inicial	0,003 (-0,044;0,053)	0,008 (-0,04;0,066)
Dorsiflexión máxima del tobillo en el apoyo	-0,04 (-0,082;-0,003)	-0,038 (-0,091;0,006)
Dorsiflexión del tobillo mínima en el apoyo	0,023 (-0,018;0,082)	0,053 (-0,002;0,122)
Rango de dorsiflexión del tobillo en el apoyo	-0,245 (-0,406;-0,078)	-0,227 (-0,337;-0,115)
Dorsiflexión media del tobillo en el primer doble apoyo	0,069 (0,013;0,129)	0,125 (0,059;0,221)
Dorsiflexión media del tobillo en el apoyo único	-0,021 (-0,057;0,018)	-0,022 (-0,082;0,024)
Dorsiflexión media del tobillo en el segundo doble apoyo	-0,015 (-0,046;0,023)	-0,006 (-0,049;0,037)
Dorsiflexión máxima del tobillo en el vuelo	-0,026 (-0,078;0,024)	-0,012 (-0,055;0,034)
Dorsiflexión mínima del tobillo en el vuelo	-0,005 (-0,036;0,031)	0,005 (-0,028;0,045)
Rango de dorsiflexión del tobillo en el vuelo	-0,026 (-0,115;0,039)	-0,045 (-0,149;0,027)
Progresión media del pie en el apoyo	0,008 (-0,031;0,067)	0,066 (0,004;0,137)

3.2. Descripción multivariante de la muestra de PCI

Dada la variabilidad de los parámetros de marcha y la existencia de relaciones entre ellos que puedan configurar patrones, utilizar una representación descriptiva multidimensional es importante. Por ello, se utilizó un heatmap que se

construyó con la función “heatmap.group” (objetivo 1; apartado 3.8). En el heatmap, se muestran gráficamente los valores de cada parámetro de marcha en cada sujeto ordenando mediante conglomerados jerárquicos a los distintos parámetros y a los distintos pacientes. Se consigue así que los parámetros que cambian a lo largo de la muestra de manera conjunta se representen asociados y que los sujetos con alteraciones similares también aparezcan próximos en la representación.

Respecto a los parámetros de marcha (dendrograma de la derecha en la figura 58), existen múltiples grupos que se enumeran de arriba hacia abajo. El primer grupo (I) se forma por los rango de dorsiflexión en el apoyo y en la fase oscilante derechos, el rango de dorsiflexión izquierdo en el apoyo y las rotaciones medias de la cadera derecha en el apoyo y la fase oscilante. El segundo grupo se forma por las rotaciones medias de la cadera izquierda en el apoyo y la fase oscilante, los rangos de rotación pélvica en el final de la fase oscilante, las oblicuidades pélvicas medias en el apoyo, la abducción máxima de la cadera derecha en la fase oscilante y abducción media de la cadera derecha en el primer doble apoyo y en el apoyo monopodal. El tercer grupo integra la progresión media del pie izquierdo, la abducción máxima de la cadera izquierda en la fase oscilante y la abducción media de la cadera izquierda en el primer doble apoyo y en el apoyo monopodal con las rotaciones pélvicas en el apoyo inicial y medias. Estos tres primeros grupos tienen como características comunes la relativa ausencia de valores extremos, una alteración homogénea dentro del grupo de los pacientes y una sobre-representación de parámetros de planos no sagitales. El cuarto grupo está formado por parámetros de dorsiflexión de los tobillos ordenado en dos subgrupos: izquierdo y derechos. Los valores de este grupo de estos parámetros son muy variables, con valores extremos (en ocasiones, divergentes con valores de Z-score muy positivos y muy negativos) y no parecen estar relacionados con los grupos en los que se clasifican a los pacientes. El quinto grupo está formado por las inclinaciones pélvicas medias, la flexión mínima de las caderas, la flexión media de las caderas durante el apoyo, la flexión de las caderas en apoyo inicial y la flexión máxima de las caderas en la fase oscilante. Todos estos parámetros de marcha se caracterizan por estar aumentados en los pacientes con PCI aunque el grado de anormalidad de cada uno de ellos es variable y es característico de algún grupo de

pacientes. El sexto grupo está formado por 3 subgrupos. El primer subgrupo del sexto grupo de parámetros está formado por los rangos de flexión de la cadera, los rangos de flexión de la rodilla y los rangos de flexión de la rodilla durante el segundo doble apoyo y la fase oscilante. Estos tres rangos están relacionados pero la distribución de valores de Z-score es distinta. Los rangos de flexión de la cadera muestran valores variables y relacionados con los grupos de pacientes. Los rangos de flexión de la rodilla (total o específico durante el segundo doble apoyo y fase oscilante) están disminuidos en PCI aunque sus valores varían entre los grupos. El segundo subgrupo del sexto grupo de parámetros está formado por parámetros de flexión de rodilla (flexión en el apoyo inicial, flexión máxima de la rodilla en segundo doble apoyo, flexión máxima y mínima en el apoyo monopodal y flexión mínima en toda la fase apoyo). Estos parámetros tienden a estar aumentados en el grupo con PCI aunque existen grupos donde esto no ocurre. El tercer subgrupo está formado por la flexión máxima de la rodilla cuya alteración es menor en los pacientes con PCI y está menos relacionada con la aparición de grupos. El séptimo grupo de parámetros incluye a los parámetros espaciotemporales seleccionados (muy influyentes en la aparición de grupos de pacientes) y al tiempo hasta flexión máxima de la rodilla (aumentado en muchos pacientes con PCI aunque variable en función del agrupamiento de pacientes) y el rango de rotación pélvica en el segundo doble apoyo (también aumentado en muchos pacientes con PCI y variable en función del agrupamiento de los pacientes). El octavo grupo de parámetros es el tiempo hasta flexión máxima de la cadera, que está conservado en los pacientes con PCI. El último grupo está formado por los rangos de inclinación pélvica (aumentado en función del grupo de pacientes), que se relaciona mínimamente con la progresión del pie derecho en el apoyo (conservado en PCI).

En cuanto a los pacientes, se pueden distinguir tres grupos claros y una serie de pacientes con valores extremos en algunos parámetros de marcha y que no están claramente clasificados dentro de un grupo. El grupo A está formado por pacientes con una alteración leve de los parámetros de marcha salvo en muchos parámetros de marcha de los pertenecientes a los grupos VIa y VIb (lo que indica un leve flexo de rodilla) y algunos del VII (como el tiempo hasta flexión máxima de la rodilla y rango de rotación pélvica en el segundo doble apoyo que está alterado en algunos pacientes) y IX (rango de inclinación pélvica). El grupo B de pacientes aglutina a

aquellos que presentan una anomalía importante en los parámetros de los grupos VIa y VIb (lo que indica un flexo de rodilla) y en algunos parámetros del V (indicativos de un flexo de cadera) y el IX (aumento del rango de inclinación pélvica). Existen dos subgrupos de pacientes que se distinguen en el grado de alteración de los tiempos de apoyo. El grupo C de pacientes se caracteriza por una leve anomalía de los parámetros de los grupos V (mínimo flexo de cadera), por una alteración distinta en los parámetros de los grupos VIa y VIb que orienta a un recurvatum de rodilla, por una alteración más marcada en los parámetros espaciotemporales (apoyos dobles más prolongados y reducción de velocidad y cadencia) y por un aumento marcado del rango de inclinación pélvica. El resto de los pacientes no forman grupos y tienen alteraciones muy marcadas de varios pacientes aunque en combinaciones características de sólo 1, 2 o 3 pacientes.

Mediante esta representación, se puede determinar la existencia de parámetros de marcha que cambian en el grupo de manera similar y detectar diferentes tipos de pacientes en función de los parámetros de marcha. En este caso, hemos detectado que existe un espectro de alteración de los parámetros de marcha con un grupo de pacientes con una alteración leve (A) y varias formas graves (B, C y los pacientes no clasificados). El análisis de la importancia de los grupos de parámetros de marcha se enriquece al combinar su estudio con el de los grupos de pacientes. Así, sabemos que los parámetros de los grupos de parámetros I, II o III (parámetros no sagitales) no son tan variables en PCI como otros parámetros (característicamente sagitales) y que sus alteraciones no son tan extremas en comparación con la normalidad como en el caso de otros parámetros. También nos permite saber las alteraciones en las que divergen distintos patrones de alteración marcha en la PCI. Por ejemplo, se puede observar las diferencias entre el grupo B (caracterizado por flexo de cadera y rodilla con rangos de flexión de rodilla y cadera disminuidos) y el grupo C (caracterizado por una cadera sin flexo, rangos de flexoextensión conservados y tendencia al recurvatum de rodilla y por una alteración más marcada de los parámetros espaciotemporales).

4. DISCUSIÓN

Las diferencias en los valores absolutos de los parámetros espaciotemporales entre el grupo de pacientes con PCI y el grupo de niños sanos se corresponden a aquellas alteraciones que se han descrito clásicamente^{78,229}: una marcha con gran descenso de la velocidad normalizada, con disminución de menor intensidad de la cadencia y con aumento del tiempo de apoyo a costa de aumentar el porcentaje tiempo del ciclo de doble apoyo. También ha sido clásicamente descrita la gran heterogeneidad del cambio de estos parámetros dentro del grupo de PCI⁷⁸.

En cuanto a las diferencias en la variabilidad de los parámetros espaciotemporales, nuestros hallazgos también son concordantes con la literatura previa²³⁰⁻²³². La variabilidad de estos parámetros de marcha ha sido señalada como una medida de calidad de la ejecución motora²³³. De hecho, la variabilidad de distintos parámetros espaciotemporales se ha relacionado con señal “near-infrared spectroscopy” (reflejo a su vez de la concentración de oxihemoglobina en cortezas cerebrales) durante la marcha en pacientes con PCI²³⁴ lo que puede sugerir que la variabilidad puede ser un indicador de los procesos neurobiológicos que emplean los distintos pacientes para mantener el acto motor y representar, por tanto, un biomarcador de estos procesos que puede ser evaluado de forma rápida, sencilla y poco costosa. Se ha observado también que la variabilidad de los parámetros espaciotemporales es sensible a efectos de tratamientos²³⁵. El tamaño del efecto en la diferencia de variabilidades, que en nuestro caso es muy grande, y el intervalo de confianza de la diferencia de las variabilidades no se señalan en ninguno de estos estudios lo que limita la comparación de los resultados expuestos con la literatura previa. La mayoría de los estudios no muestran la distribución de los coeficientes de variabilidad, lo que añade también una limitación a la comparación entre estudios. En este caso, sí ha sido analizado y podemos decir que los pacientes con PCI muestran una gran dispersión en los valores de coeficientes de variabilidad en todos los parámetros. Las diferencias en variabilidad dentro de los pacientes con PCI han sido poco estudiadas.

Respecto a las diferencias cinemáticas de la pelvis entre niños normales y PCI, nuestros resultados son compatibles con los descritos en otras muestras de pacientes con PCI a nivel del plano sagital, donde se muestra una mayor inclinación

anterior y un mayor rango de inclinación²³⁶. En cambio, las destacables alteraciones que hemos descrito en el plano rotacional no se habían mencionado previamente probablemente porque se habían utilizado otros parámetros para medirlas²³⁶. Al contrario que en la presente tesis donde se estudian los rangos en periodos concretos del ciclo, los autores que analizan el rango rotacional pélvico durante la marcha estudian el rango global a lo largo del ciclo sin separar la contribución específica que ocurre en el segundo doble apoyo y en el tercio final de la fase de apoyo. Respecto a las diferencias en el plano coronal, las diferencias medias encontradas en esta tesis son asimétricas y esto es esperable debido a la variación de estructura pélvica y a que se basan en la medición de un parámetro medio en un momento del ciclo. Los resultados son comparables a los publicados por otros autores²³⁶.

En cuanto a las diferencias cinemáticas en la cadera entre niños sanos y niños PCI, los resultados de la presente tesis concuerdan con la literatura previa⁷⁸, pero se puede destacar como aportación la importante variabilidad que se ha detectado en el grupo de sujetos con PCI. Presentan una tendencia a la flexión de la cadera durante la fase de apoyo (aumento de flexión en el contacto inicial, de la flexión mínima durante el ciclo y de la media durante el apoyo) que se puede atribuir a varias causas: contractura o espasticidad de los flexores de cadera, contractura del tensor de la fascia lata o compensaciones a una excesiva flexión de rodilla o a una excesiva flexión plantar durante esta fase del ciclo e marcha⁸¹. Este aumento de flexión en el apoyo se acompaña de un aumento de la flexión máxima durante la fase oscilante que puede ser secundaria a contractura o espasticidad de los flexores de la cadera o a una compensación de un pie caído durante la fase oscilante⁸¹. Respecto a las diferencias medias en los parámetros cinemáticos de la cadera procedentes de otros planos, cabe destacar la ausencia de significación en muchas de ellas porque el sentido de alteración de los mismos difiere entre los pacientes. También es interesante comprobar que existe asimetría entre los resultados del lado izquierdo y derecho en probable relación con las asimetrías existentes en sujetos normales²⁰⁹.

Existen importantes diferencias en la cinemática de la rodilla de los pacientes con PCI respecto a la normalidad con diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros seleccionados salvo en la flexión máxima de la rodilla. Las

diferencias en las que el “efecto PCI” es mayor son las de la flexión de la rodilla en el contacto inicial y en particular, el tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla que está marcadamente retrasado en los pacientes con PCI. Estas diferencias son compatibles con la literatura previa⁷⁸. Como para el resto de parámetros de marcha, hemos descrito una importante variabilidad dentro del grupo de pacientes.

A nivel del tobillo, las diferencias observadas entre las medias de los grupos control y PCI se centran en la dorsiflexión durante el apoyo, mientras que el resto de los parámetros no son significativamente distintos o muestran diferencias pequeñas. Es especialmente importante la reducción del rango de flexión del tobillo durante el apoyo que puede relacionarse con espasticidad del tríceps sural o ser una alteración secundaria adaptativa en la aceptación de la carga⁸¹. En este grupo de parámetros cinemáticos, es especialmente destacable la gran variabilidad entre los pacientes con PCI, lo que apunta a distintos patrones de alteración cinemática que ya habían sido descritos en la PCI⁷⁸.

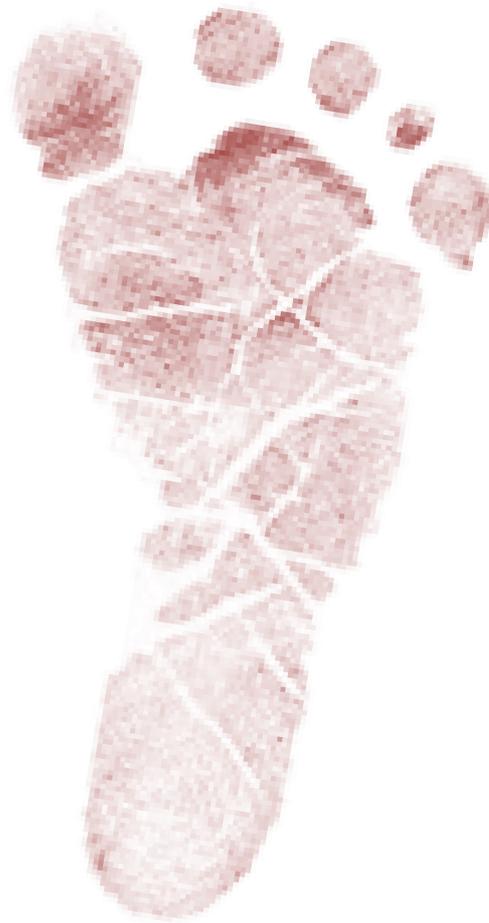
La descripción multivariante de los parámetros de marcha es poco frecuente aún en AIM. Esto hace complicado realizar comparaciones con los resultados que se muestran en el “heatmap”. Sin embargo, es importante analizar los diferentes grupos de parámetros y la heterogeneidad de pacientes encontrada. Respecto a los grupos de parámetros es importante observar la separación de las alteraciones en el plano sagital de los planos no sagitales (grupos II y III) lo que sugiere módulos diferentes de afectación o de compensación de la marcha en la enfermedad. Además, los parámetros de los grupos que forman estos planos tienen una alteración menos constante que los de otros grupos y menos representativa de la gravedad global de la alteración de la marcha del paciente. Además, el sentido (menor versus mayor rotación, abducción versus aducción,...) no es constante a lo largo de la muestra de pacientes con PCI. La agrupación de los parámetros de dorsiflexión de los tobillos (grupos IV-L y IV-R) apunta un patrón de afectación característico dentro de estos consistente en la alteración diversa y poco relacionada con las alteraciones en otros parámetros. En contraste, el “rango de dorsiflexión en el apoyo” está relativamente separado del resto del parámetro del tobillo (grupo I), ya que está moderadamente disminuido de manera relativamente constante a lo largo de casi todo el grupo de pacientes y su alteración no se

relaciona con las alteraciones en el resto de parámetros. Esto podría sugerir una alteración de este movimiento en los pacientes con alteración leve de la marcha que se mantiene constante en los pacientes con una alteración más grave de la marcha. Otro hallazgo a considerar respecto a los grupos de parámetros es la importante relación entre la inclinación pélvica media y la flexoextensión de la cadera (grupo V); lo que puede sugerir que su alteración comparte una causa común que probablemente corresponda a la contractura de los músculos flexores de la cadera. La tendencia a la flexión con inclinación pélvica anterior sería relativamente constante dentro del grupo de pacientes con PCI y no se relaciona de manera simple con las alteraciones en otros parámetros. El grupo (VIa) formado por los rangos de flexión de cadera y rodilla (global o específico de la segunda mitad del ciclo) muestra que las limitaciones de movilidad de estas articulaciones están relacionadas en los pacientes con PCI, pero con valores diferentes a lo largo del espectro de gravedad de alteración de la marcha. A medida que aumenta la gravedad de la alteración de la marcha, los rangos de flexión de rodilla tienden a disminuir. En el caso del rango de flexión de la cadera, en los casos leves, el rango está aumentado respecto a la normalidad para disminuir o mantenerse similar a la normalidad en los casos intermedios y graves. Por ello, se puede considerar a este grupo como un ejemplo de la importancia de tener en cuenta las relaciones entre variables cuando se interpreten resultados de análisis de marcha. Por ejemplo, un rango excesivamente anormal de la flexión de la cadera puede ser una compensación (probablemente deseable) relacionada con un rango de flexión de rodilla disminuido en un paciente con una alteración leve de marcha. En cuanto al grupo (VIb) formado por los parámetros de flexión de rodilla salvo el rango y la flexión máxima de la rodilla, se puede observar la existencia de una variabilidad en la flexión de la rodilla a lo largo del apoyo que ha sido extensamente estudiada en la PCI⁷⁸. Los parámetros espaciotemporales (VII) se agrupan independientemente con el rango de rotación pélvica en el segundo doble apoyo (probablemente relacionado con el tiempo total de doble apoyo que se determinaría por el resto de parámetros espaciotemporales) y el tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla (relacionado el tiempo de doble apoyo, pero con una probable importancia independiente en la determinación de los eventos cinemáticos a lo largo del ciclo). La independencia de este grupo, relacionado con los objetivos propositivos

durante la marcha, merece un análisis más cuidadoso que se desarrolla en el objetivo 3 de la presente tesis. Otro parámetro separado en la clasificación jerárquica del resto es el rango de inclinación pélvica cuyo valor medio es mayor que el de la media de los sujetos sanos pero cuya alteración no se relaciona (al menos linealmente) con otros parámetros. Este parámetro indicaría indirectamente espasticidad sin contractura de los músculos flexores de la cadera o inestabilidad en el control del tronco; aunque probablemente dependa de mecanismos más complejos.

En cuanto a los grupos de pacientes encontrados en función de las alteraciones de los parámetros de marcha, los 4 grupos existentes de pacientes demuestran la presencia de un espectro de gravedad dentro de la alteración de marcha. El grupo A incluye las formas leves y los grupos B y C, dos formas moderadas-graves diferentes. Existe un número importante de pacientes cuya alteración de la marcha no se ubica dentro de este espectro ya que tiene alteraciones más extremas de algunos parámetros de marcha y por tanto, siguen un patrón diferente al espectro común de alteración. Este hallazgo sustenta la importancia de estudiar las relaciones multivariantes de parámetros de marcha en los pacientes con PCI y en general, de los pacientes con alteraciones neuromotoras. Estas relaciones, estudiadas mediante métodos de representación gráfica como el “heatmap”, permiten señalar alteraciones que aparecen conjuntamente a medida que se avanza en el espectro de gravedad, ya sea por una lesión subyacente común, porque una alteración sea una consecuencia de las demás o porque una alteración sea en realidad una compensación secundaria a las alteraciones con la que está relacionada. Sin embargo, el heatmap demuestra que estas relaciones son complejas y no lineales. Por ejemplo, la flexión de la rodilla en el apoyo medida a través de los parámetros del grupo VIb se altera de manera distinta en los grupos de pacientes A (leve flexión), B (flexión marcada) y C (flexo en el apoyo con recurvatum posterior) y estas alteraciones se relacionan de manera distinta con los parámetros espaciotemporales. Si la alteración es leve como en los pacientes A, la alteración espaciotemporal es leve. Si el flexo es marcado como en los pacientes B, pueden aparecer dos tipos de alteración espaciotemporal: la primera consistente en una alteración marcada de velocidad y cadencia con aumento del tiempo de apoyo y la segunda consistente en una alteración más marcada de la

velocidad que de la cadencia con un tiempo de apoyo similar a la normalidad. En los pacientes del grupo C, con un recurvatum, la alteración espaciotemporal es siempre marcada. Estas relaciones no lineales y complejas han difícil interpretar cambios y señalan la importancia de utilizar metodología no lineal para determinar la causa detrás de las alteraciones espaciotemporales en la PCI. Este problema se abordará en el objetivo número 3.



Objetivo 3:

Búsqueda de parámetros de marcha relacionados con la funcionalidad motora en parálisis cerebral infantil

1. JUSTIFICACIÓN DEL OBJETIVO 3

Al interpretar los resultados de AIM de un paciente con PCI, se pretende responder tres preguntas: 1) ¿Qué grado de desviación de la normalidad (anormalidad) muestra la marcha de este paciente? 2) ¿Qué grado de disfuncionalidad de marcha muestra este paciente?. Es decir, ¿qué actividades diarias y cuáles no puede hacer este paciente con ese grado de anormalidad de la marcha? 3) Teniendo en cuenta que el sistema nervioso central adapta las estrategias cinemáticas y cinéticas de marcha para hacer que el paciente pueda mejorar sus funcionalidad y que las características de la marcha que observamos son una mezcla de consecuencias de esas adaptaciones y de las limitaciones impuestas por la lesión inicial, ¿en qué grado esas adaptaciones del sistema de marcha son adecuadas? Es decir, ¿están realmente mejorando la funcionalidad del paciente?

Aunque las dos primeras preguntas parecen relacionadas, la anormalidad de marcha y disfuncionalidad de marcha son dos conceptos independientes y su estudio debería basarse en aproximaciones metodológicas diferentes.

La literatura es muy extensa en el estudio de la anormalidad de la marcha. Más allá de aproximaciones descriptivas con AIM de parámetros aislados, como los que hemos visto en el objetivo 2 de esta tesis, se han aplicado métodos más complejos de extracción de variables significativas^{155,156} de la marcha de pacientes y se han generado índices de desviación de marcha respecto a la normalidad que nos han ayudado a entender mejor las diferencias entre la marcha patológica de la PCI y la marcha normal¹⁵⁷.

A la par, e independientemente del AIM, se han desarrollado escalas que han permitido estudiar la discapacidad y la dependencia en la PCI desde el punto de vista clínico como epidemiológico. Estas escalas, sobre todo el GMFCS (Gross Motor Function Classification Scale), han demostrado ser importantes en la calidad de vida de los pacientes, en el impacto de la familia y en la aparición de complicaciones médicas^{66,237}.

Esta situación contrasta con la escasa atención que ha recibido la posible relación entre los parámetros de marcha y el grado de dependencia/funcionalidad que sólo

ha sido estudiado indirectamente por el análisis de consumo energético de la marcha.²³⁸ Probablemente esta relación ha sido escasamente estudiada porque los índices de marcha han demostrado una correlación moderada con la funcionalidad^{177,239,240} y porque se ha asumido directamente que cuanto más alterado está un parámetro de marcha, mayor repercusión tiene sobre la funcionalidad del paciente.

En esta situación, para responder mejor a la segunda pregunta y poder avanzar hacia una respuesta a la tercera pregunta, es preciso conocer mejor la relación entre la estrategia de marcha adoptada por sistema nervioso del paciente y el nivel de funcionalidad. Entender mejor la relación entre parámetros de marcha alterados y discapacidad nos permitirá conocer y definir las estrategias de adaptación motoras más frecuentes que se adoptan a lo largo del espectro de dependencia y también la selección de parámetros de marcha que más nos indican o clasifican estas adaptaciones. Así podríamos, por ejemplo, avanzar hacia una monitorización individualizada de la evolución de los problemas de marcha y mejorar el diseño de estrategias terapéuticas personalizadas.

2. HIPÓTESIS PLANTEADA

El grupo de pacientes con PCI muestran un espectro amplio de disfuncionalidad motora cuyo análisis ha avanzado recientemente gracias a la incorporación de la clasificación funcional GMFCS (V. Introducción). Esta clasificación ordena a los pacientes con PCI en función de gravedad dependiendo de su grado de dependencia motora global o grosera.

La hipótesis es que dicho espectro de funcionalidad se representa en las distintas estrategias de marcha que utilizan los pacientes y que por lo tanto, existen parámetros de marcha indicadores de cada posible estrategia, que se relacionan con mayor o menor grado de dependencia (distintos escalones de las clasificaciones de dependencia/funcionalidad).

Dado que las escalas funcionales se basan en clasificaciones discretas de un fenómeno continuo, se plantea también la hipótesis de que su relación con los

parámetros indicadores de marcha es compleja y responde a un patrón multivariante y probablemente, no lineal.

3. MÉTODOS

3.1. Pacientes y parámetros de marcha

Se utilizaron los datos procedentes del análisis de marcha de los grupos de niños sanos y de los pacientes con PCI simétrica espástica de predominio en miembros inferiores que se describen en el objetivo 2.

Se utilizaron los 41 parámetros de marcha recogidos en la tabla 17. Se utilizó la media de los 41 parámetros en los ciclos izquierdos y la media de los 41 parámetros en los ciclos derechos recogidos para cada sujeto que cumplían la calidad técnica suficiente y que habían superado el control de calidad realizado en cada grupo como predictores del grado de funcionalidad GMFCS. El proceso de captura, de marcaje de ciclos, de selección de ciclos y de análisis estadístico de los ciclos fue independiente de la recogida de los datos clínicos en cada paciente.

3.2. Análisis de datos

Para estudiar la relación entre el nivel de funcionalidad motora global/gruesa y la anormalidad de la marcha, se propone el uso de “random forests” clasificatorios.

Los “random forests” o bosques aleatorios son una técnica de inteligencia artificial que se basa en la generalización de los árboles de clasificación y generalización (CARTs). Los CARTs son una técnica no lineal que busca relaciones condicionales entre una variable dependiente y un número elevado de covariables explicativas (figura 59). La variable dependiente puede ser cualitativa (árboles de clasificación) o continua (árboles de regresión). Los CARTs dividen la muestra según distintos puntos de corte (denominados “splits”) en subgrupos en función de combinaciones de variables explicativas. El algoritmo detrás de su funcionamiento intenta reducir la heterogeneidad de la variable dependiente dentro de los subgrupos en los que se divide la muestra mediante la mejor selección de variables y puntos de cortes. Los “random forest” generan un conjunto de CARTs y su resultado final consiste en un

Tabla 17: Parámetros de marcha utilizados en el objetivo 3.

Tipo de parámetros (número de parámetros)		Parámetros utilizados
Espaciotemporales (6)		<ul style="list-style-type: none"> -Velocidad de marcha normalizada -Cadencia -Porcentaje de apoyo -Porcentaje de primer doble apoyo -Porcentaje de apoyo único -Porcentaje de segundo doble apoyo
Cinemáticos	Pélvicos (5)	<ul style="list-style-type: none"> -Inclinación pélvica media -Rango de inclinación pélvica -Rotación pélvica en el contacto inicial -Rotación pélvica media -Oblicuidad pélvica media en el apoyo
	Cadera (10)	<ul style="list-style-type: none"> -Flexión de la cadera en el contacto inicial -Flexión mínima de la cadera -Flexión media de la cadera en el apoyo -Flexión máxima de la cadera en la fase oscilante -Tiempo hasta la flexión máxima de la cadera en fase oscilante -Rango de flexión de cadera -Abducción media de la cadera en el primer doble apoyo y en el apoyo único -Abducción máxima de la cadera en la fase oscilante -Rotación media de la cadera en el apoyo -Rotación media de la cadera en la fase oscilante
	Rodilla (9)	<ul style="list-style-type: none"> -Flexión de la rodilla en el contacto inicial -Flexión mínima de la rodilla en el apoyo -Flexión máxima de la rodilla en el primer doble apoyo -Flexión máxima de rodilla en el apoyo único -Flexión mínima de la rodilla en el apoyo único -Flexión máxima de la rodilla -Tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla -Rango de flexión de la rodilla en el segundo doble apoyo y en la fase oscilante -Rango de flexión de rodilla
	Tobillo (11)	<ul style="list-style-type: none"> -Dorsiflexión en el contacto inicial -Dorsiflexión máxima del tobillo en el apoyo -Dorsiflexión mínima del tobillo en el apoyo -Rango de dorsiflexión del tobillo en el apoyo -Dorsiflexión del tobillo media en el primer doble apoyo -Dorsiflexión del tobillo media en el apoyo único -Dorsiflexión del tobillo media en el segundo doble apoyo -Dorsiflexión máxima del tobillo en la fase oscilante -Dorsiflexión mínima del tobillo en fase oscilante -Rango de dorsiflexión en la fase oscilante -Progresión media del pie en el apoyo

algoritmo con poder predictor de la variable dependiente y una serie de medidas de la contribución de cada covariable a la predicción. Para formar cada árbol que constituye el bosque aleatorio, se seleccionan casos de la muestra total y un número limitado de covariables al azar (mtry). Cada árbol “vota” en la decisión clasificatoria del bosque aleatorio y el resultado final es una ponderación de dicha votación. La muestra no seleccionada para formar un árbol (“out of the bag”) se utiliza para medir el poder clasificatorio de cada árbol y a partir de éste, se pueden obtener medidas de la importancia en la capacidad predictiva global del modelo de aquellas variables que se han quedado fuera de la generación del árbol. El funcionamiento de los “random forest” se resume en la figura 60.

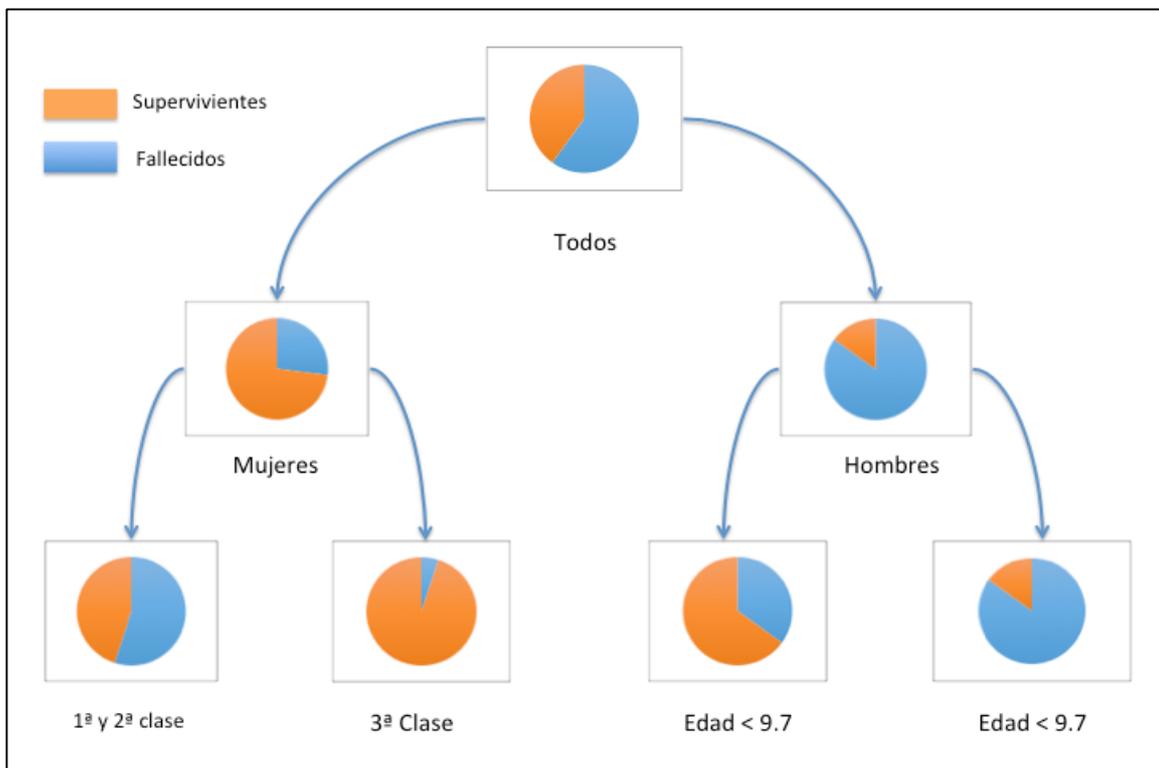


Figura 59. Ejemplo de construcción de un árbol CARTs de la supervivencia de los pasajeros del Titanic. Cada una de las ramificaciones del árbol se denominan split (basado de ejemplo de <http://www.thefactmachine.com/classification-and-regression-trees-cart/>).

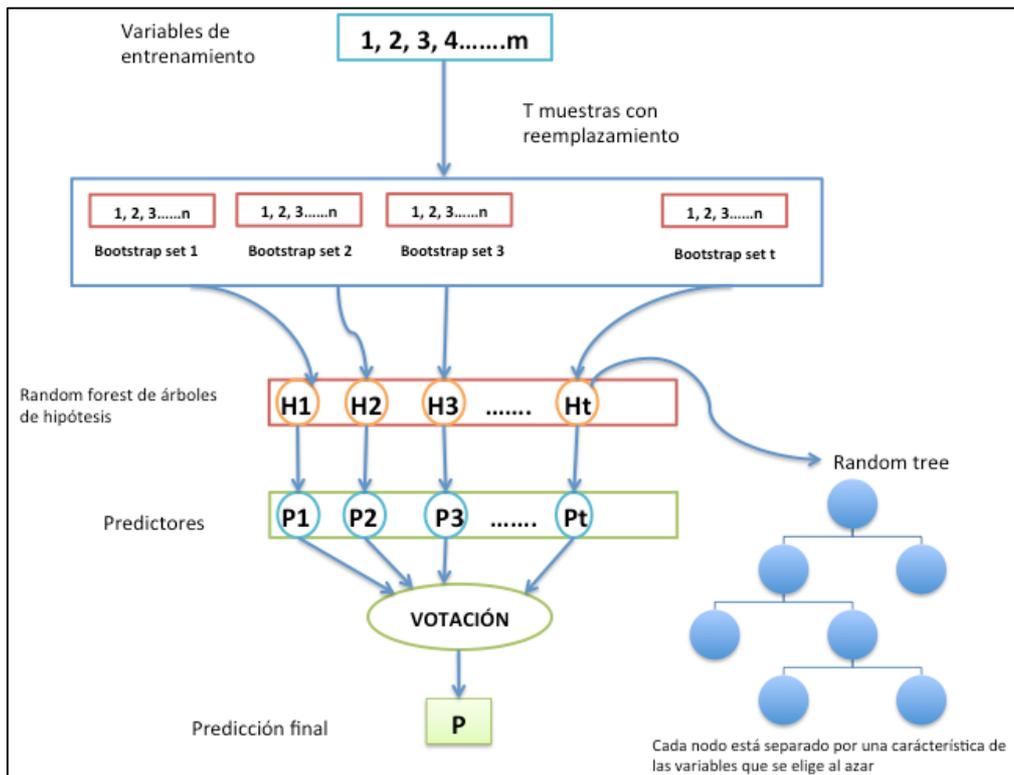


Figura 60: Esquema del funcionamiento de los random forest. Modificación del esquema de <http://manish-m.com/?p=794>

El número de covariables que usa cada árbol en cada “split” (mtry) se ha de definir a priori. Generalmente se usa un tercio del total de covariables en los random forest regresivos y la raíz cuadrada del total de variables en los clasificatorios, aunque se pueden ensayar varios valores mtry.

Estas herramientas permiten abordar la relación funcionalidad-anormalidad de marcha teniendo en cuenta que esta probablemente responda a un hecho multivariante y no lineal. El uso de una técnica multivariante se justifica porque la pérdida de funcionalidad no se relaciona con un empeoramiento aislado en un parámetro sino con la alteración conjunta de varios de ellos. El uso de una técnica que asuma relaciones no lineales se justifica porque los parámetros de marcha se relacionan entre sí siguiendo este concepto.

Además, los “random forests” tienen otras ventajas que los hacen particularmente atractivos en el estudio de los resultados del análisis de marcha. Primero, funcionan adecuadamente en situaciones “ $n < p$ ” donde el número de casos es reducido en comparación con el número de variables. En análisis instrumental de

marcha, donde se utiliza un número potencialmente alto de parámetros de marcha, También, resisten bastante bien la colinealidad (en otras técnicas, la relación estrecha entre variables predictoras puede alterar los resultados) lo que en AIM es un fenómeno frecuente porque los parámetros de marcha están estrechamente relacionados los unos con los otros. representa una razón muy importante para la aplicación de estas técnicas. Además, comparados con otras técnicas de inteligencia artificial, no suelen incurrir en sobreajustes en muestras pequeñas y manejan con facilidad variables no continuas. Por último, nos permiten calcular medidas del grado de participación de cada variable en la clasificación con mucha eficiencia computacional y en términos fácilmente interpretables. A estos estadísticos, los llamamos medidas de importancia. Existen varias medidas de importancia y no existe un consenso sobre cuál de todas ellas es la más indicada en el uso habitual. En este caso, se ha seleccionado la disminución media de precisión cuando la variable es “out of the bag” porque es computacionalmente sencilla de obtener, son fácilmente interpretables o permiten su medición en categorías si la variable dependiente es categórica.

En este caso, se utilizaron “random forests” utilizando como variables predictoras a los 41 parámetros izquierdos y a los 41 parámetros derechos y al nivel de funcionalidad como variable categórica a predecir. Se entrenaron 3 “random forests” con 9 ($p^{1/2}$), 4($p^{1/2}/2$), 18 ($2p^{1/2}$) y 1 parámetros predictores en cada división (siendo p el número total de parámetros predictores). Se utilizaron 1000 árboles en cada random forests. La bondad de ajuste de cada modelo se estimó como la razón de precisión “out-of-the-bag” y se seleccionó el random forest cuyo modelo mostraba un mejor ajuste. La concordancia clasificatoria entre los valores reales de nivel de dependencia y las predicciones “out-of-the bag” realizadas por el modelo “random forest” seleccionado se evaluaron adicionalmente por la kappa ponderada de Cohen respecto a la distancia cuadrática de concordancia perfecta. La importancia de los parámetros más importantes en la predicción del “random forest” con mejor ajuste se representó en un gráfico de barras. La distribución dentro de cada clase de los parámetros de marcha más importantes en la predicción se representó en un gráfico de violines.

Se utilizó lenguaje de programación R con varios paquetes adicionales (randomForestSRC²⁴¹, psych²⁴², gplots²⁴³ y vioplot¹⁷⁹) para los cálculos realizados en este objetivo.

4. RESULTADOS

En la tabla 18, se muestran la razón de precisión y la kappa de Cohen ponderada en los distintos “random forests” entrenados. El “random forest” con el mayor número de parámetros predictores en cada división es el que muestra mayor precisión y mejor concordancia clasificatoria. En la tabla 19 se muestra los resultados de la matriz de confusión de este “random forest”. Se puede observar que el “random forest” consigue una clasificación correcta para los niveles II y III de la clasificación GMFCS, mientras que es impreciso en la clasificación de los pacientes en los niveles I y IV. Estos niveles son los más extremos y también los de menor tamaño muestral en nuestro estudio.

Tabla 18. Capacidad clasificatoria de los “random forests” en la predicción del nivel GMFCS con los parámetros de marcha. Se muestran la razón de precisión y la kappa de Cohen ponderada (medida de concordancia entre la clasificación real y la clasificación predica) para cada uno de los “random forests” entrenados con distinto número de covariables que usa cada árbol en cada “split” (mtry).

Tamaño mtry	Razón de precisión	Kappa de Cohen ponderada
9	58,5%	0,308
4	58,5%	0,300
18	64,2%	0,412
1	56,6%	0,259

Tabla 19. Matriz de confusión en la predicción “out-of-the-bag” de clase GMFCS de cada paciente. En las filas, se indican los niveles GMFCS observados y en las columnas, los valores predichos por el “random forests” cuando el sujeto está “out-of-the-bag”, es decir fuera del proceso de entrenamiento del modelo. En cada interacción, se recoge el número de sujetos con un nivel observado concreto que el “random forest” clasifica en cada nivel. En la última columna se recoge el error de clasificación para cada nivel GMFCS observado.

Valores observados	Valores predichos				Error clasificatorio
	I	II	III	IV	
I (n=5)	1	4	0	0	80%
II (n=19)	1	14	4	0	26,3%
III (n=23)	0	4	19	0	17,4%
IV (n=6)	0	0	6	0	100%

La importancia de los parámetros de marcha en la predicción de nivel en la clasificación GMFCS se muestra en la figura 61. Recuérdese que se han recogido valores de parámetros de marcha de ciclos izquierdos y derechos de forma independiente y que ambos valores están generalmente muy relacionados entre sí. Por el tipo de algoritmo que utiliza el “random forest”, se tiende a seleccionar a uno de los parámetros de cada lado.

El parámetro más importante es el porcentaje de tiempo en el ciclo de marcha en que el paciente está en la fase de primer doble apoyo izquierdo. Los segundos parámetros en importancia en la predicción son el porcentaje de tiempo en el ciclo de marcha en que el paciente está en la fase de apoyo único izquierdo y el valor de la flexión de la cadera izquierda en el momento de contacto inicial. Existen otros 15 parámetros con importancia similar en la predicción: la velocidad normalizada de la extremidad izquierda, la cadencia del ciclo izquierdo, el porcentaje de tiempo en el ciclo de marcha en que el paciente está en la fase de apoyo único izquierdo, el rango de valores de flexión de la cadera izquierda, el valor de rotación pélvica izquierda en el contacto inicial, el valor máximo de flexión de la cadera izquierda en la fase oscilante, el valor medio de rotación de la cadera izquierda en el apoyo, el tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla en el apoyo, el rango de flexión de la rodilla izquierda durante el segundo doble apoyo y la fase oscilante, el rango de flexión de la rodilla, el valor mínimo de la flexión de la cadera derecha, el valor medio de la rotación de la cadera derecha durante el apoyo, el valor medio de rotación de la cadera derecha durante la fase oscilante y el rango de flexión de la rodilla derecha.

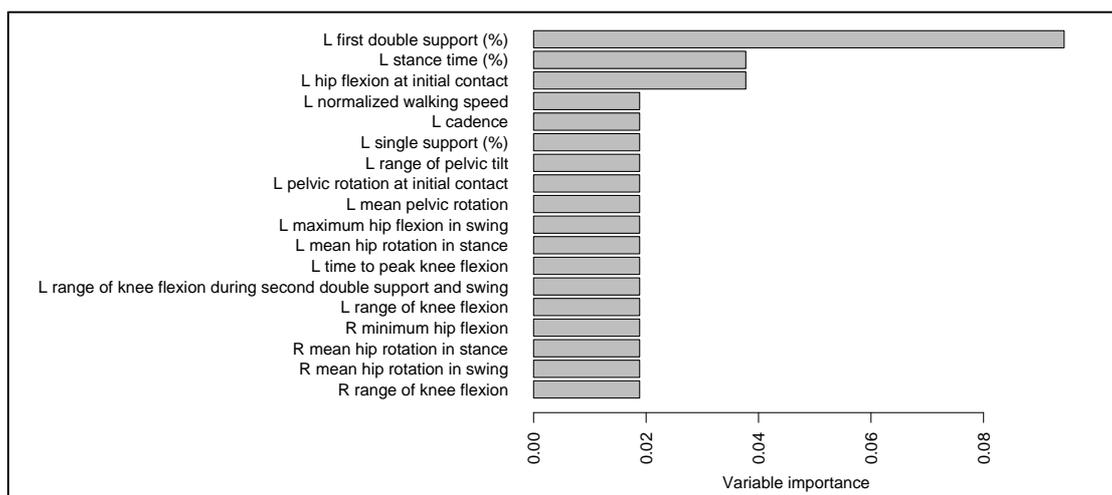


Figura 61. Representación de la importancia de los 18 parámetros de marcha más importantes en la predicción del nivel GMFCS, según el “random forest” con mayor poder clasificatorio “out-of-the-bag”.

Los valores según el nivel de GMFCS de los 18 parámetros importantes en la clasificación se representan en la figura 62.

La distribución de tiempos en el ciclo se puede valorar a través de varios parámetros (tiempo de primer doble apoyo, tiempo de apoyo y tiempo de apoyo único) y se puede observar que a medida que se agrava el nivel GMFCS, disminuye el porcentaje de tiempo en que el paciente está en la fase de apoyo único en el ciclo de marcha y aumenta el tiempo de primer doble apoyo. Otros parámetros espaciotemporales importantes (velocidad y cadencia de los ciclos izquierdos) muestran una disminución en sus valores a medida que aumenta la gravedad del GMFCS. Aunque las diferencias entre niveles en velocidad, cadencia y distribución de tiempos en el ciclo son importantes, existe un grado de superposición entre las distribuciones de estos valores en cada nivel GMFCS. Incluso, en algunos casos, estos valores presentan valores dentro de la distribución de los niños sanos.

En cuanto al valor de flexión de la cadera izquierda en el contacto inicial y el de flexión máxima de la cadera izquierda en la fase oscilante, los pacientes con GMFCS I tienden a presentar valores aumentados con respecto a los niños sanos; los pacientes con GMFCS II presentan una flexión similar a la normalidad e incluso, una hiperextensión; y los pacientes con GMFCS III y IV muestran valores

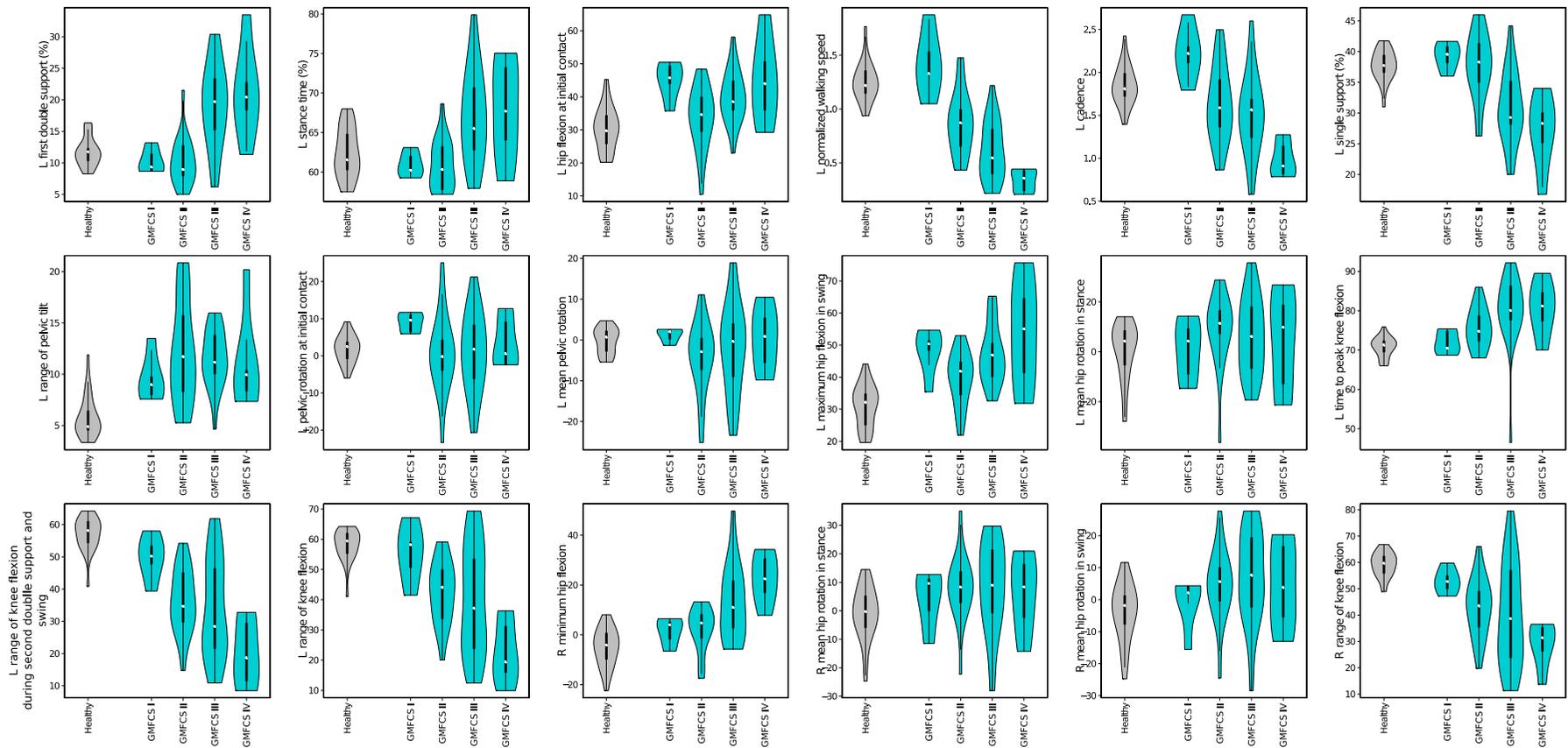


Figura 62. Gráficos de violines donde se representa la distribución de valores de los parámetros de marcha más importantes para la clasificación de los pacientes en función de su nivel funcional GMFCS. El eje de ordenadas indica el valor del parámetro. Se recoge la distribución de parámetros en los sanos en gris y en turquesa, en los distintos niveles funcionales GMFCS.

progresivamente más elevados. Los valores de flexión mínima de la cadera derecha, también se relaciona con el GMFCS, lo que indica que todos los pacientes con GMFCS I y la mayoría de los pacientes con GMFCS II son capaces de realizar una extensión normal; en cambio, la mayoría de los pacientes con GMFCS III y todos los pacientes con GMFCS IV presentan un flexo acusado de cadera

Respecto a los valores de rangos de inclinación pélvica izquierda, rotación pélvica izquierda en el contacto inicial y rotación pélvica media en la fase oscilante, no se encuentran diferencias univariantes entre clases (salvo menor dispersión respecto al valor neutro en GMFCS I) y probablemente, las diferencias entre clases dependan de combinaciones multivariantes. Este tipo de relación tiene características similares a las de la rotación de cadera media derecha en el apoyo y rotaciones de cadera media izquierda y derecha en la fase oscilante

En cuanto al de tiempo en el ciclo de marcha hasta la flexión máxima de la rodilla izquierda, se puede observar un aumento progresivo según se agrava el GMFCS, con cierta superposición entre clases. El rango de flexión de la rodilla izquierda durante todo el ciclo y durante el segundo doble apoyo y la fase oscilante y el rango de flexión de la rodilla derecha muestran una relación inversa con el GMFCS: a nivel mas alto de GMFCS, menor rango de flexión de la rodilla en todas esas fases.

Los pacientes con nivel GMFCS I presentan una distribución de tiempos normal dentro del ciclo pero con una velocidad y cadencias aumentadas respecto a la normalidad. La flexión de la cadera izquierda en el contacto inicial, la flexión máxima durante la fase oscilante y el rango de inclinación pélvica izquierda tienen tendencia a estar aumentadas. El resto de parámetros muestra valores próximos a la normalidad.

Los pacientes con nivel GMFCS II se caracterizan por una alteración de la velocidad de marcha más marcada que la de cadencia y mucho más marcada que la que ocurre en la distribución de tiempos en el ciclo. En cuanto a los parámetros relacionados con la flexión de la cadera en el ciclo, la extensión y la flexión de la cadera en el contacto inicial permanecen normales con flexión máxima aumentada en la fase oscilante (de media, menor que en GMFCS I). En la rodilla, los rangos de flexión están disminuidos en más de la mitad de los pacientes. Respecto a la

rotación pélvica, aparece un número mayor de pacientes con valores extremos. La rotación externa de la cadera (izquierda y derecha en el apoyo y derecha en la fase oscilante) aumenta en algunos casos.

Los pacientes con nivel GMFCS III se caracterizan por una alteración espaciotemporal más marcada, mostrando alteración marcada de la velocidad (mayor que la de la cadencia) y con una alteración importante en torno al 75% número de pacientes de los parámetros de distribución de fases dentro del ciclo. En la cadera, existe una importante limitación a la extensión de la cadera en un número importante de pacientes y mayor que en el caso de los pacientes con GMFCS II. En la rodilla, los rangos muestran alteraciones similares a las del GMFCS II. Los parámetros de rotación pélvica y rotación de la cadera muestran alteraciones similares a las descritas para GMFCS II.

Los pacientes con GMFCS IV muestran una alteración marcada de la velocidad y la cadencia y de los parámetros que miden la distribución de fases dentro del ciclo. El flexo de cadera es marcado y los rangos de flexión de rodilla están disminuidos. El resto de los parámetros muestra una alteración similar a la presente en los pacientes con GMFCS III.

5. DISCUSIÓN

Se han empleado “random forests” para estudiar la relación de las alteraciones (modificaciones con respecto a la normalidad) de los parámetros de marcha con la pérdida de funcionalidad (en niveles GMFCS) en pacientes infantiles con PCI. Esta técnica ha permitido describir que la relación entre funcionalidad y parámetros espaciotemporales y cinemáticos de marcha no es particularmente fuerte al no permitir una discriminación precisa entre clases, pero que existen una serie de parámetros que son particularmente relevantes en la configuración de una predicción del nivel GMFCS y que por tanto, sus modificaciones podrían tener una alta repercusión funcional, mientras que hay otros parámetros cuyo valor modificado supone anomalías importantes del ciclo de marcha, que serían menos relevantes en la configuración de la funcionalidad de marcha, o a la hora de clasificar a un paciente en la escala funcional.

Los cambios descritos en cada nivel configuran un espectro funcional de la alteración del ciclo de marcha en la PCI. En el GMFCS I, a pesar de la alteración motora, los pacientes son capaces de mantener los parámetros espaciotemporales (objetivos cognitivos) a través de un aumento de la flexión de la cadera y un rango de inclinación pélvica aumentado. En el nivel GMFCS II, los pacientes no pueden mantener los objetivos espaciotemporales de velocidad y de cadencia aunque mantienen una distribución de tiempos en el ciclo relativamente conservada. El patrón de marcha perdería capacidades adaptativas al añadirse una mayor afectación del sistema motor (ya sea lesión del sistema nervioso central o del aparato locomotor) con una disminución de los rangos de flexión de rodilla en algunos pacientes, una peor capacidad de aumentar la flexión de la cadera en la fase oscilante, y una desviación de la rotación pélvica respecto al valor neutro. Los pacientes con GMFCS III, muestran ya una alteración de los tiempos del ciclo de marcha con una limitación muy marcada para la extensión de la cadera y de los rangos de flexión de la rodilla. Los pacientes con GMFCS IV muestran un empeoramiento de estas características.

La interpretación que se sugiere para estos hallazgos es que los mecanismos que intervienen en la adaptación del ciclo de la marcha a la lesión y las alteraciones secundarias influyen en la determinación funcional de la PCI de forma compleja y con una interacción entre los distintos mecanismos. Se propone así que la relación funcional de la alteración de la marcha en la PCI refleja la adaptación del comando motor a la interacción compleja de mecanismos múltiples como espasticidad, contracturas musculares, debilidad muscular, pérdida de control selectivo y deformidades óseas⁷⁸.

Los parámetros de marcha alterados podrían indicar alguno de esos mecanismos motores relacionados con la discapacidad en PCI. Los parámetros espaciotemporales son el reflejo del producto final de la integración neural de múltiples alteraciones biomecánicas y la pérdida de mecanismos normales y adaptativos en la PCI. Cómo se configura este producto final es poco conocido. De hecho, el último objetivo de la presente tesis se dedica a entender cómo se configuran los objetivos de velocidad y cadencia en la marcha de los niños con PCI. Los cambios en los parámetros cinemáticos responden teóricamente a alteraciones

más fáciles de definir. La flexión de la cadera en el contacto inicial y en la fase oscilante aumentada responden a una compensación por una flexión plantar excesiva (probablemente sea la causa en los casos leves) o a una contractura/espasticidad de flexores de cadera (mecanismo implicado en los casos más graves). La pérdida de extensión de la cadera en la fase de apoyo responde también a varios mecanismos siendo los más probables la contractura/espasticidad de los flexores de cadera, la debilidad de los extensores de la cadera, la contractura del tensor de la fascia lata y compensaciones por la flexión excesiva de rodilla o la dorsiflexión excesiva de tobillo^{81,244,245}. El aumento del rango de inclinación pélvica puede reflejar espasticidad de los flexores de la cadera, pérdida de control postural del tronco o un mecanismo compensador que utiliza la musculatura del tronco para avanzar las extremidades inferiores disfuncionales mediante inercia. La alteración de la rotación pélvica puede indicar la presencia de mecanismos de circunducción⁸¹ que aparecen como compensación a la pérdida de control y paresia de la musculatura de miembros inferiores. La alteración del rango de flexión de la rodilla indica una pérdida del rango de flexión de la cadera secundaria a una contractura en flexión (la rodilla se flexiona en gran medida de forma pasiva por la flexión de la cadera), espasticidad/contractura de los isquiotibiales y/o una espasticidad en el cuádriceps⁸¹. La rotación externa de cadera podría representar una compensación a equinos o indicar una contractura o espasticidad del tensor de la fascia lata o el glúteo mayor. Sin embargo, la alteración rotacional de la cadera sigue siendo complicada de medir¹⁷⁷ y difícil de interpretar en AIM.

Existen estudios previos que analizan la relación entre parámetros de marcha y funcionalidad en parálisis cerebral infantil. El estudio de Ounpuu et al.²⁴⁶ analiza en una muestra grande de pacientes con parálisis cerebral espástica bilateral las alteraciones univariantes en un número de parámetros de marcha indican que existe una gran superposición de valores entre los distintos niveles de GMFCS. Los resultados coinciden con las observaciones univariantes presentadas, pero es también cierto que este análisis univariante de los parámetros de marcha no puede detectar una anomalía lo suficientemente específica de cada nivel funcional y que la pérdida funcional aparece por la suma de alteraciones en varios parámetros que

indicarían la suma de varios mecanismos de empeoramiento funcional. Al tener en cuenta la suma de alteraciones funcionales, gracias al abordaje funcional realizado en este estudio, se ha mejorado la capacidad predictora demostrando (una vez) que las aproximaciones multivariantes son las adecuadas para estudiar la marcha.

En otro estudio previo²⁴⁷, que utilizaba pacientes con PCI simétrica y asimétrica, se han descrito patrones de marcha relacionados con el nivel de GMFCS. Estos patrones se han generado mediante análisis de correspondencias múltiples utilizando el mismo conjunto de parámetros de marcha que se ha utilizado en este caso. Los pacientes con niveles mayores de GMFCS mostraron patrones de marcha caracterizados por menor velocidad y menor rango de flexión de rodilla y cadera. Estos resultados son parcialmente consistentes con los encontrados en esta tesis. Sin embargo, son difícilmente comparables con los resultados del “random forest” porque éste, al contrario que el análisis de correspondencias múltiples, permite identificar y medir la importancia de los parámetros de marcha en cada nivel de GMFCS. Esto es posible porque es un algoritmo de inteligencia artificial de tipo supervisado, que obvia el efecto de la variabilidad no explicada por la variable dependiente en los parámetros de marcha. Un segundo factor también limita la comparación de resultados. Bonnefoy-Mazure et al. utilizan una muestra heterogénea que recoge pacientes con PCI simétricas y asimétricas mientras que en esta tesis, se han seleccionado exclusivamente pacientes con PCI simétricas.

La predicción del nivel GMFCS a partir de los parámetros de marcha en nuestro estudio no es perfecta. Existen varias explicaciones para este hecho. Algunas son limitaciones de nuestro estudio. 1) Aunque el GMFCS es una de las escalas más utilizadas por su facilidad de uso, reproducibilidad e importancia pronóstica, en realidad fracciona un espectro continuo como es la funcionalidad motora creando categorías donde en realidad existe un continuo. 2) Aunque se usó una selección de variables relativamente numerosa en comparación con abordajes previos^{246,247}, puede que no se hayan incluido parámetros cuya relevancia en relación a la funcionalidad deba ser explorada en el futuro en muestras mayores con las técnicas propuestas en los dos abordajes utilizados. 3) Algunas clases GMFCS están infrarrepresentadas en nuestra muestra. Tenemos pocos pacientes con GMFCS I y GMFCS IV en nuestra muestra, y estos son pacientes que habían presentado

criterios de GMFCS III en los seis meses previos a la evaluación. A parte de las limitaciones metodológicas, se sabe poco de cómo el sistema nervioso central genera la estrategia adaptativa a la lesión central y a los cambios musculoesqueléticos en PCI para conseguir la mejor funcionalidad posible. Es probable que conociendo el proceso de selección de estrategias de las disponibles por las limitaciones impuestas por la enfermedad, fuera más factible explicar por qué son estos parámetros de marcha relevantes para cada nivel de GMFCS y entender mejor la variabilidad dentro de cada nivel de GMFCS.

Otro problema metodológico importante es el manejo de los datos bilaterales. Se optado por considerar de forma diferencial los datos izquierdos y los datos derechos. Se plantearon otras opciones de análisis con problemas metodológicos. Por ejemplo, se podría haber entrenado 2 random forests separados para cada lado o haber entrenado el random forest utilizando cada sujeto como dos elementos a predecir (uno para cada lado) considerando la lateralidad de los ciclos como covariable, pero esta opción no considera que el paciente presenta dos extremidades que interaccionan entre sí. Otra opción hubiera sido diferenciar entre el lado más afectado y el contralateral. Sin embargo, es difícil determinar los criterios para considerar un lado más afectado que el contrario y su reproducibilidad sería dudosa. Por otro lado, como se muestra en el objetivo 2, los parámetros de marcha izquierdos y derechos se correlacionan marcadamente entre sí en la mayoría de los casos por lo que el efecto de lateralidad sería escaso al no añadir capacidad predictiva salvo que existiese una interacción entre el mismo parámetro en la predicción.

Aunque la clasificación conseguida por “random forests” no es perfecta, se puede demostrar que los parámetros espaciotemporales y cinemáticos del ciclo de marcha importantes para indicar la funcionalidad motora (o la transición en ese espectro) pueden ser indicadores de cambio en clasificación GMFCS. Esto es una contribución importante para mejorar la interpretación de los resultados del AIM en PCI. Los parámetros de marcha que son importantes para determinar el nivel de GMFCS son biomarcadores funcionales interesantes para progresión y para evaluación terapéutica, además de representar dianas terapéuticas. Esto último es particularmente interesante en PCI donde los tratamientos (cirugía, toxina

botulínica, rehabilitación robótica, fisioterapia,...) son intervenciones complejas multinivel que combinan varias acciones que tienen que ser diseñadas dentro de un tratamiento individualizado.



Objetivo 4:

Relaciones de los parámetros cinemáticos con los objetivos espaciotemporales en la marcha de los niños sanos y de los niños con parálisis cerebral infantil

1. JUSTIFICACIÓN DEL OBJETIVO 4

Cuando caminamos, se establecen unos objetivos propositivos en función del ambiente y de las posibilidades de nuestro sistema nervioso central y aparato locomotor. Nuestro sistema nervioso central establece unos objetivos espaciales (alcanzar un destino) y unos objetivos temporales (llegar al destino en un tiempo determinado). Es poco conocido cómo se reclutan las distintas estrategias de marcha y cómo son sus características, pero sabemos que la lesión del sistema nervioso obliga a adaptar ambos⁸³. En esta parte de la tesis, se plantea evaluar la relación entre los parámetros temporales propositivos (velocidad, cadencia y longitud del paso) utilizados para recorrer una distancia concreta (la del pasillo de marcha) y los parámetros cinemáticos, que representarían los distintos movimientos articulares ejecutados, o estrategias de marcha, para cumplimentar el objetivo del plan motor.

La velocidad normalizada de marcha, la cadencia y la longitud normalizada del paso son los parámetros que miden las características espaciotemporales globales del ciclo de marcha. Las tres están relacionadas entre sí a través de la siguiente ecuación: $NWS = C * NSL$ donde NWS es la velocidad normalizada de marcha, C es la cadencia y NSL es la longitud normalizada del paso⁷⁹. A pesar de que estas variables suponen los determinantes espaciotemporales del ciclo, la relación con los parámetros cinemáticos, que miden los cambios articulares que ocurren dentro del ciclo, ha sido poco estudiada.

Como se ha demostrado en objetivos anteriores, los valores de los parámetros espaciotemporales del ciclo de marcha que consigue producir el grupo de pacientes con PCI, están muy alterados respecto a la normalidad y son muy heterogéneos. Ese grado de dispersión es funcionalmente importante porque la velocidad de marcha está relacionada con la participación social de los pacientes ambulantes con PCI²⁴⁸ y la calidad de vida percibida por los pacientes y sobre todo, por sus padres²⁴⁹. Por ello, estudiar los mecanismos que influyen en esta heterogeneidad es relevante no solamente para comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad sino también para mejorar los diseños terapéuticos multinivel utilizados en PCI.

La interpretación de los resultados del AIM en cada patología depende de las relaciones específicas que se establecen entre los parámetros cinemáticos (que nos informan sobre los mecanismos neuromusculares que se producen para conseguir la traslación adecuada) y los espaciotemporales (que nos informan sobre la eficacia funcional de la traslación). Al estudiar estas relaciones, se puede avanzar en el conocimiento sobre el significado funcional de las alteraciones e incluso, distinguir entre alteraciones de marcha que reflejan compensaciones adaptativas (incluso, maladaptaciones) y las que reflejan fracaso del sistema por incapacidad de compensar la lesión.

Respecto a la marcha normal, sabemos que con distintas velocidades de marcha, se producen cambios en los tiempos de activación y la amplitud de las señales de EMG de superficie procedentes de diferentes músculos²⁵⁰ que se manifiestan en variaciones de los parámetros cinemáticos. La mayor parte de los estudios, principalmente realizados en sujetos adultos, describen la relación bivariante entre cada uno de los parámetros cinemáticos y las distintas velocidades de marcha²⁵¹⁻²⁵⁴. Respecto a los estudios en sujetos sanos específicamente pediátricos, Stansfield et al. señalan la importancia de la velocidad normalizada en la definición del patrón de marcha en la infancia, detectando diferencias univariantes en los movimientos angulares de las articulaciones a lo largo del ciclo en función de distintas velocidades^{252,253}. Así, a mayores velocidades normalizadas, aumenta la inclinación pélvica anterior, la flexión de la cadera durante el contacto inicial, el apoyo medio y el final de la fase oscilante, la flexión máxima de la rodilla en el apoyo, la dorsiflexión del tobillo en el apoyo y la flexión plantar en la fase oscilante y adelantándose el paso de dorsiflexión a flexión plantar en el ciclo. También, es importante el estudio de van der Linden et al., que muestra diferencias en diversos parámetros cinemáticos en función de la velocidad de marcha en un grupo de niños sanos²⁵⁵. Aunque ningún estudio ha analizado el patrón de cambios angulares articulares a lo largo del ciclo de marcha de forma global, algunos autores han utilizado simulaciones musculoesqueléticas que han permitido estudiar las diferentes contribuciones de actividad de los principales grupos musculares a distintas velocidades de marcha en sujetos sanos^{256,257}. Además, estos estudios sugieren la existencia de relaciones no lineales y multivariantes en

los cambios que se tienen que producir en los movimientos articulares angulares para mantener distintas velocidades de marcha.

Pocos estudios han analizado las relaciones entre las alteraciones cinemáticas y las alteraciones en velocidad, cadencia y longitudes del paso que ocurren en PCI. Sin embargo, estas relaciones pueden ser importantes para la caracterización de los mecanismos presentes en la alteración de marcha en PCI. Sobre el efecto que tienen las alteraciones de marcha en PCI sobre los cambios espaciotemporales, se sabe que el aumento de la velocidad de marcha dentro de un mismo sujeto aumenta la espasticidad de los gastrocnemios^{258,259} y de los isquiotibiales^{259,260}—en este caso, de forma no lineal—. Detectar aquellas alteraciones cinemáticas relacionadas con los parámetros espaciotemporales pueden darnos claves sobre los mecanismos implicados en la eficacia espaciotemporal, ya que las alteraciones cinemáticas son, en gran parte, explicables mediante mecanismos fisiopatológicos concretos gracias al conocimiento acumulado en la literatura previa⁸¹.

En este cuarto objetivo, se plantea estudiar la relación de tres parámetros espaciotemporales que son importantes para la definición de los objetivos propositivos del ciclo (velocidad normalizada, cadencia y longitud normalizada del paso) con parámetros cinemáticos en una muestra de niños sanos y en una muestra de niños con PCI espástica simétrica a través de herramientas de análisis de datos que nos permiten interpretar la alteración cinemática como un conjunto formado por parámetros relacionados entre sí de una forma compleja y variable en cada sujeto.

2. MÉTODOS

2.1. Sujetos y variables

Se calculó la media de los valores de la velocidad normalizada de marcha (en s^{-1}), de la cadencia (pasos/segundo) y de la longitud normalizada del paso (adimensional) y de 35 parámetros cinemáticos (tabla 20) de 4-5 ciclos izquierdos y derechos en los dos grupos previamente descritos en el primer objetivo (27 niños sanos y de 53 niños con parálisis cerebral infantil) a través de la metodología de análisis de marcha descrita previamente y del “software” desarrollado en el

objetivo 1. Para estudiar la relación entre parámetros espaciotemporales y cinemáticos, se utilizaron como variables a predecir los valores espaciotemporales medios y los valores cinemáticos medios de los ciclos ipsilaterales de un sujeto y los valores cinemáticos medios de los ciclos contralaterales (figura 63).

Tabla 20. Parámetros cinemáticos de marcha seleccionados para predecir los parámetros espaciotemporales. Se utilizaron los parámetros ipsilaterales y los contralaterales a los parámetros espaciotemporales a predecir.

Articulación	Parámetro
Pelvis (5)	Inclinación pélvica media Rango de inclinación pélvica Rotación pélvica en el contacto inicial Rotación pélvica media Oblicuidad pélvica en el apoyo
Cadera (10)	Flexión de cadera en el contacto inicial Flexión de cadera mínima Flexión media de la cadera en el apoyo Flexión máxima de la cadera en la fase oscilante Tiempo hasta la flexión máxima de la cadera en la fase oscilante Rango de la flexión de la cadera Separación media de la cadera en el primer doble apoyo y apoyo único Separación máxima de cadera en la fase oscilante Rotación media de la cadera en el apoyo Rotación media de la cadera en la fase oscilante
Rodilla (9)	Flexión de la rodilla en el contacto inicial Flexión mínima de la rodilla en el apoyo Flexión máxima de la rodilla en el primer doble apoyo Flexión máxima de la rodilla en el apoyo único Flexión mínima de la rodilla en el apoyo único Flexión máxima de la rodilla Tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla Rango de flexión de la rodilla durante el segundo doble apoyo y fase oscilante Rango de flexión de la rodilla
Tobillo (11)	Dorsiflexión del tobillo en el contacto inicial Dorsiflexión máxima del tobillo en el apoyo Dorsiflexión mínima del tobillo en el apoyo Rango de dorsiflexión del tobillo en el apoyo Dorsiflexión media del tobillo en el primer doble apoyo Dorsiflexión media del tobillo en el apoyo único Dorsiflexión media del tobillo en el segundo doble apoyo Dorsiflexión máxima del tobillo en la fase oscilante Dorsiflexión mínima del tobillo en la fase oscilante Rango de dorsiflexión del tobillo en la fase oscilante Progresión del pie en apoyo

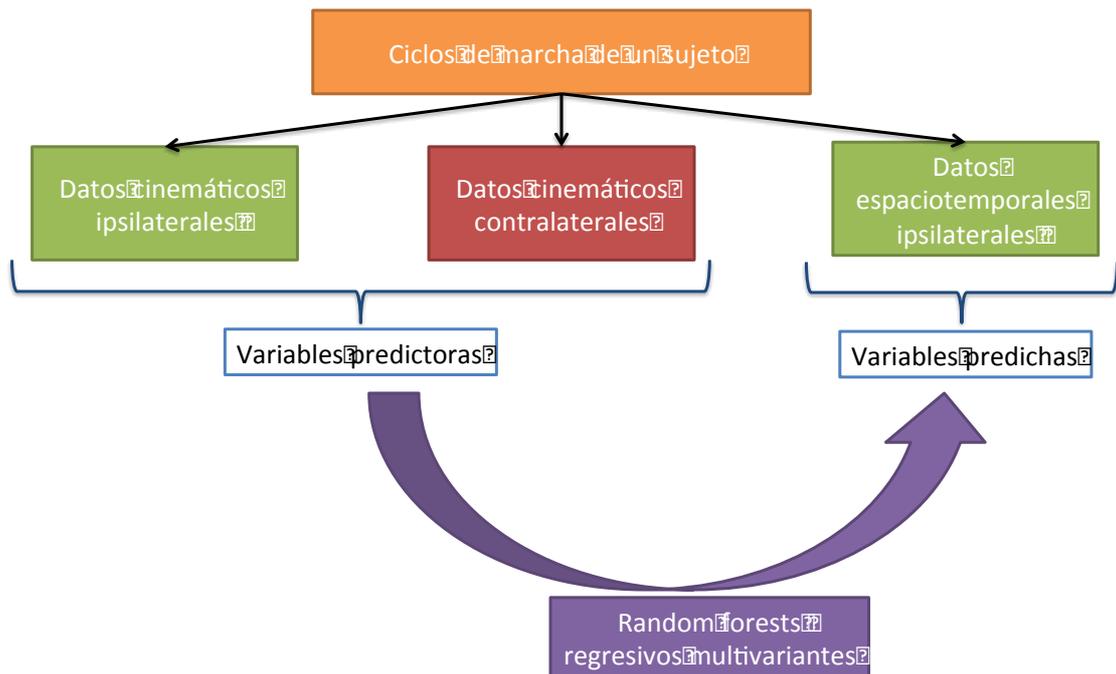


Figura 63: Parámetros de marcha utilizados en la predicción de los datos espaciotemporales.

2.2. Análisis de datos

2.2.1. Random forests sin selección de parámetros predictores

Se generaron “random forests” para modelar la relación entre los parámetros espaciotemporales (velocidad normalizada de marcha, cadencia y longitud normalizada del paso) con los parámetros cinemáticos en cada uno de los 2 grupos estudiados (niños sanos y niños con PCI). En este caso, se definió un output multidimensional consistente en la velocidad de marcha normalizada, la cadencia y la longitud normalizada del paso. Esto es posible gracias a una modificación en el algoritmo descrito originalmente para los “random forests” regresivos. En el caso de output multidimensionales, el criterio de optimización utilizado en el entrenamiento es la minimización de un error cuadrático medio compuesto a partir de todas las variables en cada “split”²⁶¹. Como input, se utilizaron los 70 parámetros cinemáticos ipsilaterales (35) y contralaterales (35) señalados en la tabla 20. Se entrenaron 4 “random forests” para cada muestra utilizando distintos

valores de número de variables candidatas en cada división: 23 ($p/3$, siendo p el número de variables predictoras), 12 ($p/6$), 46 ($2p/3$) y 1. En cada random forest, se utilizaron 1000 árboles.

La bondad de ajuste del modelo se estimó mediante los cuadrados del estadístico de correlación r de Pearson entre los valores “out-of-the-bag” de cada variable espaciotemporal explorada predicho por el “random forest” y los valores medios reales de la variable espaciotemporal para cada paciente. Se ha seleccionado como modelo representativo de cada predicción el “random forest” con mejor bondad de ajuste para las variables espaciotemporales.

La importancia de las variables se estimó mediante el cálculo de un estimador por permutación. La importancia de una variable (VIMP) es la diferencia entre el error de predicción cuando la variable es sometida a la permutación de su valor aleatoriamente y el error de predicción utilizando los valores reales²⁶². La importancia de los parámetros más relevantes para la predicción de cada variable espaciotemporal en el “random forest” con mejor capacidad predictiva se representó en una gráfica de barras. El significado de importancia en esta aplicación es el grado de relación entre un parámetro cinemático y un parámetro espaciotemporal cuando se tienen en cuenta al resto de los parámetros en la predicción.

2.2.2. Detección de distintas estrategias de adaptación espaciotemporal en la PCI a través de la matriz de proximidad.

Los pacientes con PCI tienen parámetros de marcha muy heterogéneos. Varios autores han demostrado mediante clasificación no supervisada que existen patrones cinemáticos de afectación dentro de la PCI²⁶³, pero no han estudiado la relación entre estos patrones y su funcionalidad espaciotemporal. Utilizando la matriz de proximidad de un “random forest”, se puede medir cómo de relacionados están dos casos entre sí en la predicción multivariante y no lineal que realiza el “random forest” y a partir de esta relación, estudiar si existen subgrupos de pacientes que tengan características cinemáticas semejantes que se relacionen con parámetros espaciotemporales también similares.

La proximidad entre 2 casos (sujetos) en un “random forest” se define cómo la frecuencia relativa de coincidencia de esta pareja de casos en un nodo terminal cuando se evalúan “out-of-the-bag”. Dos sujetos muy próximos en la predicción utilizarían mecanismos similares de adaptación espaciotemporal mientras que los casos muy alejados usarían mecanismos de adaptación distintos.

El valor “1 menos la proximidad” se puede tratar como una medida de disimilitud e incluir así en un algoritmo de agrupamiento. Estos algoritmos permiten separar subgrupos de pacientes en función de su similitud. En este caso, se ha utilizado como algoritmo de agrupamiento a la partición alrededor de los mediodes (“partition around mediod”), que es un equivalente robusto del algoritmo de agrupamiento k-medias. Para determinar el número de subgrupos dentro de los pacientes con PCI (que es desconocido “a priori”), se utilizó la optimización de la anchura de silueta media para un número posible de subgrupos de 2 a 10^{264} . Para definir las características de marcha en cada subgrupos, los valores de los parámetros espaciotemporales y de los parámetros cinemáticos más importantes en la predicción se representaron mediante gráficos de violines para cada subgrupo de pacientes. Se representaron también las gráficas de flexión de rodilla y cadera a lo largo del ciclo para cada subgrupo por la importancia de los parámetros de estas dos articulaciones en su configuración.

2.2.3. Reducción del número de variables cinemáticas predictoras en los “random forests”

Los “random forests” son capaces de modelar utilizando un número grande de predictores y conseguir una buena capacidad predictora. Sin embargo, encontrar un número pequeño de predictores que consigan una predicción equivalente al total de las variables es deseable. Esto facilita el uso de los “random forests” en la práctica y también simplifica enormemente la interpretación de los resultados obtenidos al reducir el número de dimensiones implicadas. Además, permite la traslación de conclusiones de la investigación a la atención clínica habitual{Chen, 2012 #357}.

Uno de los métodos más robustos y generalizables de reducción de variables predictoras en “random forest” es el que utiliza la mínima profundidad para la

selección de variables²⁶⁵. Este método se basa en la estructura de los árboles dentro del bosque aleatorio para seleccionar aquel conjunto de variables óptimo (menor número posible con mejor predicción) dentro del grupo total de predictores.

Se ha utilizado el proceso selección de variables a través de la mínima profundidad para todos los “random forests” entrenados en el paso anterior. Se ha representado mediante un “heatmap” la importancia obtenida por permutación (VIMP) de los parámetros cinemáticos que se seleccionan en el “random forest” con mejor bondad de ajuste. En el caso de la PCI, también se ha representado mediante gráficos de barras.

Además, se representó gráficamente la relación entre los valores de cada uno de los parámetros cinemáticos seleccionados y los valores predichos por el “random forest” para cada uno de los parámetros espaciotemporales. Se utilizaron gráficos con valores parciales corregidos de las variables predictoras²⁶⁶. Estos gráficos permiten representar el efecto aislado de las alteraciones de un parámetro cinemático sobre la predicción de un parámetro espaciotemporal.

2.2.4. Estimación de la interacción entre 2 parámetros cinemáticos en la predicción de un parámetro espaciotemporal

Los mecanismos subyacentes a la alteración de los parámetros espaciotemporales probablemente no son sencillos sino que se configuran de una forma más compleja donde el efecto de una alteración cinemática puede depender de la presencia/ausencia de otras alteraciones o adaptaciones.

La traducción de este concepto a un modelo estadístico se denomina interacción. En un modelo predictivo, si existe una interacción, el efecto total en el modelo de dos variables independientes sobre la variable dependiente es diferente de la adición de los dos efectos aislados de cada variable independiente. Si se aplica este concepto a la medida de importancia VIMP que se utiliza en “random forests”, la interacción se podría detectar mediante la diferencia entre la VIMP combinada de dos parámetros (que se puede obtener a través de la permutación conjunta de ambos parámetros) y la suma de las VIMP de cada uno de los parámetros

“input”²⁶⁷. Se utilizó el método Monte Carlo con 100 repeticiones para realizar la estimación de esta diferencia.

2.2.5. Patrones cinemáticos de adaptación espaciotemporal en PCI y relaciones no lineales entre los parámetros cinemáticos importantes.

Cada paciente con PCI puede presentar una alteración espaciotemporal específica que se relacione con alteraciones y/o compensaciones de unos parámetros específicos. Para trasladar los resultados de los “random forests”, que nos hablan del grupo de paciente con PCI en conjunto, a un paciente específico, es necesario estudiar cómo se relacionan los parámetros espaciotemporales con los parámetros cinemáticos importantes en su predicción en sujetos específicos. Para ello, se ha usado un método de minería de datos complementario a los “random forests” llamado red neuronal autoorganizativa supervisada o del inglés, red SOM supervisada o red superSOM.

Las redes SOM (“Self-Organizing Maps”) son un tipo de red neuronal artificial no supervisada que intenta reducir un espacio multidimensional complejo en un mapa de 2 (o pocas) dimensiones. Desde el punto de vista computacional, su principal característica es que aplican aprendizaje competitivo (en lugar de aprendizaje basado en la corrección de errores) a través de una función de vecindad que permite preservar las propiedades topológicas del espacio de origen (es decir, preserva las relaciones de similitud –“vecindad”– entre los datos que utiliza para su entrenamiento)²⁶⁸. El funcionamiento de las redes SOM se basa en la generación de un mapa de unidades o neuronas que intentan representar prototipos o patrones dentro de los datos a través de un proceso iterativo. El primer paso dentro del algoritmo consiste en generar prototipos aleatorios dentro del mapa. Durante el entrenamiento, los objetos se presentan repetidamente de forma aleatoria dentro del mapa. La “unidad ganadora”, aquella con un valor más similar al objeto de entrenamiento, se renueva en cada paso para parecerse aún más al objeto de entrenamiento. Los cambios se producen según una media entre el prototipo de la unidad ganadora (vector de la unidad ganadora en el paso previo del entrenamiento) y el vector del objeto entrenado. Esta media se pondera según la tasa de aprendizaje, un valor que va descendiendo a medida que avanza el

proceso de entrenamiento y así, hace que progresivamente los objetos presentados tengan menor peso en la configuración del mapa. Para conseguir mantener las relaciones de vecindad entre neuronas, la adaptación no sólo ocurre en las neuronas ganadoras sino también en las neuronas inmediatamente vecinas a la unidad ganadora. El tamaño del factor vecindad también se reduce a medida que avanza el aprendizaje. El entrenamiento termina tras un número pre-determinado de iteraciones.

Las redes SOM han sido aplicadas en numerosos campos para representar las relaciones no lineales entre variables²⁶⁹. En este caso, se busca representar las relaciones entre los parámetros cinemáticos que hemos seleccionado a través de “random forests”, pero teniendo en cuenta su funcionamiento como predictores de las variables espaciotemporales. Por ello, en lugar de las redes SOM convencionales, se ha decidido utilizar una generalización de las redes SOM que permita asumir esta segunda condición: las redes SOM supervisadas o superSOM²⁷⁰. Estas redes, en lugar de utilizar datos de distancia entre la unidad ganadora y el objeto para el aprendizaje, utilizan valores medios entre varios mapas (en este caso, uno para los parámetros cinemáticos, que son los predictores, y otro para los parámetros espaciotemporales que son los predichos). Aunque estas redes se pueden utilizar como algoritmos de predicción, el objetivo en este caso es simplemente representar las relaciones de los parámetros cinemáticos entre sí en la predicción de los parámetros espaciotemporales. Estas representaciones permiten describir los patrones cinemáticos de adaptación espaciotemporal específicos para cada sujeto teniendo en cuenta las relaciones existentes entre parámetros cinemáticos ya que cada unidad o cada grupo de unidades representaría así un patrón adaptativo diferente utilizado por un paciente o por un grupo de pacientes.

Desde el punto de vista metodológico, se utilizó una red superSOM de 2 mapas de 6x6 neuronas y topologías hexagonales. El primer mapa se entrenó con los datos espaciotemporales y el segundo mapa, con los datos de los parámetros cinemáticos seleccionados en el “random forests” con selección que proporcionaba mejor capacidad predictiva. Los datos se escalaron (a través de la desviación estándar) y centraron (en la raíz de la media cuadrática) previamente a la presentación a la

red. Cada elemento de los datos se presentó repetidamente al proceso de aprendizaje en 4 ocasiones. El proceso de aprendizaje consistió en 100 iteraciones con una tasa de aprendizaje inicial de 0.05 y final de 0.01 y una vecindad circular con un radio inicial de 2/3 de todas las distancias unidad a unidad. El peso de cada plano fue 0.5. Para validar la adecuación del entrenamiento, se representó el progreso del entrenamiento a través de la distancia media del objeto a la unidad más próxima en cada iteración. Se utilizó la matriz de distancia unificada o matriz U (representación de la distancia de vecindad en el espacio de entrada) para comprender la estructura de la red, detectar la presencia de outliers y las regiones de alta densidad. Para estudiar la calidad del mapa, se representaron el número de elementos clasificados en cada unidad y la distancia media de estos elementos al vector de cada una unidad. Para comprender las relaciones entre variables, se representaron los planos de componentes de los parámetros implicados en la formación de cada mapa. También se representó la unidad ganadora para cada caso.

Los cálculos se realizaron con “software” propio desarrollado a partir de los paquetes de R “randomForestSRC”²⁴¹ y “kohonen”²⁷¹.

3. RESULTADOS

3.1. “Random forests” sin selección de parámetros predictores

En las tablas 21 y 22, se muestran las bondades de ajuste de cada modelo de random forest sin selección de variables empleado. Se recoge el porcentaje de varianza total explicada y los cuadrados del coeficiente de correlación de Pearson como indicadores del ajuste para cada una de las variables espaciotemporales predichas. En la figura 64, a través de diagramas de dispersión, se muestra la relación del valor real de cada parámetro y la predicción realizada por el “random forest” con mejor ajuste. Como se puede observar, los modelos que explican los parámetros espaciotemporales según los valores de los parámetros cinemáticos consiguen una predicción aceptable en los sujetos con PCI mientras que su capacidad predictiva es muy pobre en los sujetos normales.

Tabla 21. Bondades de ajuste de los random forest del grupo de normalidad. En azul, "random forest" seleccionado.

	Varianza total explicada	Cuadrado de "r" de Pearson		
		Velocidad de marcha normalizada	Cadencia	Longitud del paso normalizado
mtry=23	15,19%	0,154	0,103	0,086
mtry=12	14,23%	0,147	0,099	0,085
mtry=46	14,57%	0,139	0,107	0,069
mtry=1	12,45%	0,180	0,070	0,110

Tabla 22. Bondades de ajuste de los random forest del grupo con PCI. En azul, "random forest" seleccionado.

	Varianza total explicada	Cuadrado de "r" de Pearson		
		Velocidad de marcha normalizada	Cadencia	Longitud del paso normalizado
mtry=23	58,08%	0,667	0,569	0,442
mtry=12	55,18%	0,666	0,570	0,431
mtry=46	59,46%	0,653	0,562	0,434
mtry=1	33,49%	0,562	0,482	0,356

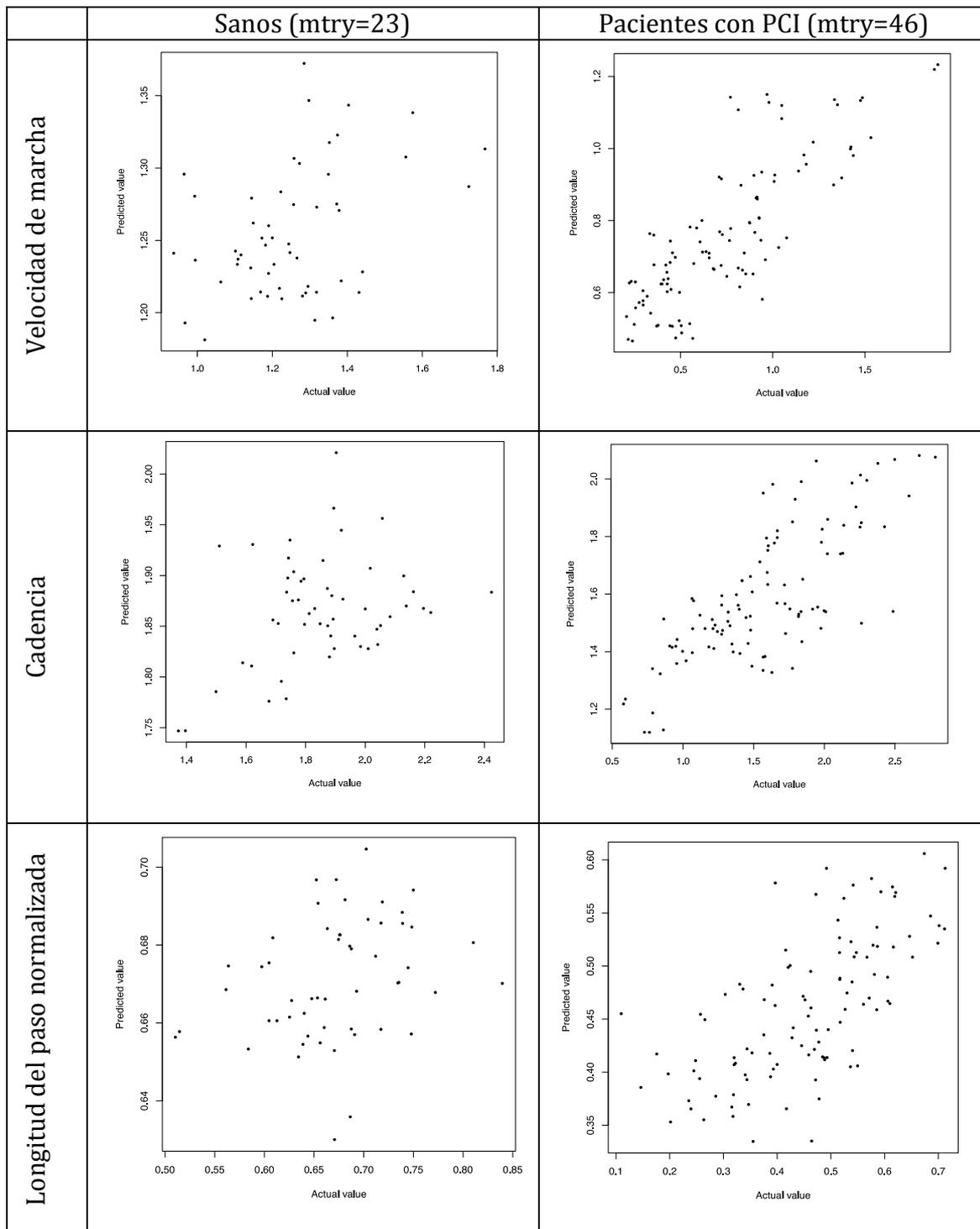


Figura 64. Gráficos de dispersión en los que se compara el valor real de los parámetros espaciotemporales (eje de abscisa) y el valor pronosticado (eje de ordenadas) por el random forest con mejor capacidad de ajuste en el caso del grupo de niños sanos (izquierda) y del grupo de niños con PCI (derecha). Nótese como la predicción realizada en el caso del grupo de los sanos es mucho menos precisa y cómo la capacidad predictiva es mayor para la velocidad que para la cadencia y para la cadencia que para longitud del paso.

Los parámetros cinemáticos en la predicción también difieren entre el grupo de normalidad y el grupo con PCI. En el grupo de normalidad (figura 65), los parámetros más importantes en el “random forest” con mejor ajuste ($mtry=23$) eran el rango de flexión de cadera (ipsilateral y contralateral), rango de flexión de rodilla (ipsilateral y contralateral) y flexión máxima en el primer doble apoyo (ipsilateral y contralateral), rotación de cadera en la fase oscilante (ipsilateral y contralateral) y la flexión de cadera en el contacto inicial (ipsilateral y contralateral). En el caso de los pacientes con PCI (figura 66), los parámetros cinemáticos más importantes en el “random forest” con mejor ajuste son el tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla (ipsilateral y contralateral), flexión de la cadera mínima (ipsilateral y contralateral), rango de flexión de la cadera (ipsilateral y contralateral –siendo la única presente en las variables más importantes del modelo de los sanos), flexión máxima de la rodilla (ipsilateral y contralateral), flexión máxima de la rodilla en el apoyo único (ipsilateral y contralateral) y flexión máxima de la cadera en la fase oscilante (ipsilateral y contralateral).

3.2. Estrategias cinemáticas de adaptación espaciotemporal en la parálisis cerebral infantil

Se definieron 7 estrategias cinemáticas con diferentes ajustes a los objetivos espaciotemporales en el grupo de pacientes con PCI. Se utilizó la matriz de proximidad entre casos obtenida del “random forest”. La división entre grupos se realizó con el algoritmo de partición alrededor de los mediodes. El número de grupos se decidió por la optimización de la anchura de la silueta media. Estos 7 grupos de casos tienen distintas eficacias respecto a la adaptación espaciotemporal (figura 67). Las estrategias I y II son estrategias cinemáticas que tienen una velocidad de marcha normal, aumentada o mínimamente disminuida respecto a la normalidad, con una cadencia normal (incluso en el rango superior de la normalidad) y una longitud del paso normalizada en el rango bajo de la normalidad o levemente disminuida. Las estrategias III y IV se caracterizan por una disminución de la velocidad y de la cadencia con una longitud del paso algo menor que la de las estrategias I y II. Las estrategias V y VI tienen una disminución mayor de la velocidad con cadencia disminuida en los rangos de III y IV

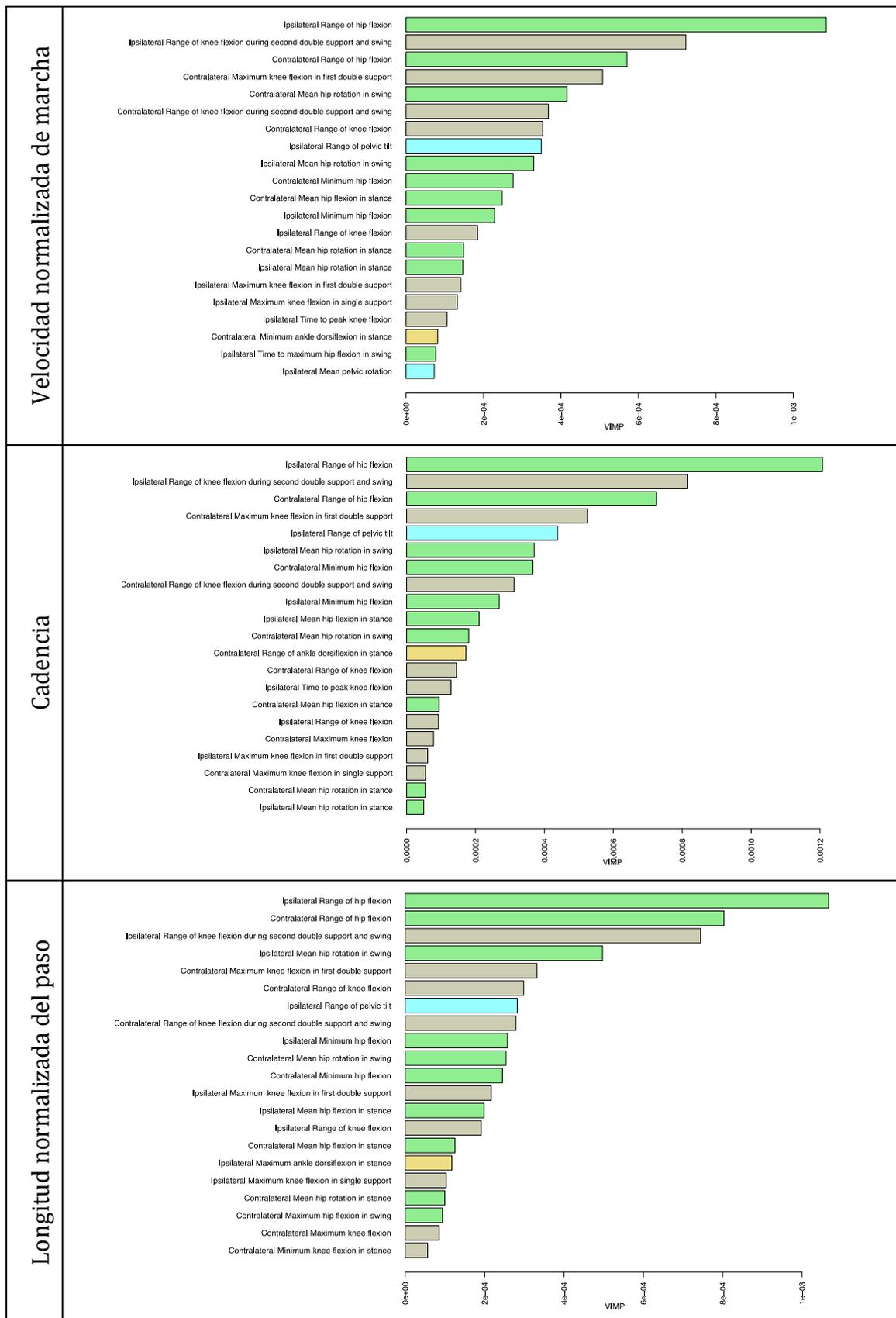


Figura 65: Diagrama de barras del grado de importancia para el “random forest” mtry=23 de los veinte parámetros cinemáticos más importantes según el valor VIMP para la predicción de la velocidad normalizada de marcha, la cadencia y la longitud normalizada del paso en el grupo de niños sanos. Los colores de las barras se corresponden con el tipo de parámetro y la articulación. En azul, los valores cinemáticos de la pelvis; en verde, los de la cadera; en marrón, los de la rodilla y en amarillo, los del tobillo.

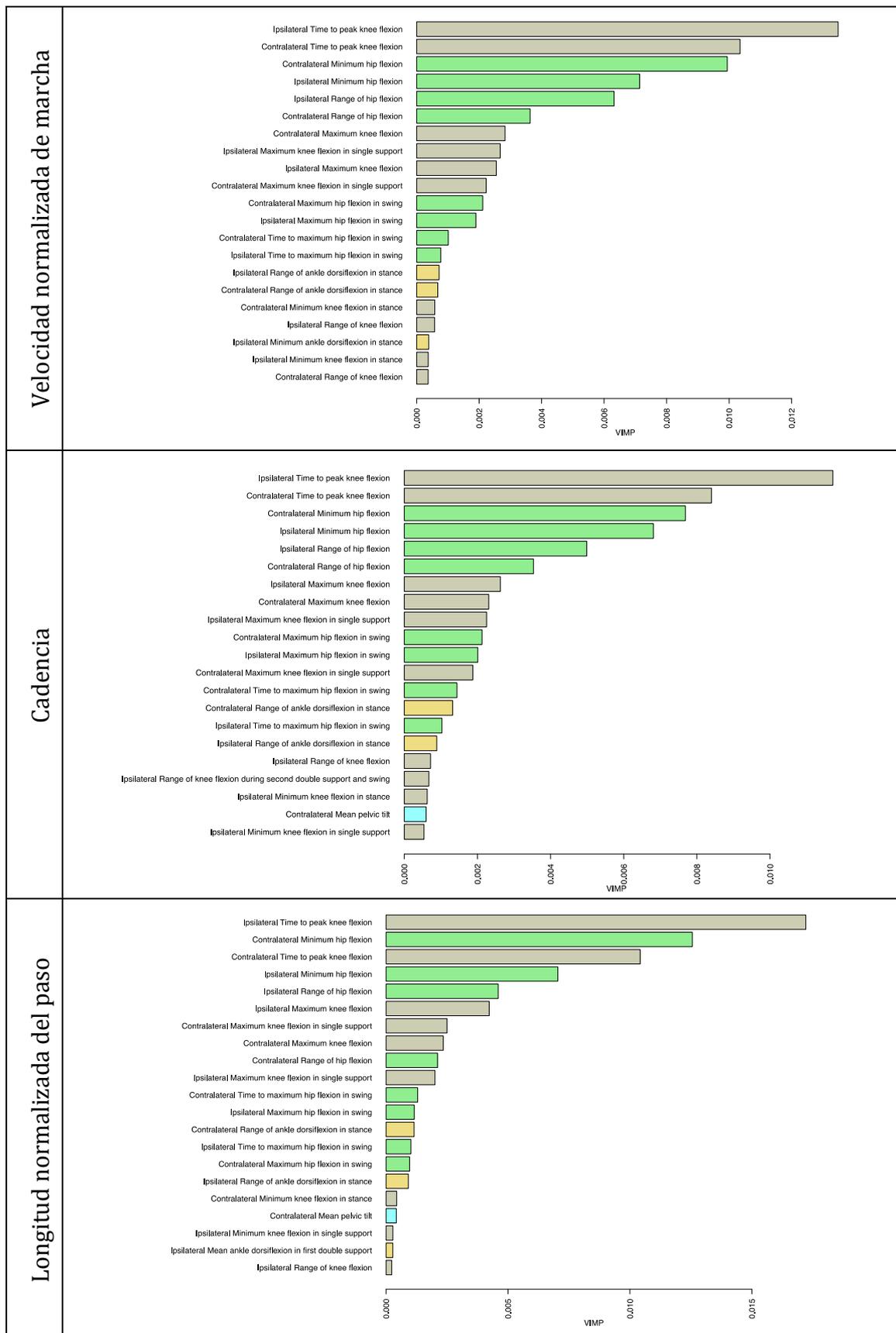


Figura 66: Diagrama de barras del grado de importancia para el “random forest” $mtry=46$ de los veinte parámetros cinemáticos más importantes según el valor VIMP para la predicción de la velocidad normalizada de marcha, la cadencia y la longitud normalizada del paso en el grupo de pacientes con PCI. Los colores de las barras se corresponden con el tipo de parámetro y la articulación. En azul, los valores cinemáticos de la pelvis; en verde, los de la cadera; en marrón, los de la rodilla y en amarillo, los del tobillo.

pero con una longitud del paso más disminuida. La estrategia VII se caracteriza por una disminución marcada de la velocidad a costa de una disminución marcada de la cadencia preservando una longitud del paso normalizado mayor incluso que las estrategias V y VI.

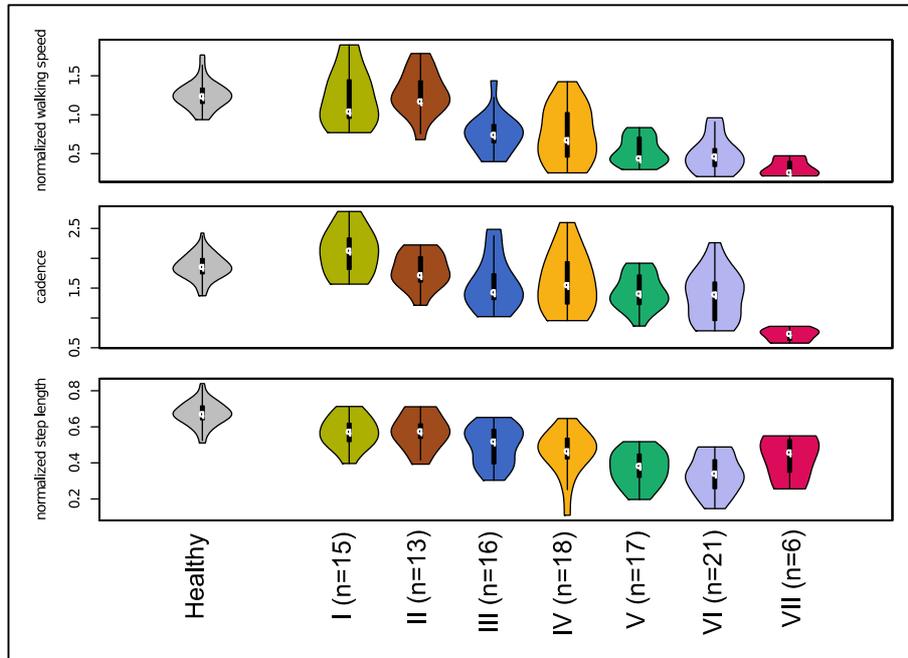


Figura 67. Gráficos de violines de los parámetros espaciotemporales correspondientes a las distintas estrategias detectadas dentro de la matriz de proximidad del "random forests". A la izquierda, en gris, el gráfico de violín correspondiente al grupo sano de control.

Estas diferentes eficacias espaciotemporales se consiguen a través de estrategias cinemáticas distintas, que son detectadas como diferentes por la matriz de proximidad. En la figura 68, se muestran las diferencias respecto a los parámetros cinemáticos más importantes según el "random forest" y en la figura 69, se enseñan las gráficas cinemáticas medias de la flexión de la cadera de la cadera y de la rodilla correspondientes a los sujetos de cada una de las estrategias detectadas por el "random forest"

Las estrategias I y II, que se caracterizaban espaciotemporalmente por preservar la velocidad y la cadencia, se diferencian principalmente por preservar un tiempo hasta la flexión de rodilla relativamente normal con un valor de máxima flexión de la rodilla preservado o relativamente normal. Respecto a la flexión de la cadera, la

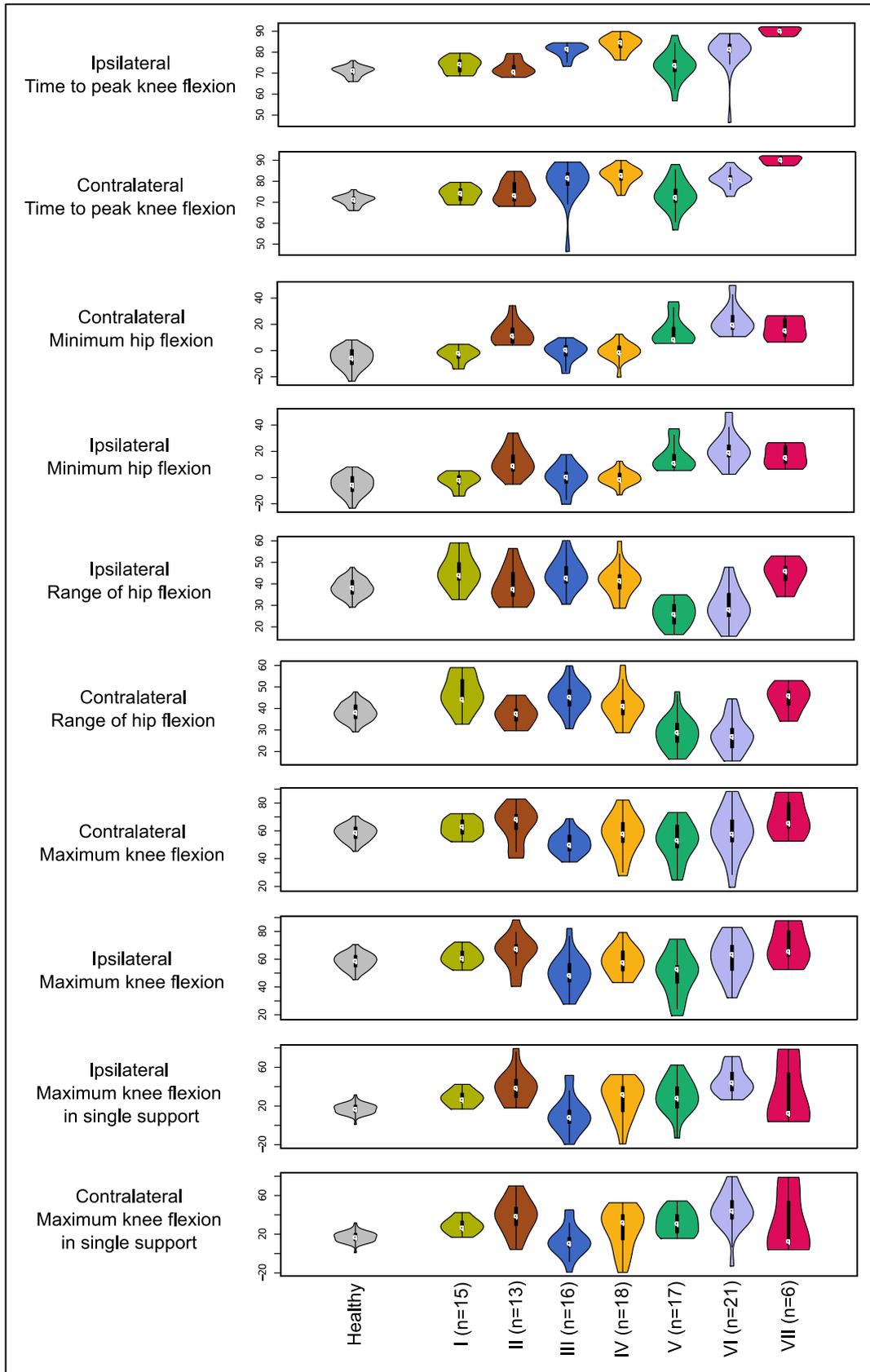
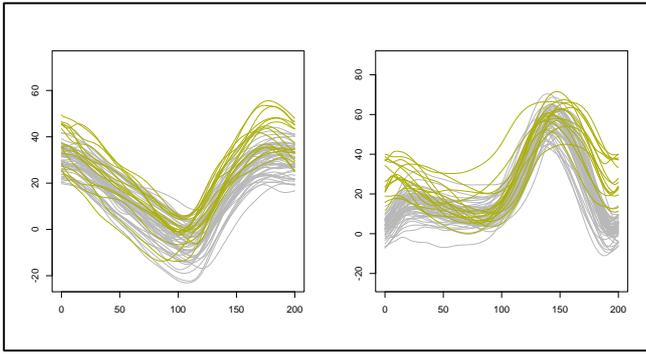
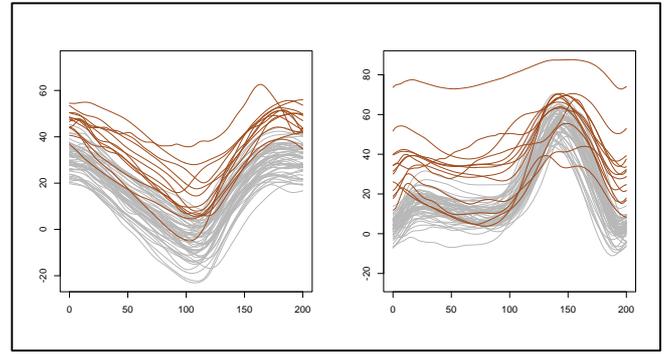


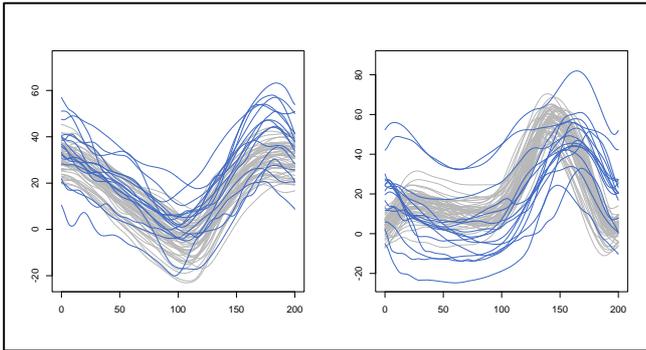
Figura 68. Gráficos de violines de los parámetros cinemáticos con importancia elevada en el modelo de “random forests” correspondientes a las distintas estrategias detectadas dentro de la matriz de proximidad del “random forest”. A la izquierda, en gris, el gráfico de violín correspondiente al grupo sano de control.



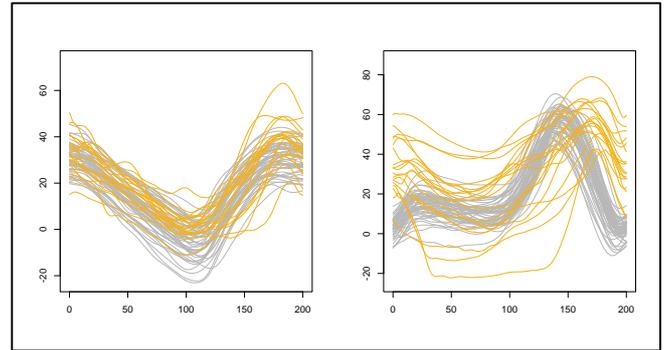
Estrategia I



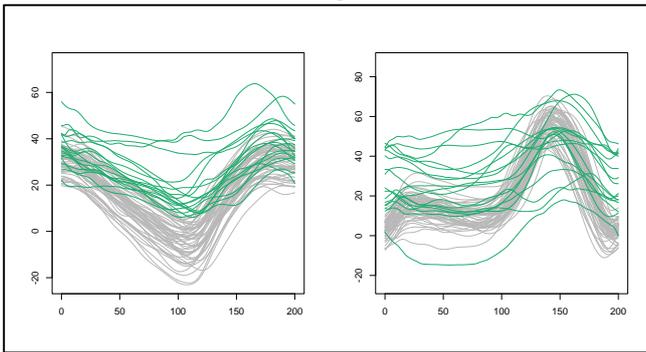
Estrategia II



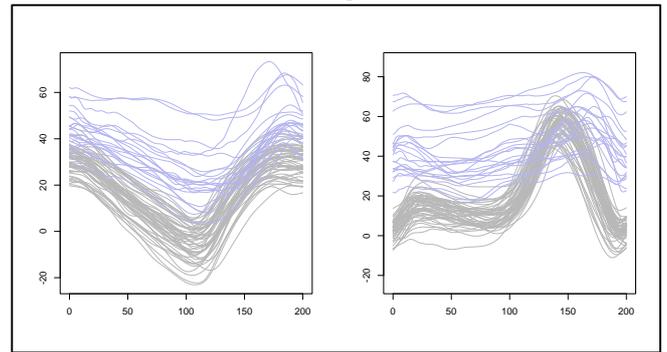
Estrategia III



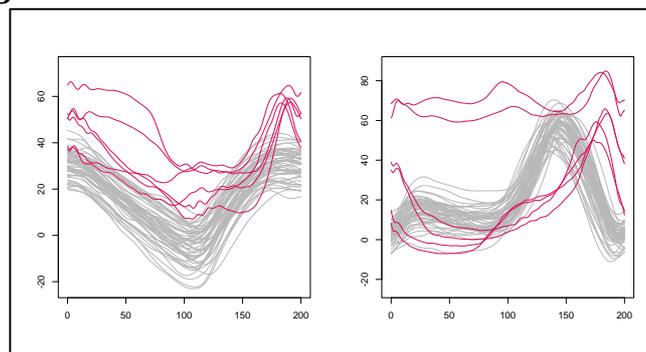
Estrategia IV



Estrategia V



Estrategia VI



Estrategia VII

Figura 69: Gráficas cinemáticas de la cadera (izquierda) y de la rodilla (derecha) en cada una de las estrategias detectadas dentro de la matriz de proximidad. En el eje de ordenadas se muestran los grados de flexión de la articulación en grados y en el eje de abscisas, se muestra el porcentaje del tiempo del ciclo de marcha. En gris, se muestran los valores medios izquierdos y derechos de los sujetos normales.

estrategia I muestra un rango normal o ligeramente aumentado con una extensión de cadera normal mientras que en la estrategia II, los sujetos muestran un rango normal o levemente aumentado de flexión de cadera pero la cadera tiende a no extenderse a valores normales. En cuanto a la flexión de la rodilla durante el apoyo único, ambas estrategias mantienen una flexión máxima aumentada durante este periodo respecto a la normalidad en particular en algunos casos de la estrategia II. En las gráficas cinemáticas, se pueden observar estas características y la heterogeneidad de la estrategia II. Dentro de esta estrategia, se pueden observar pacientes que muestran una alteración marcada del movimiento de flexión de rodilla o de cadera pero que son capaces de conservar la eficiencia espaciotemporal a través de la conservación de un rango de flexión de cadera (conseguido en ocasiones por hiperextensiones de cadera) y evitando el retardo del pico de flexión de rodilla.

En cuanto a las estrategias III y IV, cuya eficacia espaciotemporal es intermedia, cabe destacar su similitud entre ellas. Comparten un tiempo retrasado de flexión máximo de rodilla con un pico de flexión levemente disminuido o normal y una flexión mínima de cadera en límites normales con rango normal o aumentado. Los valores de flexión máxima de la rodilla en el tiempo de apoyo único son variables. Respecto a las diferencias entre estas dos estrategias, la flexión máxima de rodilla tiende a retrasarse más y a conseguir unos valores mayores en el caso de la estrategia IV y que la flexión máxima de la rodilla durante el apoyo único tiende a ser menor en la estrategia III. En las gráficas cinemáticas, se puede observar la relativa preservación de la flexoextensión de la cadera con una alteración en la flexión de rodilla.

Las estrategias V y VI, que muestran una alteración más marcada de la eficacia espaciotemporal, se caracterizan por un flexo de cadera (valores elevados de flexión mínima) con un rango disminuido. Respecto a la flexión máxima de la rodilla durante el apoyo, la estrategia VI presenta un aumento respecto al V de media aunque los valores son variables. En las gráficas cinemáticas, puede observarse la heterogeneidad en la rodilla de los valores y el flexo de cadera marcado y disminuido.

Las estrategia VII, cuya velocidad de marcha está muy disminuida, se caracteriza por su importante retraso en el pico flexión de la rodilla y por un flexo de cadera

con rango relativamente conservado. Si observamos las gráficas cinemáticas, podemos observar presencia de dos patrones de flexión de rodilla; uno con una flexión fija de rodilla y otro con un recurvatum de rodilla con un apoyo en flexo.

3.3. Selección de parámetros cinemáticos relacionados con los parámetros espaciotemporales con “random forests”.

Mediante el método de selección de parámetros predictores propuesto por Ishwaran et al.²⁶⁵, se consiguió reducir el número de parámetros implicados en la predicción tanto en sujetos sanos como en pacientes con PCI sin alterar significativamente la capacidad predictor (tablas 23 y 24). En el caso de los sujetos sanos, el mejor modelo (el procedente de mtry=46) consigue una capacidad predictora mejorada respecto al modelo original (tabla 23 respecto a tabla 21 de los modelos sin reducción de variable). En el caso de los niños con PCI, el mejor modelo conseguido permite una selección de 18 parámetros con unas bondades de ajuste mejoradas (tabla 24) respecto al mejor modelo sin selección (tabla 22). En la figura 70 , se muestran las gráficas de dispersión para los modelos con mejor ajuste tanto en sanos como en niños con PCI.

Tabla 23. Bondades de ajuste de los random forest con selección de variables predictoras del grupo de normalidad. En azul, “random forest” seleccionado.

Original	mtry final	Tamaño del modelo	Cuadrado de “r” de Pearson		
			Velocidad de marcha normalizada	Cadencia	Longitud del paso normalizada
mtry=23	8	22	0,292	0,215	0,132
mtry=12	9	27	0,268	0,230	0,103
mtry=46	7	20	0,311	0,242	0,150
mtry=1	10	28	0,139	0,130	0,065

Tabla 24. Bondades de ajuste de los random forest con selección de variables predictoras del grupo con PCI. En azul, “random forest” seleccionado.

Original	mtry final	Tamaño del modelo	Cuadrado de “r” de Pearson		
			Velocidad de marcha normalizada	Cadencia	Longitud del paso normalizado
mtry=23	6	18	0,721	0,628	0,456
mtry=12	2	6	0,607	0,512	0,427
mtry=46	6	18	0,740	0,635	0,471
mtry=1	2	6	0,147	0,024	0,237

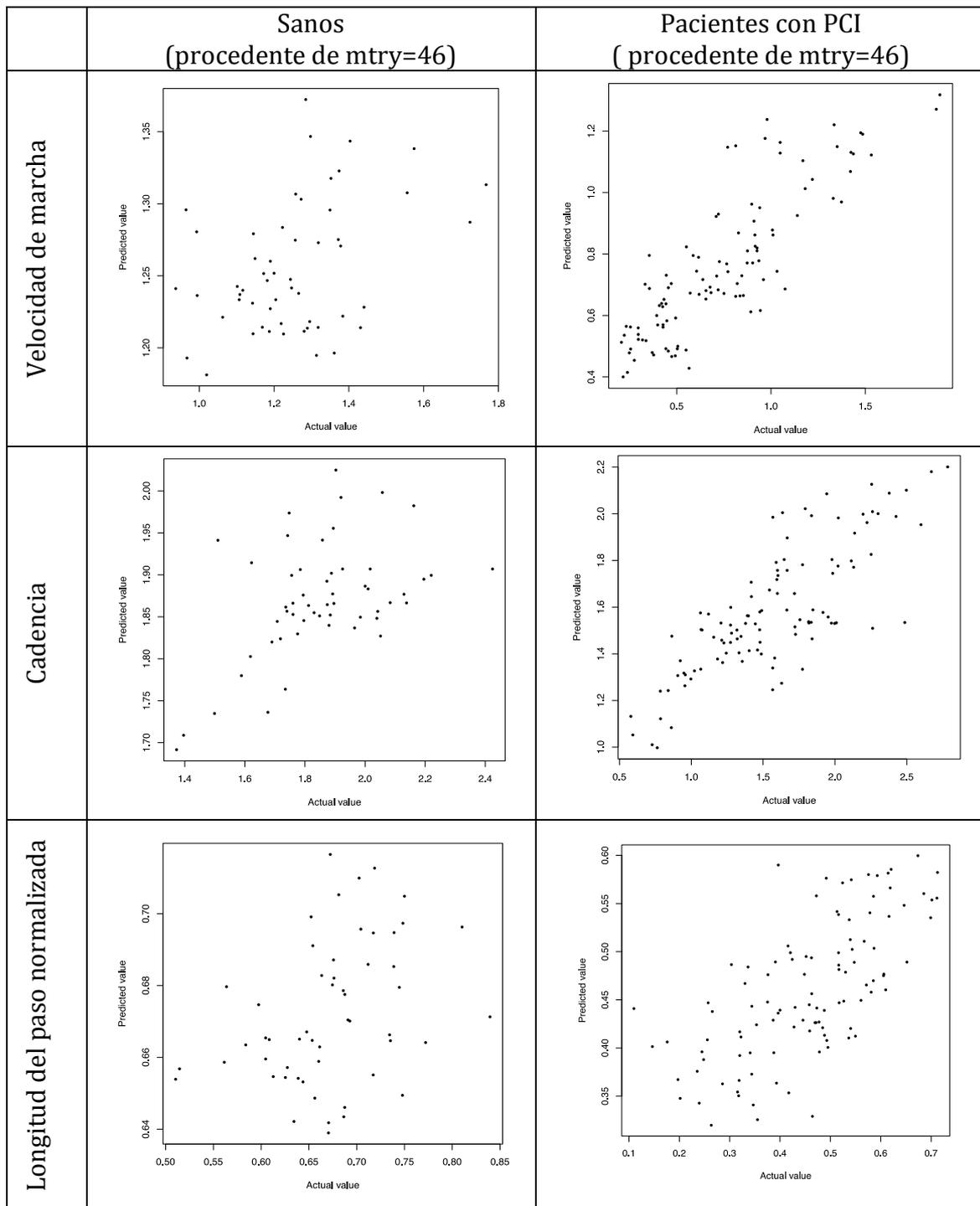


Figura 70. Gráficos de dispersión en los que se compara el valor real de los parámetros espaciotemporales (eje de abscisa) y el valor pronosticado (eje de ordenadas) por el random forest con selección de variables que ha mostrado la mejor capacidad de ajuste en el caso del grupo de niños sanos (izquierda) y del grupo de niños con PCI (derecha). Nótese como la predicción realizada en el caso del grupo de los sanos es mucho menos precisa y cómo la capacidad predictiva es mayor para la velocidad que para la cadencia y para la cadencia que para longitud del paso.

Las variables más importantes para determinar los parámetros cinemáticos en los pacientes sanos se muestran en el “heatmap” de la figura 71. Los parámetros más importantes para predecir la velocidad en los sujetos sanos son los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la rodilla en el segundo doble apoyo y la fase oscilante ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, la rotación media de la cadera ipsilateral en la fase oscilante y el rango de inclinación pélvica ipsilateral. Respecto a los parámetros importantes para la predicción de la cadencia, destacan: las flexiones máximas de la rodilla en primer doble apoyo ipsi- y contralateral y los rangos de dorsiflexión del tobillo en el apoyo. Los parámetros seleccionados tienen una importancia baja y homogénea para la predicción de la longitud normalizada del paso.

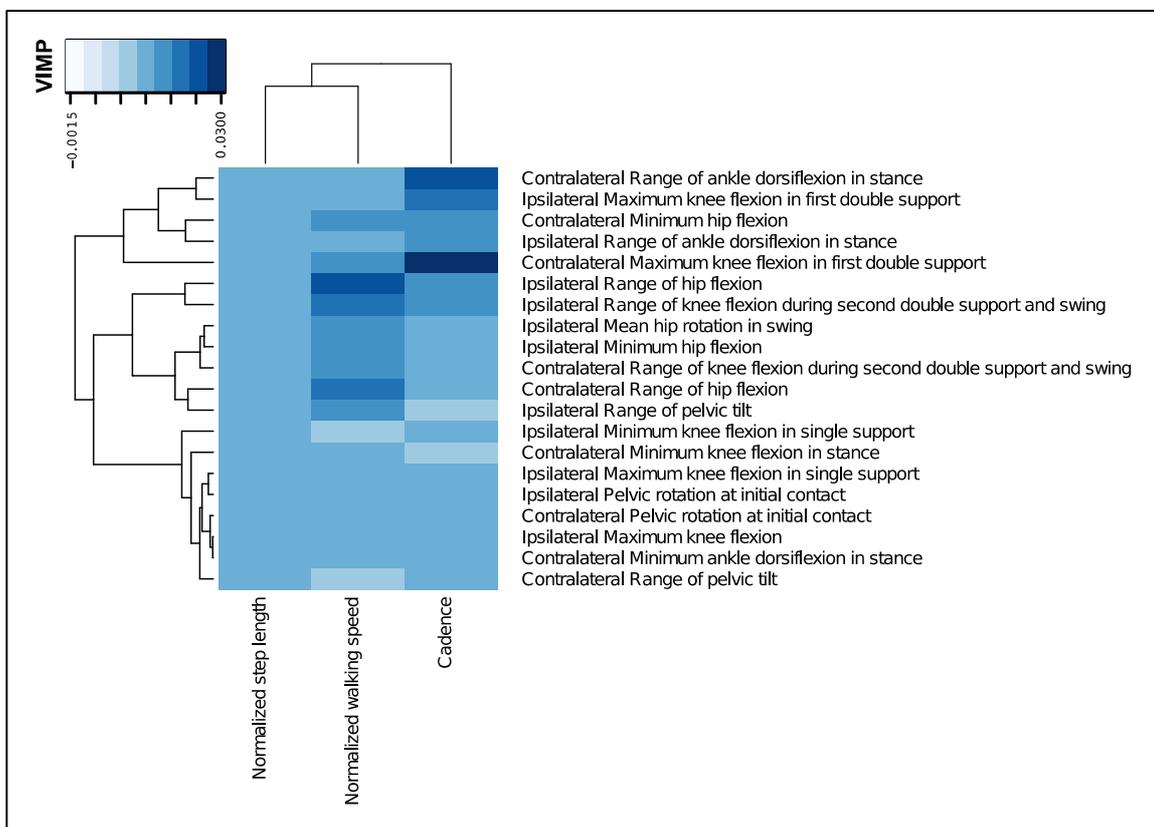


Figura 71: “Heatmap” que representa la importancia de los parámetros seleccionados en el “random forest” con mejor ajuste en los niños sanos. A mayor importancia de un parámetro cinemático seleccionado (en filas) para la predicción de un parámetro espaciotemporal (en columnas), más intensidad presenta el cuadrado que representa la interacción. En general, los parámetros son poco importantes en la predicción de los parámetros espaciotemporales, pero muestran escasa relevancia en particular en la predicción de la longitud normalizada del paso.

Las relaciones de los parámetros cinemáticos más importantes en la predicción de la velocidad normalizada con esta se muestran en la figura 72. En ella, se pueden observar que característicamente existe una relación no lineal entre los parámetros seleccionados y la velocidad. Es importante recordar que se muestran valores parciales, que corrigen el efecto de la variable de estudio con el efecto del resto de los parámetros.

En el caso de los rangos de flexión de la cadera, valores menores a 40° se corresponden a velocidades normalizadas constantes en torno a $1,23-1,24 \text{ s}^{-1}$ mientras que valores mayores a 43° se corresponden a velocidades normalizadas constantes en torno a $1,28-1,29 \text{ s}^{-1}$ siendo los valores intermedios entre $40-43^\circ$ de rango los asociados a cambios de velocidad normalizada. La relación del rango de flexión de rodilla en el segundo doble apoyo y la fase oscilante con la velocidad también es no lineal pero sigue unas normas distintas. Los valores asociados a cambios de velocidad representan un intervalo más amplio (aproximadamente, de 53° a 63° se producen cambios de velocidad normalizada de $1,23-1,24 \text{ s}^{-1}$ a $1,27 \text{ s}^{-1}$) en comparación al estrecho intervalo que se relaciona con ellos en los rangos de flexión de cadera donde se producen cambios mayores de velocidad. Una relación no lineal diferente (en "U") también relaciona los valores de la flexión mínima de cadera con la velocidad normalizada de marcha. En este caso, de forma media, las velocidades de marcha altas (en torno a $1,26 \text{ s}^{-1}$) se relacionan con los valores más extremos de la distribución de la flexión mínima de cadera ipsilateral y contralateral (menores de -18° o mayores de -2°). Valores de extensión máxima de cadera medios se relacionan con velocidades menores en torno a $1,24 \text{ s}^{-1}$. La relación entre la velocidad y la rotación media de la cadera en el apoyo se asemeja a la comentada para los rangos de flexión de la cadera. En cuanto al rango de inclinación pélvica, se puede observar valores relativamente altos de velocidad (en torno a $1,26 \text{ s}^{-1}$) en los rangos de inclinación pélvica menores a 6° con una disminución progresiva de la velocidad con el aumento de estos valores. Estos resultados configuran distintos valores cinemáticos para distintos rangos de velocidad normalizada en los niños sanos, aunque conviene recordar que la fuerza de asociación no es muy alta. Los niños sanos que caminan con velocidades altas (en torno o mayores a $1,26 \text{ s}^{-1}$) tienden a utilizar rangos de flexión de cadera mayores que 43° , rangos de flexión de rodilla durante el segundo doble apoyo y la

fase oscilante mayores que 63° , flexiones mínima de cadera menores que -18° o mayores que -2° , rotaciones medias de cadera mayores a 5° y rangos de inclinación pélvica bajos (menores a 6°). Los niños sanos que caminan a velocidades intermedias o bajas utilizan rangos de flexión de cadera menores a 40° con valores muy variables, rotaciones de cadera negativas (internas) en la fase oscilante y extensiones máximas de cadera intermedias (de -18° a -2°). Las diferencias entre velocidades intermedias y bajas en los niños sanos depende de los valores del rango de flexión de la rodilla durante el segundo doble apoyo y la fase oscilante (a mayor valor, mayor velocidad) y del rango de inclinación de la pelvis (a mayor valor, menor velocidad).

Las relaciones de los parámetros más importantes en la predicción de la cadencia con esta se representan en la figura 73. Se puede observar una relación sigmoide de la cadencia con la flexión máxima de rodilla en el primer doble apoyo y con el rango de dorsiflexión del tobillo en el apoyo (menos marcado) y una relación en "U" de la cadencia con el rango de flexión de la cadera ipsilateral y la flexión mínima de la cadera contralateral.

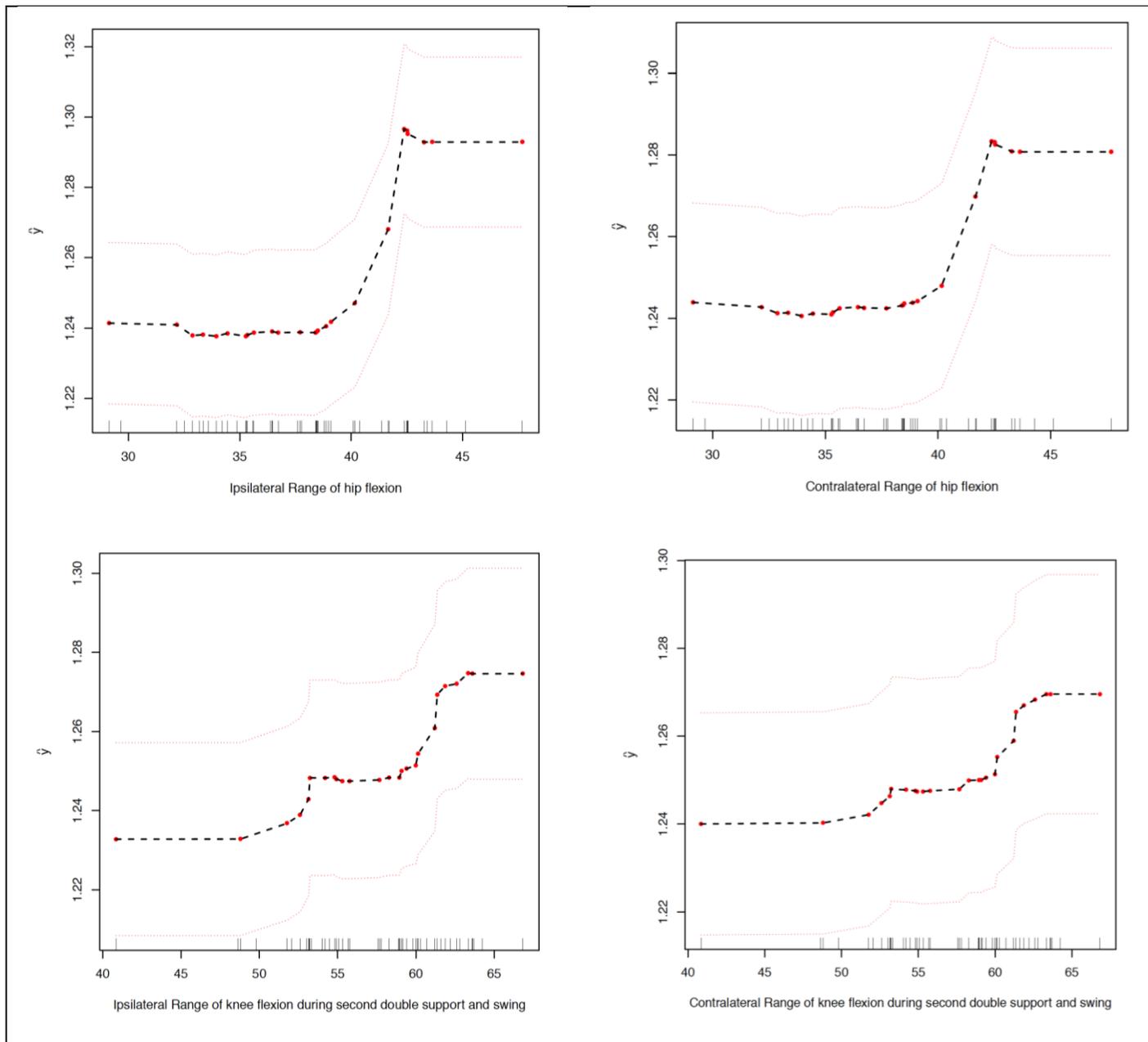


Figura 72 (continua en página siguiente): Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la velocidad normalizada de los niños sanos (los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la rodilla en el segundo doble apoyo y la fase oscilante ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, la rotación media de la cadera ipsilateral en la fase oscilante y el rango de inclinación pélvica ipsilateral). En el eje de abscisas se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de la velocidad normalizada en el rango de valores que aparece en la muestra. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables, la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

...Continúa en la página siguiente

...Viene de la página siguiente

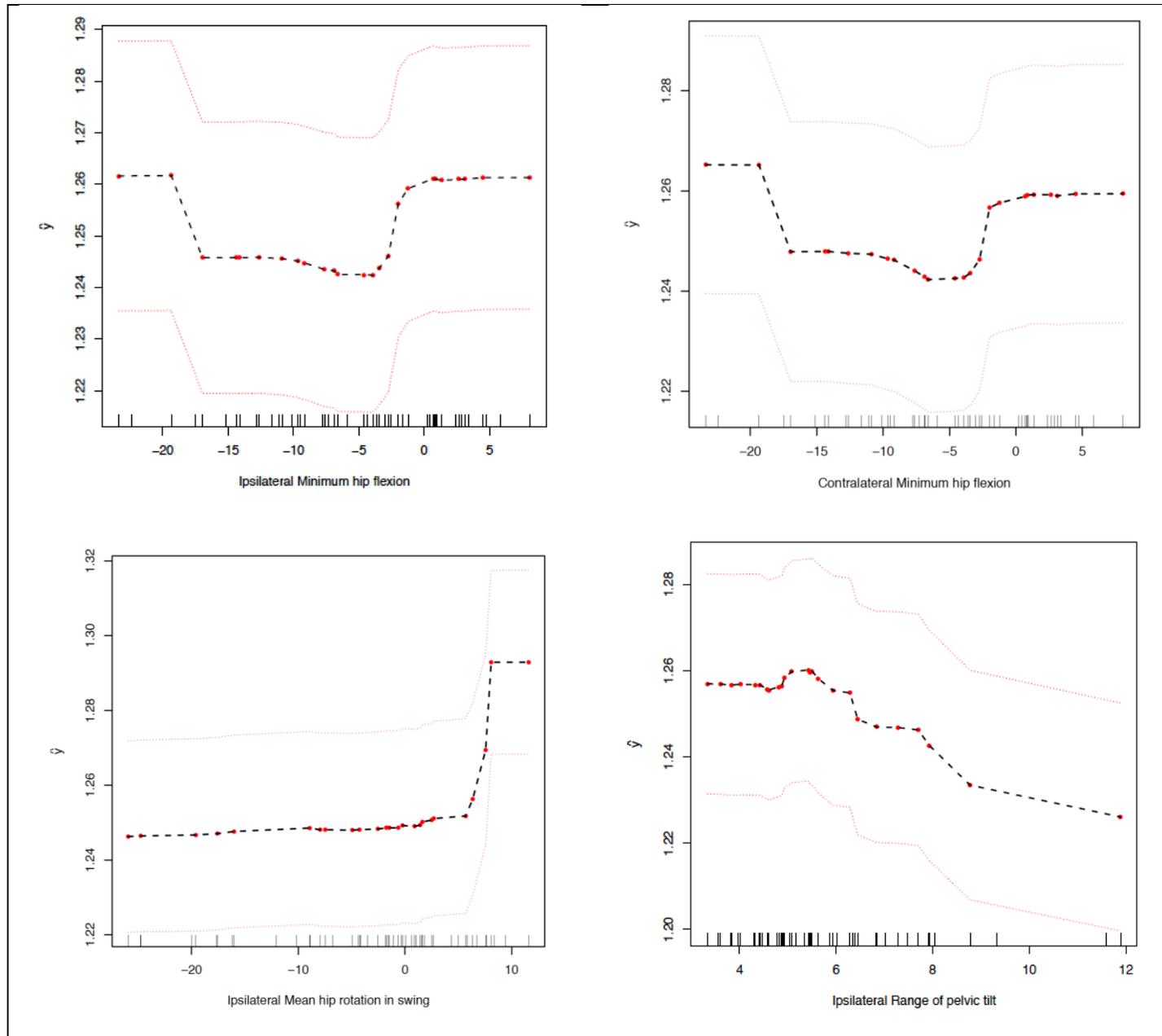


Figura 72: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la velocidad normalizada de los niños sanos (los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la rodilla en el segundo doble apoyo y la fase oscilante ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, la rotación media de la cadera ipsilateral en la fase oscilante y el rango de inclinación pélvica ipsilateral). En el eje de abscisas se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de la velocidad normalizada en el rango de valores que aparece en la muestra. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables, la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

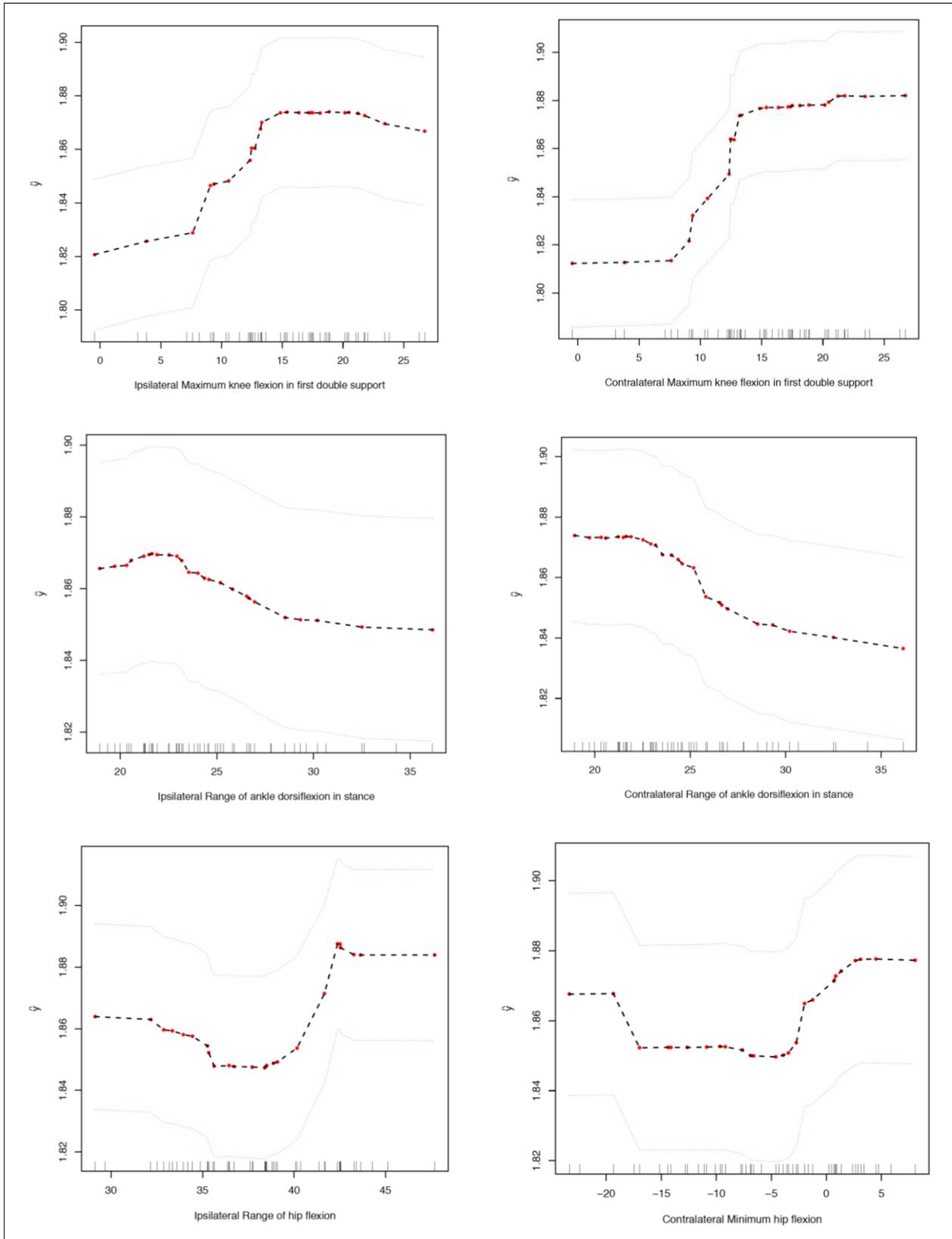


Figura 73: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de cadencia de los niños sanos (flexiones máximas de la rodilla en primer doble apoyo ipsi- y contralateral, los rangos de dorsiflexión del tobillo en el apoyo, el rango de flexión de cadera ipsilateral y la flexión mínima de cadera contralateral). En el eje de abscisas se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de cadencia en el rango de valores que aparece en la muestra. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables, la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

En el heatmap de la figura 74 y en los gráficos de barras de la figura 75, se muestra la importancia de los parámetros cinemáticos seleccionados en la predicción de los parámetros espaciotemporales. Los parámetros más importantes para predecir la velocidad y la cadencia en los niños con PCI son el tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla ipsilateral y contralateral y la flexión mínima de la cadera ipsilateral y contralateral. Estos 4 parámetros son compartidos en ambas predicciones. En la predicción de velocidad, el rango de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla en el apoyo único ipsi- y contralateral y la flexión máxima de la rodilla en el apoyo único ipsi- y contralateral son las siguientes variables en importancia. En el caso de la cadencia, los parámetros que siguen en importancia al tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla y a la flexión mínima de la cadera, son la flexión máxima de la rodilla en el apoyo único ipsi- y contralateral, el tiempo hasta la flexión máxima de cadera ipsilateral en la fase oscilante, la flexión máxima de la cadera contralateral en la fase oscilante, la flexión máxima de la rodilla ipsilateral, el rango de flexión de cadera ipsilateral y la flexión máxima de la cadera contralateral en la fase oscilante. Los parámetros que influyen en la longitud normalizada del paso son menos importantes y tienen valores más homogéneos. Los parámetros más importantes (en orden decreciente de valor VIMP) son: la flexión mínima de la cadera contralateral, el tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla ipsilateral, el rango de flexión de la cadera contralateral, el rango de flexión de la rodilla contralateral y la flexión mínima de la cadera ipsilateral.

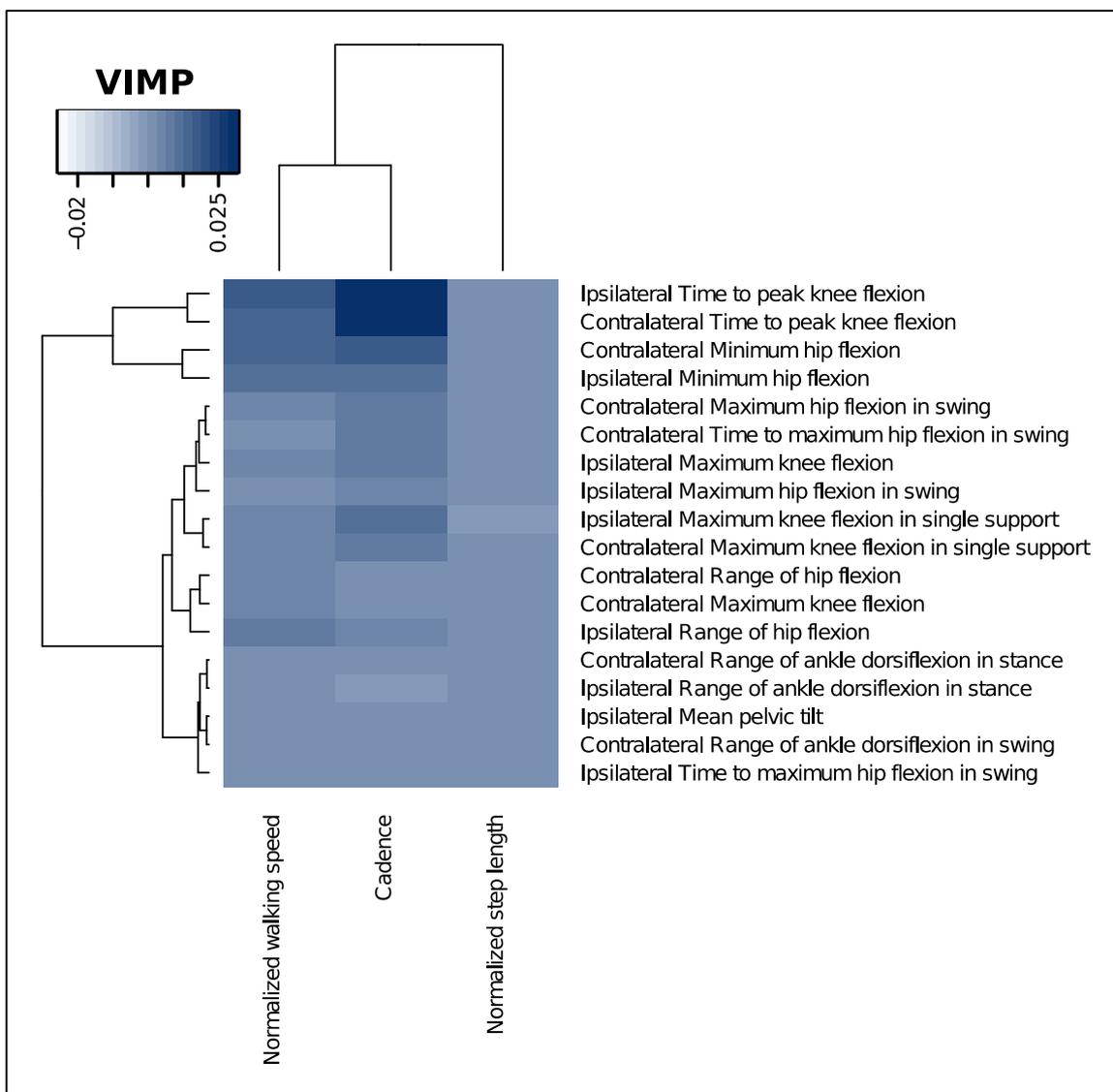


Figura 74: “Heatmap” que representa la importancia de los parámetros seleccionados en el “random forest” con mejor ajuste en los niños con PCI. A mayor importancia de un parámetro cinemático seleccionado (en filas) para la predicción de un parámetro espaciotemporal (en columnas), más intensidad presenta el cuadrado que aparece en la interacción entre ambos. Los parámetros se agrupan en función de la importancia que comparten en la predicción de los parámetros cinemáticos. Nótese el conglomerado de parámetros muy importantes que condicionan la velocidad de marcha normalizada y la cadencia.

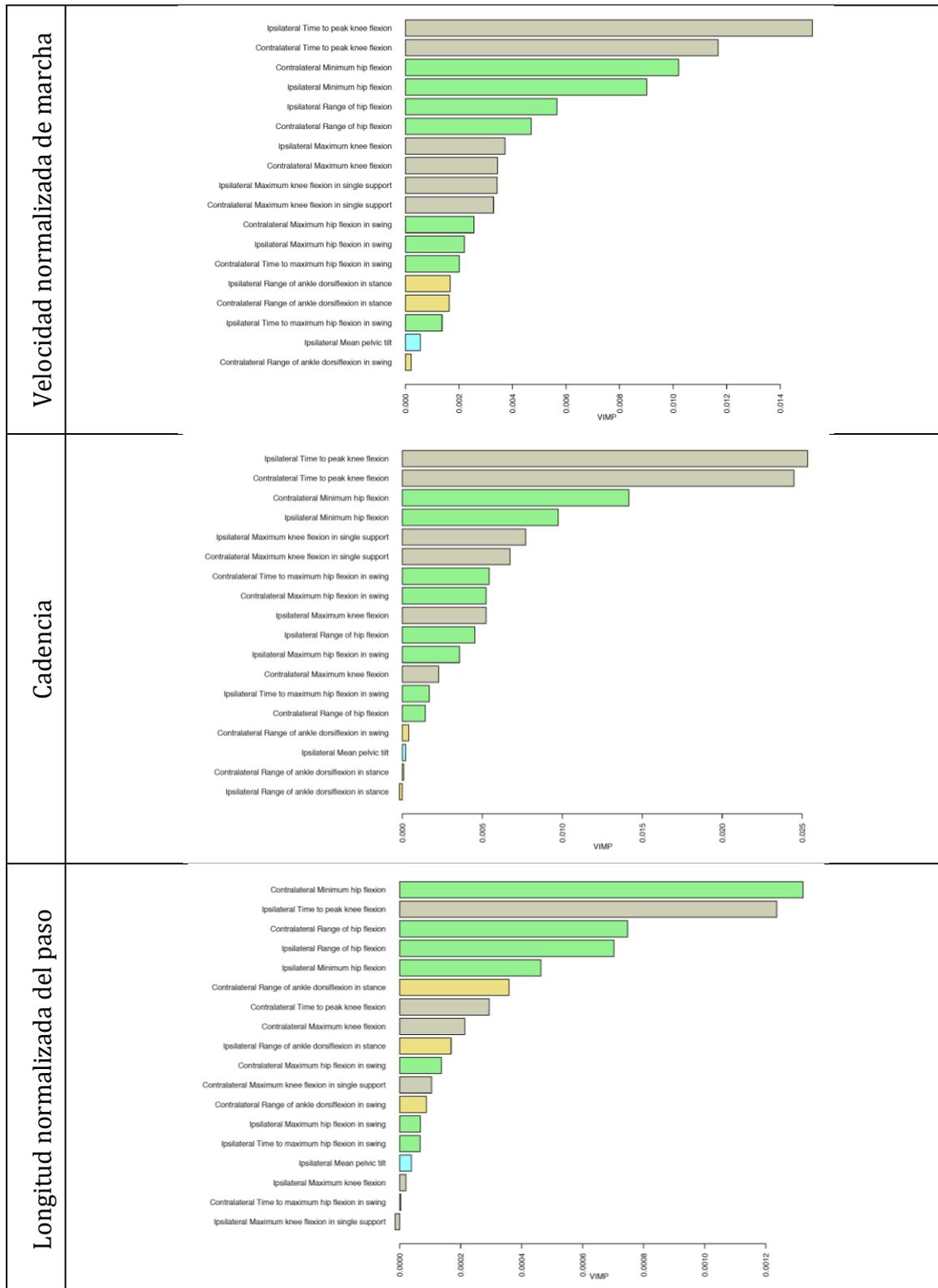


Figura 75: Diagrama de barras del grado de importancia para el “random forest” con mejor bondad de ajuste tras la selección de parámetros. Se muestran los 18 parámetros cinemáticos seleccionados ordenados según el valor VIMP para la predicción de la velocidad normalizada de marcha, la cadencia y la longitud normalizada del paso en el grupo de pacientes con PCI. Los colores de las barras se corresponden con la articulación. En azul, los valores cinemáticos de la pelvis; en verde, los de la cadera; en marrón, los de la rodilla y en amarillo, los del tobillo.

Las relaciones de los parámetros cinemáticos más importantes en la predicción de la velocidad normalizada y en la predicción de la cadencia con estas se muestran en la figuras 76 y 77. Se puede comprobar que la mayoría de los parámetros establecen relaciones no-lineales con la velocidad y con la cadencia.

El tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral muestran una relación sigmoide con ambas variables espaciotemporales. Flexiones máximas de rodilla que ocurren antes del 75% del ciclo se relacionan con velocidades de marcha (valores medios mayores a $0,8 \text{ s}^{-1}$) y cadencias (valores medios mayores a 1,65 pasos por segundo) conservadas. Retrasos de la flexión máxima de la rodilla a partir de 75% del ciclo se relacionan con una caída marcada de velocidad y de cadencia. Este marcado efecto del tiempo hasta la flexión máxima en los valores medios de este valor dentro del grupo de niños con PCI desaparece para los retrasos extremos de la flexión máxima de la rodilla ($>87\%$ del ciclo) cuando la velocidad y la cadencia permanecen estables en valores medios bajos.

La flexión mínima de la cadera (tanto ipsi- como contralateral) muestra también una relación sigmoide. Valores menores a 5° (que implican una extensión de la cadera efectiva) se relacionan con una velocidad (valores medios en torno a $0,80 \text{ s}^{-1}$) y una cadencia (valores medios en torno a 1,65 pasos por segundo) conservadas. A partir de un flexo de cadera mayor, la velocidad y la cadencia comienzan a disminuir. Este efecto desaparece en torno a valores mínimos de flexión de cadera mayores a 20° donde la velocidad y la cadencia se estabilizan en valores bajos (velocidad media en torno a $0,7 \text{ s}^{-1}$ y cadencia media en torno a 1,53 pasos por segundos).

Los rangos de flexión de la cadera muestran un efecto cercano a la linealidad sobre la velocidad y la cadencia. A mayor rango, mayor velocidad y mayor cadencia.

La flexión máxima de la rodilla también muestra una relación sigmoide. Valores menores a 55° se asocian con velocidades bajas (en torno a $0,7 \text{ s}^{-1}$) y cadencias bajas (en torno a 1,55 pasos por segundo). Entre los valores de flexión máxima de rodilla de $55-70^\circ$, hay una relación lineal en la que velocidad y la cadencia aumenta con valores crecientes de flexión máxima de rodilla. Para valores mayores de 70°

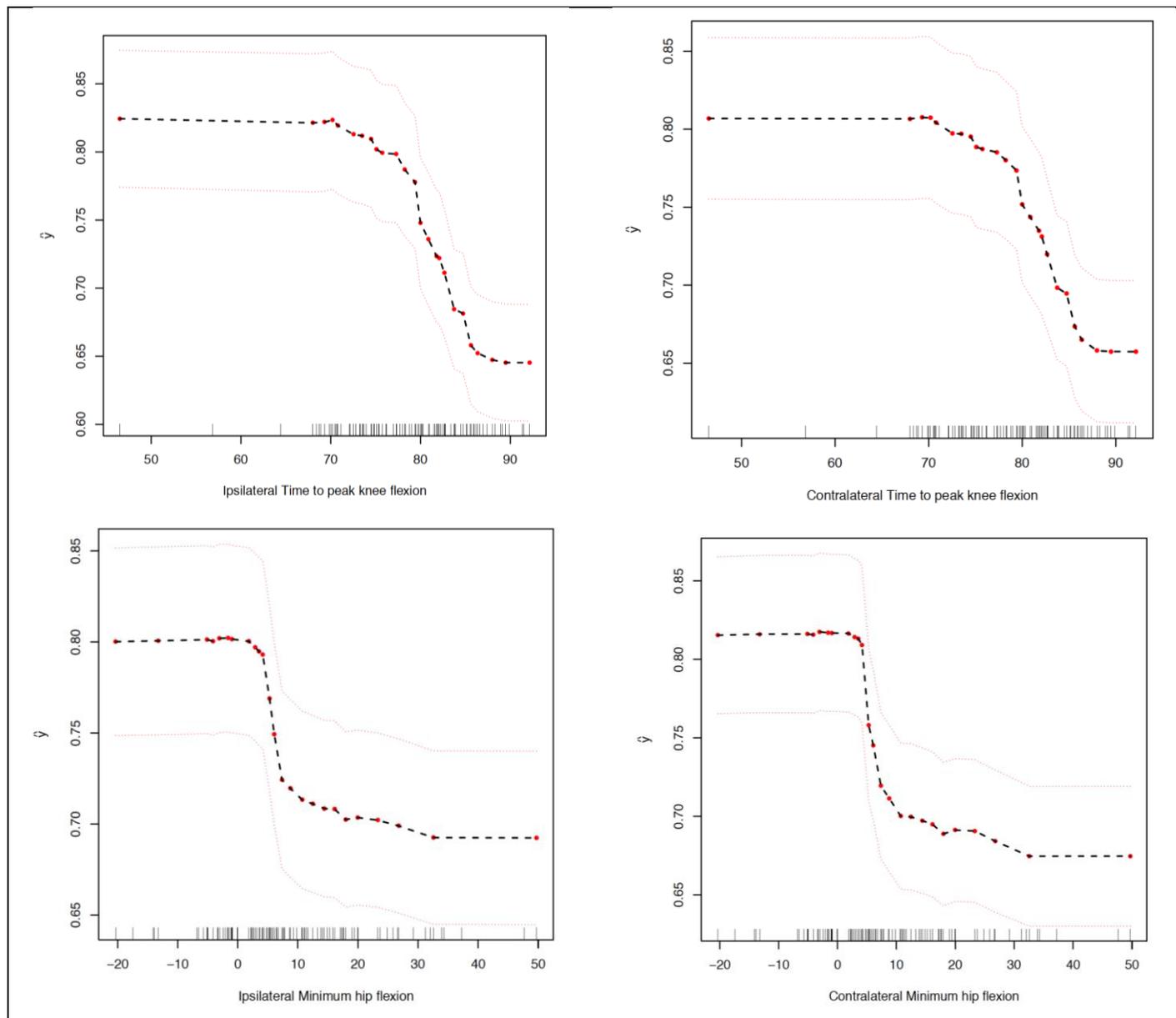


Figura 76: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la velocidad normalizada de los niños con PCI (el tiempo hasta flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral durante el apoyo único, la flexión máxima de cadera en la fase oscilante y los tiempos hasta la flexión máxima de la cadera ipsilateral y contralateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de la velocidad normalizada. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

Continúa en página siguiente...

...Viene de página anterior

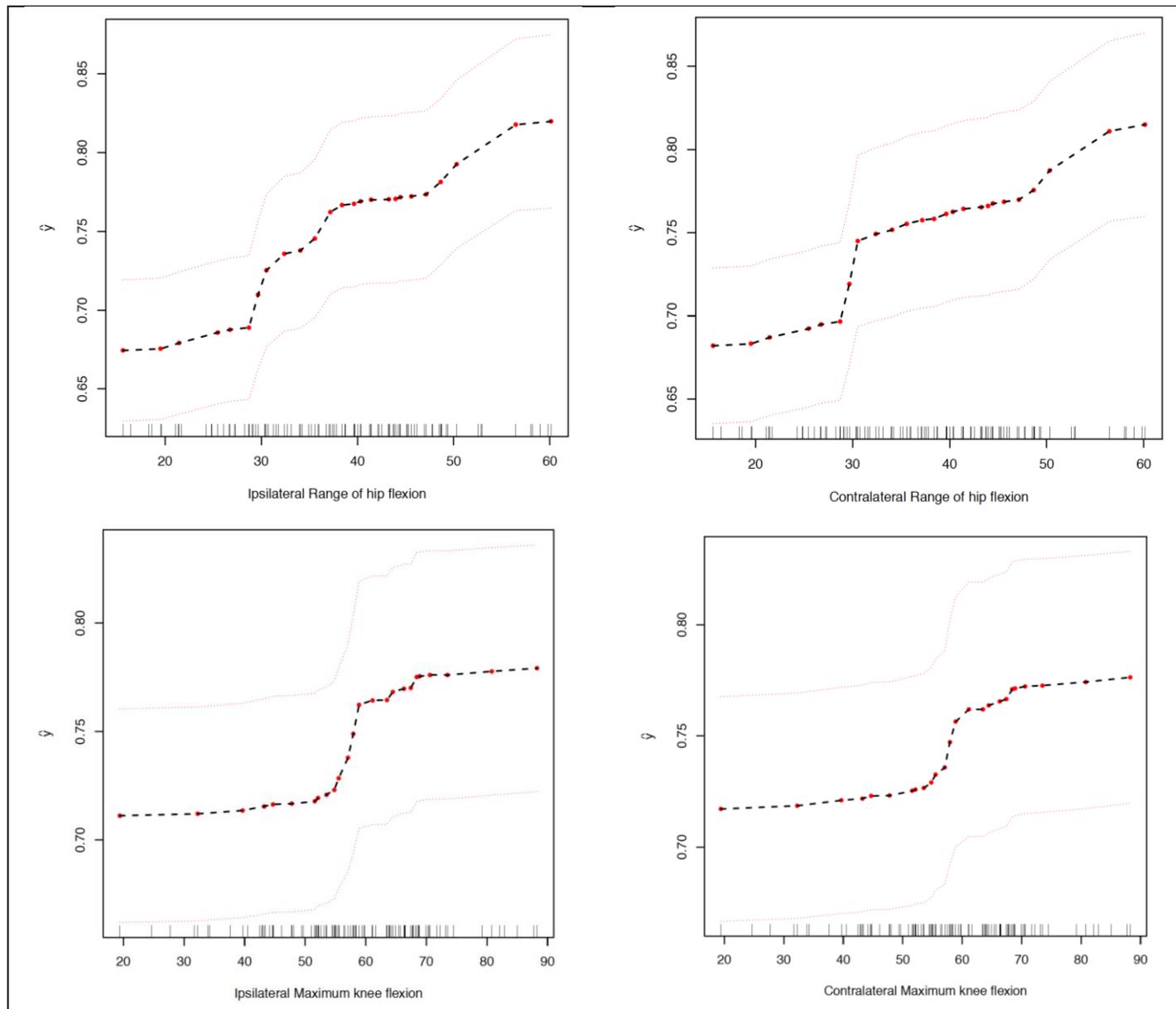


Figura 76: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la velocidad normalizada de los niños con PCI (el tiempo hasta flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral durante el apoyo único, la flexión máxima de cadera en la fase oscilante y los tiempos hasta la flexión máxima de la cadera ipsilateral y contralateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de la velocidad normalizada. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

Continúa en página siguiente...

... Viene de página anterior

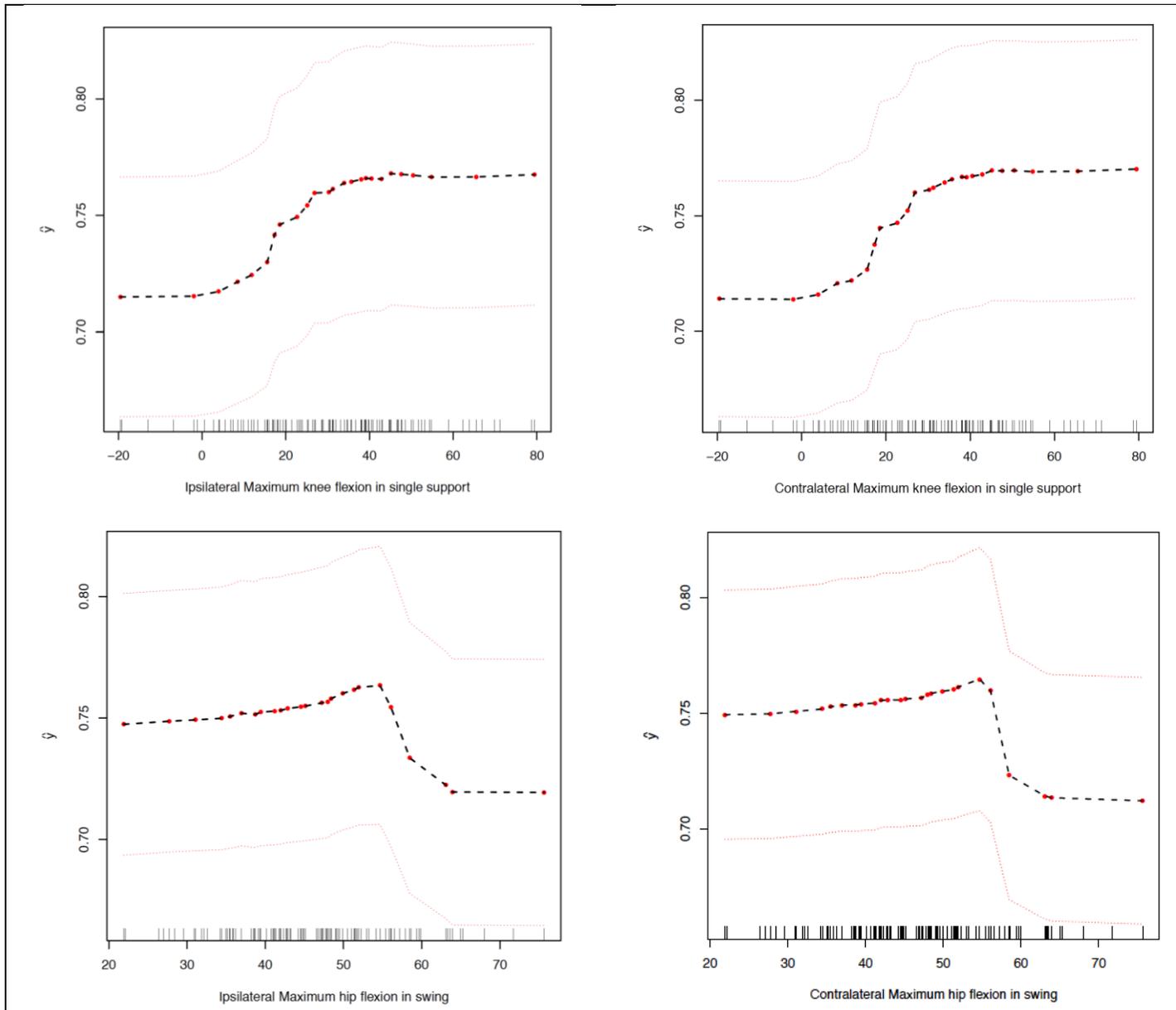


Figura 76: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la velocidad normalizada de los niños con PCI (el tiempo hasta flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral durante el apoyo único, la flexión máxima de cadera en la fase oscilante y los tiempos hasta la flexión máxima de la cadera ipsilateral y contralateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de la velocidad normalizada. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares

Continúa de la página siguiente...

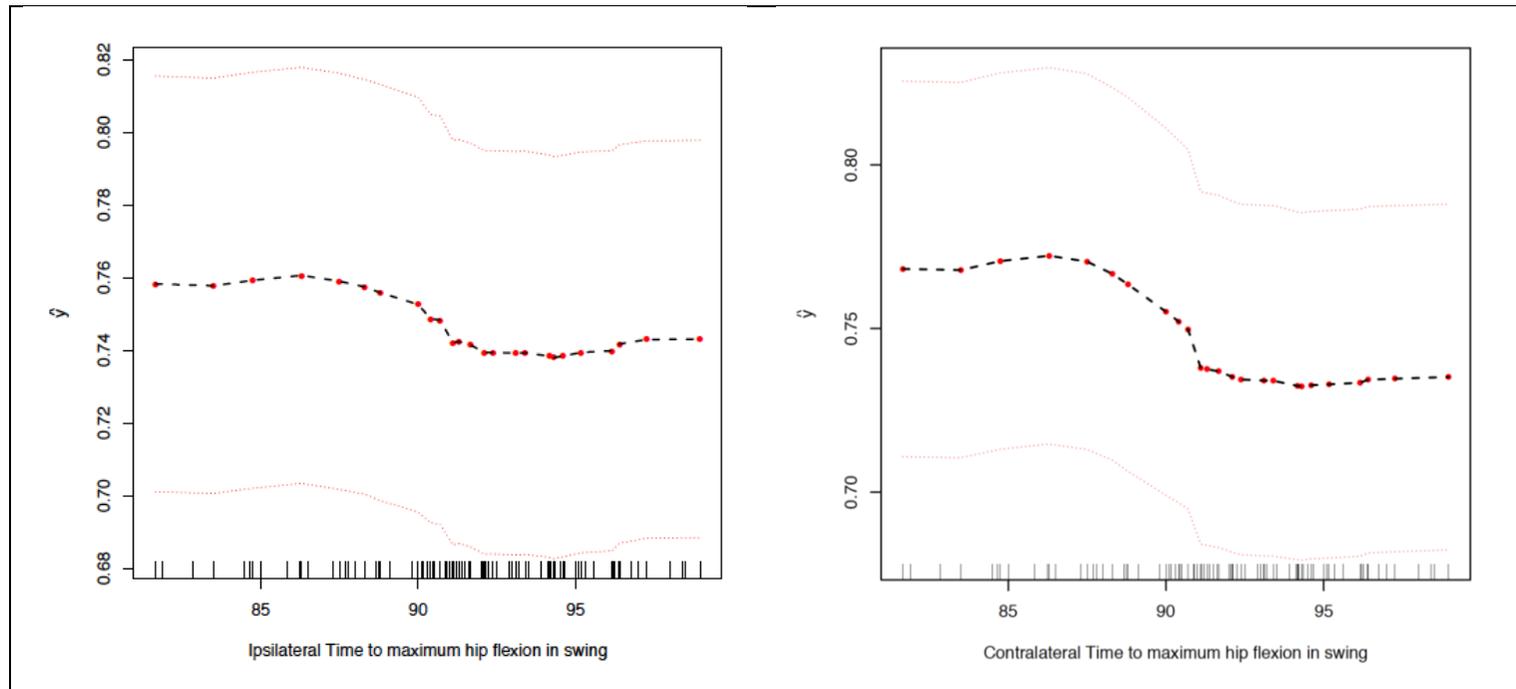


Figura 76: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la velocidad normalizada de los niños con PCI (el tiempo hasta flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral durante el apoyo único, la flexión máxima de cadera en la fase oscilante y los tiempos hasta la flexión máxima de la cadera ipsilateral y contralateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de la velocidad normalizada. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares

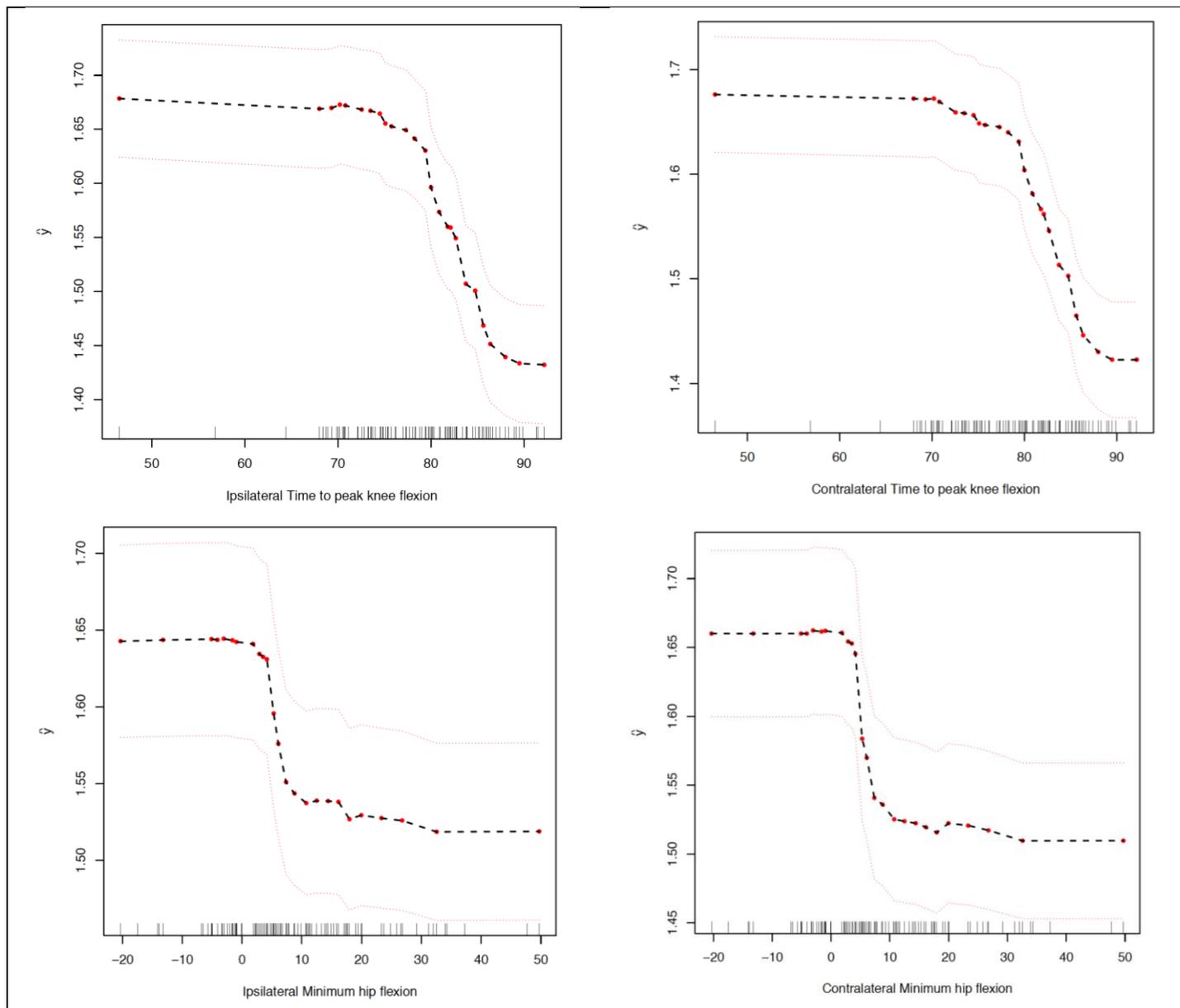


Figura 77: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la cadencia de los niños con PCI (se muestran en el mismo orden que la velocidad para facilitar la interpretación; el tiempo hasta flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral durante el apoyo único, la flexión máxima de cadera en la fase oscilante y los tiempos hasta la flexión máxima de la cadera ipsilateral y contralateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de cadencia. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

Continúa en la página siguiente....

... Viene de la página anterior

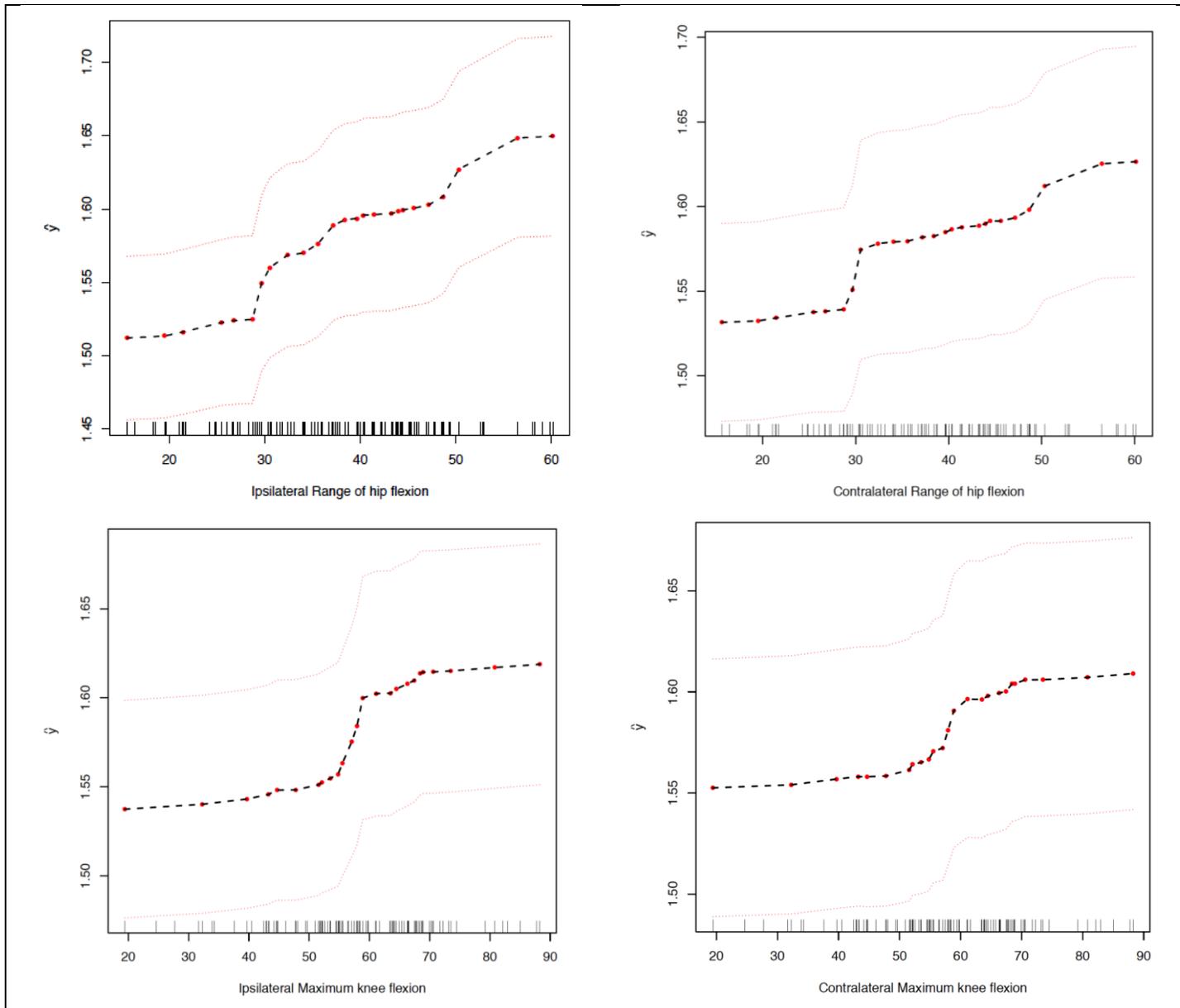


Figura 77: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la cadencia de los niños con PCI (se muestran en el mismo orden que la velocidad para facilitar la interpretación; el tiempo hasta flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral durante el apoyo único, la flexión máxima de cadera en la fase oscilante y los tiempos hasta la flexión máxima de la cadera ipsilateral y contralateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de cadencia. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

Continúa en la página siguiente...

... Viene de la página anterior

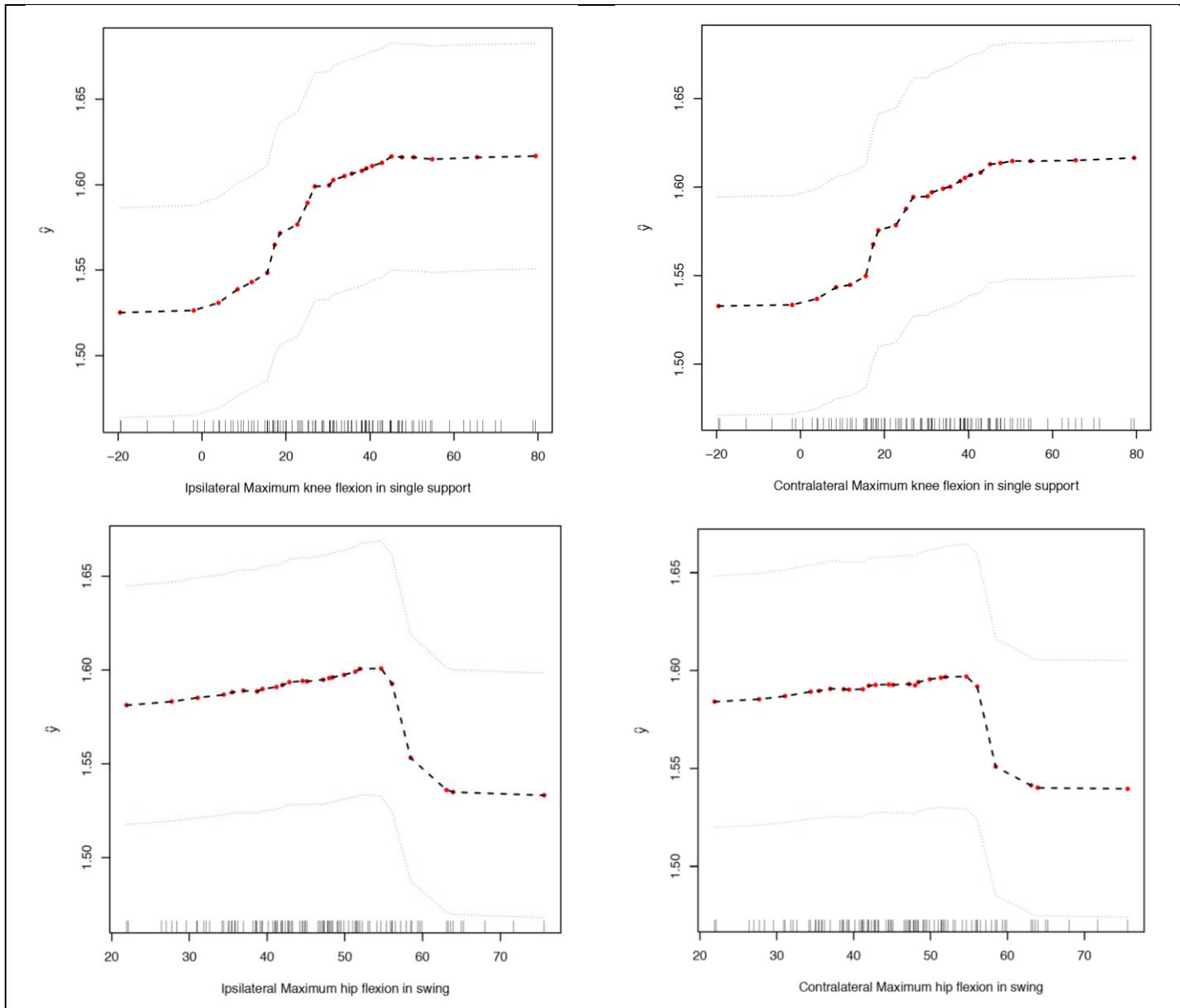


Figura 77: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la cadencia de los niños con PCI (se muestran en el mismo orden que la velocidad para facilitar la interpretación; el tiempo hasta flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral durante el apoyo único, la flexión máxima de cadera en la fase oscilante y los tiempos hasta la flexión máxima de la cadera ipsilateral y contralateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de cadencia. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

Continúa en la página siguiente...

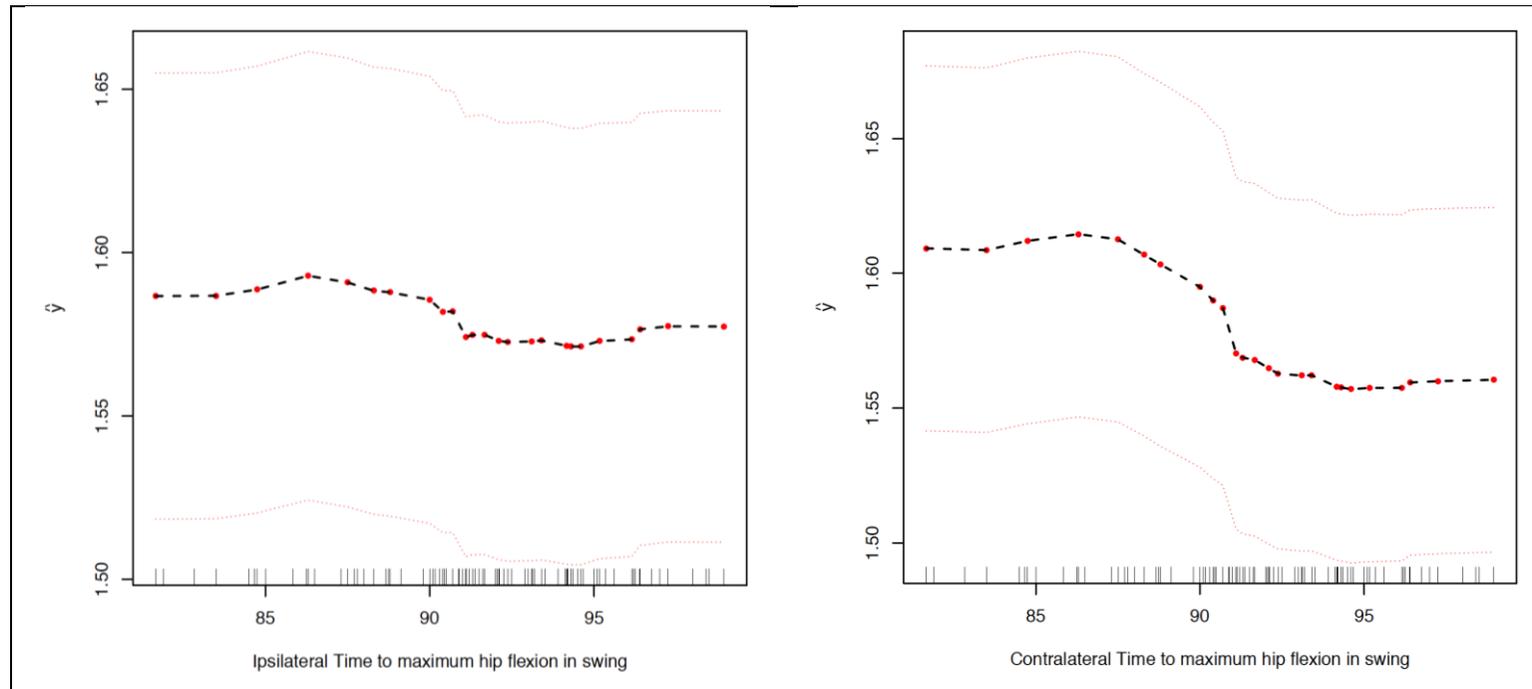


Figura 77: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la cadencia de los niños con PCI (se muestran en el mismo orden que la velocidad para facilitar la interpretación; el tiempo hasta flexión máxima de rodilla ipsi- y contralateral, la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, los rangos de flexión de la cadera ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral, la flexión máxima de la rodilla ipsi- y contralateral durante el apoyo único, la flexión máxima de cadera en la fase oscilante y los tiempos hasta la flexión máxima de la cadera ipsilateral y contralateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de cadencia. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

de flexión máxima de rodilla, la velocidad y la cadencia permanecen constantes con valores mayores a $0,75 \text{ s}^{-1}$ y $1,60$ pasos por segundo respectivamente.

La relación de la flexión máxima de la rodilla durante el apoyo monopodal (ipsi- y contralateral) con la velocidad y la cadencia también es sigmoide. Los valores negativos (indicativos de un recurvatum precoz de rodilla) se asocian de manera constantes con velocidades (valores medios en torno a $0,72 \text{ s}^{-1}$) y cadencias (valores medios en torno a $1,53$ pasos por segundo) bajas. A partir de 0° grados de flexión máxima de la rodilla durante el apoyo monopodal hasta los 45° , se observa una velocidad y una cadencia crecientes. En torno a 45° , las velocidades medias y las cadencias medias se estabilizan en torno a $0,77 \text{ s}^{-1}$ y $1,62$ pasos por segundo, respectivamente.

La flexión máxima de la cadera en la fase oscilante muestra una relación compleja con la velocidad y con la cadencia. Flexiones máximas de cadera pequeñas se asocian con velocidad y cadencia levemente crecientes hasta valores próximos a 55° . A partir de este valor, el aumento de flexión máxima de cadera en la fase oscilante se relaciona con valores medios de velocidad y de cadencia marcadamente menores. En los valores extremadamente altos de flexión de la cadera, los valores medios de velocidad y de cadencia permanecen bajos pero estables.

El tiempo hasta la flexión de cadera muestra una relación más fuerte en el lado contralateral, aunque sigue siendo pequeña. Retrasos mayores a 90% del ciclo se asocian a valores más bajos de cadencia y de velocidad.

Estas relaciones nos permiten definir la compleja relación de la configuración cinemática con la velocidad y la cadencia. Los pacientes con PCI con velocidades y cadencias altas respecto al resto de la muestra consiguen mantener los objetivos espaciotemporales más próximos a la normalidad mediante la realización de una flexión máxima de la rodilla adelantada o en un momento normal, una extensión de cadera normal, un rango de flexión de la cadera mayor, una flexión máxima de rodilla conservada y una flexión de rodilla en el apoyo único mantenida y/o una flexión máxima de cadera normal o aumentada que ocurre en el momento del ciclo en el que ocurre en los niños sanos. En cambio, los pacientes con PCI que tienen

velocidades y cadencias más bajas asocian una flexión máxima de rodilla muy retrasada, un flexo de cadera que impide una extensión completa de cadera, una flexión máxima de rodilla disminuida con un recurvatum de rodilla que aparece antes del apoyo único, un rango de flexión de cadera aumentado y/o una flexión máxima de cadera disminuida que ocurre retrasada a lo largo del ciclo.

Los parámetros importantes para la predicción de la longitud del paso normalizado son relativamente homogéneos y muestran una importancia baja. (figuras 74 y 75) En la figura 78, se han representado los 4 parámetros más importantes observándose que muestran relaciones similares a las descritas con velocidad y con cadencia aunque con intervalos de predicción mucho más amplios. La inexistencia de parámetros cinemáticos específicos o de relaciones especiales entre estos y la longitud del paso puede deberse a que la parte de la varianza predecible por los parámetros cinemáticos en la longitud normalizada del paso es la misma parte de la varianza que comparte con las varianzas de la velocidad y de la cadencia.

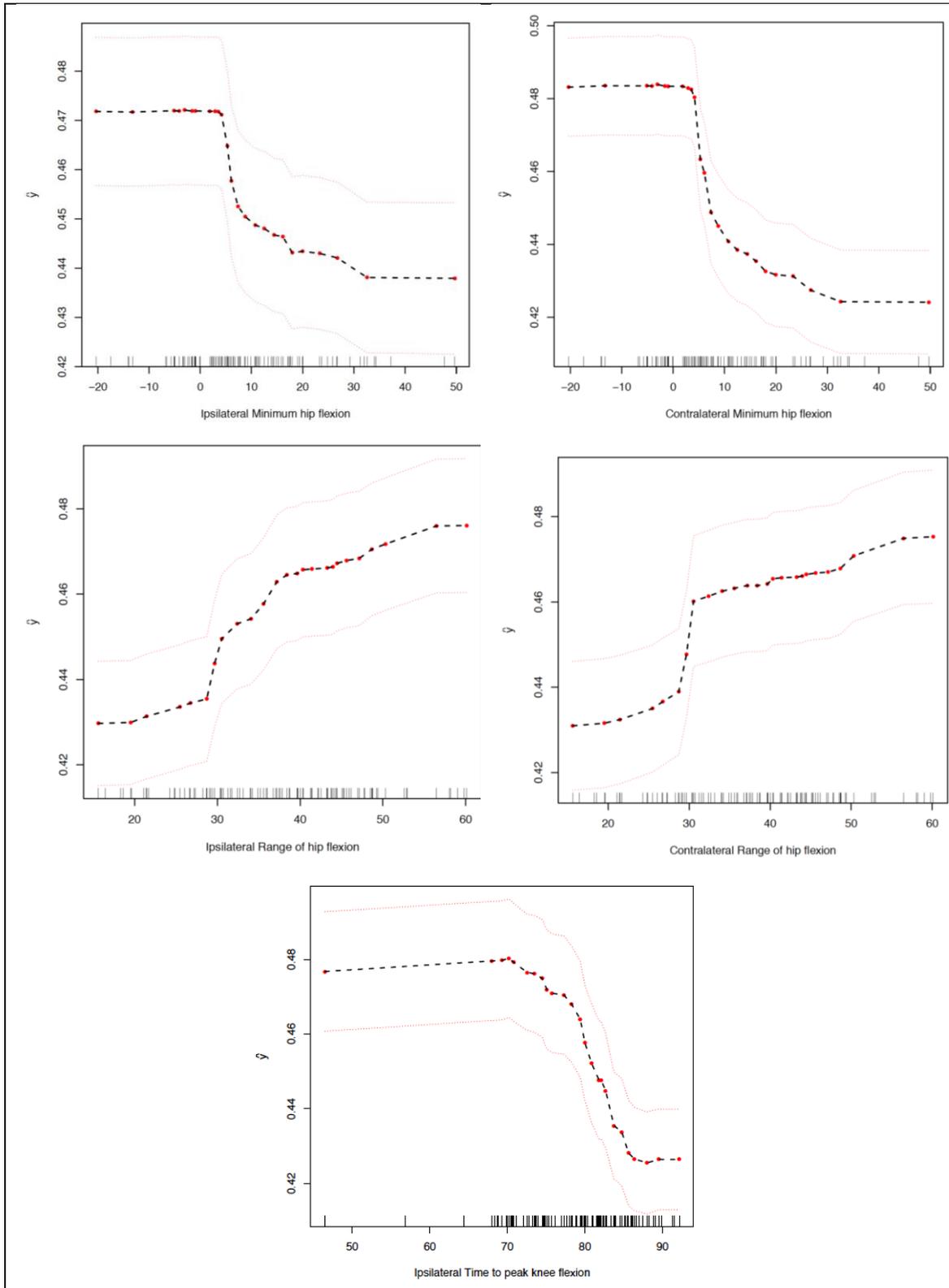


Figura 78: Representación de los efectos marginales ajustados de las variables cinemáticas más importantes en la predicción de la cadencia de los niños con PCI (la flexión mínima de la cadera ipsi- y contralateral, el rango de flexión de la cadera ipsi- y contralateral y el tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla ipsilateral). En el eje de abscisas, se muestran los rangos de valores de los parámetros cinemáticos indicando con una muesca los valores que toman en la muestra. En el eje de ordenadas, se representan los valores de longitud del paso normalizado. Los puntos rojos indican los valores marginales parciales de la velocidad respecto a cada una de las variables; la línea negra discontinua representa la regresión no lineal sobre los valores parciales y las líneas rojas discontinuas un valor suavizado de error de dos desviaciones estándares.

3.4. Interacción de los parámetros cinemáticos en la predicción de los parámetros espaciotemporales.

En cuanto al análisis de interacciones en la predicción (figura 79), se puede observar una interacción significativa entre el tiempo hasta la flexión máxima de rodilla contralateral e ipsilateral y entre la flexión mínima de la cadera contralateral e ipsilateral en la predicción de la velocidad y de la cadencia. Esto implica que una alteración o una normalidad bilateral podría repercutir de forma potenciada en las alteraciones espaciotemporales. También existe un efecto interacción entre otros parámetros, pero de menor intensidad por lo que su papel en la generación de la predicción de los parámetros espaciotemporales es de menor importancia.

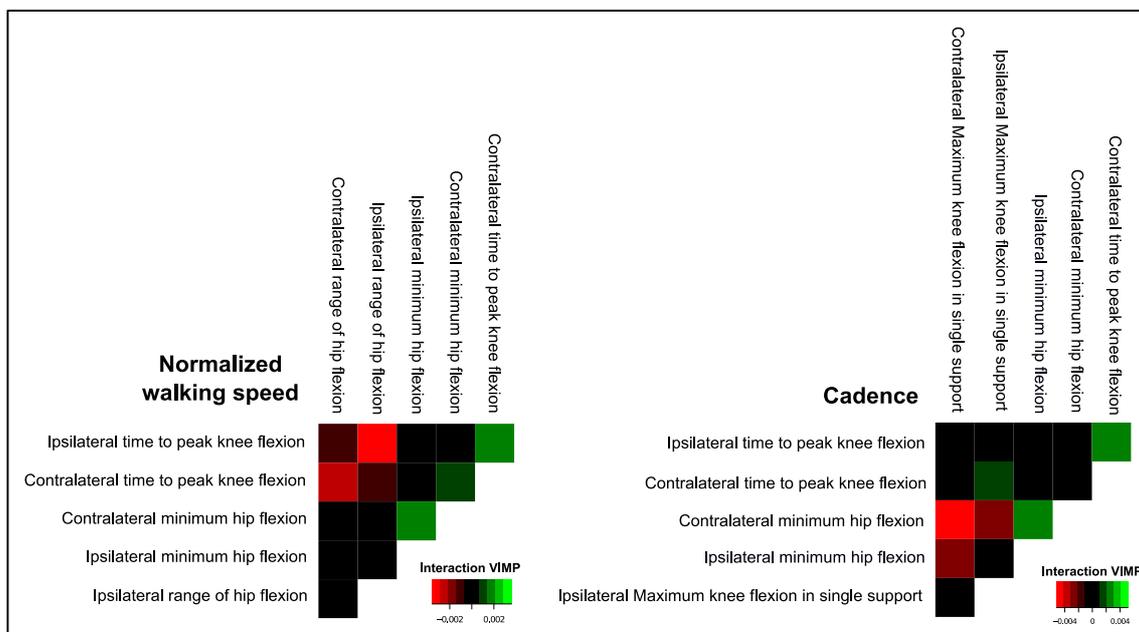


Figura 79: “Heatmaps” de las interacciones más importante en el random forest con selección de parámetros (mtry original = 46). A la izquierda, se representa la velocidad normalizada y a la derecha, la cadencia. Se expresa en la interacción como diferencia de la VIMP pareada menos la suma de los VIMP de cada una de las variables. Cuanto más positivo es este parámetro (representado en verde cada vez más intenso), mayor interacción. Nótese las diferencias en la escala entre la velocidad normalizada de marcha y la cadencia.

3.5. Representación con redes SOM supervisadas.

Con la intención de comprender los resultados obtenidos por la reducción de variables en el “random forest”, se ha optado por una representación gráfica de las relaciones de los parámetros implicados en una red SOM supervisada. Con ello, se busca representar las relaciones entre los parámetros cinemáticos que hemos seleccionado a través de “random forests”, pero teniendo en cuenta su funcionamiento como predictores de las variables espaciotemporales.

En la figura 80, se puede observar el progreso del proceso de entrenamiento de la red SOM supervisada en ambos mapas finales. A medida que las iteraciones progresan, la distancia de cada unidad al objeto presentado se va reduciendo. Se puede observar que esta distancia alcanza una meseta a partir de la 40 iteración indicando que las 100 iteraciones son suficientes en el entrenamiento. En la figura 81 (izquierda), se visualiza el número de elementos que se mapean en cada unidad del mapa. Se puede observar una distribución relativamente uniforme, lo que representa un indicador de buena calidad del mapa. La distancia de los elementos a su unidad ganadora (figura 81, derecha) también es pequeña existiendo peor mapeo para alguno de los elementos (esperable por las características de la muestra que presenta sujetos con marchas muy alteradas). En cuanto a la matriz U (representación de la distancia de vecindad entre neuronas en el espacio de entrada –figura 82), no se pueden observar claros bordes salvo en las unidades que se colocan en las posiciones límites del mapa.

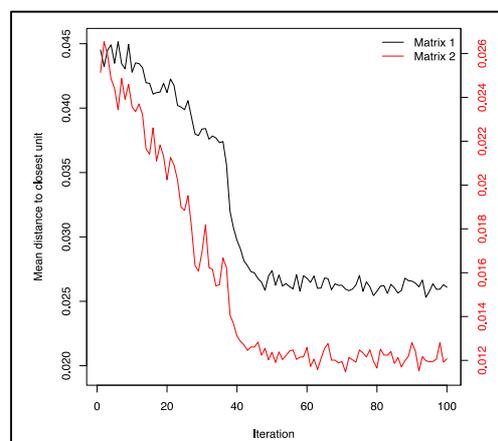


Figura 80: Progresión de la distancia media a la unidad más cercana durante el proceso de aprendizaje para los dos mapas relaciones (matriz 1 – parámetros cinemáticos y matriz 2 – parámetros espaciotemporales).

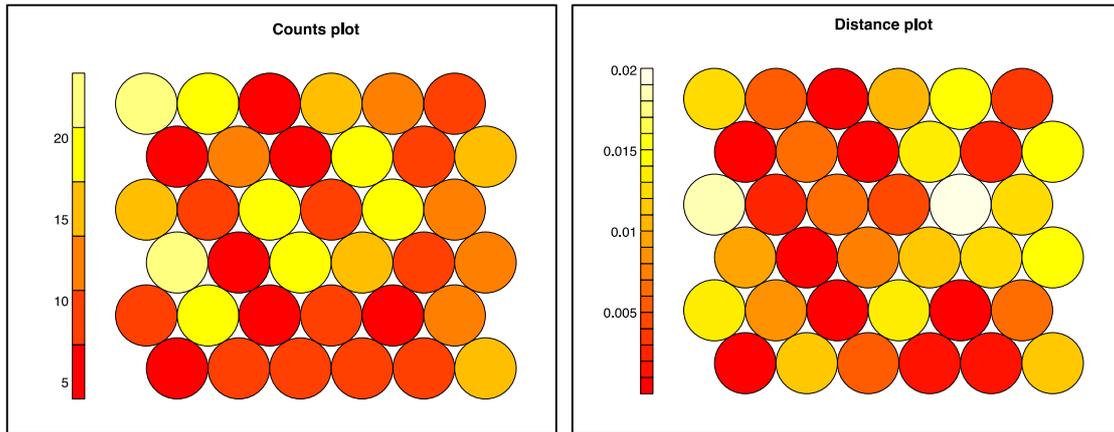


Figura 81: Representación del número de elementos clasificados en cada neurona (izquierda) y de la distancia media de los elementos clasificados a su neurona correspondiente (derecha). Ambas gráficas son indicadoras de un proceso de entrenamiento relativamente satisfactorio.

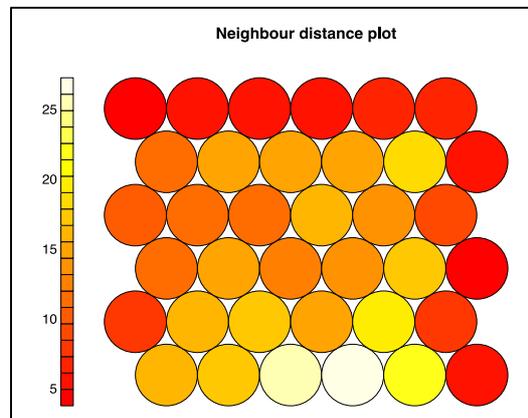


Figura 82: Matriz "U" o representación de la vecindad de las neuronas en el espacio de origen. No existen claros borde entre las neuronas representadas.

En la figura 83, se presentan los planos de componentes de ambos mapas de la red SOM supervisada. En la parte superior, se pueden observar los valores medios para cada unidad de los parámetros espaciotemporales (de izquierda a derecha: velocidad normalizada, cadencia y longitud normalizada del paso). Como puede observarse en la figura, en el mapa existe un claro gradiente para la velocidad y la cadencia: los sujetos con velocidades y cadencias bajas (en azul) se clasifican predominantemente en la esquina inferior derecha del mapa mientras aquellos con velocidades y cadencias altas se clasifican en la esquina superior izquierda. Aunque entre ambos planos de componentes existe un alto grado de similitud, la relación no es perfecta. Por ejemplo, las unidades de la esquina superior derecha

representan a sujetos con velocidades bajas pero cadencias menos alteradas y que lógicamente, se corresponden unidades con valores más bajos de longitud normalizada del paso.

Los componentes de los parámetros cinemáticos implicados en la predicción se representan en la siguientes filas. En lugar de una descripción de componente por componente, se ha decidido realizar una descripción en función de las zonas del mapa de los parámetros espaciotemporales. Los pacientes con velocidades de marcha, cadencia y longitudes normalizadas mayores del paso, que se representan en las unidades de la esquina superior de los mapas, parecen utilizar de forma media tiempos en el rango de 70-75% de del ciclo hasta la flexión máxima de rodilla, flexiones mínimas de cadera entre -5° y 10° , rangos de flexión de cadera mayores de 40° , flexiones máximas de rodilla entre $50-60^{\circ}$, flexiones máximas de rodilla en el segundo doble apoyo entre $20-40^{\circ}$ y flexiones máximas de cadera entre $40^{\circ}-55^{\circ}$.

Los pacientes con velocidades de marcha y cadencia muy alteradas, representados en las unidades de la esquina inferior derecha, se caracterizan, de forma media, por un tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla retrasado (aunque la intensidad es muy variable; en algunas unidades el valor medio de los casos clasificados llega al 90%, pero en otras, es del 75%), una flexión mínima de rodilla en valores de $10-30^{\circ}$, un rango de flexión de cadera variable desde 50° hasta 20° y una flexión máxima de rodilla reducida entre $30-50^{\circ}$, aunque existe algún valor extremo con flexión muy marcada de rodilla, hasta 90° , que se clasifica en este grupo. Los valores de la flexión máxima de rodilla durante el apoyo único y de la flexión máxima de cadera son muy variables en este grupo.

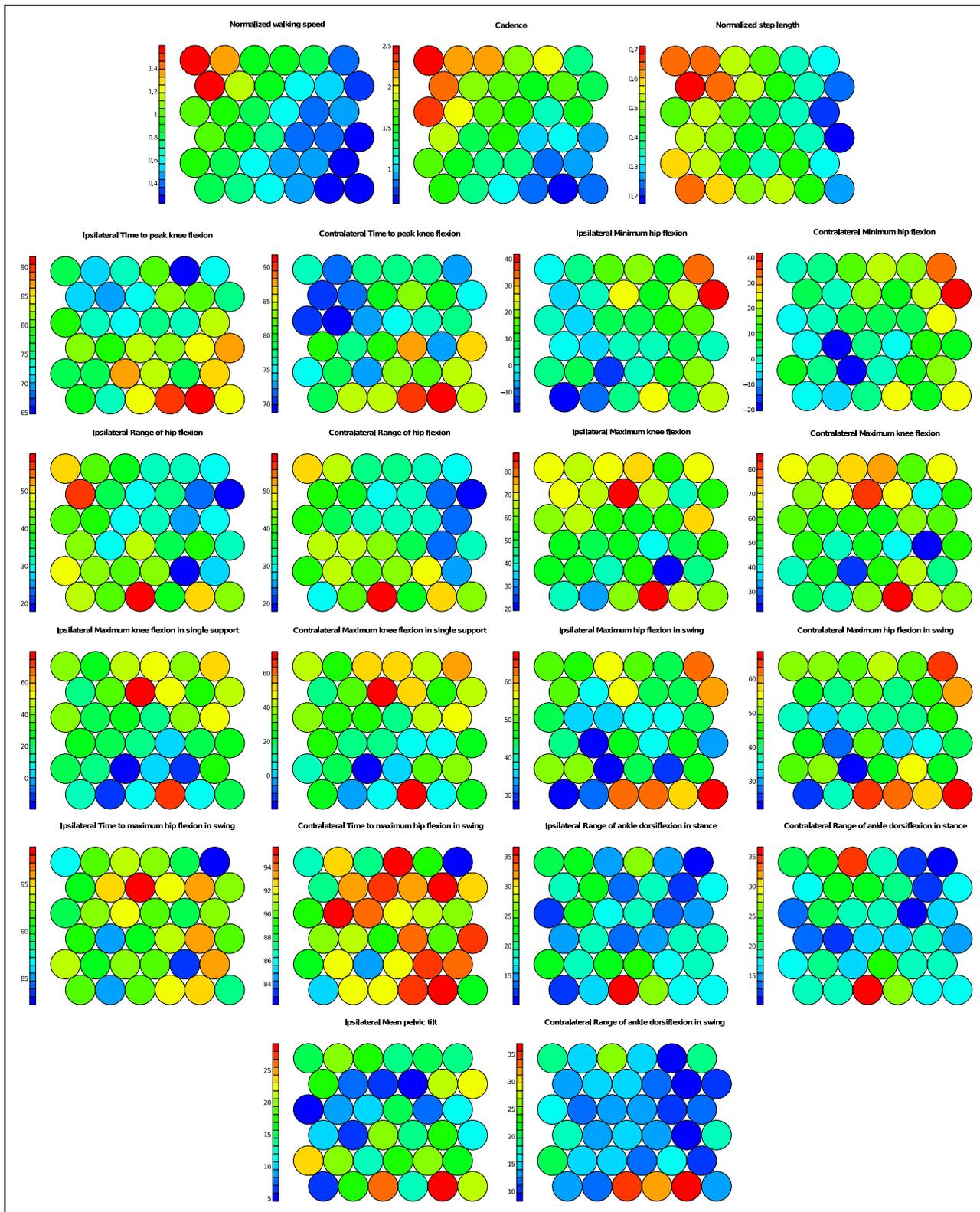


Figura 83: Planos de componentes de la red SOM supervisada. En cada representación de las unidades, se muestran los valores de un parámetro de marcha. Cada unidad se colorea en función del valor medio de los elementos clasificados en cada unidad para ese parámetro de marcha. El código de color se representa a la izquierda de cada plano de componente; los valores más bajos del parámetro se representan en azul y los parámetros mayores de cada parámetro se representan en rojo. En la primera fila, se representan los parámetros espaciotemporales (velocidad normalizada, cadencia y longitud del paso normalizada). En el resto de las filas, se representan los parámetros cinemáticos.

Respecto a los pacientes con velocidades de marcha y longitud del paso normalizada disminuidas pero con cadencia preservada (representados en las unidades de la esquina superior derecha del mapa), se caracterizan por un tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla relativamente conservado (65-85%) con una flexión mínima de cadera aumentada (20-40°) y un rango de flexión de cadera disminuido (menor de 35°). La flexión máxima de la rodilla está relativamente conservada y en el apoyo único, parece existir una tendencia al flexo de la rodilla. En este grupo de pacientes, existen pacientes con aumento de flexión máxima de cadera en la fase oscilante. También se observa una tendencia a mantener un rango menor de dorsiflexión del tobillo durante el apoyo.

Aunque el plano de componentes es útil para comprender los patrones cinemáticos que corresponden a cada eficacia espaciotemporal, también son potencialmente útiles para comprender las relaciones existentes entre parámetros cinemáticos dentro de los patrones. Por ejemplo, se puede observar que el rango de flexión de la cadera guarda cierta relación con la flexión máxima de la rodilla en el apoyo único. Los valores bajos de rango de flexión de cadera (en la esquina superior derecha del mapa de unidades) se acompañan en general de valores altos o medios de flexión máxima de rodilla en el apoyo.

En la figura 84, se muestra la correspondencia de los ciclos izquierdos y los ciclos derechos de cada paciente con las unidades ganadores para cada ciclo de marcha estudiado. Se puede observar cierto grado de simetría, pero no es absoluto. Este gráfico nos permite estudiar el tipo de ajuste cinemático que realiza cada paciente en función de los parámetros espaciotemporales. Por ejemplo, si nos fijamos en el paciente 12, la unidad a la que se corresponden sus ciclos izquierdos y derechos se sitúa en la esquina superior derecha. Esta unidad representa un patrón cinemático característico, bastante similar a la normalidad y muestra una velocidad conservada (1,5 s-1; normalidad: mediana: 1,25 s-1 y rango: 0,94 a 1,77 s-1), una cadencia relativamente elevada (2,5 pasos/s; normalidad: mediana: 1,87 pasos/s y rango: 1,37 a 1,42 pasos/s) y paso normalizado en torno a la mediana de la normalidad (0,7 veces la longitud de miembro inferior; normalidad: mediana: 0,67 y rango: 0,51 a 0,84 veces la longitud de miembro inferior). Los pacientes con este tipo de rendimiento espaciotemporal asocian una flexión

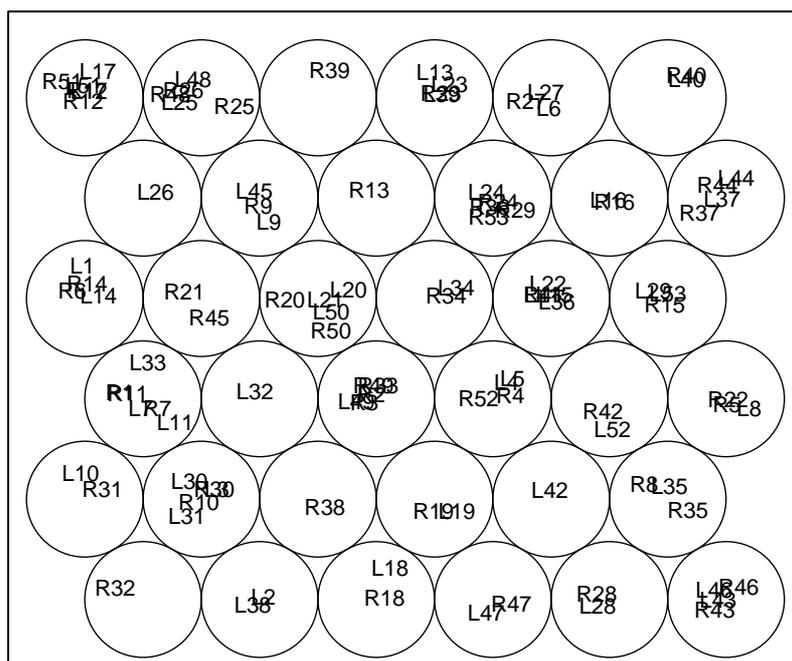


Figura 84: Representación gráfica de la clasificación de los pacientes con PCI en las unidades de la red. L* y R* son ciclos izquierdo o derechos de cada paciente.

máxima de rodilla que ocurre en torno al 75% (normalidad: mediana: 71,45%; rango: 66 a 76%), una extensión de cadera que llega a 0° (normalidad: mediana: -5°; rango: -23° a 8°), un rango de flexión de cadera de 50° (normalidad: mediana: 38 °; rango: 29° a 48°), una flexión máxima de rodilla de 70° (normalidad: mediana: 59°; rango: 45° a 70°), una flexión máxima de rodilla durante el apoyo único de 40° (normalidad: mediana: 17°; rango: 1° a 31.5°) y una flexión máxima de cadera de 50° (normalidad: mediana: 32°; rango: 20° a 45°). En este tipo de paciente, un objetivo terapéutico debería ser mantener estos parámetros cinemáticos, determinantes de un patrón spatiotemporal eficaz.

En cambio, el patrón característico de la unidad en la que se clasifica el paciente 43, representada en la esquina inferior derecha del mapa, muestra una velocidad de marcha muy disminuida (0,4 s-1), una cadencia muy disminuida (< 1 paso/s) y una longitud de paso relativamente conservada (0,27 veces la longitud del miembro inferior). Este patrón se relaciona con un tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla del 85% del ciclo, una flexión mínima de la cadera de 20° con un rango relativamente conservado (en torno a 40°), una flexión máxima de rodilla

conservada (75º) con un flexo durante el apoyo único (60º) y una flexión marcada de la cadera en la fase oscilante (60º). El patrón en el que se clasifica el paciente 40 (esquina superior derecha del mapa) es distinto aunque también tiene la velocidad de marcha muy disminuida (0,4 s-1). La cadencia está más aumentada, pero la longitud del paso está disminuida. Esto se relaciona también con unas diferencias cinemáticas (flexión máxima de la rodilla menos retrasada con una flexión mínima de rodilla de 30º con un rango disminuido de 30º).

4. DISCUSIÓN

En este objetivo, se ha estudiado la relación entre los parámetros espaciotemporales y los parámetros cinemáticos en la marcha de niños sanos y de niños con PCI mediante el uso de “random forests” y redes SOM supervisadas, lo que ha permitido el estudio de esta relación desde el punto de vista multivariante y no lineal. Se ha demostrado que los parámetros cinemáticos y los parámetros espaciotemporales se relacionan poco en la marcha de los niños normales. La escasa variabilidad compartida por estos dos grupos de parámetros implica que las estrategias cinemáticas (que no deberían limitarse en los niños sanos al no existir ninguna patología) se determinan de forma relativamente independiente de las necesidades espaciotemporales de los niños sanos. Mediante la tecnología empleada, se han podido seleccionar sólo unos pocos parámetros cinemáticos cuya variabilidad se relaciona con la variabilidad de los parámetros espaciotemporales. En los niños con PCI, la relación entre parámetros espaciotemporales y parámetros cinemáticos es importante. Esta variabilidad compartida puede ser interpretada de dos formas distintas, pero complementarias: podría ser que la enfermedad establezca una limitación funcional que se manifieste como una estrategia cinemática concreta que impone unos valores espaciotemporales, pero también puede ser que la relación detectada sólo sea fruto de un factor “confusión” y que los parámetros cinemáticos y los parámetros espaciotemporales estén ambos relacionados con la gravedad sin que exista una relación causal entre ellos. Mediante el análisis de la matriz de proximidad, hemos podido determinar la existencia de 7 patrones cinemáticos de adaptación espaciotemporal caracterizados por la secuencia cinemática de flexión de cadera y de rodilla durante el ciclo de marcha. A través de la reducción de parámetros predictores del

“random forest”, se ha conseguido determinar 18 parámetros cinemáticos especialmente relacionados sobre todo con la velocidad de marcha y con la cadencia. Cada uno de estos parámetros muestra una relación parcial con los parámetros espaciotemporales, que habitualmente sigue un modelo no-lineal. Esta relación parcial nos permite cuantificar el efecto independiente de estos parámetros cinemáticos en los parámetros espaciotemporales. Los valores ipsi- y contralateral de los parámetros más importantes interactúan entre sí; indicando que una alteración bilateral importante en estos parámetros tiene un efecto mayor que el simple efecto añadido de cada lado. Gracias a las redes SOM supervisadas, hemos podido representar gráficamente cómo los parámetros cinemáticos importantes en la predicción de los parámetros espaciotemporales configuran estrategias cinemáticas características y la distribución de los parámetros por patrón. Estas representaciones gráficas conseguidas con las redes SOM supervisadas permiten la representación posterior de nuevos pacientes y servirnos así para comprender los mecanismos concretos implicados en un caso concreto.

4.1. Limitaciones del estudio

El grupo de pacientes con PCI tiene un tamaño suficiente para realizar este tipo de aproximación. Sin embargo, existen dos problemas relacionados con la aplicabilidad clínica de los resultados: primero, el grupo de pacientes utilizado sólo representa a pacientes con PCI espástica simétrica por lo que los resultados son difícilmente generalizables a otros tipos menos frecuentes de PCI y segundo, a pesar de que el tamaño muestral es suficiente, habría que ser conservador sobre la validez de resultados en patrones infrecuentes de marcha, que como se ha visto en este y en otros objetivos, pueden aparecer en PCI.

Por otro lado, en el análisis de los resultados, se ha preferido estudiar los resultados de los ciclos izquierdos y de los ciclos derechos sin incluir la lateralidad de los lados. Para predecir los parámetros espaciotemporales representativos de cada ciclo, se han utilizado datos cinemáticos de los ciclos ipsi- y contralaterales recogidos. La solución al problema de la lateralidad propuesta puede tener limitaciones y se podrían haber propuesto otras. También se podría haber ignorado el lado contralateral en el análisis. Son argumentos contrarios a esta

decisión la importancia de los parámetros contralaterales y la interacción existente entre parámetros ipsi- y contralaterales.

Existe también una limitación en la comparación de la capacidad predictiva conseguida en los niños sanos con aquella conseguida en los niños con PCI, ya que no utilizan rangos de velocidad, cadencia y longitud del paso comparables. Aunque como única causa de la diferencia encontrada sea improbable, es posible que a mayores velocidades, cadencias y longitudes del paso, la relación entre parámetros cinemáticos y espaciotemporales sea menos marcada. Con los datos disponibles es difícil evaluar el grado de efecto que este hecho pueda tener en las diferencias encontradas y serían necesarios nuevos estudios para evaluar cómo varía la relación entre parámetros espaciotemporales y cinemáticos en sujetos sanos con distintas velocidades, cadencias y/o longitudes del paso.

Otro problema metodológico reside en la dificultad para establecer el sentido de la causalidad de los hallazgos. La fuerza de asociación entre parámetros espaciotemporales y cinemáticos es importante y la relación sigue un patrón “dosis-respuesta” (cuanto mayor es la alteración cinemática, mayor alteración es la alteración espaciotemporal). Sin embargo, dado que el estudio es observacional (no se interviene cambiando parámetros espaciotemporales o cinemáticos) y el análisis es transversal, es difícil establecer el sentido de la relación: ¿son los parámetros cinemáticos los que afectan a los parámetros espaciotemporales o los cambios cinemáticos son en realidad ajustes para responder a las limitaciones espaciotemporales impuestas por otras condiciones? Los estudios previos con estos abordajes son escasos, pero para ciertas relaciones (para otras, no), existen razones para sustentar que algunos cambios cinemáticos producidos por las limitaciones motoras impuestas por la enfermedad (espasticidad, contractura,...) son causa, al menos parcial, de la pérdida de eficacia espaciotemporal observada en algunos pacientes con PCI^{255,258-260}.

Una de las principales limitaciones que se han sugerido tradicionalmente para los “random forests” es que, a pesar de sus ventajas predictivas, presentan problemas de interpretabilidad. En este caso, mediante el uso de las gráficas de efectos marginales, el estudio de la interacción entre parámetros y la combinación con las redes SOM supervisadas, se han intentado utilizar a los “random forests” en la

interpretación de datos con relaciones complejas, una función en lo que ampliamente son considerados como malas herramientas²⁷². Aunque probablemente sea un paradigma erróneo y difícilmente sostenible, las relaciones entre parámetros espaciotemporales y parámetros cinemáticos podrían ser estudiada mediante otras herramientas de minería de datos como “inductive logic programming”, métodos bayesianos u otras que teóricamente han sido considerados como herramientas con una interpretación más sencilla.

4.2. Determinantes cinemáticos de los parámetros espaciotemporales en los niños sanos.

Respecto a los resultados obtenidos de la marcha normal de niños sanos, se ha visto que la selección de parámetros espaciotemporales ocurre de forma relativamente independiente de los parámetros cinemáticos. Este resultado es coincidente con otros estudios del grupo que sugerían que el sistema de parámetros de marcha en los sujetos sanos estaba más segregado y menos integrado¹⁹¹. Si se analizan los parámetros cinemáticos importantes en la predicción de los parámetros espaciotemporales, son diferentes a los descritos en la escasa literatura previa^{252,253,255}. Estas diferencias pueden deberse a las diferencias entre las muestras utilizadas en cada uno de los estudios y sobre todo, a las diferencias metodológicas con las aproximaciones previas, tanto estadísticas como en la selección de variables (destaca especialmente la ausencia de selección de rangos de flexión en los otros grupos). Los otros estudios describen exclusivamente la relación de los parámetros cinemáticos con la velocidad normalizada imposibilitando la comparación de los resultados obtenidos para cadencia y para longitud normalizada del paso. Entre los parámetros importantes que comparten todos los estudios, destacan la flexión mínima de la cadera y la flexión máxima de la cadera (o en este estudio, el rango de flexión).

Respecto al significado biológico subyacente a las relaciones encontradas, se pueden plantear varias hipótesis. Un aumento de la velocidad normalizada de marcha puede ser provocado por un aumento del rango de flexión de cadera al aumentar el momento de flexión de cadera en la fase oscilante, pero también puede que sea el aumento del rango de flexión de cadera permita una mayor longitud de paso. También ocurre que el aumento en la velocidad de marcha puede

ser provocado por un aumento del rango de flexión de la rodilla en el segundo doble apoyo y fase oscilante al relacionarse con un aumento del momento flexor o puede ser un ajuste activo para aumentar el despegue del pie. En cuanto a la relación de cadencias mayores con mayores flexiones máximas de rodilla en el primer doble apoyo y con menores rango de dorsiflexión del tobillo, se puede plantear como hipótesis que las cadencias mayores (o ciclos de marcha más cortos) se relacionan con cambios en el patrón de aceptación del peso. Para confirmar esta hipótesis se precisarían estudios cinéticos y esto abre un campo importante para futuros estudios.

Tabla 25. Comparación de los diferentes estudios que han analizado la relación entre parámetros cinemáticos y velocidad normalizada de marcha en niños sanos.

	Stansfield et al. (2001) ^{252,253}	van der Linden et al. (2002) ²⁵⁵	Este estudio
Tamaño muestral	26 niños	36 niños	27 niños
Edad Media y rango	7-12 años	9 (8-11) años	9,5 (5-17 años)
Metodología estadística	Análisis de la varianza (univariante)	Análisis de la varianza (univariante)	Random forests
Parámetros espaciotemporales	Velocidad normalizada por altura	Velocidad normalizada por altura	Velocidad normalizada por longitud de pierna, cadencia y longitud normalizada del paso
Parámetros cinemáticos relacionados con la velocidad	<ul style="list-style-type: none"> -Pelvis: Inclinación pélvica media -Cadera: flexión en el contacto inicial, flexión mínima y flexión máxima en fase oscilante. -Rodilla: flexión máxima en la fase de apoyo. -Tobillo: Dorsiflexión del tobillo en el medio apoyo, flexión plantar en el apoyo terminal y flexión plantar en fase oscilante. 	<ul style="list-style-type: none"> -Pelvis: elevación máxima y caída máxima -Cadera: flexión en el contacto inicial, flexión mínima, flexión máxima en fase oscilante, aproximación máxima en fase de apoyo y separación máxima en la fase oscilante -Rodilla: flexión máxima en fase de apoyo -Tobillo: dorsiflexión máxima en la fase de apoyo, flexión plantar máxima en fase oscilante y rango de rotación del pie 	<ul style="list-style-type: none"> -Pelvis: rango ipsilateral de inclinación -Cadera: rango de flexión, flexión mínima de cadera y rotación ipsilateral en fase oscilante -Rodilla: rango de flexión durante el segundo doble apoyo y fase oscilante

4.3. La relación entre parámetros cinemáticos y espaciotemporales en parálisis cerebral infantil es más marcada que en los niños sanos.

Como se ha demostrado tanto en los “random forests” sin selección de predictores como en aquellos con predicción, la relación entre los parámetros cinemáticos y los parámetros espaciotemporales es mucho más marcada en el caso de los pacientes con PCI que en los sujetos sanos. Como limitación a la comparación de estos dos resultados, se presenta el distinto rango de valores espaciotemporales que utilizan estos dos grupos de niños. Aunque como única causa es poco probable, puede que la relación de los parámetros espaciotemporales con los parámetros cinemáticos cambie con distintos rangos de velocidad, cadencia o longitud del paso. El peso de este factor sólo puede estimarse con precisión a través de un estudio adicional en el que se modifiquen activamente los parámetros espaciotemporales en ambas poblaciones.

Los mecanismos que provocan esta relación más intensa entre parámetros espaciotemporales y cinemáticos pueden ser de dos tipos (no excluyentes) dependiendo del tipo de sentido de causalidad con el que interpretemos el resultado.

Los mecanismos del primer tipo ocurrirían si el sentido de causalidad aparece desde el cambio espaciotemporal al cambio cinemático. En estos mecanismos, los parámetros espaciotemporales se afectarían por otros mecanismos (reconocidos o no reconocidos por el análisis de los “random forests”) y estos provocarían cambios secundarios en parámetros cinemáticos ya sea al cambiar la cinética articular pasiva o como adaptaciones secundarias para manejar los cambios espaciotemporales. Aunque estos mecanismos sean probablemente menos relevantes en la explicación de la relación entre parámetros espaciotemporales y cinemáticos, son altamente plausibles como se han sugerido en el caso de los niños sanos.

El segundo tipo de mecanismo sugiere una causalidad desde la alteración cinemática a la alteración espaciotemporal. En este caso, la alteración del aparato locomotor como la espasticidad, las contracturas,... provocarían cambios en los

parámetros cinemáticos que ocasionarían una alteración en la eficacia espaciotemporal.

4.4. Mecanismos de la alteración espaciotemporal en los niños con PCI.

Si analizamos relaciones concretas entre un parámetro cinemático y los parámetros espaciotemporales, podemos sugerir mecanismos relacionados con la alteración de la eficacia espaciotemporal. Así, un retraso en la flexión máxima de la rodilla podría indicar que el descenso de la velocidad y de la cadencia aparecen en relación con un aumento del tiempo de apoyo y con una limitación para la flexión de la rodilla por espasticidad/contractura de los extensores de la rodilla (cuádriceps) o una disminución del momento flexor que flexiona pasivamente a la rodilla en la fase oscilante. Estas alteraciones también pueden provocar que la flexión máxima de la rodilla, otro parámetro de los importante y seleccionados, esté disminuida.

También, la velocidad de marcha y la cadencia pueden disminuir en relación con los factores que provocan un flexo de cadera en el apoyo; siendo el más probable la contractura/espasticidad de los flexores de cadera, pero también pudiendo estar involucrados la contractura del tensor de la fascia lata o las compensaciones a una flexión excesiva de rodilla o a una dorsiflexión del tobillo. También es muy probable que la contractura/espasticidad de los flexores de cadera esté provocando una disminución del rango de flexión de la cadera que a su vez se relaciona con la velocidad de marcha y la cadencia. A parte de una limitación a la extensión de la cadera, en la disminución del rango de flexión de cadera, la limitación para una flexión completa de la cadera también juega un papel (importante como se muestra con las redes superSOM) y como mecanismos principales cabe destacar a la hipertonía de los isquiotibiales o a la debilidad de los extensores de cadera. La disminución de la flexión de rodilla, que también se relaciona con una velocidad de marcha y una cadencia disminuida, puede ocurrir en pacientes con PCI por una disminución del momento flexor impuesto por la cadera, por una actividad inadecuada de los isquiotibiales y por debilidad de los extensores.

La disminución de la flexión máxima de la rodilla en el apoyo único, indicadora de recurvatum y relacionada con menor velocidad y cadencia, se ha relacionado principalmente con espasticidad o actividad inadecuada de los gastrocnemios.

La flexión máxima de la cadera en la fase oscilante mostraba una relación independiente no lineal con la velocidad y la cadencia. Los pacientes con flexión máxima de cadera disminuida se relacionan con velocidades y cadencias menores y se debe a mecanismos como la disminución de la fuerza y del control de los flexores de la cadera o la hipertonía de los isquiotibiales. Los pacientes con flexión máxima de cadera aumentada, que también tienen una velocidad y cadencia disminuida, presentan esta alteración por contractura o espasticidad de los flexores de la cadera o como compensación a una excesiva flexión plantar durante al fase oscilante. Si valoramos el mapa de componentes de la red superSOM, existen pacientes que muestran una flexión plantar excesiva en la fase oscilante (unidades inferiores dentro del mapa) mientras que existen otros que no presentan esta alteración, sugiriendo que el mecanismo más probable en estos casos es la contractura o la espasticidad de los flexores de cadera.

4.5. Posibles implicaciones de la descripción de la relación entre parámetros espaciotemporales y cinemáticas en la práctica clínica.

Detectar estos mecanismos que son importantes para la alteración espaciotemporal es relevante para optimizar tratamientos. Los mecanismos señalados por las alteraciones cinemáticas relacionadas constituyen dianas terapéuticas clásicas en PCI. Sin embargo, estos mecanismos no habían sido relacionados con las alteraciones espaciotemporales probablemente porque la tecnología necesaria (como los “random forests” o las redes superSOM) no estaban disponibles o eran poco accesibles. Estas técnicas, y sobre todo su uso combinado, nos han permitido señalar cómo se relacionan los parámetros cinemáticos (indicadores de las alteraciones musculoesqueléticas) con las alteraciones espaciotemporales y cuáles de los parámetros importantes para la muestra en general son importantes en sujeto concreto. Esto nos permite plantear la posibilidad de avanzar en tratamientos personalizados dentro de la compleja alteración motora de la PCI. La red superSOM permite describir la alteración espaciotemporal que se produce en un paciente en relación con la alteración

cinemática. Se puede clasificar a nuevos pacientes y plantearse por qué mantienen o no la eficacia espaciotemporal de marcha en función de la unidad que sea más representativa. También gracias a la descripción de las relaciones por el “random forest”, se puede estimar el efecto espaciotemporal máximo de una intervención. Por ejemplo, en un paciente con un flexo marcado de cadera que provoque una flexión mínima de cadera de 50º es poco probable encontrar una gran mejora espaciotemporal con una intervención que permita extender la cadera en fase de apoyo sólo 10º; aunque es importante resaltar que las intervenciones terapéuticas en PCI son complejas actuando sobre varios niveles. En contraste, un paciente con una flexo leve que deje la extender la cadera hasta 10º, una intervención que consiga el mismo grado de mejora probablemente se asocie a una mejora espaciotemporal. Es importante insistir que tras este estudio, estos conceptos deben ser probados en estudios que evalúen intervenciones específicas pero las herramientas desarrolladas y los parámetros seleccionados permitirán los estudios que se sugieren en el futuro.



Conclusiones

Conclusiones de primer objetivo: Generación de un paquete informático para el control, representación y análisis de los datos de análisis instrumental de la marcha.

Se ha diseñado un paquete en R para el análisis de datos de marcha que proceden de la medición de ciclos de marcha mediante el sistema CODA que permite:

- Extraer datos de marcha de manera sencilla y rápida.
- Representar gráficamente los resultados.
- Detectar de forma semi-automática los errores de medición en ciclos de marcha.
- Agrupar los datos de marcha de sujetos en grupos de análisis de forma sencilla.
- Representar gráficamente los resultados de marcha de un sujeto mediante gráficas cinemáticas, comparación con gráficas de violín de normalidad y “basiograma”.
- Interpretar los resultados del AIM de un paciente de forma sistemática y supervisada.
- Comparar dos resultados de AIM, ya sean de dos sujetos distintos o de un mismo sujeto en dos momentos diferentes, a través de gráficas cinemáticas o de parámetros de marcha concretos.
- Describir las características de marcha de los grupos de sujetos y compararlas con otros grupos.
- Construir “heatmaps” que permitan la descripción multivariante de forma sencilla para distintas patologías.
- Generar archivos con los datos de marcha ordenados que permiten la reproducción de investigaciones tanto en grupos de diferentes patologías como entre grupos similares para confirmar la validez externa de los resultados.

Conclusiones del segundo objetivo: Descripción de las alteraciones de marcha en una muestra de pacientes con parálisis cerebral infantil

- La marcha de los pacientes con PCI es heterogénea tanto en sus logros espaciotemporales como en sus estrategias cinemáticas.

- En cuanto a los logros espaciotemporales, los pacientes con PCI caminan con gran descenso de la velocidad normalizada, una disminución de menor intensidad de la cadencia y con aumento del tiempo de apoyo a costa de aumentar el porcentaje tiempo del ciclo en doble apoyo.
- Los parámetros espaciotemporales de los niños con PCI son marcadamente más variables que los de los niños sanos.
- Respecto a los valores cinemáticos de la pelvis, los pacientes con PCI caminan con una inclinación pélvica anterior con mayor rango, rangos rotacionales aumentados en la fase de segundo doble apoyo y en el final de la fase oscilante, y muestran valores extremos de rotación y de oblicuidad pélvica.
- Respecto a los parámetros cinemáticos de la cadera, existe una tendencia a presentar valores de flexión incrementados en los pacientes con PCI.
- En cuanto al movimiento angular de la rodilla, los pacientes con PCI presentan una flexión incrementada en el contacto inicial y aumento en el tiempo hasta la flexión máxima. Los rangos de flexión están también disminuidos y existe una tendencia a presentar valores de flexión disminuidos en la fase de apoyo.
- Existe una gran variabilidad en los parámetros cinemáticos del tobillo siendo las diferencias entre medias de los niños con PCI y de los niños sanos destacables para el rango de dorsiflexión del tobillo durante el apoyo.
- Los parámetros espaciotemporales se agrupan con el rango de rotación pélvica en el segundo doble apoyo y el tiempo hasta la flexión máxima de la rodilla de forma independiente al resto de parámetros cinemáticos.
- Los parámetros no sagitales tienden a estar poco relacionados con los parámetros sagitales.
- Los parámetros procedentes del tobillo también se relacionan poco con parámetros cinemáticos de otras articulaciones.
- El rango de dorsiflexión del tobillo durante el apoyo está característicamente alterado en los pacientes con PCI y poco relacionado con las alteraciones en otros parámetros.
- La alteración de la inclinación de los parámetros de flexión de cadera se relaciona con los valores de inclinación pélvica media; lo que sugiere un

mecanismo común como podría ser la espasticidad o contractura de la musculatura flexora de la cadera.

- Los rangos de flexión de rodilla y de cadera están relacionados. A medida que aumenta la alteración de marcha, el rango de flexión de rodilla disminuye. En la cadera, el rango está aumentado en las alteraciones leves, conservados en las intermedias y disminuye sólo en los casos graves.
- Existe gran variabilidad en la flexión de la rodilla a lo largo del apoyo.
- Se pueden detectar 4 grupos de pacientes según los valores de los parámetros de marcha. Un grupo incluye formas leves. Dos grupos incluye formas moderadas (uno con flexión marcada de rodilla en el apoyo que puede presentar una alteración leve o moderada de los parámetros espaciotemporales y otro con flexo de rodilla inicial y recurvatum posterior que asocia siempre una alteración espaciotemporal marcada). El cuarto grupo incluye a pacientes con patrones graves de alteración de marcha.

Conclusiones del tercer objetivo: Búsqueda de parámetros de marcha relacionados con la funcionalidad motora en parálisis cerebral infantil.

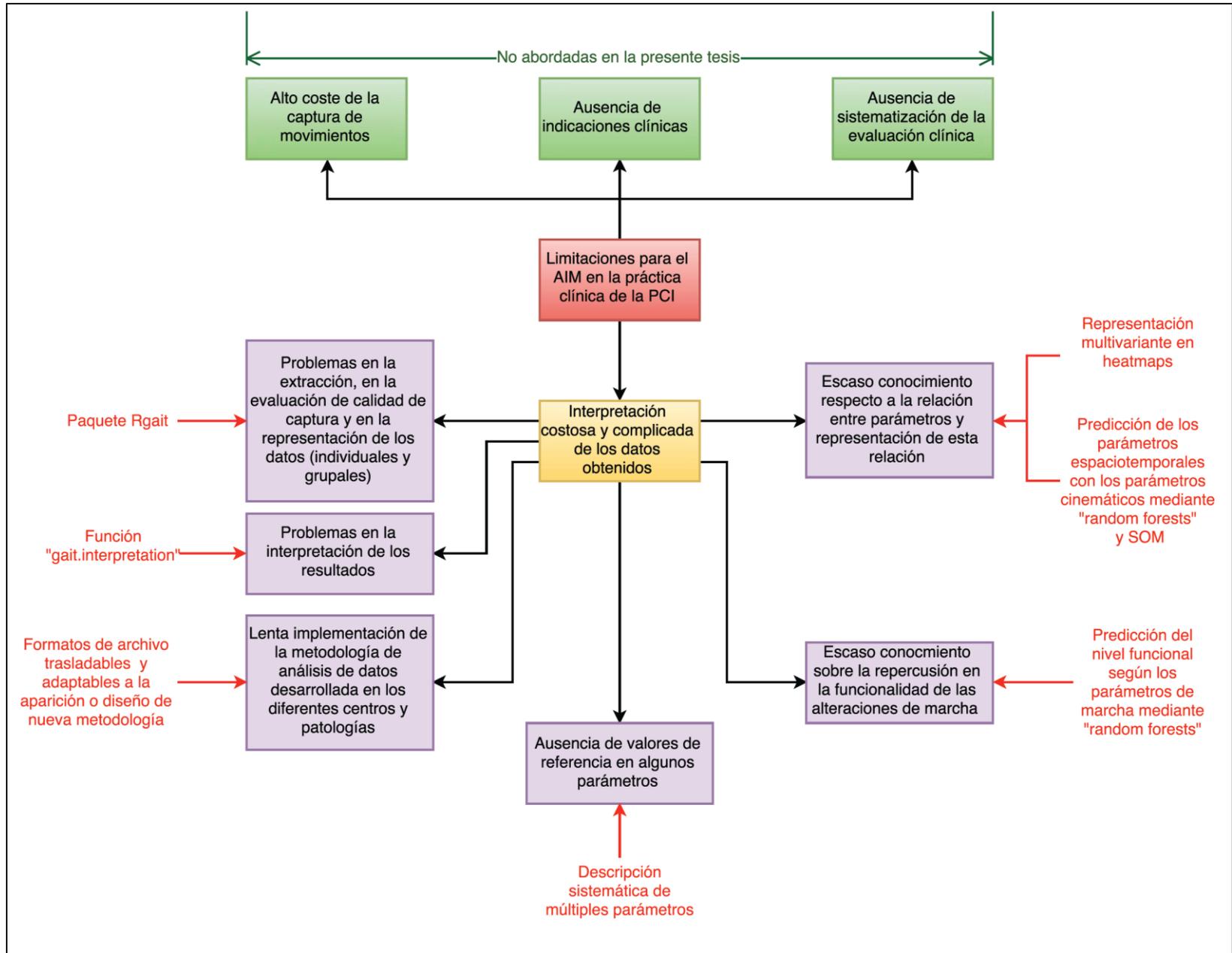
- El uso de “random forests” permite estudiar la relación entre la funcionalidad motora y los parámetros de marcha en parálisis cerebral infantil.
- Los parámetros de marcha más relevantes para discriminar entre los niveles GMFCS son parámetros espaciotemporales, flexión de cadera en el contacto inicial y máxima en la fase oscilante, flexión de cadera mínima en el apoyo, rango de inclinación pélvica, rotación pélvica media y en el contacto inicial, rotación de cadera media en el apoyo y en fase oscilante y rangos de flexión de rodillas. Estas alteraciones indican la importancia de mecanismos concretos de alteración de marcha en la pérdida de funcionalidad.
- Estos parámetros importantes describen un espectro de progresión de la pérdida de funcionalidad en parálisis cerebral infantil. Los pacientes con GMFCS I mantienen los parámetros espaciotemporales, pero presentan un aumento de la flexión de cadera y el rango de inclinación pélvica. En el nivel GMFCS II, la capacidad para mantener los objetivos espaciotemporales de

velocidad y cadencia fracasa con una distribución conservada de tiempos en el ciclo. A nivel cinemático, aparece una disminución de los rangos de flexión de rodilla en algunos pacientes, una peor capacidad de aumentar la flexión de la cadera en la fase oscilante, y una desviación de la rotación pélvica respecto al valor neutro. Los pacientes con GMFCS III, muestran ya una alteración de los tiempos del ciclo de marcha con una limitación muy marcada para la extensión de la cadera y de los rangos de flexión de la rodilla. Los pacientes con GMFCS IV muestran un empeoramiento de estas características.

Conclusiones del cuarto objetivo: Relaciones de los parámetros cinemáticos con los objetivos espaciotemporales en la marcha de los niños sanos y de los niños con parálisis cerebral infantil

- El uso de “random forests” permite estudiar la relación entre los objetivos espaciotemporales y los parámetros cinemáticos de marcha en niños sanos y en niños con parálisis cerebral infantil.
- La relación entre parámetros cinemáticos y parámetros espaciotemporales es mayor en los niños con PCI que en los niños sanos lo que se puede indicar que en los niños con PCI, aparece una estrategia cinemática concreta que impone unos valores espaciotemporales o bien, es una consecuencia de que los parámetros cinemáticos y los parámetros espaciotemporales estén ambos relacionados con la gravedad sin que exista una relación causal entre ellos
- Existen 7 patrones cinemáticos de adaptación espaciotemporal caracterizados por la secuencia cinemática de flexión de cadera y de rodilla durante el ciclo de marcha.
- Se ha conseguido determinar 18 parámetros cinemáticos especialmente relacionados con la velocidad de marcha y con la cadencia mediante “random forests”. Estos parámetros cinemáticos muestran una relación no lineal con los objetivos espaciotemporales.
- Los valores ipsi- y contralateral de los parámetros más importantes interactúan entre sí; indicando que una alteración bilateral importante en

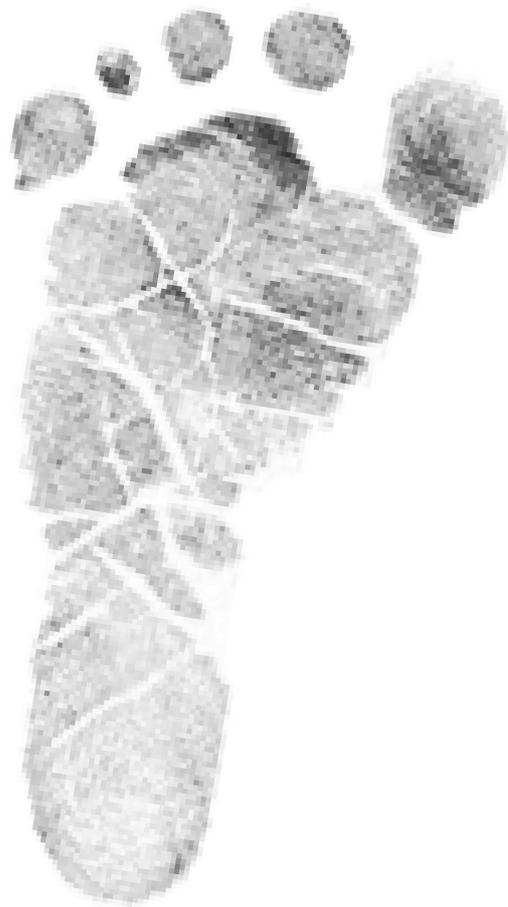
Figura 85:
Relación de las contribuciones de la presente tesis con las limitaciones en la aplicación del análisis instrumental de marcha en la parálisis cerebral infantil. En rojo se indican las contribuciones



estos parámetros tiene un efecto mayor que el simple efecto añadido de cada lado.

- Las redes “SOM” supervisadas permiten la representación gráfica de las relaciones entre parámetros cinemáticos y los objetivos espaciotemporales.

En la figura 85, se quiere resumir como estas conclusiones se relacionan con la motivación principal de la presente tesis que es avanzar hacia la implementación del AIM en la investigación clínica de las alteraciones de marcha con PCI.



Bibliografía

1. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet* 2014;383:1240-9.
2. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Developmental medicine and child neurology* 2005;47:571-6.
3. Surveillance of Cerebral Palsy in E. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Developmental medicine and child neurology* 2000;42:816-24.
4. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Developmental medicine and child neurology Supplement* 2007;109:8-14.
5. Himmelmann K. Epidemiology of cerebral palsy. *Handbook of clinical neurology* 2013;111:163-7.
6. Pascale R, Perazza S, Borelli G, et al. The term diplegia should be enhanced. Part III: inter-observer reliability of the new rehabilitation oriented classification. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2008;44:213-20.
7. Cioni G, Lodesani M, Pascale R, et al. The term diplegia should be enhanced. Part II: contribution to validation of the new rehabilitation oriented classification. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2008;44:203-11.
8. Ferrari A, Alboresi S, Muzzini S, Pascale R, Perazza S, Cioni G. The term diplegia should be enhanced. Part I: a new rehabilitation oriented classification of cerebral palsy. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2008;44:195-201.
9. Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Benedict RE, Kirby RS, Durkin MS. Prevalence of cerebral palsy in 8-year-old children in three areas of the United States in 2002: a multisite collaboration. *Pediatrics* 2008;121:547-54.
10. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta paediatrica* 2001;90:271-7.
11. Zimbeck M, Mohangoo A, Zeitlin J, Committee E-PRW. The European perinatal health report: delivering comparable data for examining differences in maternal and infant health. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009;146:149-51.
12. Surman G, Newdick H, Johnson A, Oxford Register of Early Childhood Impairments Management G. Cerebral palsy rates among low-birthweight infants fell in the 1990s. *Developmental medicine and child neurology* 2003;45:456-62.
13. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2006;11:117-25.
14. Smithers-Sheedy H, Badawi N, Blair E, et al. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? *Developmental medicine and child neurology* 2014;56:323-8.
15. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.
16. World Health Organization. *International classification of functioning, disability and health : ICF*. Geneva: World Health Organization; 2001.
17. Mutlu A, Akmese PP, Gunel MK, Karahan S, Livanelioglu A. The importance of motor functional levels from the activity limitation perspective of ICF in children with cerebral palsy. *International journal of rehabilitation research Internationale*

Zeitschrift für Rehabilitationsforschung Revue internationale de recherches de readaptation 2010;33:319-24.

18. Michelsen SI, Flachs EM, Uldall P, et al. Frequency of participation of 8-12-year-old children with cerebral palsy: a multi-centre cross-sectional European study. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2009;13:165-77.

19. Vargus-Adams J. Health-related quality of life in childhood cerebral palsy. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2005;86:940-5.

20. Uldall P. Everyday life and social consequences of cerebral palsy. *Handbook of clinical neurology* 2013;111:203-7.

21. Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50.

22. Sukhov A, Wu Y, Xing G, Smith LH, Gilbert WM. Risk factors associated with cerebral palsy in preterm infants. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2012;25:53-7.

23. Sewell MD, Eastwood DM, Wimalasundera N. Managing common symptoms of cerebral palsy in children. *Bmj* 2014;349:g5474.

24. Sellier E, Surman G, Himmelmann K, et al. Trends in prevalence of cerebral palsy in children born with a birthweight of 2,500 g or over in Europe from 1980 to 1998. *European journal of epidemiology* 2010;25:635-42.

25. Marret S, Vanhulle C, Laquerriere A. Pathophysiology of cerebral palsy. *Handbook of clinical neurology* 2013;111:169-76.

26. Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2007;49:74-8.

27. Dong Y, Chen SJ, Yu JL. A systematic review and meta-analysis of long-term development of early term infants. *Neonatology* 2012;102:212-21.

28. Badawi N, Watson L, Petterson B, et al. What constitutes cerebral palsy? *Developmental medicine and child neurology* 1998;40:520-7.

29. McIntyre S, Taitz D, Keogh J, Goldsmith S, Badawi N, Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Developmental medicine and child neurology* 2013;55:499-508.

30. Scher AI, Petterson B, Blair E, et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatric research* 2002;52:671-81.

31. Topp M, Huusom LD, Langhoff-Roos J, et al. Multiple birth and cerebral palsy in Europe: a multicenter study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2004;83:548-53.

32. Glinianaia SV, Jarvis S, Topp M, et al. Intrauterine growth and cerebral palsy in twins: a European multicenter study. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 2006;9:460-6.

33. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *The Lancet Neurology* 2008;7:1127-38.

34. Kirton A, deVeber G. Advances in perinatal ischemic stroke. *Pediatric neurology* 2009;40:205-14.

35. Nelson KB. Causative factors in cerebral palsy. *Clinical obstetrics and gynecology* 2008;51:749-62.

36. Neufeld MD, Frigon C, Graham AS, Mueller BA. Maternal infection and risk of cerebral palsy in term and preterm infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2005;25:108-13.
37. Staudt M. Imaging cerebral palsy. *Handbook of clinical neurology* 2013;111:177-81.
38. Strijbis EM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and the application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstetrics and gynecology* 2006;107:1357-65.
39. Kostovic I, Jovanov-Milosevic N. The development of cerebral connections during the first 20-45 weeks' gestation. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2006;11:415-22.
40. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology* 2009;8:110-24.
41. McQuillen PS, Ferriero DM. Perinatal subplate neuron injury: implications for cortical development and plasticity. *Brain pathology* 2005;15:250-60.
42. Hoon AH, Jr., Lawrie WT, Jr., Melhem ER, et al. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways. *Neurology* 2002;59:752-6.
43. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *The Lancet Neurology* 2012;11:556-66.
44. Sanger TD, Chen D, Delgado MR, et al. Definition and classification of negative motor signs in childhood. *Pediatrics* 2006;118:2159-67.
45. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980;30:1303-13.
46. Levin MF, Lamarre Y, Feldman AG. Control variables and proprioceptive feedback in fast single-joint movement. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 1995;73:316-30.
47. Burridge JH, McLellan DL. Relation between abnormal patterns of muscle activation and response to common peroneal nerve stimulation in hemiplegia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000;69:353-61.
48. Dietz V. Spastic movement disorder. *Spinal cord* 2000;38:389-93.
49. Fleuren JF, Snoek GJ, Voerman GE, Hermens HJ. Muscle activation patterns of knee flexors and extensors during passive and active movement of the spastic lower limb in chronic stroke patients. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 2009;19:e301-10.
50. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle & nerve* 2005;31:535-51.
51. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & nerve* 2005;31:552-71.
52. Vinti M, Costantino F, Bayle N, Simpson DM, Weisz DJ, Gracies JM. Spastic cocontraction in hemiparesis: effects of botulinum toxin. *Muscle & nerve* 2012;46:926-31.
53. Fowler V, Canning CG, Carr JH, Shepherd RB. Muscle length effect on the pendulum test. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1998;79:169-71.
54. Tedroff K, Knutson LM, Soderberg GL. Co-activity during maximum voluntary contraction: a study of four lower-extremity muscles in children with

and without cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2008;50:377-81.

55. Smith LR, Ponten E, Hedstrom Y, et al. Novel transcriptional profile in wrist muscles from cerebral palsy patients. *BMC medical genomics* 2009;2:44.

56. Hof AL. Changes in muscles and tendons due to neural motor disorders: implications for therapeutic intervention. *Neural plasticity* 2001;8:71-81.

57. Reid SM, Dugia CD, Ditchfield MR, Carlin JB, Reddihough DS. Population-based studies of brain imaging patterns in cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2014;56:222-32.

58. Lemon RN, Griffiths J. Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization? *Muscle & nerve* 2005;32:261-79.

59. Clowry GJ. The dependence of spinal cord development on corticospinal input and its significance in understanding and treating spastic cerebral palsy. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2007;31:1114-24.

60. Shepherd RBeoc. Cerebral palsy in infancy : targeted activity to optimize early growth and development.

61. Staudt M. Reorganization of the developing human brain after early lesions. *Developmental medicine and child neurology* 2007;49:564.

62. Riddle CN, Baker SN. Convergence of pyramidal and medial brain stem descending pathways onto macaque cervical spinal interneurons. *Journal of neurophysiology* 2010;103:2821-32.

63. Friden J, Lieber RL. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells. *Muscle & nerve* 2003;27:157-64.

64. Booth CM, Cortina-Borja MJ, Theologis TN. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. *Developmental medicine and child neurology* 2001;43:314-20.

65. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 1997;39:214-23.

66. Wood E, Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: a study of reliability and stability over time. *Developmental medicine and child neurology* 2000;42:292-6.

67. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *Jama* 2002;288:1357-63.

68. Palisano RJ, Snider LM, Orlin MN. Recent advances in physical and occupational therapy for children with cerebral palsy. *Seminars in pediatric neurology* 2004;11:66-77.

69. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rosblad B, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental medicine and child neurology* 2006;48:549-54.

70. Hidecker MJ, Paneth N, Rosenbaum PL, et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2011;53:704-10.

71. Compagnone E, Maniglio J, Camposeo S, et al. Functional classifications for cerebral palsy: correlations between the gross motor function classification system (GMFCS), the manual ability classification system (MACS) and the communication

- function classification system (CFCS). *Research in developmental disabilities* 2014;35:2651-7.
72. Novak I, McIntyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Developmental medicine and child neurology* 2013;55:885-910.
73. Gomez-Andres D, Pulido-Valdeolivas I, Martin-Gonzalo JA, et al. [External evaluation of gait and functional changes after a single-session multiple myofibrotomy in school-aged children with spastic diplegia]. *Revista de neurologia* 2014;58:247-54.
74. McGinley JL, Dobson F, Ganeshalingam R, Shore BJ, Rutz E, Graham HK. Single-event multilevel surgery for children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental medicine and child neurology* 2012;54:117-28.
75. Lamberts RP, Burger M, du Toit J, Langerak NG. A Systematic Review of the Effects of Single-Event Multilevel Surgery on Gait Parameters in Children with Spastic Cerebral Palsy. *PloS one* 2016;11:e0164686.
76. Moore GF, Audrey S, Barker M, et al. Process evaluation of complex interventions: Medical Research Council guidance. *Bmj* 2015;350:h1258.
77. Fletcher A, Jamal F, Moore G, Evans RE, Murphy S, Bonell C. Realist complex intervention science: Applying realist principles across all phases of the Medical Research Council framework for developing and evaluating complex interventions. *Evaluation* 2016;22:286-303.
78. Gage JR. *The treatment of gait problems in cerebral palsy*. London: Mac Keith Press; 2004.
79. Whittle M, Levine DPDPT, Richards J, Whittle MGa. *Whittle's gait analysis*. 5th ed. / edited by David Levine, Jim Richards, Michael W. Whittle. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012.
80. Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007;24:125-37.
81. Perry J, Burnfield JM. *Gait analysis : normal and pathological function*. 2nd ed. ed. Thorofare, N.J.: SLACK; 2010.
82. Rose J, Gamble JG. *Human walking*. 3rd ed. ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
83. Shumway-Cook A, Woollacott MH. *Motor control : translating research into clinical practice*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
84. Goldfield EC. *Emergent forms : origins and early development of human action and perception*: Oxford University Press; 1995.
85. Brown TG. On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. *The Journal of physiology* 1914;48:18-46.
86. Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG. Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. *Experimental brain research* 1995;103:20-30.
87. Latash ML, Scholz JP, Schoner G. Toward a new theory of motor synergies. *Motor control* 2007;11:276-308.
88. Thelen E, Smith LB. *A dynamic systems approach to the development of cognition and action*: Cambridge.

89. Perry SB. Clinical Implications of a Dynamic Systems Theory. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 1998;22:4-10.
90. Patla A. Neurobiomechanical bases for the control of human locomotion. In: Bronstein A, Brandt T, Wolloncott M, eds. *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. London: Arnold Publisher; 1995.
91. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998;121 (Pt 6):1013-52.
92. Mott FW, Sherrington C. Experiments upon the influence of sensory nerves upon movement and nutrition of the limbs. Preliminary communication. *Proceedings of the Royal Society of London* 1894;57:481-8.
93. Grillner S. Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction. *Physiological reviews* 1975;55:247-304.
94. Minassian K, Persy I, Rattay F, Pinter MM, Kern H, Dimitrijevic MR. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Human movement science* 2007;26:275-95.
95. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, et al. Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. *Progress in brain research* 2008;171:353-62.
96. Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen Cv. *The human central nervous system*. 4th rev. ed. ed. Berlin ; London: Springer; 2007.
97. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2007;130:1596-607.
98. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2004;22:1722-31.
99. Lavoie S, Drew T. Discharge characteristics of neurons in the red nucleus during voluntary gait modifications: a comparison with the motor cortex. *Journal of neurophysiology* 2002;88:1791-814.
100. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013;28:1483-91.
101. Oudega M, Perez MA. Corticospinal reorganization after spinal cord injury. *The Journal of physiology* 2012;590:3647-63.
102. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *NeuroImage* 2001;14:1186-92.
103. Suzuki M, Miyai I, Ono T, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *NeuroImage* 2004;23:1020-6.
104. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Kubota K. Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fNIRS study. *NeuroImage* 2008;39:600-7.
105. Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly. *Experimental brain research* 2009;193:445-54.
106. Miyai I, Yagura H, Oda I, et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Annals of neurology* 2002;52:188-94.
107. Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Kubota K, Sakoda S. Sustained prefrontal activation during ataxic gait: a compensatory mechanism for ataxic stroke? *NeuroImage* 2007;37:1338-45.

108. Petersen TH, Willerslev-Olsen M, Conway BA, Nielsen JB. The motor cortex drives the muscles during walking in human subjects. *The Journal of physiology* 2012;590:2443-52.
109. Petersen TH, Farmer SF, Kliim-Due M, Nielsen JB. Failure of normal development of central drive to ankle dorsiflexors relates to gait deficits in children with cerebral palsy. *Journal of neurophysiology* 2013;109:625-39.
110. Wang C, Wai Y, Kuo B, Yeh YY, Wang J. Cortical control of gait in healthy humans: an fMRI study. *Journal of neural transmission* 2008;115:1149-58.
111. Barthelemy D, Grey MJ, Nielsen JB, Bouyer L. Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait. *Progress in brain research* 2011;192:181-97.
112. Kandel ER SJ, Jessell TM. *Principles of Neuroscience*. Fourth Edition ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
113. Whittle M. *Gait analysis : an introduction*. 4th ed. ed. Edinburgh ; New York: Butterworth-Heinemann; 2007.
114. Forssberg H. Evolution of plantigrade gait: is there a neuronal correlate? *Developmental medicine and child neurology* 1992;34:920-5.
115. Zafeiriou DI. Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. *Pediatric neurology* 2004;31:1-8.
116. Pinter MM, Dimitrijevic MR. Gait after spinal cord injury and the central pattern generator for locomotion. *Spinal cord* 1999;37:531-7.
117. Lamb T, Yang JF. Could different directions of infant stepping be controlled by the same locomotor central pattern generator? *Journal of neurophysiology* 2000;83:2814-24.
118. Dominici N, Ivanenko YP, Cappellini G, et al. Locomotor primitives in newborn babies and their development. *Science* 2011;334:997-9.
119. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food and nutrition bulletin* 2004;25:S37-45.
120. López López J, Gómez Andrés D. Marcha infantil normal y patológica. In: Arroyo O, ed. *Manual SERI de Rehabilitación Infantil*. Madrid: Editorial Panamericana; 2012.
121. Vojta V, Schweizer E. *El descubrimiento de la motricidad ideal*. Madrid: Ediciones Morata; 2011.
122. Adolph KE, Vereijken B, Shrout PE. What changes in infant walking and why. *Child Dev* 2003;74:475-97.
123. Bril B, Breniere Y. Postural requirements and progression velocity in young walkers. *J Mot Behav* 1992;24:105-16.
124. Holt KG, Saltzman E, Ho CL, Ulrich BD. Scaling of dynamics in the earliest stages of walking. *Physical therapy* 2007;87:1458-67.
125. Sutherland DH. The development of mature gait. *Gait & posture* 1997;6:163-70.
126. Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, Woo SL. The development of mature gait. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 1980;62:336-53.
127. Franchak JM, van der Zalm DJ, Adolph KE. Learning by doing: action performance facilitates affordance perception. *Vision research* 2010;50:2758-65.
128. Adolph KE, Avolio AM. Walking infants adapt locomotion to changing body dimensions. *Journal of experimental psychology Human perception and performance* 2000;26:1148-66.

129. Hadders-Algra M. Variation and variability: key words in human motor development. *Physical therapy* 2010;90:1823-37.
130. Rietman JS, Postema K, Geertzen JH. Gait analysis in prosthetics: opinions, ideas and conclusions. *Prosthet Orthot Int* 2002;26:50-7.
131. Cheron G, Duvinage M, De Saedeleer C, et al. From spinal central pattern generators to cortical network: integrated BCI for walking rehabilitation. *Neural plasticity*;2012:375148.
132. Trojnacki MT, Zielinska T. Motion synthesis and force distribution analysis for a biped robot. *Acta Bioeng Biomech* 2011;13:45-56.
133. Baker R. The history of gait analysis before the advent of modern computers. *Gait & posture* 2007;26:331-42.
134. Andriacchi TP, Alexander EJ. Studies of human locomotion: past, present and future. *J Biomech* 2000;33:1217-24.
135. Schneider MV, Orchard S. Omics technologies, data and bioinformatics principles. *Methods Mol Biol* 2011;719:3-30.
136. Bronstein A, Brandt T, Woollacott M, Nutt J. *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait*. 2nd ed: A Hodder Arnold Publication; 2004.
137. Ropars J, Lempereur M, Brochard S, et al. Muscle activations during gait in children with Duchenne muscular dystrophy. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2016;59S:e82-e3.
138. Beauchet O, Launay CP, Montero-Odasso M, Annweiler C, Allali G. Anti-dementia drugs-related changes in gait performance while single and dual tasking in patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *Current Alzheimer research* 2015;12:761-71.
139. Bridenbaugh SA, Kressig RW. Motor cognitive dual tasking: early detection of gait impairment, fall risk and cognitive decline. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie* 2015;48:15-21.
140. Sosdian L, Dobson F, Wrigley TV, et al. Longitudinal changes in knee kinematics and moments following knee arthroplasty: a systematic review. *The Knee* 2014;21:994-1008.
141. Carroll M, Parmar P, Dalbeth N, Boockock M, Rome K. Gait characteristics associated with the foot and ankle in inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders* 2015;16:134.
142. Sagawa Y, Jr., Turcot K, Armand S, Thevenon A, Vuillerme N, Watelain E. Biomechanics and physiological parameters during gait in lower-limb amputees: a systematic review. *Gait & posture* 2011;33:511-26.
143. Ishikawa K, Cao ZW, Wang Y, et al. Dynamic locomotor function in normals and patients with vertigo. *Acta oto-laryngologica* 2001;121:241-4.
144. Matsushima A, Yoshida K, Genno H, et al. Clinical assessment of standing and gait in ataxic patients using a triaxial accelerometer. *Cerebellum & ataxias* 2015;2:9.
145. Ditunno J, Scivoletto G. Clinical relevance of gait research applied to clinical trials in spinal cord injury. *Brain research bulletin* 2009;78:35-42.
146. Galli M, Coghe G, Sanna P, Cocco E, Marrosu MG, Pau M. Relationship between gait initiation and disability in individuals affected by multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2015;4:594-7.
147. Wesdock K, Nogi J. Psychogenic Gait: When It Is and When It Isn't- Correlating the Physical Exam with Dynamic Gait Data.

148. Pulido-Valdeolivas I, Gomez-Andres D, Cinza-Gonzalez A, et al. Patterns of ankle dorsiflexion through gait cycle in children with idiopathic toe walking. *JOURNAL OF NEUROLOGY*; 2014: SPRINGER HEIDELBERG TIERGARTENSTRASSE 17, D-69121 HEIDELBERG, GERMANY. p. S172-S.
149. Pradhan C, Wuehr M, Akrami F, et al. Automated classification of neurological disorders of gait using spatio-temporal gait parameters. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 2015;25:413-22.
150. Fazzi E, Maraucci I, Torrielli S, Motta F, Lanzi G. Factors predicting the efficacy of botulinum toxin-A treatment of the lower limb in children with cerebral palsy. *Journal of child neurology* 2005;20:661-6.
151. Lo AC, Ruiz JA, Koenig CM, Anderson BM, Olson KM, Triche EW. Effects of dalfampridine on multi-dimensional aspects of gait and dexterity in multiple sclerosis among timed walk responders and non-responders. *Journal of the neurological sciences* 2015;356:77-82.
152. Wolf SI, Braatz F, Metaxiotis D, et al. Gait analysis may help to distinguish hereditary spastic paraplegia from cerebral palsy. *Gait & posture*;33:556-61.
153. Piccinini L, Cimolin V, D'Angelo MG, Turconi AC, Crivellini M, Galli M. 3D gait analysis in patients with hereditary spastic paraparesis and spastic diplegia: a kinematic, kinetic and EMG comparison. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2011;15:138-45.
154. Narayanan UG. The role of gait analysis in the orthopaedic management of ambulatory cerebral palsy. *Current opinion in pediatrics* 2007;19:38-43.
155. Chau T. A review of analytical techniques for gait data. Part 1: Fuzzy, statistical and fractal methods. *Gait & posture* 2001;13:49-66.
156. Chau T. A review of analytical techniques for gait data. Part 2: neural network and wavelet methods. *Gait & posture* 2001;13:102-20.
157. Cimolin V, Galli M. Summary measures for clinical gait analysis: a literature review. *Gait & posture* 2014;39:1005-10.
158. DeLuca PA, Davis RB, 3rd, Ounpuu S, Rose S, Sirkin R. Alterations in surgical decision making in patients with cerebral palsy based on three-dimensional gait analysis. *Journal of pediatric orthopedics* 1997;17:608-14.
159. Kay RM, Dennis S, Rethlefsen S, Reynolds RA, Skaggs DL, Tolo VT. The effect of preoperative gait analysis on orthopaedic decision making. *Clinical orthopaedics and related research* 2000:217-22.
160. Wren TA, Woolf K, Kay RM. How closely do surgeons follow gait analysis recommendations and why? *Journal of pediatric orthopedics Part B* 2005;14:202-5.
161. Lofterod B, Terjesen T, Skaaret I, Huse AB, Jahnsen R. Preoperative gait analysis has a substantial effect on orthopedic decision making in children with cerebral palsy: comparison between clinical evaluation and gait analysis in 60 patients. *Acta orthopaedica* 2007;78:74-80.
162. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2006;88:161-70.
163. Wren TA, Otsuka NY, Bowen RE, et al. Outcomes of lower extremity orthopedic surgery in ambulatory children with cerebral palsy with and without

- gait analysis: results of a randomized controlled trial. *Gait & posture* 2013;38:236-41.
164. Schwartz MH, Rozumalski A, Novacheck TF. Femoral derotational osteotomy: surgical indications and outcomes in children with cerebral palsy. *Gait & posture* 2014;39:778-83.
 165. Schwartz MH, Rozumalski A, Truong W, Novacheck TF. Predicting the outcome of intramuscular psoas lengthening in children with cerebral palsy using preoperative gait data and the random forest algorithm. *Gait & posture* 2013;37:473-9.
 166. Persson P. Big Data Problems. In: course. Itc, ed. Lund University.2015.
 167. Berger B, Peng J, Singh M. Computational solutions for omics data. *Nature reviews Genetics* 2013;14:333-46.
 168. Gentleman RC, Carey VJ, Bates DM, et al. Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome biology* 2004;5:R80.
 169. Friston KJ. Statistical parametric mapping : the analysis of functional brain images. London: Academic; 2007.
 170. Müller M. Information retrieval for music and motion. New York: Springer; 2007.
 171. Vieten MM, Sehle A, Jensen RL. A novel approach to quantify time series differences of gait data using attractor attributes. *PloS one* 2013;8:e71824.
 172. Everitt B. Cluster analysis. 5th ed. ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011.
 173. Frades I, Matthiesen R. Overview on techniques in cluster analysis. *Methods Mol Biol* 2010;593:81-107.
 174. Giorgino T. Computing and visualizing dynamic time warping alignments in R: the dtw package. *Journal of statistical Software* 2009;31:1-24.
 175. Hintze JL, Nelson RD. Violin Plots: A Box Plot-Density Trace Synergism. *The American Statistician* 1998;52:181-4.
 176. Pulido-Valdeolivas I, Gomez-Andres D, Martin JA, Lopez J, Gómez-Barrena E, Rausell E. P6. 15 The basiogram: a plot representation of gait. *Clinical Neurophysiology* 2011;122:S87.
 177. Schutte LM, Narayanan U, Stout JL, Selber P, Gage JR, Schwartz MH. An index for quantifying deviations from normal gait. *Gait & posture* 2000;11:25-31.
 178. Lumley T. rmeta: Meta-analysis. R package version 2.16. Vienna: The Comprehensive R Archive Network; 2009.
 179. Adler D. vioplot: Violin plot, 2005. R package version 02 2011.
 180. Canty AJ. Resampling methods in R: the boot package. *R News* 2002;2:2-7.
 181. Wolf P, Bielefeld U. aplpack: Another Plot PACKage: stem. leaf, bagplot, faces, spin3R, and some slider functions. R package version 2012;1.
 182. Carpenter J, Bithell J. Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians. *Statistics in medicine* 2000;19:1141-64.
 183. Hess MR, Kromrey JD. Robust Confidence Intervals for Effect Sizes: A Comparative Study of Cohen's d and Cliff's Delta Under Non-normality and Heterogeneous Variances. Paper presented at the annual meeting of the American Educational Research Association. 2004.
 184. Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biological Reviews* 2007;82:591-605.
 185. Sedgwick P. How to read a forest plot in a meta-analysis. *Bmj* 2015;351:h4028.

186. Pulido-Valdeolivas I, Gomez-Andres D, Cinza-Gonzalez A, et al. Early childhood is a critical period for gait disturbance in hereditary spastic paraplegia. 2013 2013; Barcelona: 23rd Meeting of the European Neurological Society. p. S258-S9.
187. Gómez-Andrés D, Pulido-Valdeolivas I, Rodríguez-Andonaegui I, Martín-Gonzalo JA, López-López J, Rausell E. Gait network properties in hereditary spastic paraplegia children. XVI Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia; 2015; Granada.
188. Pulido-Valdeolivas I, Gómez-Andrés D, Rodríguez-Andonaegui I, Martín-Gonzalo JA, López-López J, Rausell E. Kinematic configurations along gait cycle in children with hereditary spastic paraplegia: a neural networks approach. XVI Congreso de la Sociedad Española de Neurociencia; 2015; Granada.
189. Pulido-Valdeolivas I, Gómez Andrés D, González-Suárez I, et al. Cambios de los parámetros espaciotemporales de marcha en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva tras el tratamiento con fampidrina. LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia2015.
190. Gómez-Andrés D, Pulido-Valdeolivas I, Martín-Gonzalo JA, et al. Patrones de flexoextensión de rodilla durante la marcha en pacientes ambulatorios con paraparesia espástica hereditaria. IX Congreso de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica Palma de Mallorca2014.
191. Gómez-Andrés D, Pulido-Valdeolivas I, Cinza-González A, et al. Análisis de redes en el estudio de la marcha de escolares con parálisis cerebral tipo diparesia espástica GMFCS II-III. IX Congreso de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica 2014; Palma de Mallorca.
192. Gomez Andres D, Pulido-Valdeolivas I, Gonzalez-Suarez I, et al. The configuration of gait temporal joint patterns is changed in patients with primary progressive multiple sclerosis: network and random forest analysis. 1st Congress of the European Academy of Neurology; 2015 2015; Berlin. p. 481-.
193. Pulido-Valdeolivas I, Gomez Andres D, Gonzalez-Suarez I, et al. Instrumented gait analysis reveals walking pattern adaptation in patients with primary progressive multiple sclerosis: a hierarchical clustering approach. 1st Congress of the European Academy of Neurology; 2015 2015; Berlin. p. 350-.
194. Gomez-Andres D, Pulido-Valdeolivas I, Cinza-Gonzalez A, et al. TRADESMA index: a proposal for a specific index for quantifying gait alteration in children with hereditary spastic paraplegia. 23rd Meeting of the European Neurological Society; 2013 2013; Barcelona. p. S35-S.
195. Gomez-Andres D, Pulido-Valdeolivas I, Cinza-Gonzalez A, et al. Hereditary spastic paraplegia in children: a network analysis of gait variables. Joint Congress of European Federation of Neurological Societies and European Neurological Society; 2013 2014; Barcelona. p. S484-S.
196. Gonzalez I, Pulido-Valdeolivas I, Gomez-Andres D, et al. Improvement of the Spatiotemporal Parameters in Walking in Primary Progressive Patients Treated with Fampridine (P2. 182). Neurology 2016;86:P2-182.
197. Pulido-Valdeolivas I, Gonzalez-Suarez I, Gómez Andrés D, et al. Network analysis for understanding the effect of fampridine in gait of primary progressive multiple sclerosis. ECTRIMS 2016; 2016; London.
198. Gómez Andrés D, Pulido-Valdeolivas I, Martín-Gonzalo JA, et al. Gait functioning as a system differs between childhood and adulthood: a network analysis. FENS Meeting; 2016; Kobenhavn.

199. Zanin M, Gómez Andrés D, Pulido-Valdeolivas I, et al. Flexion movements during the gait cycle are less predictable in children in cerebral palsy: a new dimension in motor control. 2nd Meeting of European Academy of Neurology; 2016; Kobenhavn.
200. Gómez Andrés D, Pulido-Valdeolivas I, Rodriguez-Andonaegui I, et al. Gross motor function of children with hereditary spastic paraplegia is related with knee flexion in swing: an instrumented gait analysis study. 2nd Meeting of European Academy of Neurology; 2016; Kobenhavn.
201. Pulido-Valdeolivas I, Gonzalez-Suarez I, Montero-Atalaya A, et al. Gait performance gets closer to normalcy after a 15-day course of fampridine in patients with primary progressive multiple sclerosis. 2nd Meeting of European Academy of Neurology; 2016; Kobenhavn.
202. Gonzalez-Suarez I, Montero-Atalaya A, Gómez Andrés D, et al. How does fampridine change gait kinematics to improve walking speed in primary progressive multiple sclerosis? 2nd Meeting of European Academy of Neurology; 2016; Kobenhavn.
203. Pulido-Valdeolivas I, Gómez Andrés D, Martin-Gonzalo JA, López López J, Pascual-Pascual I, Rausell E. Efecto de la polineuropatía sobre la alteración de la marcha en niños con paraparesia espástica hereditaria. . Academia Iberoamericana de Neuropediatría 2016; 2016; Madrid.
204. Mandery C, Terlemez O, Do M, Vahrenkamp N, Asfour T. Unifying Representations and Large-Scale Whole-Body Motion Databases for Studying Human Motion. IEEE Transactions on Robotics 2016;32:796-809.
205. Jeffery R, Iserman E, Haynes RB, Team CSR. Can computerized clinical decision support systems improve diabetes management? A systematic review and meta-analysis. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2013;30:739-45.
206. Jia PL, Zhang PF, Li HD, Zhang LH, Chen Y, Zhang MM. Literature review on clinical decision support system reducing medical error. Journal of evidence-based medicine 2014;7:219-26.
207. González-Suárez I, Pulido-Valdeolivas I, Gómez Andrés D, et al. Gait abnormalities in patients with primary progressive multiple sclerosis are not related with domains evaluated by Expanded Disability Status Scale. 1st Congress of the European Academy of Neurology; 2015; Berlin.
208. Pulido-Valdeolivas I. Patrones de marcha de la paraparesia espástica hereditaria en edad pediátrica. Madrid: Universidad de Madrid; 2016.
209. Pulido-Valdeolivas I, Gomez-Andres D, Martin-Gonzalo JA, et al. Gait parameters in a reference sample of healthy Spanish schoolchildren: multivariate descriptive statistics and asymmetries observed in left and right cycles. Neurologia 2013;28:145-52.
210. Motion Composer. (Accessed 2016-11-2, at <http://www.motionanalysis.com/html/animation/composer.html>.)
211. Polygon Data Reporting & Presentation Software. (Accessed 2016-11-02, at <https://http://www.vicon.com/products/software/polygon>.)
212. Daffertshofer A, Kaptein R. UPMOVE: Unraveling patterns of human movements. Gait & posture;36:S17.
213. Daffertshofer A, Kaptein R. upmove: Unraveling Patterns of human MOVEMENTS.

214. MATLAB code for gait analysis of a research subject's recorded marker coordinates and forceplate values of a trial walk. (Accessed 2016-11-02, at <https://github.com/asgardkm/gaitAnalyzer>.)
215. Delp SL, Anderson FC, Arnold AS, et al. OpenSim: open-source software to create and analyze dynamic simulations of movement. *IEEE transactions on biomedical engineering* 2007;54:1940-50.
216. Mantoan A, Pizzolato C, Sartori M, Sawacha Z, Cobelli C, Reggiani M. MOtoNMS: A MATLAB toolbox to process motion data for neuromusculoskeletal modeling and simulation. *Source code for biology and medicine* 2015;10:12.
217. Davoodi R, Loeb GE. MSMS software for VR simulations of neural prostheses and patient training and rehabilitation. *Studies in health technology and informatics* 2011;163:156-62.
218. MuscleFun: Development of a Dynamic Spasticity and Muscle Function report. (Accessed 2016-11-02,
219. C3D Extraction Toolbox. (Accessed 2016-11-02, at <https://simtk.org/projects/c3dtoolbox>.)
220. Tools for the Cleveland State Human Motion and Control Lab. (Accessed 2016-11-02, at <https://github.com/csu-hmc/GaitAnalysisToolKit>.)
221. A software package for analysis gait viability in trackway data. (Accessed 2016-11-02, at <https://github.com/sernst/Trackway-Gait-Analysis>.)
222. Damsgaard M, Rasmussen J, Christensen ST, Surma E, de Zee M. Analysis of musculoskeletal systems in the AnyBody Modeling System. *Simulation Modelling Practice and Theory* 2006;14:1100-11.
223. Ihaka R, Gentleman R. R: A Language for Data Analysis and Graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 1996;5:299-314.
224. The Comprehensive R Archive Network. (Accessed 2016-11-03, at <https://cran.r-project.org/>.)
225. R-bloggers: R news and tutorials contributed by (600) R bloggers. (Accessed 2016-11-03, at http://www.r-bloggers.com/.)
226. Bengtsson H, Riedy J. R. matlab: Read and write of MAT files together with R-to-MATLAB connectivity. R package version 2013;2.
227. Shiny by RStudio: A web application framework for R. (Accessed 2016-11-03, at <http://shiny.rstudio.com/>.)
228. Herring JA, Tachdjian MO, Texas Scottish Rite Hospital for Children. Tachdjian's pediatric orthopaedics. 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
229. Paul SM, Siegel KL, Malley J, Jaeger RJ. Evaluating interventions to improve gait in cerebral palsy: a meta-analysis of spatiotemporal measures. *Developmental medicine and child neurology* 2007;49:542-9.
230. Prosser LA, Lauer RT, VanSant AF, Barbe MF, Lee SC. Variability and symmetry of gait in early walkers with and without bilateral cerebral palsy. *Gait & posture* 2010;31:522-6.
231. Bregou Bourgeois A, Mariani B, Aminian K, Zambelli PY, Newman CJ. Spatio-temporal gait analysis in children with cerebral palsy using, foot-worn inertial sensors. *Gait & posture* 2014;39:436-42.
232. Kurz MJ, Arpin DJ, Corr B. Differences in the dynamic gait stability of children with cerebral palsy and typically developing children. *Gait & posture* 2012;36:600-4.

233. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009;80:347-50.
234. Kurz MJ, Wilson TW, Arpin DJ. An fNIRS exploratory investigation of the cortical activity during gait in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Brain & development* 2014;36:870-7.
235. Bakir MS, Gruschke F, Taylor WR, et al. Temporal but not spatial variability during gait is reduced after selective dorsal rhizotomy in children with cerebral palsy. *PloS one* 2013;8:e69500.
236. Swinnen E, Goten LV, De Koster B, Degelaen M. Thorax and pelvis kinematics during walking, a comparison between children with and without cerebral palsy: A systematic review. *NeuroRehabilitation* 2016;38:129-46.
237. Armero-Pedreira P, Pulido-Valdeolivas I, Gómez-Andrés D. Seguimiento en Atención Primaria del niño con parálisis cerebral. *Pediatría Integral*:548.
238. Johnston TE, Moore SE, Quinn LT, Smith BT. Energy cost of walking in children with cerebral palsy: relation to the Gross Motor Function Classification System. *Developmental medicine and child neurology* 2004;46:34-8.
239. Baker R, McGinley JL, Schwartz MH, et al. The gait profile score and movement analysis profile. *Gait & posture* 2009;30:265-9.
240. Molloy M, McDowell BC, Kerr C, Cosgrove AP. Further evidence of validity of the Gait Deviation Index. *Gait & posture* 2010;31:479-82.
241. Ishwaran H, Kogalur UB. Package "randomForestSRC." 2015. <http://cran.r-project.org/web/packages/randomForestSRC/randomForestSRC.pdf> Accessed March 2015;23.
242. Revelle W. An overview of the psych package. 2016.
243. Warnes GR, Bolker B, Bonebakker L, et al. gplots: Various R programming tools for plotting data. R package version 2009;2.
244. Hicks JL, Schwartz MH, Arnold AS, Delp SL. Crouched postures reduce the capacity of muscles to extend the hip and knee during the single-limb stance phase of gait. *Journal of biomechanics* 2008;41:960-7.
245. Steele KM, Seth A, Hicks JL, Schwartz MS, Delp SL. Muscle contributions to support and progression during single-limb stance in crouch gait. *Journal of biomechanics* 2010;43:2099-105.
246. Ounpuu S, Gorton G, Bagley A, et al. Variation in kinematic and spatiotemporal gait parameters by Gross Motor Function Classification System level in children and adolescents with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2015;57:955-62.
247. Bonnefoy-Mazure A, Sagawa Y, Jr., Lascombes P, De Coulon G, Armand S. Identification of gait patterns in individuals with cerebral palsy using multiple correspondence analysis. *Research in developmental disabilities* 2013;34:2684-93.
248. Lepage C, Noreau L, Bernard PM. Association between characteristics of locomotion and accomplishment of life habits in children with cerebral palsy. *Physical therapy* 1998;78:458-69.
249. Jaspers E, Verhaegen A, Geens F, Van Campenhout A, Desloovere K, Molenaers G. Lower limb functioning and its impact on quality of life in ambulatory children with cerebral palsy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2013;17:561-7.

250. Detrembleur C, Willems P, Plaghki L. Does walking speed influence the time pattern of muscle activation in normal children? *Developmental medicine and child neurology* 1997;39:803-7.
251. Holden JP, Chou G, Stanhope SJ. Changes in knee joint function over a wide range of walking speeds. *Clinical biomechanics* 1997;12:375-82.
252. Stansfield BW, Hillman SJ, Hazlewood ME, et al. Normalized speed, not age, characterizes ground reaction force patterns in 5-to 12-year-old children walking at self-selected speeds. *Journal of pediatric orthopedics* 2001;21:395-402.
253. Stansfield BW, Hillman SJ, Hazlewood ME, et al. Sagittal joint kinematics, moments, and powers are predominantly characterized by speed of progression, not age, in normal children. *Journal of pediatric orthopedics* 2001;21:403-11.
254. Nymark JR, Balmer SJ, Melis EH, Lemaire ED, Millar S. Electromyographic and kinematic nondisabled gait differences at extremely slow overground and treadmill walking speeds. *Journal of rehabilitation research and development* 2005;42:523-34.
255. van der Linden ML, Kerr AM, Hazlewood ME, Hillman SJ, Robb JE. Kinematic and kinetic gait characteristics of normal children walking at a range of clinically relevant speeds. *Journal of pediatric orthopedics* 2002;22:800-6.
256. Liu MQ, Anderson FC, Schwartz MH, Delp SL. Muscle contributions to support and progression over a range of walking speeds. *J Biomech* 2008;41:3243-52.
257. Arnold AS, Schwartz MH, Thelen DG, Delp SL. Contributions of muscles to terminal-swing knee motions vary with walking speed. *J Biomech* 2007;40:3660-71.
258. van der Krogt MM, Doorenbosch CA, Becher JG, Harlaar J. Walking speed modifies spasticity effects in gastrocnemius and soleus in cerebral palsy gait. *Clinical biomechanics* 2009;24:422-8.
259. Van Campenhout A, Bar-On L, Aertbelien E, Huenaerts C, Molenaers G, Desloovere K. Can we unmask features of spasticity during gait in children with cerebral palsy by increasing their walking velocity? *Gait & posture* 2014;39:953-7.
260. van der Krogt MM, Doorenbosch CA, Harlaar J. The effect of walking speed on hamstrings length and lengthening velocity in children with spastic cerebral palsy. *Gait & posture* 2009;29:640-4.
261. Segal M, Xiao Y. *Multivariate random forests*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery 2011;1:80-7.
262. Ishwaran H. Variable importance in binary regression trees and forests. *Electronic Journal of Statistics* 2007;1:519-37.
263. Dobson F, Morris ME, Baker R, Graham HK. Gait classification in children with cerebral palsy: a systematic review. *Gait & posture* 2007;25:140-52.
264. Kaufman L, Rousseeuw PJ. *Finding groups in data: an introduction to cluster analysis*: John Wiley & Sons; 2009.
265. Ishwaran H, Kogalur UB, Gorodeski EZ, Minn AJ, Lauer MS. High-dimensional variable selection for survival data. *Journal of the American Statistical Association* 2010;105:205-17.
266. Ishwaran H, Kogalur UB, Blackstone EH, Lauer MS. Random survival forests. *The annals of applied statistics* 2008:841-60.
267. Chen X, Ishwaran H. Random forests for genomic data analysis. *Genomics* 2012;99:323-9.

268. Kohonen T. Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biological cybernetics* 1982;43:59-69.
269. *Advances in self-organizing maps and learning vector quantization*. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
270. Melssen W, Wehrens R, Buydens L. Supervised Kohonen networks for classification problems. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 2006;83:99-113.
271. Wehrens R, Buydens LMC. Self-and super-organizing maps in R: the Kohonen package. *J Stat Softw* 2007;21:1-19.
272. Jones Z, Linder F. *Exploratory data analysis using random forests*. 2015.