

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA



---

**Detección de heterogeneidades en la depolarización y repolarización cardiacas a partir del electrocardiograma como mejora en la predicción del riesgo frente a arritmias**

---

**TESIS DOCTORAL**

**PROGRAMA:** Ingeniería Biomédica

**AUTOR:** Esther Pueyo Paules

Grupo de Tecnologías de las Comunicaciones, GTC  
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón, I3A

**DIRECTOR:** Pablo Laguna Lasaosa

ZARAGOZA, 2006



*A mis abuelos.*



# Agradecimientos

Esta tesis doctoral se ha desarrollado en el Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón y está encuadrada en el marco de varios proyectos de investigación financiados por la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) y por la Diputación General de Aragón (DGA):

- “Aplicaciones de técnicas de procesamiento de señal para obtención de información clínica en el ECG y acceso remoto a centros de diagnóstico” (CONSI+D DGA Ref. P40/98). Años 2000–2001.
- “Diseño y desarrollo de un prototipo para la adquisición, monitorización y análisis de señales ECG en entorno hospitalario basado en nuevas técnicas de procesamiento de señal” (CICYT-FEDER Ref. 2FD97-1197-C02-01). Años 2000–2002.
- “Mejoras de las prestaciones diagnósticas de la prueba de esfuerzo en la detección de las enfermedades coronarias, mediante técnicas de procesamiento de señal” (CONSI+D DGA Ref. P075/2001). Años 2002–2004.
- “Las tecnologías de la información y las comunicaciones en el análisis espacio temporal del ECG multicanal. Mejora de la robustez de los índices clínicos de riesgo cardiaco y servicios de acceso a la información” (MCYT Ref. TIC2001-2167-C02-02). Años 2002–2004.
- “Tratamiento de señal en el análisis del ECG y polisomnografía: Procesado orientado por el modelado fisiológico” (CICYT Ref. TEC2004-05263-C02-02/TCM). Años 2005–2007.
- “Grupo de tecnologías de las comunicaciones GTC, Grupo consolidado de investigación, reconocido por la Diputación General de Aragón” (T30). Años 2005–2007.

Para la realización de la tesis se ha contado también con el soporte económico de una beca FPU otorgada por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (MECD).

Quiero agradecer muy especialmente a todas las personas que de un modo u otro han contribuido a que esta tesis haya sido posible:

En primer lugar, quisiera hacer mención especial a Pablo Laguna. Su enorme calidad científica y su inagotable capacidad de trabajo han servido de impulso permanente en el desarrollo de esta investigación. La oportunidad recibida, el apoyo incondicional y la confianza depositada son muestras de su talla humana. Su dinamismo y sus constantes inquietudes son un privilegio para quien forma parte de su grupo de trabajo.

En general, agradezco a todos los compañeros del grupo de GTC el buen ambiente que se disfruta y que hace más agradable el trabajo diario. En particular, a Raquel y a Ana, de quienes he recibido siempre su apoyo y comprensión.

Debo, asimismo, agradecer al profesor Malik, del Saint George’s Hospital Medical School, la oportunidad que me brindó de trabajar en su equipo, lo que me permitió conocer más de cerca el entorno clínico. A Leif Sörnmo, de la Universidad de Lund, por su hospitalidad, su

excelente trato y los buenos ratos de discusiones compartidos. También a Ana Paula Rocha, de la Universidad de Porto, y a todo el grupo de la Universidad de Buenos Aires: Marcelo Risk, Pedro Arini, Mariano Llamedo y Julián Bruno, por haberme hecho sentir una más de ellos durante las estancias que realicé en sus laboratorios.

En el plano personal, no puedo empezar sino por mis abuelos, quienes con su dulzura y cariño quisieron transmitirme su ejemplo de humildad y trabajo. Ellos han sido, son y serán siempre un referente para mí. A mis padres, por el esfuerzo que siempre han dedicado a nuestra educación, por el permanente apoyo, por animarme siempre a continuar... por haber hecho posible que hoy, al echar la vista atrás, pueda reconocer todo esto que aprendí. A Alberto, por su paciencia infinita que tantas veces he puesto a prueba y por su amor incondicional, que hoy siento más cerca que nunca. A Bego y Carlos, por estar siempre allí, en los momentos buenos y en los no tan buenos, ayudándome a superar los pequeños baches y a disfrutar los logros con ilusión y alegría. Y en general, a toda mi familia y amigos, de aquí y de allá, quienes, a pesar de haberlos descuidado un poco en estos últimos meses, me han demostrado que siempre puedo contar con ellos.

# Resumen

En la presente tesis doctoral se estudian técnicas de análisis para investigar los periodos de repolarización y depolarización del ciclo cardiaco a partir de la señal electrocardiográfica (ECG).

En relación a la *repolarización cardiaca*, diversos estudios clínicos han puesto de manifiesto la estrecha relación que existe entre las anomalías en este periodo y la génesis de arritmias malignas que pueden desembocar en muerte súbita cardiaca. En esta tesis se realiza en primer lugar una revisión de distintas aproximaciones publicadas en la literatura para estudiar la repolarización cardiaca y posteriormente se plantea una nueva forma de caracterizarla a través del estudio de la relación entre dos intervalos de la señal ECG: el intervalo  $QT$  y el intervalo  $RR$ .

Se propone un modelo para describir la relación  $QT/RR$  en el que la serie temporal de intervalos  $RR$  se considera como señal de entrada a un sistema, la serie de intervalos  $QT$  se considera la salida del mismo y dicho sistema se asume compuesto de dos bloques. El primer bloque es un filtro FIR invariante en el tiempo, que describe la memoria del intervalo  $QT$  y permite cuantificar su histéresis, mientras que el segundo bloque es una función no lineal bi-paramétrica tiempo-invariante, que responde a uno de entre diez posibles modelos de regresión representativos de un amplio espectro de los patrones  $QT/RR$  fisiológicamente plausibles, y se utiliza para describir la evolución del intervalo  $QT$  respecto de la medida ponderada  $\overline{RR}$  obtenida a la salida del primer subsistema. Considerando como objetivo la identificación de cada uno de estos dos bloques partiendo sólo del conocimiento de las señales de entrada ( $RR$ ) y de salida ( $QT$ ), se analizan las características del problema inverso planteado y se muestra la necesidad de incorporar restricciones, tanto para garantizar la unicidad de solución como para poder extraer interpretaciones clínicas adecuadas de las estimaciones. Se estudia también la condición de ‘ill-posed’ del problema y se propone su regularización para estabilizar la solución. La estimación de los parámetros del sistema se lleva a cabo desde la perspectiva determinista y desde la perspectiva Bayesiana. Se revisan diferentes estimadores dentro de cada una de estas categorías y se examinan sus características para el tipo de problemas planteados en esta tesis. Las prestaciones de los distintos estimadores utilizados se evalúan a partir de datos simulados en condiciones realistas y considerando diferentes características de linealidad y/o aleatoriedad del sistema definido. Se estudian condiciones bajo las cuales algunos estimadores deterministas y Bayesianos proporcionan resultados coincidentes. Se dan las indicaciones acerca de cómo debe elegirse el estimador cuando se analicen registros reales y desee resolverse el problema de identificación.

La metodología propuesta se aplica con el objetivo de caracterizar la relación  $QT/RR$  en pacientes post-infarto de miocardio, algunos tratados con el antiarrítmico amiodarona y otros con placebo, a los que se les realiza un seguimiento clínico durante dos años. Para cada paciente se determina su perfil de histéresis, con el que se cuantifica la influencia que sobre el intervalo  $QT$  ejercen cada uno de los intervalos  $RR$  previos. A partir de estos perfiles se comprueba que el tiempo medio de adaptación del intervalo  $QT$  es de aproximadamente dos minutos y medio, si bien hay gran variabilidad entre pacientes. Se proponen además un conjunto de marcadores de riesgo, para los que se demuestra su alta capacidad en la estratificación del riesgo entre pacientes tratados con amiodarona. Los resultados obtenidos sugieren que la relación  $QT/RR$

puede utilizarse para evaluar prospectivamente la eficacia del tratamiento con amiodarona.

El modelo propuesto se extiende posteriormente al caso tiempo-variante, en el que se considera que tanto la memoria del intervalo  $QT$ , representada a través del filtro FIR, como la función que relaciona  $QT$  y  $\overline{RR}$  pueden tener dependencia temporal. Esta función  $QT/\overline{RR}$  se asume representada en un entorno de cada punto por un polinomio de Taylor de un cierto grado  $P$ . Con este modelo pretenden detectarse heterogeneidades en la repolarización ocurridas en instantes puntuales del registro. Para el problema inverso que queda planteado se analiza la incorporación de restricciones, así como la necesidad de regularizar el problema. Se revisan los fundamentos de la teoría de la estimación basada en representaciones estado-espacio, tanto lineales como no lineales, y se deducen las implementaciones de algunos filtros de tipo Kalman para el tipo de problemas con los que se trata en esta tesis. Para la resolución del problema de identificación, se proponen tres metodologías distintas: la primera se basa en la linealización del problema utilizando series de Volterra para después formular un modelo estado-espacio lineal que se resuelve con el filtro de Kalman; las otras dos metodologías tratan directamente con un modelo estado-espacio no lineal y lo resuelven utilizando el filtro de Kalman extendido y el filtro de Kalman ‘unscented’, respectivamente. En las tres metodologías se incorpora una técnica para la estimación de las matrices de covarianza de la correspondiente representación estado-espacio. Se evalúan las prestaciones de cada una de ellas mediante pruebas de simulación realizadas considerando distintas condiciones acerca del sistema. Se dan las indicaciones para la elección de la metodología más apropiada en función de las características del problema.

El análisis tiempo-variante de la relación  $QT/RR$  se aplica al estudio de registros obtenidos de sujetos mientras éstos siguen un protocolo de cambios posturales. Tras cada cambio postural se produce un cambio brusco del ritmo cardiaco al que el intervalo  $QT$  debe adaptarse. Se comprueba que el tiempo medio de respuesta es de algo más de medio minuto cuando se trata de una aceleración del ritmo, mientras que alcanza casi un minuto para las deceleraciones. Estos resultados sientan las bases para el análisis  $QT/RR$  dinámico en otros estudios clínicos.

Por otra parte, se analiza la *depolarización cardiaca* como herramienta para la monitorización de la isquemia. Se propone la cuantificación de las pendientes y las amplitudes del complejo QRS. En estudios previos publicados en la literatura se sugiere la evaluación de las componentes de alta frecuencia del QRS como método para detectar cambios isquémicos que no se manifiestan a través de una desviación del segmento ST. Mientras que dicha técnica requiere del promediado de señal, la medición de las pendientes que se propone en esta tesis supone una alternativa más robusta, ya que puede calcularse directamente a partir del ECG. De manera más importante, los índices propuestos muestran una sensibilidad a la isquemia mayor que la de la alta frecuencia y la de otros índices tradicionalmente empleados para el diagnóstico. Los resultados se basan en datos tanto simulados como reales, obtenidos de pacientes sometidos a una operación de angioplastia coronaria, por lo que aportan información clínica útil.

# Abstract

In the present PhD thesis processing techniques applied to the electrocardiographic signal (ECG) are studied with the purpose of investigating the repolarization and depolarization periods of the cardiac cycle.

As far as *cardiac repolarization* is concerned, a variety of clinical studies have acknowledged a close link between abnormalities in that period and the genesis of malignant arrhythmias that can lead to sudden cardiac death. In this thesis, different approaches for the analysis of repolarization reported in the literature are first reviewed and, subsequently, a new approach for its characterization is proposed through the analysis of the relationship between two ECG intervals:  $QT$  and  $RR$ .

A model is formulated to describe the  $QT/RR$  relationship in which the time series of  $RR$  intervals is considered to be the input signal to a system, the  $QT$  series is considered to be its output and the system is assumed to be composed of two blocks. The first block is a time-invariant FIR filter that describes the memory of the  $QT$  interval and allows to quantify its hysteresis. The second block is a nonlinear time-invariant biparametric function which is selected from a set of ten different regression models representative of a wide spectrum of physiologically plausible  $QT/RR$  patterns and it is used to describe the  $QT$  interval evolution with respect to the weighted  $RR$  measurement ( $\overline{RR}$ ) obtained at the output of the first subsystem. With the aim of identifying each of the two blocks only from the knowledge of the input ( $RR$ ) and output ( $QT$ ) signals, the characteristics of the formulated inverse problem are analyzed and the need of incorporating constraints, both for guaranteeing uniqueness of the solution and for being able to extract adequate clinical interpretations, is shown. Also, the ‘ill-posed’ condition of the problem is studied and regularization is proposed as a form of stabilizing its solution. The estimation of the system parameters is performed both from the deterministic and the Bayesian perspectives. Different estimators in each of these categories are reviewed and their characteristics for solving the type of problems formulated in this thesis are examined. The performance of the estimators is evaluated using data simulated under realistic conditions and considering a variety of possible characteristics related to linearity and/or randomness of the defined system. Circumstances under which deterministic and Bayesian estimators lead to coincident results are studied. Indications are given for choosing the estimator to be used in the resolution of the identification problem when considering real ECG recordings.

The proposed methodology is applied to characterize the  $QT/RR$  relationship in post-MI patients randomized to amiodarone (an antiarrhythmic drug) or to placebo which were followed-up during a mean time of two years. The hysteresis profile that quantifies the influence of previous  $RR$  intervals on each  $QT$  measurement is individually derived for each patient. Using those profiles the  $QT$  adaptation time is calculated, being in mean around two and a half minutes, even though there is a high inter-subject variability over patients. A set of risk markers is proposed and their high capacity for risk stratification among patients on amiodarone is shown. The results obtained with this analysis suggest that  $QT/RR$  relationship can be used to prospectively evaluate the efficacy of therapy with amiodarone.

The initially proposed model is later on extended to deal with time-varying environments.

The dynamic model lets both the  $QT$  interval hysteresis, represented through the FIR filter, and the function relating  $QT$  and  $\overline{RR}$  have temporal dependence. The  $QT/\overline{RR}$  function is now assumed to be represented by a  $P$ -th order Taylor polynomial in a neighbourhood of each  $\overline{RR}$  measurement. This extended model is proposed with the aim of being able to detect repolarization heterogeneities that occur at isolated time intervals. For the formulated nonstationary inverse problem, the incorporation of constraints and the need of regularization are both analyzed. The fundamentals of estimation theory based on state-space representations, both linear and nonlinear, are reviewed and implementations of some Kalman-based filters are deduced for the type of problems dealt with in this thesis. Three different methodologies are proposed for solving the nonstationary identification problem: the first one is based on linearization through Volterra series expansion and subsequent formulation of the problem by means of a linear state-space representation that is solved using the Kalman filter; the other two methodologies deal with a nonlinear state-space problem and make use of the extended Kalman filter or the unscented Kalman filter, respectively, to solve it. The three methodologies include an iterative technique for the estimation of the noise covariance matrices of the state-space representations. The performance of the proposed methodologies is assessed using simulation tests designed under different conditions on the system to be identified. Indications are given to select the methodology that, founded on the characteristics of the formulated problem, is considered to be the most appropriate.

The time-varying analysis of the  $QT/RR$  relationship is applied to the study of ECG recordings obtained from healthy subjects during a protocol of body postural changes. Each postural change is usually followed by an abrupt change in heart rate to which the  $QT$  interval needs to adapt. It is shown that the mean adaptation time of the  $QT$  interval is slightly over half a minute when there is an acceleration in rate, while it is close to one minute for a deceleration. These results set up the basis for the dynamic  $QT/RR$  analysis in other clinical studies.

On the other hand, this PhD thesis is also focused on the analysis of *cardiac depolarization* as a tool for ischemia monitoring. Quantification of the amplitudes and slopes of the QRS complex is proposed for that purpose. Previous clinical studies have suggested the use of the QRS high-frequency components as a method for detecting ischemic changes not manifested by a deviation of the ST segment. While that technique requires signal averaging, QRS slopes can be measured from the standard ECG directly, thus constituting more robust indices. More importantly, it is shown in this thesis that the sensitivity to ischemia of the proposed indices is substantially higher than that of the high-frequency analysis as well as that of other ECG indices traditionally used for clinical diagnosis. The results of our study are based on both simulated data and real data obtained from patients undergoing an angioplasty procedure, thus providing useful clinical information.

# Índice general

Índice de figuras	1
Índice de tablas	7
<b>1 Introducción</b>	<b>9</b>
1.1 Enfermedades cardiovasculares . . . . .	9
1.1.1 Arritmias y muerte súbita cardiaca . . . . .	9
1.1.2 Enfermedad coronaria . . . . .	10
1.1.3 Diagnóstico y tratamiento . . . . .	10
1.2 La señal electrocardiográfica . . . . .	11
1.2.1 Actividad eléctrica del corazón . . . . .	12
1.2.2 Caracterización de la señal electrocardiográfica . . . . .	13
1.2.2.1 Caracterización temporal . . . . .	13
1.2.2.2 Caracterización frecuencial . . . . .	15
1.2.3 Adquisición de la señal ECG . . . . .	16
1.2.3.1 Electrodo y derivaciones . . . . .	16
1.2.3.2 Ruidos e interferencias en el ECG . . . . .	19
1.2.3.3 Tipos de registros . . . . .	19
1.3 Objetivos y organización de la memoria . . . . .	20
<b>2 Revisión del análisis de la repolarización cardiaca</b>	<b>25</b>
2.1 Interés del estudio de la repolarización . . . . .	25
2.2 Descripción del intervalo $QT$ . . . . .	25
2.3 Descripción de la onda T . . . . .	26
2.4 Aproximaciones propuestas para investigar la repolarización cardiaca . . . . .	26
2.4.1 Bloqueos del Sistema Nervioso Autónomo . . . . .	26
2.4.2 Variabilidad del $QT$ . . . . .	27
2.4.3 Corrección del $QT$ . . . . .	28
2.4.4 Histéresis de la relación $QT/RR$ . . . . .	29
2.4.5 Dispersión del intervalo $QT$ . . . . .	30
2.4.6 Morfología de la onda T . . . . .	31

<b>3</b>	<b>Análisis tiempo-invariante de la relación <math>QT/RR</math></b>	<b>33</b>
3.1	Introducción . . . . .	33
3.2	Formulación matemática del problema . . . . .	34
3.3	Problema inverso estacionario . . . . .	36
3.3.1	Definición . . . . .	36
3.3.2	Condición de ‘ill-posed’ . . . . .	37
3.3.3	Aproximaciones para la resolución del problema inverso estacionario . . .	38
3.4	Teoría de la estimación. Métodos deterministas . . . . .	40
3.4.1	Estimador Insesgado de Mínima Varianza (MVU) . . . . .	40
3.4.2	Cota de Cramer-Rao (CRLB) . . . . .	41
3.4.2.1	Cota de Cramer-Rao para modelos lineales de observación . . .	43
3.4.3	Teoría de estadísticos suficientes . . . . .	43
3.4.4	Estimador BLUE . . . . .	44
3.4.5	Estimador de Máxima Verosimilitud (ML) . . . . .	45
3.4.6	Estimadores de Mínimos Cuadrados (LS y WLS) . . . . .	46
3.4.7	Regularización y restricciones . . . . .	49
3.5	Teoría de la estimación. Métodos probabilísticos . . . . .	51
3.5.1	Inferencia Bayesiana . . . . .	51
3.5.2	Estimadores Bayesianos . . . . .	52
3.5.2.1	MMSE (de Mínimo Error Cuadrático Medio) . . . . .	54
3.5.2.2	Estimador MAP (Máximo a Posteriori) . . . . .	55
3.5.2.3	Estimador LMMSE . . . . .	56
3.5.3	Restricciones . . . . .	57
3.6	Modelado lineal de la relación $QT/RR$ . . . . .	57
3.6.1	Planteamiento . . . . .	58
3.6.2	Simulaciones . . . . .	59
3.6.3	Estimación del modelo con métodos deterministas . . . . .	61
3.6.4	Estimación del modelo con métodos probabilísticos . . . . .	67
3.7	Modelado no lineal de la relación $QT/RR$ . . . . .	71
3.7.1	Planteamiento . . . . .	71
3.7.2	Simulaciones . . . . .	72
3.7.3	Estimación del modelo con métodos deterministas . . . . .	73
3.7.4	Estimación del modelo con métodos probabilísticos . . . . .	81

<b>4</b>	<b>Modelado <math>QT/RR</math> tiempo-invariante y riesgo de muerte arrítmica</b>	<b>89</b>
4.1	Objetivos . . . . .	89
4.2	Datos . . . . .	90
4.2.1	Población de estudio . . . . .	90
4.2.2	Medidas electrocardiográficas . . . . .	90
4.3	Análisis de la adaptación $QT/RR$ . . . . .	90
4.3.1	Promediado de $RR$ con perfil fijo . . . . .	92
4.3.2	Promediado de $RR$ con perfil individualizado . . . . .	93
4.3.3	Determinación de la memoria del intervalo $QT$ . . . . .	98
4.3.4	Corrección del intervalo $QT$ . . . . .	98
4.3.5	Histéresis $QT/RR$ en episodios de ritmo cardiaco inestable . . . . .	100
4.3.6	Patrones circadianos de la histéresis $QT/RR$ . . . . .	102
4.4	Análisis clínico . . . . .	102
4.4.1	Marcadores de riesgo . . . . .	102
4.4.2	Métodos estadísticos . . . . .	103
4.5	Resultados . . . . .	103
4.5.1	Adaptación del $QT$ a cambios en el $RR$ . . . . .	103
4.5.2	Comparación clínica . . . . .	106
4.5.2.1	Análisis univariado . . . . .	106
4.5.2.2	Análisis de supervivencia . . . . .	107
4.5.2.3	Análisis multivariado . . . . .	108
4.6	Discusión . . . . .	109
4.6.1	Interpretación de resultados y relación con estudios previos . . . . .	109
4.6.2	Limitaciones del estudio y extensiones futuras . . . . .	113
<b>5</b>	<b>Análisis tiempo-variante de la relación <math>QT/RR</math></b>	<b>115</b>
5.1	Introducción . . . . .	115
5.2	Formulación en términos matemáticos . . . . .	115
5.3	Problema inverso no-estacionario . . . . .	118
5.3.1	Definición . . . . .	118
5.3.2	Condición de ‘ill-posed’ . . . . .	118
5.3.3	Aproximaciones para la resolución del problema inverso no-estacionario . . . . .	118
5.4	Teoría de la estimación. Métodos estado-espacio lineales . . . . .	120
5.4.1	Modelo estado-espacio lineal . . . . .	120
5.4.2	Filtro de Kalman . . . . .	121
5.5	Teoría de la estimación. Métodos estado-espacio no lineales . . . . .	123
5.5.1	Modelo estado-espacio no lineal . . . . .	123
5.5.2	Filtro de Kalman extendido . . . . .	124
5.5.3	Filtro de Kalman ‘unscented’ . . . . .	126

5.6	Método VL-KF (Linealización por Volterra - Filtro de Kalman) . . . . .	128
5.6.1	Desarrollo en serie de Volterra . . . . .	129
5.6.2	Formulación estado-espacio lineal . . . . .	130
5.6.3	Regularización . . . . .	131
5.6.4	Aplicación del filtro de Kalman . . . . .	134
5.6.5	Estimación de las matrices de covarianza de los ruidos . . . . .	135
5.6.6	Restricciones . . . . .	136
5.7	Métodos N-EKF y N-UKF . . . . .	137
5.7.1	Formulación estado-espacio no lineal . . . . .	138
5.7.2	Regularización . . . . .	138
5.7.3	Aplicación de los filtros de Kalman extendido y ‘unscented’ . . . . .	139
5.7.4	Estimación de las matrices de covarianza de los ruidos . . . . .	139
5.7.5	Restricciones . . . . .	139
5.8	Modelado tiempo-variante de la relación $QT/RR$ . . . . .	140
5.8.1	Planteamiento . . . . .	140
5.8.2	Simulaciones . . . . .	141
5.8.3	Estimación del modelo con los métodos VL-KF, N-EKF y N-UKF . . . . .	143
<b>6</b>	<b>Modelado <math>QT/RR</math> tiempo-variante. Respuesta a cambios súbitos del ritmo cardiaco</b> . . . . .	<b>149</b>
6.1	Objetivos . . . . .	149
6.2	Datos . . . . .	150
6.2.1	Población de estudio . . . . .	150
6.2.2	Medidas electrocardiográficas . . . . .	150
6.3	Análisis de la adaptación $QT/RR$ y $T_a/RR$ . . . . .	150
6.3.1	Selección de los órdenes del modelo . . . . .	150
6.3.2	Promediado del $RR$ con perfil individualizado dinámico . . . . .	151
6.3.3	Determinación de la memoria efectiva . . . . .	152
6.3.4	Relación $QT/RR$ y $T_a/RR$ en aceleraciones y deceleraciones del ritmo cardiaco . . . . .	153
6.4	Resultados . . . . .	153
6.4.1	Adaptación del $QT$ a cambios en el $RR$ . . . . .	153
6.4.2	Adaptación del $T_a$ a cambios en el $RR$ . . . . .	157
6.5	Discusión . . . . .	157
6.5.1	Interpretación de resultados y relación con estudios previos . . . . .	157
6.5.2	Limitaciones del estudio y extensiones futuras . . . . .	161

<b>7</b>	<b>Análisis de amplitudes, pendientes y alta frecuencia del QRS</b>	<b>163</b>
7.1	Introducción . . . . .	163
7.2	Preprocesado . . . . .	164
7.3	Índices analizados . . . . .	165
7.3.1	Amplitudes del QRS ( $Q_a$ , $R_a$ y $S_a$ ) . . . . .	165
7.3.2	Pendientes del QRS ( $\mathcal{I}_{US}$ e $\mathcal{I}_{DS}$ ) . . . . .	165
7.3.3	Índices de alta frecuencia ( $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$ ) . . . . .	165
7.3.4	Otros índices locales del ECG . . . . .	166
7.4	Cuantificación de cambios isquémicos . . . . .	166
7.5	Datos reales . . . . .	167
7.6	Datos simulados . . . . .	167
7.7	Resultados . . . . .	171
7.7.1	Resultados sobre registros reales . . . . .	171
7.7.1.1	Alteraciones en las amplitudes del QRS . . . . .	171
7.7.1.2	Alteraciones en las pendientes del QRS . . . . .	171
7.7.1.3	Comparación de $\mathcal{I}_{US}$ , $\mathcal{I}_{DS}$ e índices de alta frecuencia . . . . .	174
7.7.1.4	Comparación con otros índices locales del ECG . . . . .	175
7.7.2	Resultados de simulación . . . . .	176
7.8	Discusión . . . . .	176
7.8.1	Interpretación de resultados y relación con estudios previos . . . . .	176
7.8.2	Limitaciones del estudio y extensiones futuras . . . . .	179
<b>8</b>	<b>Conclusiones y extensiones futuras</b>	<b>181</b>
8.1	Conclusiones . . . . .	181
8.1.1	Contribución al estudio de la repolarización . . . . .	181
8.1.2	Contribución al estudio de la depolarización . . . . .	184
8.2	Extensiones futuras . . . . .	185
	<b>Publicaciones</b>	<b>188</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>193</b>



# Índice de figuras

1.1	Sección del corazón donde se muestra su sistema de conducción eléctrica. . . . .	13
1.2	Potenciales de acción de distintas regiones del corazón y ciclo cardiaco del ECG medido sobre la superficie corporal. (Reproducido de [4]). . . . .	14
1.3	Latido del ECG con sus ondas e intervalos característicos. . . . .	15
1.4	Espectro de la onda P, complejo QRS y onda T. (Reproducido de [4]). . . . .	16
1.5	Posiciones de los electrodos para el registro de las derivaciones frontales (izquierda) y de las derivaciones precordiales (derecha). . . . .	17
1.6	Derivaciones ortogonales X, Y, Z, junto a la red de resistencias necesarias para su cálculo. (Reproducido de [9]). . . . .	18
3.1	Diagrama de bloques del sistema utilizado para modelar la relación $QT/RR$ , compuesto de un filtro FIR invariante en el tiempo, con respuesta impulsional $\mathbf{h}$ , seguido de una función no lineal tiempo-invariante parametrizada a través del vector $\mathbf{a}$ . La salida del sistema está contaminada con ruido blanco aditivo $v(n)$ . . . . .	34
3.2	Modelos de regresión considerados para representar distintos patrones de la relación entre $y_{QT}(n)$ y $z_{RR}(n)$ . . . . .	35
3.3	Diferentes funciones de coste $C_B(\epsilon_\theta)$ utilizadas en la definición del riesgo Bayesiano . . . . .	54
3.4	En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores $\epsilon_{a_0}$ , $\epsilon_{a_1}$ y $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MVU y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media $\pm$ desviación estándar de los errores de estimación $\epsilon_{h_i}$ , $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . .	65
3.5	En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores $\epsilon_{a_0}$ , $\epsilon_{a_1}$ y $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MVU regularizado y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media $\pm$ desviación estándar de los errores de estimación $\epsilon_{h_i}$ , $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . .	66
3.6	En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores $\epsilon_{a_0}$ , $\epsilon_{a_1}$ y $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador LS regularizado y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media $\pm$ desviación estándar de los errores de estimación $\epsilon_{h_i}$ , $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . .	67
3.7	En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores $\epsilon_{a_0}$ , $\epsilon_{a_1}$ y $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MMSE con fdp a priori gaussiana y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media $\pm$ desviación estándar de los errores de estimación $\epsilon_{h_i}$ , $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . .	69

- 3.8 En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MMSE con fdp a priori uniforme y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . . 70
- 3.9 En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador ML y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . . 78
- 3.10 En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador ML regularizado y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . . 80
- 3.11 En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador LS regularizado y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . . 81
- 3.12 En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador LMMSE con fdp a priori gaussiana y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . . 84
- 3.13 En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MAP con fdp a priori gaussiana y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . . 85
- 3.14 En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MAP con fdp a priori uniforme y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ . . . . . 86
- 4.1 Distribuciones de pesos según los perfiles  $\mathcal{P}^L$  y  $\mathcal{P}_\alpha^E$ , con  $\alpha$  tomado entre 0.8 y 1 cada 0.02. Para la representación, se ha elegido  $N = 50$ . El perfil  $\mathcal{P}^L$  se resalta en color negro. . . . . 92
- 4.2 Residuo medio del ajuste lineal de  $y_{QT}(n)$  y  $z_{RR}(n)$  para distintos perfiles de promediado ( $\mathcal{P} = \mathcal{P}^L$  ó  $\mathcal{P}_\alpha^E$ ) en función del orden  $N$  del filtro lineal. Los resultados del perfil  $\mathcal{P}^L$  se resaltan en color negro. . . . . 93
- 4.3 Determinación de la duración de ventana efectiva para el promediado del  $RR$ , considerando un umbral  $\eta$  definido para cubrir un 90% de la suma de pesos. En color azul se muestra la distribución de pesos  $h_i$ , mientras que en rosa se presenta su suma acumulada  $\mathfrak{h}_i$ . . . . . 99

4.4 En (a) se muestra una porción de la serie de  $RR$  de uno de los registros analizados. En (b) se presenta una versión filtrada paso-bajo de la serie representada en (a). El resultado de medir la varianza en segmentos de 300 s de duración tomados cada 15 s se muestra en (c). Asimismo, se indica en color rojo el umbral utilizado para determinar aquellos segmentos donde hay un cambio muy abrupto en el ritmo cardiaco. . . . . 101

4.5 Histograma de los valores de  $L_{90}^T$  para los pacientes de la población de estudio. . . 104

4.6 Ejemplos de perfiles óptimos de histéresis para tres pacientes del grupo de estudio. Puede observarse la elevada variabilidad entre sujetos en la forma de la adaptación  $QT/RR$ . . . . . 105

4.7 En (a) se muestran las distribuciones de pesos óptimas promediadas en el grupo de pacientes  $G_{bajo}$  para el análisis 24 horas (en azul) y para el análisis de segmentos con cambios abruptos en el ritmo cardiaco (en rojo). En (b) se muestran los resultados correspondientes al grupo  $G_{alto}$ . Las rayas verticales indican el tiempo de adaptación  $L_{90}$  deducido para cada uno de los perfiles de la figura. . . . . 105

4.8 Curvas de probabilidad de eventos de Kaplan-Meier en los grupos de placebo (a) y amiodarona (b), respectivamente. El evento considerado es la muerte arrítmica. La curva en color verde se obtiene para  $r_{opt} > 12.33$  ms y la de color azul para  $r_{opt} < 12.33$  ms. . . . . 109

4.9 Curvas de probabilidad de eventos de Kaplan-Meier en los grupos de placebo (a) y amiodarona (b), respectivamente. El evento considerado es la muerte arrítmica. La curva en color verde se obtiene para  $\xi > 0.51$  ms y la de color azul para  $\xi < 0.51$  ms. . . . . 109

4.10 Curvas de probabilidad de eventos de Kaplan-Meier en los grupos de placebo (a) y amiodarona (b), respectivamente. El evento considerado es la muerte arrítmica. La curva en color verde se obtiene para  $\overline{QT_c} > 432$  ms y la de color azul para  $\overline{QT_c} < 432$  ms. . . . . 110

5.1 Diagrama de bloques del sistema utilizado para modelar la relación  $QT/RR$ , compuesto de un filtro FIR variante en el tiempo, con respuesta impulsional  $\mathbf{h}(n)$ , seguido de una función no lineal tiempo-variante parametrizada a través del vector  $\mathbf{a}(n)$ . La salida del sistema está contaminada con ruido blanco aditivo  $v(n)$ . . . . 116

5.2 Vectores de pesos  $\mathbf{h}(n)$  y de coeficientes  $\mathbf{a}(n)$  utilizados en los tests de simulación descritos en la Sección 5.8.2. Los paneles (a) y (b) corresponden al test I.1, (c) y (d) al test I.2, (e) y (f) al II.1, (g) y (h) al II.2, (i) y (j) al III.1 y (k) y (l) al III.2. 142

5.3 En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test I.1. En (c) y (d) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$  y  $\epsilon_{a_1}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, mientras que la rosa corresponde a los métodos N-EKF y N-UKF. . . . . 144

5.4 En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test I.2. En (c), (d) y (e) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$ ,  $\epsilon_{a_1}(n)$  y  $\epsilon_{a_2}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, la celeste a N-EKF y la rosa a N-UKF. . . . . 145

- 5.5 En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test II.1. En (c) y (d) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$  y  $\epsilon_{a_1}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, mientras que la rosa corresponde a los métodos N-EKF y N-UKF. . . . . 145
- 5.6 En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test II.2. En (c), (d) y (e) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$ ,  $\epsilon_{a_1}(n)$  y  $\epsilon_{a_2}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, la celeste a N-EKF y la rosa a N-UKF. . . . . 146
- 5.7 En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test III.1. En (c) y (d) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$  y  $\epsilon_{a_1}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, mientras que la rosa corresponde a los métodos N-EKF y N-UKF. . . . . 146
- 5.8 En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test III.2. En (c), (d) y (e) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$ ,  $\epsilon_{a_1}(n)$  y  $\epsilon_{a_2}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, la celeste a N-EKF y la rosa a N-UKF. . . . . 147
- 6.1 En (a) y (b) se muestran las series de intervalos  $RR$  y  $QT$  de uno de los registros analizados en este estudio. En (c) y (d) se presenta la evolución temporal de los pesos del filtro lineal obtenidos a partir de las series mostradas en (a) y (b). En concreto, la figura (c) muestra la contribución de los diez primeros pesos del subsistema lineal, mientras que la figura (d) recoge la contribución de los restantes pesos hasta completar los 50 del filtro FIR lineal empleado. En (e) y (f) se presenta la evolución temporal de los coeficientes de la no-linealidad obtenidos a partir de las series de (a) y (b). . . . . 155
- 6.2 Las gráficas (a) y (b) muestran las series de intervalos  $RR$  y  $QT$  de un segmento seleccionado de la figura 6.1 que presenta un cambio notable en el ritmo cardiaco. Los círculos indican los puntos seleccionados para el análisis posterior. La figura (c) representa el tiempo de adaptación medido a través de la variable  $L_{90}^T(n)$  (definida en la Sección 6.3.3) para el segmento considerado, así como los perfiles óptimos de pesos de la adaptación  $QT/RR$  correspondientes a los puntos marcados con un círculo. En (d), (e) y (f) se muestra la no-linealidad en un entorno de cada valor de  $\overline{RR}$  para ciertos instantes alrededor de los puntos seleccionados. En la gráfica (d) se considera un filtro lineal de orden  $N=1$ , en la gráfica (e) de orden  $N=30$  y en la (f) de orden  $N=50$ . . . . . 156
- 6.3 En (a) y (b) se muestran las series de intervalos  $RR$  y  $T_a$  de uno de los registros analizados en este estudio. En (c) y (d) se presenta la evolución temporal de los pesos del filtro lineal obtenidos a partir de las series mostradas en (a) y (b). En concreto, la figura (c) muestra la contribución de los diez primeros pesos del subsistema lineal, mientras que la figura (d) recoge la contribución de los restantes pesos del filtro FIR lineal empleado. En (e), (f) y (g) se presenta la evolución temporal de los coeficientes de la no-linealidad. . . . . 158

6.4 Las gráficas (a) y (b) muestran las series de intervalos  $RR$  y  $T_a$  de un segmento seleccionado de la figura 6.3 que presenta un cambio notable en el ritmo cardiaco. Los círculos indican los puntos seleccionados para el análisis posterior. La figura (c) representa el tiempo de adaptación medido a través de la variable  $L_{90}^T(n)$  (definida en la Sección 6.3.3) para el segmento considerado, así como los perfiles óptimos de pesos de la adaptación  $T_a/RR$  correspondientes a los puntos marcados con un círculo. . . . . 159

7.1 Latido patrón utilizado en el estudio de simulación. La gráfica muestra asimismo la forma de medir la pendiente de subida  $\mathcal{I}_{US}$  y la pendiente de bajada  $\mathcal{I}_{DS}$  del complejo QRS. . . . . 166

7.2 Las gráficas (a), (c), (e), (g) e (i) muestran el primer y último complejos QRS simulados en los tests 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente. Las gráficas (b), (d), (f) (h) y (j) representan sus versiones filtradas en la banda 150–250 Hz. . . . . 172

7.3 Evolución de las amplitudes de las ondas Q, R y S durante control y PTCA medidas en la derivación V6 para uno de los pacientes del estudio. Las líneas verticales indican el final del registro de control, el principio del de oclusión y el final del de oclusión, respectivamente. El tiempo transcurrido entre el control y la oclusión aparece señalado como // . . . . . 173

7.4 Evolución temporal de las variaciones absolutas de  $Q_a$ ,  $R_a$  y  $S_a$ , en promedio entre pacientes durante cinco minutos de oclusión. . . . . 173

7.5 Evolución de las pendientes de subida y bajada del QRS medidas en la derivación V6 para uno de los pacientes del estudio. Las líneas verticales indican el final del registro de control, el principio del de oclusión y el final del de oclusión, respectivamente. El tiempo transcurrido entre el control y la oclusión aparece señalado como // . . . . . 173

7.6 Evolución temporal de las variaciones absolutas de  $\mathcal{I}_{US}$  (con  $\nabla$ ) e  $\mathcal{I}_{DS}$  (con  $\Delta$ ), en promedio entre pacientes durante cinco minutos de oclusión. . . . . 174

7.7  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  para el índice  $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$ . Notar que  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  se calcula sólo para  $f_1 > f_0$ . El máximo valor alcanzado por  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  aparece señalado con  $\diamond$ , mientras que el asociado con  $\mathcal{I}_{HF}(150, 250)$  se marca con  $\bullet$ . . . . . 174

7.8 Evolución temporal de los valores absolutos de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ , en promedio entre pacientes durante cinco minutos de oclusión. . . . . 175

7.9 Evolución temporal de los valores absolutos de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ , en promedio entre pacientes durante cinco minutos de oclusión. . . . . 175

7.10 En la fila de arriba se muestran los resultados del test de simulación 1. Las gráficas (a), (b) y (c) representan la evaluación de  $\mathcal{I}_{US}$ ,  $\mathcal{I}_{DS}$  e  $\mathcal{I}_{HF}(150, 250)$ , mientras que la gráfica (d) contiene los correspondientes valores absolutos de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ . Análogamente, en la segunda fila se muestran los resultados del test de simulación 2 (gráficas (e), (f), (g) y (h)); en la fila tercera los correspondientes al test 3 (gráficas (i), (j), (k) y (l)); en la fila cuarta los del test 4 (gráficas (m), (n), (o) y (p)) y en la última fila los relativos al test de simulación 5 (gráficas (q), (r), (s) y (t)). . . . . 177



# Índice de cuadros

1.1	Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG. . .	15
1.2	Derivaciones normalizadas a partir de las posiciones de los electrodos. . . . .	18
3.1	Estimadores utilizados para la resolución del problema inverso planteado en el estudio cuando el modelo de regresión es el MODELO LINEAL. . . . .	58
3.2	Estimadores utilizados para la resolución del problema inverso planteado en el estudio cuando el modelo de regresión es un MODELO NO LINEAL. . . . .	58
4.1	Media y desviación estándar de las características basales de los pacientes de la población de estudio y resultados del test $t$ de Student en la separación de los grupos de placebo y amiodarona. . . . .	91
4.2	Relación entre el modelo de regresión y los índices $L_{90}^T$ (s), $\bar{\sigma}_{RR}^2$ (s <sup>2</sup> ), $m_{RR}$ (ms), $s_{RR}$ (ms) y $r_{opt}$ (ms) promediados entre los pacientes. . . . .	104
4.3	Tiempos de adaptación ( $A$ para cambios de ritmo abruptos, $T$ para el análisis 24 horas) estimados en los dos grupos descritos en el texto, $G_{bajo}$ y $G_{alto}$ , y p-valores del test $t$ para muestras dependientes. . . . .	106
4.4	Media y desviación estándar de los marcadores propuestos en el texto y resultados del test $t$ en la separación de los grupos de placebo y amiodarona. Las unidades son: segundos para $L_{90}^T$ y $L_{90}^A$ ; milisegundos para $r_{opt}$ , $\overline{QT}_c$ y $s_{RR}$ . . . . .	107
4.5	Media y desviación estándar de los parámetros propuestos en el texto y resultados del test $t$ en la separación de los pacientes con y sin muerte arrítmica durante el seguimiento. Las unidades son: segundos para $L_{90}^T$ y $L_{90}^A$ ; milisegundos para $r_{opt}$ , $\overline{QT}_c$ y $s_{RR}$ . . . . .	108
4.6	Valor pronóstico independiente de las variables que quedan en el modelo en el último paso de la regresión logística llevada a cabo en el grupo de amiodarona tomando como variable dependiente la muerte arrítmica. . . . .	110



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1 Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de muerte y de enfermedad en todos los países industrializados. En países en vías de desarrollo, las enfermedades infecciosas son hasta la fecha el principal factor de mortalidad, pero se calcula que para el año 2010 éstas ya habrán sido superadas por los trastornos cardiovasculares [1]. Los expertos sugieren que estos hechos son un reflejo del cambio en los hábitos de vida: dieta poco equilibrada, falta de actividad física y consumo de tabaco entre otros. En Estados Unidos, uno de los países donde la prevalencia de la enfermedad es mayor, las últimas estadísticas publicadas por la American Heart Association [2] hablan de 70 millones de americanos afectados por problemas cardiovasculares, de los cuales más de dos tercios son menores de 65 años. En términos de mortalidad, esto conlleva que cada año se certifiquen en Estados Unidos 1.400.000 fallecimientos por causa cardiovascular, lo que equivale a una muerte cada 23 segundos. En España se calcula que alrededor de 130.000 personas mueren cada año por enfermedades cardiovasculares [3].

#### 1.1.1 Arritmias y muerte súbita cardiaca

Una parte importante de las muertes cardiovasculares tienen origen cardiaco y de entre ellas más de la mitad ocurren de forma inesperada cuando el corazón repentinamente deja de funcionar (paro cardiaco). En algunos casos pueden presentarse síntomas tales como palpitaciones, fatiga o mareo en los minutos previos al colapso, pero en otras muchas ocasiones no hay ningún indicador de lo que va a ocurrir. La muerte súbita cardiaca (MSC), que es como se denomina a este tipo de desenlaces fatales, se define como una muerte natural atribuible a causas cardiacas que va precedida por una pérdida súbita de consciencia y ocurre en un plazo máximo de una hora desde que se produjo dicha pérdida. También se incluyen en la definición de MSC muertes no testimoniadas que ocurren insospechadamente a personas que fueron vistas en condiciones médicas estables en las 24 horas previas y no hay evidencia de causas extra cardiacas que llevaran a su fallecimiento. El fenómeno causante de la MSC es un mal funcionamiento del sistema eléctrico del corazón que hace que el ritmo cardiaco se vuelva irregular. Estos trastornos del ritmo, llamados arritmias, afectan a la capacidad del corazón para bombear sangre y hacerla llegar al cerebro y al resto del cuerpo. Si el flujo de sangre al cerebro se ve reducido drásticamente durante unos minutos, se producirá la muerte cerebral, manifestada a través de la pérdida de consciencia, que posteriormente desembocará en MSC. Por ello, es importante actuar con rapidez, ya que cada minuto que pasa se reducen en un 10% las posibilidades de supervivencia. El tratamiento de emergencia incluye la reanimación cardiopulmonar, que permite que la sangre oxigenada circule y llegue a los distintos órganos, entre ellos el cerebro. Esta reanimación mantiene a la persona

con vida hasta que puede tratársela con un desfibrilador automático externo, el cual aplica una descarga eléctrica sobre el corazón mediante la que se restablece un ritmo cardiaco efectivo.

La MSC puede afectar a cualquier persona con independencia de su edad, sexo o estado físico, si bien es cierto que hay algunos factores que predisponen a padecerla. En concreto, se encontró que un 80 % de las víctimas de MSC presentaban dos o más de sus arterias coronarias principales obstruidas debido a la formación de placas de ateroma, un fenómeno conocido como isquemia, que se describe en la sección siguiente.

### 1.1.2 Enfermedad coronaria

Las arterias coronarias son las encargadas de hacer llegar la sangre al músculo cardiaco. Las arterias coronarias principales son la arteria coronaria izquierda y la arteria coronaria derecha. La primera de ellas se ramifica en la arteria circunfleja y la arteria descendente anterior izquierda. La enfermedad coronaria se produce debido a la formación de placas de ateroma (grasa) en las arterias coronarias, lo que lleva a un estrechamiento u obstrucción de las mismas.

Si una o más arterias coronarias se han estrechado y la demanda de suministro de sangre al corazón aumenta, ya sea por una actividad física o mental, se produce una isquemia de miocardio. La isquemia puede entenderse, por tanto, como un estado en el que el flujo sanguíneo a las células cardiacas se ve restringido. En ocasiones, esta reducción temporal de flujo causa dolor o malestar, comúnmente conocido como angina de pecho. Sin embargo, otras veces la isquemia no se manifiesta de ninguna manera y se le conoce como isquemia silenciosa. Puesto que la isquemia se asocia con una inestabilidad eléctrica del corazón, puede conducir a arritmias ventriculares malignas, tales como fibrilación ventricular.

El agravamiento de la isquemia puede desembocar en infarto de miocardio. Éste se produce cuando una de las arterias coronarias queda totalmente obstruida, impidiendo con ello el flujo sanguíneo. La interrupción del flujo ocurre debido a una gran acumulación de placa, que en un momento dado puede romperse y originar un coágulo de sangre que bloquea la arteria. Si la irrigación de sangre y el suministro de oxígeno se interrumpen durante un periodo de tiempo prolongado, algunas células cardiacas mueren y el resultado es la disfunción del músculo del corazón en el área afectada por la falta de oxígeno. Al igual que se ha comentado para la isquemia, el infarto de miocardio se asocia con inestabilidad eléctrica del corazón, por lo que aumenta de manera muy notable el riesgo de sufrir arritmias.

### 1.1.3 Diagnóstico y tratamiento

En relación con las enfermedades que se han descrito en la sección previa, nos proponemos en esta tesis dos objetivos fundamentales. Por una parte, se plantea la búsqueda de herramientas que permitan diagnosticar la presencia de enfermedad coronaria. Por otra parte, se plantea la clasificación de pacientes que ya han tenido un infarto de miocardio de acuerdo con su riesgo de sufrir procesos arrítmicos desencadenantes de MSC, de tal forma que pueda suministrarse el tratamiento más oportuno en cada caso. A este respecto cabe señalar que, entre los tratamientos que controlan o frenan la aparición de ritmos cardiacos anormales, los más habitualmente utilizados son los fármacos tales como los beta-bloqueantes u otro tipo de antiarrítmicos como, por ejemplo, la amiodarona. Sin embargo, la medicación por sí sola no es efectiva en todos los pacientes, por lo que se hace necesario desarrollar técnicas que permitan elucidar en qué pacientes la medicación tiene efectos beneficiosos y en cuáles no. Otro mecanismo que ha supuesto un gran avance para pacientes de alto riesgo que necesitan tener el ritmo cardiaco monitorizado constantemente es el desfibrilador automático implantable (DAI). El DAI es un pequeño aparato que se implanta debajo de la piel y se conecta al corazón. Su función es la de evaluar

continuamente el ritmo cardiaco de manera que en el momento en que se detecte alguna heterogeneidad pueda realizarse una descarga eléctrica y restaurar así el ritmo normal. El mayor obstáculo asociado con el uso del DAI es su elevado coste económico, lo que hace que sólo uno de cada cinco pacientes que han sufrido un infarto pueda beneficiarse de este dispositivo. Además, es una técnica invasiva que presenta efectos añadidos, tales como estrés, depresión o ansiedad en algunas personas a las que se les ha implantado.

Debe, por tanto, valorarse qué pacientes son los más necesitados de un desfibrilador y, al mismo tiempo, identificar a aquellos individuos en los que el DAI supondría menos beneficio y evitarles así el desasosiego de tener que vivir con él. Actualmente, la principal técnica empleada para realizar tal evaluación es el índice LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction). Este índice, obtenido del ecocardiograma (un test no-invasivo en el que se usan ondas de ultrasonido para crear imágenes del corazón), refleja la cantidad de sangre que es capaz de bombear el ventrículo izquierdo en cada contracción. A pesar de ser un buen indicador, numerosos estudios han puesto de manifiesto las limitaciones derivadas de utilizar sólo este índice para hacer una estratificación del riesgo. Otra técnica con alta capacidad para llevar a cabo la estratificación es el Estudio Electrofisiológico (EF), un procedimiento mediante el cual se inducen arritmias de forma controlada con el fin de conocer el lugar donde éstas se originan, los trastornos que provocan, así como la gravedad y tipo de las mismas. No obstante, esta prueba tiene el inconveniente de ser invasiva, por lo que el médico tratará primero de obtener la información mediante el uso de técnicas no invasivas. Una técnica no invasiva de uso generalizado es el electrocardiograma (ECG), que podrá utilizarse junto con los resultados del ecocardiograma (índice LVEF) para llevar a cabo la estratificación. A partir del electrocardiograma también puede extraerse información clínica útil para el diagnóstico de la isquemia. En lo que sigue se describe más ampliamente esta prueba.

## 1.2 La señal electrocardiográfica

La señal electrocardiográfica describe la actividad eléctrica del corazón registrada a través de la colocación de una serie de electrodos sobre la superficie del cuerpo. El ECG resulta una prueba no invasiva, sencilla y de bajo coste mediante la cual puede extraerse información acerca de la condición del corazón. Dadas sus características, el ECG se ha convertido en una de las herramientas más utilizadas para el diagnóstico clínico [4].

Dependiendo del tipo de información que desee extraerse del electrocardiograma, se elige un tipo u otro de registro. Así, si sólo desea estudiarse el ritmo cardiaco, bastará con utilizar unos pocos electrodos. Si desea obtenerse, además, información acerca de la morfología de las distintas ondas características del electrocardiograma, suelen emplearse diez electrodos. Con ello, es posible determinar, por ejemplo, si existen partes del músculo cardiaco que se encuentran dañadas, si el flujo sanguíneo es irregular o si los patrones de actividad eléctrica presentan anomalías que pueden predisponer al paciente a sufrir arritmias.

Un estudio en profundidad del ECG puede servir para diagnosticar ciertas cardiopatías. No obstante, debe elegirse en cada caso la forma más apropiada para realizar el diagnóstico. Así, por ejemplo, un paciente con enfermedad coronaria severa que sufre ocasionalmente dolor (angina) puede presentar un ECG de reposo totalmente normal, mientras que si se le registra un ECG de prueba de esfuerzo durante la realización de ejercicio físico, pueden evidenciarse las anomalías subyacentes. Además, debe tenerse en cuenta que ciertos patrones anómalos en el ECG pueden no ser específicos de una sola cardiopatía, por lo que es necesario contar con técnicas que permitan extraer información añadida del ECG para poder realizar el diagnóstico. Asimismo es importante considerar que hay casos de pacientes que tienen síntomas de enfermedad cardiaca pero cuyo electrocardiograma es aparentemente normal.

El procesado de señales biomédicas juega un papel fundamental en el desarrollo de técnicas

que permiten extraer la información clínica relevante de la señal de interés a partir de un análisis automatizado de la misma. En cualquier caso, debe ser el médico el que, apoyándose en los resultados que se derivan del procesado, tome la decisión final con respecto al diagnóstico del paciente.

### 1.2.1 Actividad eléctrica del corazón

El corazón es un órgano muscular cuya función es bombear sangre al resto del cuerpo. Está dividido en dos partes, izquierda y derecha, las cuales contienen a su vez dos cavidades: la cavidad superior es de menor tamaño y se denomina aurícula, mientras que la inferior, de mayor tamaño, se denomina ventrículo. En la figura 1.1 pueden observarse estas cuatro cavidades. La pared muscular del corazón se denomina miocardio y en él pueden encontrarse mayoritariamente células destinadas a realizar un trabajo mecánico, pero también un conjunto de células especializadas que forman entre sí el llamado sistema de conducción que permite que el impulso eléctrico se propague por todo el corazón. Cada vez que el impulso recorre el sistema de conducción completo se genera un ciclo cardíaco.

La propiedad de excitabilidad eléctrica de las células del miocardio da lugar a que se genere un flujo de iones a través de su membrana que produce un potencial eléctrico variable entre el interior y el exterior de la célula, conocido como potencial de acción. Tras la excitación eléctrica, se produce la contracción mecánica. Cada vez que una célula del músculo cardíaco se excita eléctricamente, el impulso se propaga rápidamente a las células de las regiones que tiene a su alrededor, alcanzando finalmente a todo el órgano. Durante la excitación, la membrana celular cambia de polaridad (depolarización) y, tras un tiempo en este estado, las corrientes de iones vuelven a fluir para hacer que la célula recupere su estado original (repolarización). Estas dos fases del ciclo cardíaco, que en términos eléctricos se denominan depolarización y repolarización, se corresponden en términos mecánicos con las fases de contracción y relajación, respectivamente.

El inicio del ciclo cardíaco tiene lugar, en condiciones normales, en un grupo de células situadas en la parte superior de la aurícula derecha que colectivamente se conocen como nodo seno-auricular (SA). El nodo SA, representado también en la figura 1.1, actúa como el marcapasos natural del corazón, pues tiene la propiedad de automaticidad, esto es, de generar espontáneamente descargas eléctricas que después se propagan al resto de células del miocardio. Desde el nodo SA el impulso pasa a las aurículas, activándose primero la aurícula derecha y posteriormente la izquierda. Después el impulso llega al nodo aurículo-ventricular (AV), donde es retardado para dar tiempo a que la sangre pase de las aurículas a los ventrículos antes de que se cierren las válvulas que los separan. El nodo AV transmite el estímulo eléctrico por las ramas derecha e izquierda del haz de His hasta que dicho estímulo llega a los ventrículos y provoca la contracción de éstos. Para que los ventrículos se contraigan de forma coordinada, el impulso debe transmitirse rápidamente, lo cual ocurre gracias a una serie de ramas conductoras que terminan en la red de Purkinje (ver figura 1.1).

Además del nodo SA existen otras células del músculo cardíaco que tienen la propiedad de automaticidad, por lo que también pueden actuar como marcapasos del corazón. En condiciones normales, estos otros marcapasos quedan inhibidos por la actividad del nodo SA, pero en ocasiones puede aparecer un foco ectópico, localizado en las aurículas o en los ventrículos, que toma el control y determina el ritmo de descarga del impulso eléctrico. Mientras que el ritmo natural producido por el nodo SA es de 70–80 latidos por minuto, en el caso de las células de las aurículas es de 50–60 latidos por minuto y para los ventrículos es de 20–40 latidos por minuto.

La propagación de la actividad eléctrica genera dipolos eléctricos variables en las células del miocardio, dando lugar a los correspondientes potenciales de acción. La suma de todos estos potenciales de acción, que se encuentran desfasados en tiempo y en espacio, según el momento en que se activa cada una de las células del miocardio, originan un campo eléctrico variable en

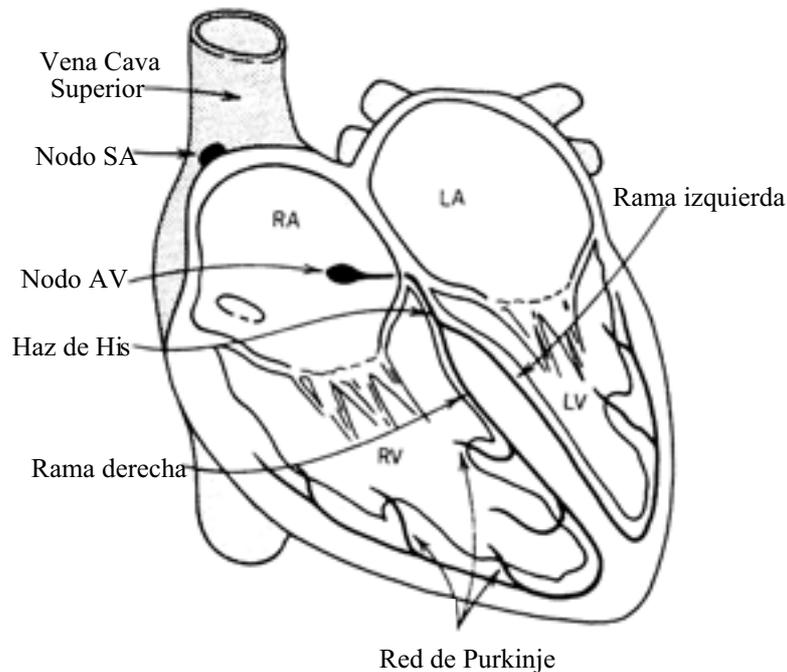


Figura 1.1: Sección del corazón donde se muestra su sistema de conducción eléctrica.

la superficie del cuerpo. El potencial total de este campo dependerá del lugar y del instante temporal en el que se determine el mismo. La señal electrocardiográfica es proporcional a la señal obtenida al medir la evolución temporal de la diferencia de potencial entre dos puntos de la superficie del cuerpo o entre un punto y una referencia [5]. Esto se ilustra en la figura 1.2. Algunas formas estándar para la elección de estos puntos donde medir el potencial se describirán en detalle en la Sección 1.2.3.1.

## 1.2.2 Caracterización de la señal electrocardiográfica

### 1.2.2.1 Caracterización temporal

Puesto que la señal ECG describe la actividad eléctrica del corazón a lo largo del tiempo, presenta un patrón característico que va repitiéndose con la generación de cada nuevo ciclo o latido cardiaco. Pueden distinguirse en cada latido cardiaco las siguientes ondas características: P, Q, R, S y T, que aparecen temporalmente en el orden indicado, tal como puede apreciarse en la figura 1.3. A continuación, se describen brevemente estas ondas:

- La onda P es el reflejo de la depolarización de las aurículas. Suele tener polaridad positiva y amplitud inferior a la de las restantes ondas. La ausencia de onda P puede indicar, por ejemplo, la existencia de un foco ectópico ventricular que prevalece sobre el nodo SA y hace que la depolarización de las aurículas coincida con la depolarización de los ventrículos.
- Las ondas Q, R y S forman el complejo QRS, que refleja la depolarización de los ventrículos. La repolarización de las aurículas sucede en el mismo periodo temporal, pero, dado que la masa muscular de éstas es mucho menor que la de los ventrículos, no puede apreciarse su manifestación en el electrocardiograma. Aunque siempre se le denomina complejo QRS, puede ocurrir que alguna de las tres ondas no esté presente o incluso que exista alguna

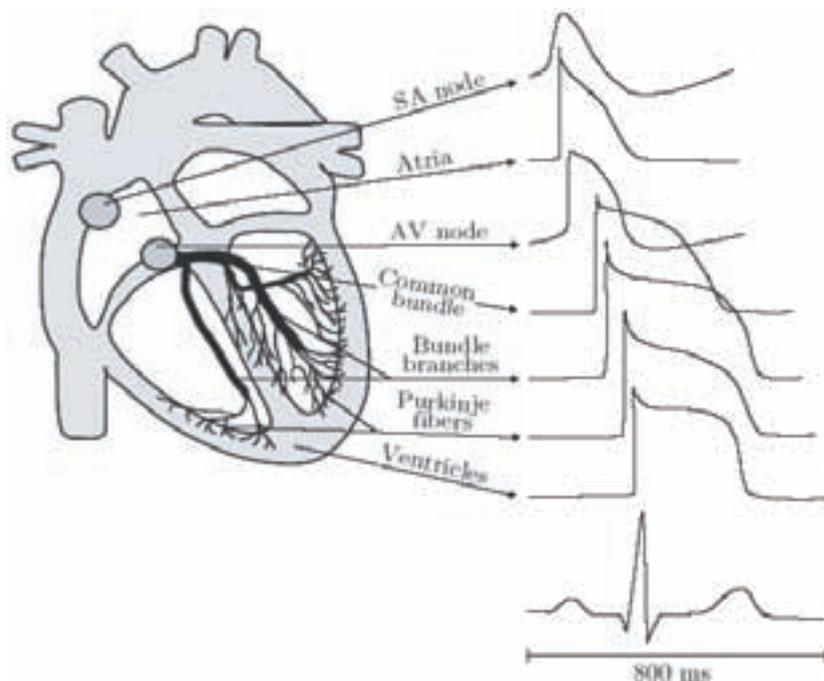


Figura 1.2: Potenciales de acción de distintas regiones del corazón y ciclo cardíaco del ECG medido sobre la superficie corporal. (Reproducido de [4]).

onda adicional. La morfología de este complejo es muy variable y depende en gran medida del origen del latido cardíaco.

- La onda T representa la repolarización de los ventrículos. A diferencia de la onda P y del complejo QRS, la posición y la duración de la onda T son altamente dependientes del ritmo cardíaco. En ocasiones la onda T aparece acompañada de otra onda de mucha menor amplitud, que se denomina onda U, y cuyo origen es incierto.

Además de las ondas descritas, pueden observarse también una serie de intervalos característicos dentro de cada latido o entre latidos consecutivos. Éstos se representan en la figura 1.3 y se detallan a continuación:

- El intervalo *PR* se extiende desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS e indica el tiempo que requiere el impulso eléctrico para propagarse desde el nodo SA hasta los ventrículos.
- El intervalo *QT* representa el tiempo desde que comienza la depolarización de los ventrículos hasta que se completa la repolarización de los mismos. Este intervalo varía muy sustancialmente con el ritmo cardíaco, acortándose según el ritmo se acelera.
- El intervalo *QRS* mide la duración del complejo QRS e indica el tiempo total que requiere la depolarización de los ventrículos.
- El intervalo *RR* se calcula como la distancia entre ondas R de latidos consecutivos. La determinación de este intervalo es fundamental en la interpretación del electrocardiograma, pues a partir de él se evalúan el ritmo cardíaco y su variabilidad.

Por último, cabe destacar también:

- el segmento ST, que representa el intervalo durante el cual los ventrículos permanecen depolarizados. Comprende desde el final de la onda S hasta el inicio de la onda T. Sus cambios suelen asociarse con ciertas condiciones cardíacas.

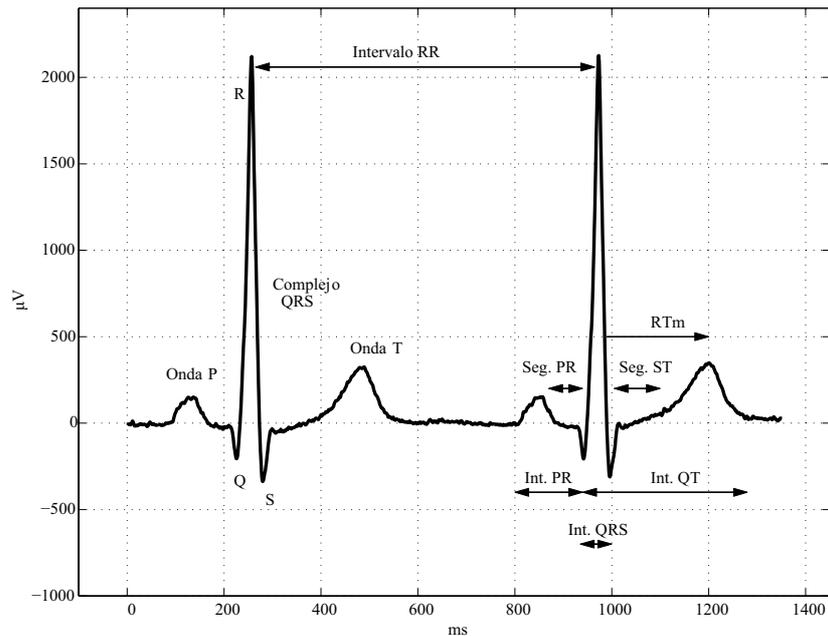


Figura 1.3: Latido del ECG con sus ondas e intervalos característicos.

- El complejo ST-T abarca el segmento ST y la onda T.

En la tabla 1.1 se muestran los valores típicos de amplitud (voltaje) de las ondas, así como la duración de algunas ondas e intervalos.

### 1.2.2.2 Caracterización frecuencial

La señal electrocardiográfica puede también representarse en el dominio frecuencial. En [6] se analizan las componentes frecuenciales de las ondas características del ECG. Aunque existen grandes diferencias dependiendo de cada individuo, del origen del latido o de la derivación analizada, las componentes frecuenciales del ECG se sitúan aproximadamente entre 0.05 y 40 Hz. Las ondas P y T se considera que tienen componentes frecuenciales hasta 15 Hz, mientras que en el caso del complejo QRS alcanzan hasta 40 Hz. Esto se muestra en la figura 1.4. No

Cuadro 1.1: Amplitudes de las ondas y duración de los intervalos característicos del ECG.

Amplitud	Onda P	0.25 mV
	Onda Q	25% onda R
	Onda R	1.60 mV
	Onda T	0.1-0.5 mV
Duración	Intervalo <i>PR</i>	0.12-0.20 s
	Intervalo <i>QT</i>	0.35-0.44 s
	Segmento ST	0.05-0.15 s
	Onda P	0.11 s
	Complejo QRS	0.06-0.1 s
	Intervalo <i>RR</i>	0.6-1.0 s

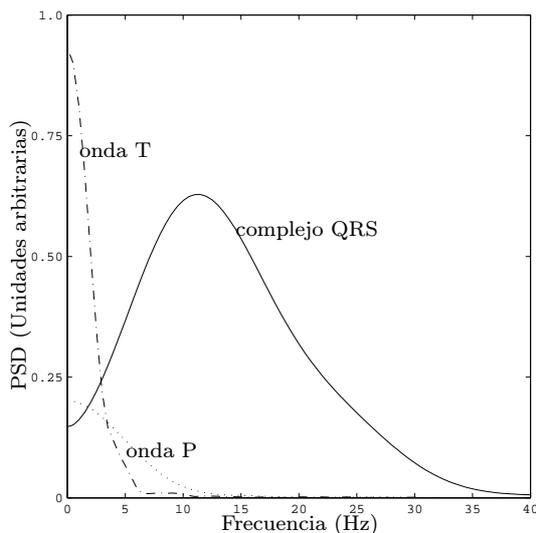


Figura 1.4: Espectro de la onda P, complejo QRS y onda T. (Reproducido de [4]).

obstante, la aplicación de técnicas de promediado de señal que reducen en gran medida el ruido presente en el ECG han permitido demostrar que existen componentes de frecuencias mucho mayores asociadas a cada una de las ondas. En el caso de la onda P, tales componentes pueden ser útiles para predecir cierto tipo de arritmias de origen auricular, mientras que en el caso del QRS ha recibido gran atención el estudio de los potenciales tardíos que aparecen en la parte final del complejo [7].

### 1.2.3 Adquisición de la señal ECG

#### 1.2.3.1 Electrodo y derivaciones

Para detectar la actividad eléctrica del corazón sobre la superficie corporal se colocan un conjunto de electrodos pegados a la piel. Los electrodos se ubican de tal forma que las variaciones del campo eléctrico cardiaco en el espacio y en el tiempo queden adecuadamente reflejadas. Se denomina *derivación* a la diferencia de voltaje entre dos puntos de la superficie corporal calculada a partir de los correspondientes electrodos. Normalmente el ECG se registra utilizando una configuración con múltiples derivaciones.

Para unificar criterios, los cardiólogos han estandarizado la forma de seleccionar las posiciones donde deben colocarse los electrodos [8]. En la práctica, se consideran 12 derivaciones estándar, que se calculan a partir de la colocación de 10 electrodos. Las derivaciones se denominan *unipolares* si miden la variación de voltaje de un electrodo en relación a un electrodo de referencia, llamado *terminal central*, cuyo voltaje permanece constante a lo largo del ciclo cardiaco. Las derivaciones se dicen *bipolares* si reflejan la diferencia de voltaje entre dos electrodos. Además de la clasificación de las derivaciones en unipolares o bipolares, entre las 12 estándar pueden distinguirse 6 que reflejan la actividad eléctrica cardiaca en un plano frontal del cuerpo humano y otras 6 que recogen la actividad en un plano transversal.

Las 6 derivaciones frontales se calculan a partir de electrodos colocados en la pierna derecha (RL), la pierna izquierda (LL), el brazo derecho (RA) y el brazo izquierdo (LA). El punto RL sirve como referencia de voltaje para el amplificador incorporado en el equipo de adquisición, mientras que los otros tres puntos se utilizan propiamente para definir las derivaciones, tal como se describe en la tabla 1.2 y se detalla a continuación:

- las tres primeras derivaciones fueron propuestas por Eithoven en 1913 y se denominan

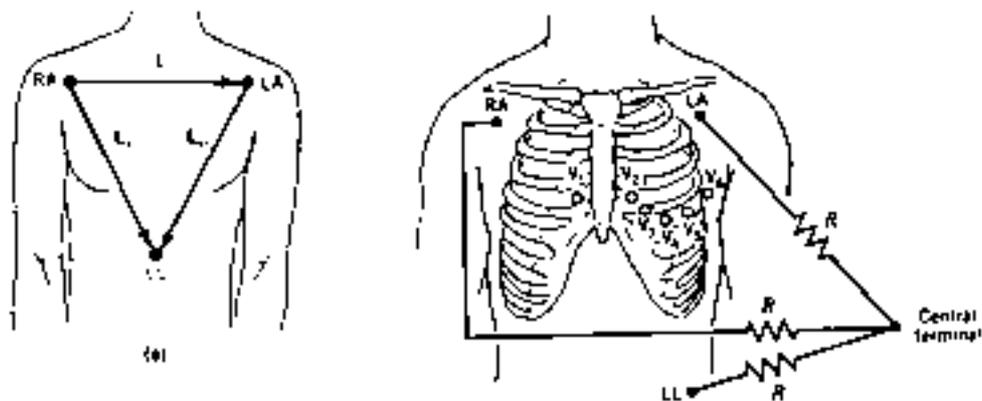


Figura 1.5: Posiciones de los electrodos para el registro de las derivaciones frontales (izquierda) y de las derivaciones precordiales (derecha).

*derivaciones bipolares de los miembros.* Se denotan por I, II y III y se obtienen a partir de las diferencias entre dos puntos del conjunto  $\{LL, RA, LA\}$  (ver tabla 1.2). Dado que este conjunto de puntos puede verse como las esquinas de un triángulo equilátero (triángulo de Eithoven) con el corazón en su centro, las derivaciones I, II y III reflejan la actividad eléctrica en tres direcciones diferentes del plano frontal separadas entre sí  $60^\circ$  (ver figura 1.5). La derivación III puede obtenerse como diferencia entre la II y la I.

- las otras tres derivaciones fueron propuestas por Goldberger y se denominan derivaciones unipolares aumentadas. Se denotan por aVF, aVL y aVR y se calculan como la diferencia de voltaje entre una esquina del triángulo de Eithoven y el promedio de las dos restantes, tal como se indica en la tabla 1.2. Puede apreciarse que las direcciones que describen estas derivaciones son intermedias a las definidas por las derivaciones I, II y III, siendo el ángulo de separación  $30^\circ$ . La razón por la que las derivaciones aumentadas se denominan unipolares es que puede considerarse que se miden en un electrodo y el promedio de los otros dos sirve como referencia. Estas derivaciones aVF, aVL y aVR pueden obtenerse directamente a partir de combinaciones lineales de las derivaciones I y II.

Las otras 6 derivaciones que reflejan actividad en un plano transversal al torso fueron propuestas por Wilson y se denominan *derivaciones unipolares precordiales*. Se denotan por V1, V2, V3, V4, V5 y V6 y se calculan a partir de electrodos colocados en posiciones  $v_i$ ,  $i = 1, \dots, 6$  localizados en la pared torácica anterior y lateral izquierda (ver figura 1.5). Se denominan unipolares porque cada una de ellas representa la diferencia de voltaje entre el electrodo  $v_i$  y un punto llamado *central terminal de Wilson* cuyo voltaje es el promedio entre los de los puntos RA, LA y LL (ver tabla 1.2).

En ocasiones, en lugar de las 12 derivaciones estándar, se emplean otras configuraciones. Entre estas otras cabe destacar el sistema de derivaciones ortogonales o de Frank (X, Y, Z), que reflejan la actividad eléctrica en tres direcciones perpendiculares (ver figura 1.6). Para su evaluación, se consideran electrodos colocados en diferentes puntos del cuerpo (A, C, E, I, M, F, H) y una determinada red de resistencias (ver figura 1.6) a partir de las cuales se calculan X, Y, Z (ver tabla 1.2). En otras ocasiones, se utilizan las derivaciones X, Y, Z sin corregir, calculadas directamente a partir de electrodos en los ejes x, y, z.

Se han propuesto en la literatura transformaciones que permiten sintetizar las 12 derivaciones estándar a partir de las 3 ortogonales y viceversa. Entre estas transformaciones la más utilizada es la de Dower [10, 11].

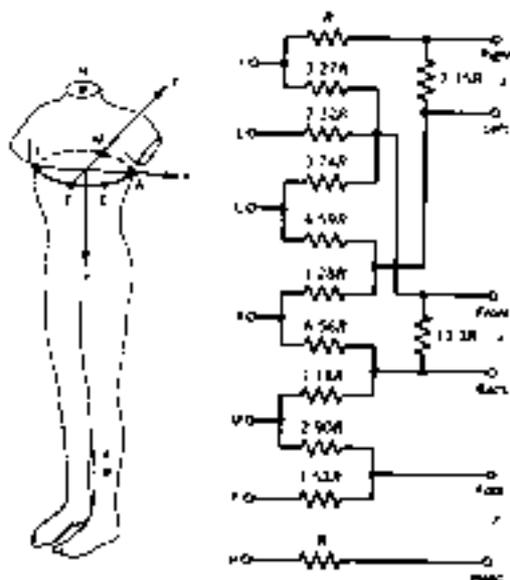


Figura 1.6: Derivaciones ortogonales X, Y, Z, junto a la red de resistencias necesarias para su cálculo. (Reproducido de [9]).

Cuadro 1.2: Derivaciones normalizadas a partir de las posiciones de los electrodos.

Tipo de Derivación	Electrodos	Definición
Bipolares	RL, LL, RA, LA	$I = LA - RA$ $II = LL - RA$ $III = LL - LA$
Aumentadas	RL, LL, RA, LA	$aVR = RA - 0.5 (LA + LL)$ $aVL = LA - 0.5 (LL + RA)$ $aVF = LL - 0.5 (LA + RA)$
Unipolares	$v_1, v_2, \dots, v_6$	$V_1 = v_1 - (LA + RA + LL)/3$ $V_2 = v_2 - (LA + RA + LL)/3$ $V_3 = v_3 - (LA + RA + LL)/3$ $V_4 = v_4 - (LA + RA + LL)/3$ $V_5 = v_5 - (LA + RA + LL)/3$ $V_6 = v_6 - (LA + RA + LL)/3$
Ortogonales	I, E, C, A, M, H, F	$X = 0.610 A + 0.171 C - 0.781 I$ $Y = 0.655 F + 0.345 M - 1.000 H$ $Z = 0.133 A + 0.736 M - 0.264 I$ $- 0.374 E - 0.231 C$

### 1.2.3.2 Ruidos e interferencias en el ECG

La señal electrocardiográfica aparece normalmente contaminada por una serie de ruidos e interferencias, que pueden ser tanto de origen técnico como fisiológico. A continuación se describen las más habituales:

- Interferencias producidas por la red eléctrica.

Los campos electromagnéticos originados por la red de distribución eléctrica suponen una fuente de interferencias que habitualmente acompaña a la señal ECG. Aunque pueden tomarse algunas precauciones a la hora de realizar el registro, tales como evitar en lo posible la presencia de equipos electrónicos en la habitación de registro, esto puede no ser suficiente. Las frecuencias de la señal de interferencia electromagnética (IEM) se encuentran alrededor de 50–60 Hz, por lo que se hace necesario utilizar técnicas de procesamiento de señal, tales como filtros elimina-banda apropiadamente diseñados, que rechacen la señal IEM y dejen la señal ECG limpia para su posterior análisis.

- Ruidos del sistema de adquisición.

El sistema utilizado para la adquisición de la señal electrocardiográfica puede también introducir ruido debido a los dispositivos y a las resistencias que contiene. Normalmente estos ruidos pueden eliminarse diseñando apropiadamente el equipo.

- Variaciones de línea de base.

La variación de la línea de base es una señal de baja frecuencia que se superpone a la señal de interés, haciendo que la línea isoeletrica de ésta deje de estar bien definida. Esta variación puede deberse a la respiración, a movimientos corporales o a un mal contacto entre los electrodos y la piel. Su contenido frecuencial suele quedar siempre por debajo de 1 Hz. Existen diferentes técnicas de procesamiento de señal para su eliminación.

- Artefactos de movimiento de los electrodos.

Estos artefactos se generan debido al movimiento brusco de los electrodos. Se manifiestan en el ECG a través de ondas de amplitud elevada que en ocasiones pueden confundirse con complejos QRS. Su contenido espectral suele encontrarse entre 1 y 10 Hz. Son una fuente de ruido importante, sobre todo en registros ambulatorios, donde generan falsas detecciones de latidos.

- Ruido debido a otras señales biológicas.

La señal electromiográfica (EMG), que describe la actividad eléctrica de los músculos, actúa, a efectos de análisis del ECG, como ruido. Este ruido puede verse claramente en registros ECG de prueba de esfuerzo así como en registros ambulatorios. Puede aparecer de forma aislada en ciertos instantes del registro, por ejemplo debido a un movimiento brusco del cuerpo, o puede también presentar propiedades más estacionarias. Sus componentes frecuenciales se solapan con las del QRS, aunque también llegan hasta frecuencias más altas. Su presencia puede reducirse aprovechando la propiedad de recurrencia de los latidos y llevando a cabo promediados de éstos.

### 1.2.3.3 Tipos de registros

En este apartado se presentan dos aplicaciones clínicas del ECG de entre la gran variedad que existen en la actualidad [4]. Cada una de las aplicaciones sirve para un determinado propósito, tal como se describe a continuación:

- Registros ambulatorios.

Los registros de ECG ambulatorios se utilizan habitualmente para identificar pacientes con riesgo elevado de sufrir muerte súbita cardiaca tras haber superado un infarto de miocardio. También se utilizan sobre pacientes a los que se les ha tratado con un fármaco antiarrítmico y desea evaluarse su respuesta a la terapia. La monitorización ambulatoria supone la grabación del ECG mientras el paciente realiza sus actividades diarias normales en un periodo no inferior a 24 horas. Durante este tiempo, el paciente lleva consigo un pequeño equipo de registro en el que se va almacenando la señal electrocardiográfica. Normalmente se utiliza una configuración de 3 derivaciones, ya que la de 12 derivaciones estándar resulta inviable por la gran cantidad de datos que sería necesario guardar. Se le pide al paciente que anote en un diario las actividades realizadas así como cualquier síntoma que pudiera notar, para después correlar los hallazgos derivados del análisis del registro con los eventos anotados por el paciente. Este tipo de registros suelen también denominarse Holter, que es el nombre del físico que los inventó.

Una vez que los datos se descargan del equipo portable a un ordenador, puede procederse a procesar la señal ECG. El objetivo suele ser el diagnóstico de arritmias, aunque también la monitorización Holter se considera importante para la detección de isquemia silenciosa a través del análisis de la desviación del segmento ST.

- ECG de alta resolución.

Durante muchos años, se ha considerado sólo información del electrocardiograma extraída de ondas cuya amplitud fuera considerable (por encima de 20 ó 30  $\mu\text{V}$ ), mientras que aquellas otras ondas de unos pocos microvoltios de amplitud eran ignoradas para el análisis. Con la electrocardiografía de alta resolución y la introducción de técnicas de promediado de señal ha quedado demostrado que es posible reducir en gran medida el nivel de ruido y obtener información a partir de señales del orden de 1  $\mu\text{V}$ , denominadas *micropotenciales*. La duración de los registros de alta resolución debe ser mayor que la de los ECG de reposo, donde bastan unos 10 s, pues debe garantizarse que se dispone de un número suficiente de latidos para el promediado, que se realiza con objeto de reducir el nivel de ruido hasta un nivel aceptable.

Puesto que desean examinarse componentes de alta frecuencia de la señal, la frecuencia de muestreo con la que se registran los ECG de alta resolución es de al menos 1 kHz. Algunos segmentos que se consideran de interés en el análisis de este tipo de registros son: la onda P, el intervalo PR, el complejo QRS entero o el intervalo que comprende la parte final del complejo QRS y el segmento ST, donde pueden aparecer los denominados potenciales tardíos, cuya investigación puede servir para identificar pacientes con riesgo arrítmico elevado.

### 1.3 Objetivos y organización de la memoria

La presente tesis doctoral se subdivide en dos bloques claramente diferenciados. El primer bloque se centra en el análisis de la repolarización cardiaca y comprende los Capítulos 2 a 6. El segundo bloque, dedicado al estudio de la depolarización cardiaca, cubre los Capítulos ?? y 7.

### Análisis de la repolarización cardiaca

El **Capítulo 2** de esta tesis se dedica a la revisión de distintas formas propuestas en la literatura para caracterizar la repolarización cardiaca. Se analizan las aportaciones de cada una de ellas en la detección de condiciones favorables para el desarrollo de arritmias malignas y, a su vez, se describen las limitaciones asociadas.

En los **Capítulos 3, 4, 5 y 6** de esta tesis, la repolarización cardiaca se investiga a través de la relación entre dos intervalos característicos del ECG: el intervalo  $QT$ , que es una manifestación de la duración global de la repolarización, y el intervalo  $RR$ , que es el inverso del ritmo cardiaco. Numerosos estudios en la literatura han puesto de relieve la estrecha relación existente entre los intervalos  $QT$  y  $RR$ , pero no se ha presentado hasta la fecha una forma robusta de caracterizar tal relación de modo que pueda aplicarse individualizadamente para cada sujeto y cada situación de análisis. En esta tesis partimos de la hipótesis de que cada medida de  $QT$  está relacionada con una historia de intervalos  $RR$  previos y modelamos esta dependencia a través de un promediado ponderado de dichos intervalos que denotamos por  $\overline{RR}$ . Para tener en cuenta las diferencias interindividuales, consideramos que la ponderación de estos intervalos puede ser diferente para cada sujeto. También asumimos que la función (no necesariamente lineal) que relaciona el intervalo  $QT$  con su correspondiente medida  $\overline{RR}$  es específica de cada sujeto.

En el **Capítulo 3** de esta memoria se describe el sistema propuesto para modelar la relación  $QT/RR$ . La señal de entrada a dicho sistema es la serie temporal de intervalos  $RR$  del registro que desea analizarse y la señal de salida es la serie de intervalos  $QT$ . El sistema se asume compuesto de dos bloques. El primer bloque es un filtro FIR invariante en el tiempo que define la histéresis o influencia de intervalos  $RR$  previos sobre cada  $QT$ . El segundo bloque es una función no lineal invariante en el tiempo parametrizada a través de dos escalares y mediante ella se explica la evolución del intervalo  $QT$  para distintos valores de  $\overline{RR}$ . En esta tesis proponemos, para este segundo bloque, la consideración de diez modelos de regresión biparamétricos distintos de tal forma que pueda elegirse para cada paciente el que resulte más apropiado de acuerdo con sus características individuales. El objetivo último que nos proponemos en este capítulo es la identificación de cada uno de los dos bloques mencionados, cuya interpretación puede ser de gran ayuda para la aplicación clínica. Con este fin, planteamos la utilización de diversos estimadores, tanto deterministas como estocásticos, y hacemos una valoración de las condiciones bajo las cuales resulta más adecuado uno u otro estimador. La valoración se lleva a cabo a través de un conjunto de simulaciones realizadas en un entorno similar al que puede encontrarse en el análisis de registros reales. En el caso de que el modelo de regresión que relaciona  $QT$  y  $\overline{RR}$  sea lineal, proporcionamos expresiones cerradas de los estimadores, mientras que, cuando se trata de modelos no lineales, proponemos métodos numéricos para la búsqueda de soluciones. Como conclusión de este capítulo se dan las indicaciones necesarias para resolver el problema de identificación planteado cuando se analizan datos reales.

En el **Capítulo 4** se aplica la metodología desarrollada en el **Capítulo 3** para investigar la relación  $QT/RR$  en registros de la base de datos EMIAT. Esta base de datos contiene registros de pacientes que han sobrevivido a un infarto agudo de miocardio y a los cuales se les ha practicado un seguimiento clínico posterior durante un tiempo medio de aproximadamente 2 años. Algunos de los pacientes recibieron de forma aleatorizada tratamiento con amiodarona, un fármaco antiarrítmico, mientras que los restantes pacientes recibieron placebo. Para cada paciente, se deriva un perfil de histéresis, que indica la influencia que sobre el intervalo  $QT$  ejercen cada uno de los intervalos  $RR$  previos, y a partir de dicho perfil se calcula una medida del tiempo de adaptación requerido por el intervalo  $QT$ . A partir del análisis realizado, se proponen una serie de marcadores de riesgo para los cuales se investiga su capacidad en la estratificación del riesgo de muerte arrítmica y en la evaluación prospectiva de la eficacia del tratamiento con amiodarona. Esto permite identificar a los pacientes que, aunque con riesgo arrítmico alto, no se estén beneficiando de la terapia y para los cuales sería recomendable la implantación de un

desfibrilador.

En el **Capítulo 5** se considera la estimación tiempo-variante de la relación  $QT/RR$ . En los capítulos previos se ha asumido que tal relación no varía a lo largo del tiempo durante el cual se lleva a cabo el registro y, en consecuencia, se han propuesto sistemas tiempo-invariantes para modelarla. Sin embargo, existen muchas situaciones en las que la forma de dependencia puede variar muy sustancialmente para distintos instantes de un mismo registro y su análisis diferenciado puede mostrar información clínica relevante. En el presente capítulo se propone una metodología para analizar dinámicamente la relación entre los intervalos  $QT$  y  $RR$ , donde el sistema propuesto para el modelado es una generalización del descrito en el Capítulo 3, con la particularidad de que sus parámetros tienen ahora dependencia temporal. En este capítulo se proponen dos metodologías distintas para llevar a cabo la estimación simultánea de todos los parámetros del sistema. Una de las metodologías se basa en linealizar el problema planteado mediante la utilización de series de Volterra y posteriormente aplicar el filtro de Kalman para realizar la estimación. La segunda metodología trata directamente con la estimación no lineal y considera el filtro de Kalman extendido y el filtro de Kalman ‘unscented’ para la estimación. Se evalúan estas distintas metodologías mediante la generación de datos simulados y se exponen las correspondientes conclusiones acerca de su idoneidad para el análisis de series  $QT$  y  $RR$  extraídas de registros reales.

En el **Capítulo 6** se aplica el modelado  $QT/RR$  tiempo-variante para el análisis de registros obtenidos de sujetos sanos mientras éstos realizan una serie de cambios posturales. Cada uno de estos cambios va normalmente seguido de un cambio brusco del ritmo cardiaco, por lo que se dispone de un escenario muy apropiado donde analizar la respuesta dinámica del intervalo  $QT$ . Asimismo, dado que el modelo propuesto es general, puede utilizarse también para analizar la dependencia de otros índices de la repolarización respecto del ritmo cardiaco. En particular, en este capítulo se considera también la relación  $T_a/RR$ , donde  $T_a$  mide la amplitud de la onda T del electrocardiograma, la cual se ha visto en estudios previos que crece con el ritmo. Se estudia la adaptación del intervalo  $QT$  y del índice  $T_a$  separadamente ante aceleraciones y deceleraciones del ritmo.

### Análisis de la depolarización cardiaca

En el **Capítulo ??** se hace una revisión de algunas de las técnicas propuestas en la literatura para abordar la detección de la isquemia de miocardio a partir de índices derivados del electrocardiograma. Se analizan las ventajas e inconvenientes que presentan cada una de ellas.

En el **Capítulo 7** se ahonda en la investigación de la depolarización cardiaca a partir del análisis de las amplitudes y las pendientes del complejo QRS del ECG estándar. Se parte de la hipótesis de que durante una fase avanzada de la isquemia, tras varios minutos de oclusión coronaria, las propiedades electrofisiológicas de las células del miocardio se ven alteradas, reduciéndose tanto la velocidad de la fase 0 como la amplitud de sus potenciales de acción, lo que creemos puede manifestarse en el ECG a través de una reducción de las amplitudes y pendientes del QRS. La aplicación clínica se realiza sobre registros de la base de datos STAFF-III obtenidos de pacientes sometidos a una intervención de angioplastia coronaria. Esta intervención genera una isquemia inducida de la que se conoce su comienzo y su duración. Se compara la actuación de los índices de amplitud y pendiente sugeridos en este estudio con la de otros índices habitualmente considerados en la literatura. Asimismo, se propone en este capítulo un estudio de simulación con el que se determinan los tipos de cambios en el complejo QRS que explican los resultados obtenidos.

Los resultados derivados de esta tesis han dado lugar a 6 artículos de revista, un capítulo de libro, 2 conferencias invitadas en symposiums internacionales y 15 contribuciones en congresos internacionales, tal como se recoge en el apartado de Publicaciones de esta memoria. Actualmente

hay 2 manuscritos que han sido remitidos para su posterior publicación en revista.



## Capítulo 2

# Revisión del análisis de la repolarización cardiaca

### 2.1 Interés del estudio de la repolarización

En la actualidad existe un interés creciente en el estudio de la repolarización ventricular por su potencial valor para identificar pacientes con alto riesgo de sufrir procesos arrítmicos malignos desencadenantes de muerte súbita cardiaca [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. El vínculo existente entre las heterogeneidades de la repolarización ventricular y la génesis de arritmias ha quedado demostrado tanto en modelos experimentales como en estudios clínicos [19, 20]. Sin embargo, no ha quedado establecida en la literatura una forma robusta de identificar aquellas alteraciones de la repolarización que pueden considerarse potencialmente dañinas. Más aún, los índices de estratificación que se han establecido como válidos en una determinada población a menudo resultan de poca utilidad en otra población distinta. Esto ha contribuido a que durante las últimas décadas, y en especial en los últimos años con el desarrollo de nuevas técnicas de procesamiento aplicadas a la señal electrocardiográfica, hayan surgido distintas formas de caracterizar la repolarización con el objetivo de ayudar a detectar anomalías potencialmente arritmogénicas. Entre tales formas cabe destacar la relación  $QT/RR$  [21, 22, 23], la dispersión del intervalo  $QT$  [24] o la morfología de la onda T [25].

### 2.2 Descripción del intervalo $QT$

El intervalo  $QT$  (medido desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T) puede verse como la duración de la manifestación en el ECG de superficie de los periodos de depolarización y repolarización ventricular, si bien sus variaciones se asocian fundamentalmente a la repolarización. Existen una gran cantidad de factores fisiológicos que influyen en la duración del intervalo  $QT$ , entre los que se encuentran la edad, el sexo [26], los cambios cíclicos en el metabolismo hormonal y electrolítico y, de manera más importante, el ritmo cardiaco y la actividad del Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

La observación de que el intervalo  $QT$  varía con el ritmo cardiaco se remonta incluso a antes de la invención de la electrocardiografía, la cual data de 1887 con la publicación del trabajo de Waller [27]. Para entonces Thurston [28] y Garrod [29] ya habían demostrado en registros esfigmográficos que la sístole del corazón varía al cambiar el pulso cardiaco. Desde la introducción de la electrocardiografía, la relación entre el intervalo  $QT$  (inicialmente denominado sístole eléctrica) y el intervalo  $RR$  (inverso del ritmo cardiaco) ha sido investigada extensamente [30, 31, 32, 33, 34]. En estudios experimentales recientes en los que el SNA se mantiene en estado de

relativo reposo, se ha demostrado que las variaciones en el intervalo  $QT$  se deben exclusivamente a variaciones en el  $RR$  [35, 36, 37]. Sin embargo, en estados de activación autonómica, se sabe que el SNA influye tanto sobre el nodo sinusal como sobre el miocardio ventricular [38]. El efecto sobre el nodo sinusal provoca variaciones en el ritmo cardiaco, que a su vez conllevan variaciones en el  $QT$ . Pero, al mismo tiempo, la acción directa del SNA sobre el miocardio ventricular supone alteraciones en la duración de la repolarización y, en consecuencia, en el intervalo  $QT$  [39, 40].

La evaluación de las influencias autonómicas, tanto directas como indirectas, sobre el  $QT$  puede ayudar a explicar la predisposición de algunos pacientes a padecer arritmias ventriculares malignas y con ello contribuir a mejorar su diagnóstico [41]. Para llevar a cabo esta evaluación se han propuesto en la literatura aproximaciones muy variadas, tales como las que se describen en las Secciones 2.4.1 a 2.4.5.

## 2.3 Descripción de la onda T

La onda T del electrocardiograma es una manifestación del proceso de repolarización ventricular, esto es, del fenómeno electrofisiológico asociado a la recuperación de las células cardiacas tras su excitación o depolarización. Tanto la forma de la onda T como su duración y su localización temporal son función de una serie de variables entre las que cabe citar el tamaño y la estructura de los ventrículos, el ritmo cardiaco y la distribución y duración de los potenciales de acción.

El ritmo cardiaco y sus variaciones influyen sensiblemente en las características de la onda T. Conforme el ritmo aumenta, la onda T se estrecha y su posición se acerca a la del complejo QRS. Además, la forma de la onda T, que depende de la secuencia de activación de los ventrículos, resulta muy diferente durante ritmo sinusal normal frente a la que se observa, por ejemplo, durante marcapaseado ventricular o en episodios de taquicardia ventricular.

Por otra parte, la onda T está afectada por la distribución heterogénea de los potenciales de acción, ya que la repolarización puede comenzar o acabar en distintos instantes para distintas zonas del ventrículo. Asimismo, los potenciales de acción pueden tener distinta duración y morfología según la zona del miocardio, lo cual se refleja también en las ondas T observadas a nivel de superficie.

Además de los mencionados factores, las distintas enfermedades cardiacas introducen cambios específicos en la onda T que reflejan las anomalías electrofisiológicas propias de la enfermedad. Esto puede ser aprovechado en la práctica clínica tanto para llevar a cabo un diagnóstico como para realizar un seguimiento y comprobar la efectividad de un tratamiento. En la Sección 2.4.6 se describen algunos indicadores propuestos en la literatura para caracterizar la onda T y evaluar sus alteraciones.

## 2.4 Aproximaciones propuestas para investigar la repolarización cardiaca

### 2.4.1 Bloqueos del Sistema Nervioso Autónomo

La repolarización cardiaca se analiza en algunos trabajos propuestos en la literatura [35, 38, 41, 42, 43] a través del estudio del efecto que sobre el intervalo  $QT$  tiene el hecho de bloquear una o las dos ramas del SNA, simpático y parasimpático. Las condiciones en las que se llevan a cabo este tipo de exploraciones van desde la medición en ritmo sinusal (espontáneo) [35, 38, 41] a la medición durante marcapaseado [35, 38, 42, 43], que mantiene el ritmo cardiaco a un nivel fijo y permite de ese modo evaluar sólo la influencia directa del tono autonómico. En [38, 39] se demuestra que, en sujetos sanos, el suministro de atropina (bloqueo de la actividad parasimpática) o de

atropina más propanolol (bloqueo autonómico completo) tienen un efecto sobre el intervalo  $QT$  independiente del ritmo cardiaco, lo que pone de manifiesto la existencia de una mediación directa del tono vagal (parasimpático) sobre la repolarización del miocardio ventricular. En [41] se analizan registros de sujetos normales en tres situaciones separadamente: realización de ejercicio físico, inyección de atropina e infusión de isoproterenol (agente bloqueante de la rama simpática). Se observa que, para un determinado incremento del ritmo cardiaco, el isoproterenol provoca un acortamiento del intervalo  $QT$  mucho menor que el inducido por el ejercicio o la atropina, demostrando así que el SNA afecta al miocardio ventricular directamente y no sólo a través del ritmo cardiaco. Idénticos resultados se confirman en [44] en una investigación realizada en las mismas circunstancias que [41]. En la misma línea, se demuestra en [42] que la pendiente obtenida de ajustar linealmente las series de  $QT$  y  $RR$  es significativamente menor cuando se produce un bloqueo autonómico completo en comparación con la que se observa en condiciones basales o en estado vagal (bloqueo del simpático). Con ello se confirma que, además de la dependencia del  $QT$  respecto del ritmo cardiaco, existe una influencia del SNA sobre el  $QT$  incorrelada con el ritmo y, esencialmente, de su rama parasimpática. Esta misma conclusión se extrae del estudio que se describe en [43].

En otros trabajos propuestos en la literatura, el bloqueo no se lleva a cabo a nivel farmacológico sino que se realiza mediante la interrupción de la neurotransmisión a nivel de los ganglios. A modo de ejemplo, en [45] se consideran registros de individuos antes y después de la interrupción de la actividad simpática y parasimpática. Se analizan tres grupos distintos de sujetos: voluntarios sanos, pacientes con MSA (atrofia que reduce el tono simpático) y pacientes con PAF (enfermedad autonómica pura que conlleva niveles muy bajos del tono simpático). Se demuestra que el bloqueo autonómico provoca en todos los individuos una prolongación del intervalo  $QT$ , llegando a alcanzar en los voluntarios sanos niveles cercanos a los observados en los pacientes PAF antes del bloqueo. De nuevo, se pone de manifiesto el papel activo que juega el SNA en la modulación de la repolarización ventricular.

#### 2.4.2 Variabilidad del $QT$

Otra forma de abordar el estudio de la regulación de la repolarización ventricular a través del SNA es mediante el análisis espectral de las series de intervalos  $RR$  y  $QT$  medidos latido a latido. En [46, 47] se lleva a cabo el análisis espectral con el objetivo de evaluar los efectos autonómicos sobre el nodo sinusal y el miocardio ventricular. En los dos estudios se confirma la existencia diferenciada de ambas modulaciones autonómicas, en [46] sobre sujetos sanos y en [47] sobre pacientes con enfermedad cardiovascular. En [48] Almeida et al., extendiendo el modelo propuesto por Porta et al. [49], presentan un método robusto para cuantificar la variabilidad del intervalo  $QT$  ( $QTV$ ) no correlada con el ritmo cardiaco y demuestran que, en sujetos sanos, tal fracción representa alrededor de un 40 % de la variabilidad total del  $QT$ . Tales resultados indican que una parte importante de las variaciones de la repolarización no quedan determinadas a través del ritmo cardiaco y sugieren una acción directa del SNA sobre el intervalo  $QT$ . Además, la fiabilidad del método propuesto en [48], avalado por los estudios de simulación realizados, permiten que en un futuro dicha técnica pueda aplicarse en estudios clínicos con el fin de dilucidar si la fracción de  $QTV$  no correlada con el  $RR$  es significativamente distinta en sujetos sanos y pacientes con algún tipo de patología cardiaca. Otra forma de evaluar la variabilidad de la repolarización en relación con las fluctuaciones del ritmo cardiaco se presenta en [50, 51], donde se propone un índice, denominado  $QTVI$ , que cuantifica la magnitud relativa de  $QTV$  respecto de la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV). A través de dicho índice se demuestra que los pacientes con cardiomiopatía dilatada, tanto de etiología isquémica como no isquémica, presentan una mayor variabilidad de la repolarización [50]. Asimismo, en [52] se comprueba que la cardiomiopatía hipertrófica también se asocia con mayores valores del índice  $QTVI$ . En otro trabajo [53] llevado a cabo sobre pacientes sometidos al estudio electrofisiológico, se verifica que el índice

$QTVI$  tiene una mayor capacidad para identificar pacientes con paro cardiaco que el propio EF y que otros estratificadores de riesgo propuestos en la literatura. Por último, cabe destacar que un aumento en el grado de variabilidad de la repolarización ventricular no explicada a través de las fluctuaciones espontáneas del ritmo cardiaco se ha observado también en pacientes con isquemia de miocardio aguda [54] y en pacientes con fibrilación auricular [55]. Aunque cada una de las patologías cardiacas mencionadas en los trabajos citados anteriormente tiene unas características específicas, es posible razonar que los cambios a nivel celular que acompañan a tales patologías tienen un efecto desestabilizador sobre la repolarización ventricular, lo que se traduce en un aumento de las oscilaciones latido a latido del intervalo  $QT$  que no va necesariamente acompañado de un incremento en la variabilidad del ritmo cardiaco.

### 2.4.3 Corrección del $QT$

De entre todos los métodos propuestos en la literatura para evaluar la influencia sobre el intervalo  $QT$  de factores independientes del ritmo cardiaco, el más habitualmente empleado en el entorno clínico es, sin duda, el que se conoce como corrección del  $QT$ . El intervalo  $QT$  corregido, denotado por  $QT_c$ , se ha utilizado como marcador de riesgo de muerte cardiaca y arrítmica en diversas poblaciones de pacientes [56, 57, 58, 59]. En [56] se propone un estudio en el que se investigan pacientes con historial reciente de infarto de miocardio así como sujetos control sanos con las mismas características relativas a edad, sexo, peso, etc. A todos los individuos se les registró un ECG cada dos meses durante los siete años que duró el seguimiento clínico, a partir de los cuales es posible calcular los intervalos  $QT$  y corregirlos por los efectos del ritmo cardiaco. Se demuestra que todos los pacientes que murieron por MSC, así como el único sujeto control que también sufrió MSC, presentaban un  $QT_c$  medio muy superior al del resto de individuos. Otro estudio donde se explora el valor pronóstico del  $QT_c$  es [57], donde se analiza una muestra aleatoria de más de 2400 personas de entre 30 y 60 años de edad. Los individuos con un intervalo  $QT_c$  medio mayor de 430 ms tienen un riesgo muy superior de padecer muerte cardiovascular, de acuerdo con los resultados del seguimiento practicado durante los 11 años posteriores al registro del ECG. Otros dos trabajos que ponen de manifiesto el valor del  $QT$  corregido como herramienta no invasiva para la estratificación del riesgo son [58, 59]. En el primero de ellos se establece que, entre pacientes de más de 55 años de edad, el hecho de tener un intervalo  $QT_c$  prolongado se asocia con un riesgo elevado de morir por causas cardiacas. En el segundo, realizado sobre un amplio grupo de indios americanos, se establece que el alargamiento del  $QT_c$  puede utilizarse en el diagnóstico clínico para predecir la mortalidad en general y, más específicamente, la mortalidad cardiovascular.

La idea principal que subyace cuando se calcula el intervalo  $QT_c$  es que, una vez cancelados los efectos del ritmo cardiaco, tal intervalo va a reflejar mayoritariamente variaciones de la repolarización afectadas de manera directa por el tono autonómico. Además, al haber eliminado la dependencia con el ritmo, resulta posible comparar mediciones del intervalo  $QT$  obtenidas para registros con rangos de  $RR$  muy diversos, tanto de un mismo sujeto como de sujetos distintos. Durante muchos años, casi desde el inicio mismo de la electrocardiografía, se ha buscado la forma apropiada de corregir el intervalo  $QT$  y se han propuesto en la literatura decenas de fórmulas para tal propósito, aunque ninguna de ellas ha resultado ser aplicable genéricamente [60, 61, 62, 63, 64, 65]. Cada fórmula de corrección asume que la relación  $QT/RR$  puede describirse a través de un modelo matemático y, de acuerdo con ese modelo, proyecta cada intervalo  $QT$  sobre un nivel estándar de  $RR$  que habitualmente se toma como 1 segundo (ritmo cardiaco igual a 60 latidos por minuto (lpm)). Para que la corrección del  $QT$  no lleve a interpretaciones erróneas es importante que la descripción del intervalo  $QT$  como función del  $RR$  se ajuste adecuadamente a los datos de los que se dispone. En muchos estudios [30, 31, 33, 34, 66, 67] se ha venido asumiendo que existe una expresión de la relación entre  $QT$  y  $RR$  que es fisiológicamente correcta y comúnmente aplicable a todos los sujetos sanos e incluso también a pacientes con

distintos tipos de enfermedades cardiacas. Sin embargo, ha quedado demostrado en trabajos posteriores [68, 69, 70] que la relación  $QT/RR$  presenta una elevada variabilidad entre sujetos y, en consecuencia, una fórmula de corrección individualizada (esto es, obtenida de manera óptima para cada sujeto) presenta muchas ventajas frente a las fórmulas de corrección genéricas. La necesidad de lograr una estimación precisa del intervalo  $QT_c$  es particularmente importante en estudios donde se evalúa el efecto de determinadas drogas o cuando desea realizarse una estratificación de riesgo en ciertas poblaciones de pacientes (por ejemplo, para seleccionar a aquéllos a los que se les implantará un DAI). En tales casos, fórmulas genéricas, como la de Bazett o la de Fridericia, pueden generar diferencias artificiales en el intervalo  $QT_c$  de más de 20 ms incluso para ritmos cardiacos normales entre 60 y 90 latidos/minuto [71], lo que puede conllevar decisiones médicas equivocadas.

#### 2.4.4 Histéresis de la relación $QT/RR$

En el caso de que se analicen registros ambulatorios (Holter de 24 horas) en lugar de ECGs de reposo grabados en condiciones estables, la descripción de la relación entre el  $QT$  y el  $RR$  debe añadir un factor más de complejidad, que es el conocido como fenómeno de histéresis. Este fenómeno hace referencia al hecho de que el intervalo  $QT$  no responde de manera inmediata a los cambios en el ritmo cardiaco sino que requiere de un cierto tiempo para adaptarse a tales cambios.

La histéresis ha sido estudiada a nivel de los potenciales de acción [72, 73], donde se ha comprobado que al introducir cambios en la longitud de los ciclos cardiacos se observan también cambios en la duración de los potenciales de acción, algunos de efecto inmediato y otros de efecto retardado. Mientras que los primeros tienen lugar durante los instantes inmediatamente posteriores a producirse el cambio en la longitud de los ciclos, los segundos representan la fase lenta de la adaptación, que sólo se completa transcurridos varios minutos. Asimismo, se ha comprobado que tal fenómeno de acomodación ventricular es más notorio ante cambios abruptos en las longitudes de los ciclos. Por el contrario, cuando estas longitudes permanecen estables, se observa una elevada correlación entre la duración del potencial de acción y la del ciclo cardiaco correspondiente para un amplio rango de longitudes de ciclo.

En el ECG de superficie, la histéresis del intervalo  $QT$  en relación al  $RR$  se ha investigado en estudios en los que el ritmo cardiaco se marcapasea y se provocan en él cambios abruptos de diferente magnitud [74]. Se ha demostrado que, en tales situaciones, el  $QT$  necesita entre 2 y 3 minutos para alcanzar un 90 % del cambio total inducido por el  $RR$ , siendo el tiempo de adaptación mayor en el caso de deceleraciones que en el de aceleraciones del ritmo cardiaco. Además, la evolución temporal de la adaptación sigue muy cerca una curva exponencial cuya constante de tiempo es independiente tanto del valor inicial del ritmo (50 ó 110 lpm) como de la magnitud del cambio provocado (20, 40 ó 60 lpm). El interés de analizar la respuesta de la repolarización a cambios bruscos del ritmo cardiaco y comparar tal respuesta con la que se obtiene en situaciones donde el ritmo es estable, ha sido puesto de manifiesto en muchos otros estudios [75, 76, 77, 78, 79, 80]. Como ilustración, en [77] se midieron los intervalos  $QT$  y  $RR$  en registros realizados a médicos sanos durante los primeros 30 segundos después de una llamada de emergencia. Se observó que, tras la llamada, se producía una aceleración muy notable del ritmo, mientras que el  $QT$  se acortaba pero sólo ligeramente, requiriéndose un tiempo mayor para observar el cambio total en el  $QT$ . Otros trabajos en los que se muestra el efecto de histéresis en la relación  $QT/RR$  son [79, 80]. En ambos se consideran registros de sujetos sanos tomados antes y durante una prueba de ejercicio físico, así como durante los minutos de recuperación siguientes. A partir de la observación de las gráficas que enfrentan cada medida de  $QT$  con su intervalo  $RR$  inmediatamente anterior, es posible concluir que la relación entre ambos parámetros es significativamente distinta en las fases de ejercicio y de recuperación. En particular, se observan intervalos  $QT$  más cortos durante los primeros minutos de la recuperación en relación a los

obtenidos en el ejercicio; conforme avanza el tiempo de recuperación, se van restableciendo los valores de  $QT$  hasta alcanzar medidas similares a las que se tenían antes del ejercicio.

La incapacidad del intervalo  $QT$  para acomodarse a los cambios en el ritmo cardiaco puede suponer el sustrato patofisiológico responsable de la generación de arritmias ventriculares malignas, que pueden eventualmente desembocar en MSC. Este hecho ha sido puesto de manifiesto en trabajos como [81, 82, 83], donde se analiza la adaptación del intervalo  $QT$  en pacientes con el síndrome de  $QT$  largo, una enfermedad que puede verse como una anomalía pura de la repolarización y que se caracteriza porque los pacientes que la sufren tienen síncope y paros cardiacos asociados normalmente a cambios bruscos del ritmo. De particular relevancia son los resultados presentados por Krahn et al. en [83], obtenidos tras la medición del intervalo  $QT$  durante un protocolo de ejercicio físico gradual y durante la fase posterior de recuperación. La evaluación se lleva a cabo tanto sobre pacientes con el síndrome de  $QT$  largo como sobre familiares de éstos no afectados por la enfermedad y sujetos sanos de control. Se observa que los pacientes enfermos presentan una adaptación anormalmente lenta del intervalo  $QT$  tanto en la fase de ejercicio (intervalos  $QT$  en el pico de esfuerzo más prolongados que los de familiares y controles) como en la fase de recuperación (acortamiento más persistente del  $QT$  en los instantes iniciales de la recuperación). Existen otros trabajos en la literatura, realizados sobre pacientes con otros tipos de patologías, en los que trata de caracterizarse la histéresis  $QT/RR$  como medio para detectar condiciones que llevan a la aparición de arritmias, entre los que cabe citar [84, 85, 86]. En todos ellos se evidencia la necesidad de considerar el efecto de ‘memoria’ que presenta el intervalo  $QT$  como un marcador en sí mismo además de como paso previo para describir adecuadamente la relación entre el  $QT$  y el ritmo cardiaco y poder así proporcionar valores correctos de  $QT_c$ . Pese a todos estos resultados que acaban de describirse, en la práctica clínica, cuando se analizan registros Holter continuos de 24 horas, el fenómeno de histéresis  $QT/RR$  suele ignorarse y sólo se tiene en cuenta la influencia sobre cada medida de  $QT$  del intervalo  $RR$  inmediatamente anterior. Únicamente algunos equipos Holter han incorporado la exploración de este fenómeno pero asumiendo que tanto su duración como su perfil (esto es, la forma de dependencia del  $QT$  con respecto a intervalos  $RR$  previos) son idénticos para todos los sujetos.

En esta tesis se aborda el análisis de la respuesta de la repolarización a cambios en el ritmo cardiaco, investigando la histéresis del intervalo  $QT$  en relación al  $RR$  en registros ambulatorios. Por una parte, se desea proporcionar una descripción de la relación  $QT/RR$  que responda más fielmente a la fisiología cardiaca y, por otra, obtener marcadores derivados de este análisis de adaptación  $QT/RR$  que permitan discriminar entre pacientes con alto o bajo riesgo de sufrir muerte arrítmica.

#### 2.4.5 Dispersión del intervalo $QT$

Los métodos hasta ahora expuestos para el análisis de la repolarización cardiaca (ver Secciones 2.4.1 a 2.4.4) hacen referencia a medidas absolutas del intervalo  $QT$  o a variaciones de éstas a lo largo del tiempo. Además, existen algunos otros métodos en la literatura, englobados en la categoría genéricamente denominada dispersión de la repolarización, que investigan la distribución espacial de las duraciones de la repolarización.

En preparaciones experimentales se ha demostrado que un aumento anormal en la dispersión de la repolarización genera un sustrato para el desarrollo de arritmias [19, 20, 87, 88, 89, 90]. Estos resultados han provocado una intensa búsqueda por parte de la comunidad científica para tratar de medir la dispersión en registros ECG espontáneos y a partir de ello evaluar las disimilitudes entre condiciones normales y patológicas. Uno de los índices propuestos inicialmente [91, 92], antes incluso de la publicación de los primeros estudios experimentales, fue el del gradiente ventricular (o área neta QRST), que se ha confirmado como una medida de la heterogeneidad global de la repolarización [93, 94, 95].

Enseguida este índice fue apartado de las investigaciones y reemplazado por otro que resulta más sencillo de medir, aunque su uso ha suscitado importantes críticas. Este segundo índice, denominado dispersión del  $QT$  ( $QT_d$ ), mide la máxima diferencia en las duraciones del intervalo  $QT$  entre los distintos canales donde se registra el ECG. El principio que subyace en esta definición es el mismo que el utilizado en la cuantificación de la dispersión a través de las duraciones de los potenciales de acción medidos directamente en el corazón. De hecho, la definición inicial del índice  $QT_d$  como mayor diferencia en las medidas de  $QT$  de las seis derivaciones precordiales [96] fue entendida y aceptada por muchos investigadores como una forma simplificada de medir la heterogeneidad de la repolarización a partir del ECG de superficie. Sin embargo, sin ningún tipo de justificación, la definición se extendió para considerar, además de las seis derivaciones precordiales, también las seis periféricas [97]. La introducción de esta nueva definición dio lugar a la aparición en la literatura de numerosos estudios que relacionaban la dispersión del  $QT$  con diversos tipos de eventos clínicos adversos. Sin embargo, estudios posteriores han cuestionado la validez de este índice por dos motivos principalmente. En primer lugar, no existe una justificación teórica clara de la información fisiológica que representan las variaciones o ausencia de variaciones de este índice, puesto que, si la mayor parte de la información acerca de la actividad eléctrica ventricular está contenida en los ‘loops’ espaciales del complejo QRS y la onda T, entonces la razón fundamental que explicaría las diferencias entre derivaciones individuales sería la pérdida de información que supone la proyección del ‘loop’ sobre cada derivación separadamente. En segundo lugar, existen importantes limitaciones asociadas a la cuantificación del índice  $QT_d$ , derivadas de la dificultad de determinar con precisión los límites del intervalo  $QT$  en cada canal del registro. Así, la presencia de ruido puede llevar a determinar el final de la onda T en posiciones temporales muy distintas para algunas de las doce derivaciones, lo cual implicaría un aumento de la ‘dispersión del  $QT$ ’ sin ninguna base fisiológica para ello.

#### 2.4.6 Morfología de la onda T

Para superar las limitaciones asociadas con el uso del índice  $QT_d$  se han propuesto recientemente en la literatura nuevos parámetros que permiten detectar de forma no invasiva anomalías en la repolarización ventricular mediante la caracterización de la morfología de la onda T [25, 98, 99, 100, 101].

Los parámetros propuestos en [25, 98] requieren de la construcción de un espacio de dimensión mínima obtenido mediante la descomposición en valores singulares del ECG. A partir del vector ECG en el nuevo espacio construido y de los vectores singulares de tal espacio, se calculan una serie de descriptores que resultan muy robustos frente al ruido, ya que su definición no depende de la determinación de medidas problemáticas en el dominio temporal, como puede ser el final de la onda T. Entre estos descriptores cabe citar los siguientes índices: TMD (dispersión de la morfología de la onda T), que cuantifica las disimilitudes en las formas de onda T de derivaciones individuales; TLA (área normalizada de la onda T), que se utiliza para describir la variación temporal de la morfología de la onda T); TCRT (coseno total del ángulo QRS-T), que mide la desviación entre las ondas de la depolarización y la repolarización y se considera un marcador de la heterogeneidad global de la repolarización; por último, TWR (residuo de la onda T), que cuantifica la dispersión local (regional) de la repolarización. Se ha comprobado en diversos estudios que estos descriptores morfológicos tienen una capacidad para distinguir entre patrones de repolarización normales y anormales significativamente mayor que los índices convencionales, como pueden ser el índice de dispersión del  $QT$  ( $QT_d$ ), descrito en la Sección 2.4.5, o el intervalo  $QT$  corregido ( $QT_c$ ), descrito en la Sección 2.4.3. Específicamente, en [102] se prueba que TMD, TLA, TCRT y TWR tienen una gran capacidad para predecir eventos adversos (tales como la muerte súbita cardiaca) en pacientes con historial previo de infarto de miocardio. En [25] se demuestra que estos índices son capaces de distinguir entre sujetos sanos y pacientes con cardiomiopatía hipertrófica.

Otra forma alternativa de cuantificar la dispersión de la repolarización a través del análisis de forma de la onda T es la que se propone en [98, 99, 100, 101]. En [98] se mide la anchura de la onda T, mientras que en [99, 100, 101] se mide la amplitud de la onda T ( $T_a$ ), el cociente entre las áreas de la onda T a cada lado del pico ( $SR_{area}$ ) y el cociente entre los tiempos de subida y bajada de la onda T ( $SR_{time}$ ). Utilizando modelos de repolarización ventricular con los cuales es posible simular dispersión, se comprueba que un aumento de ésta se traduce en ondas T más altas y más simétricas [101]. Este mismo efecto es el que se observa tras un incremento del ritmo cardiaco producido por la realización de ejercicio físico [100] y el mismo que el observado habitualmente en pacientes que han sufrido infarto de miocardio [103]. Los resultados de estos trabajos sugieren una nueva forma de poder evaluar la dispersión de la repolarización a partir del ECG de superficie y con ello contribuir a mejorar el diagnóstico de enfermedades como la muerte súbita cardiaca.

## Capítulo 3

# Análisis tiempo-invariante de la relación $QT/RR$

### 3.1 Introducción

Uno de los objetivos principales de esta tesis es proporcionar una caracterización de la relación existente entre dos índices derivados del electrocardiograma: el intervalo  $QT$ , indicativo de la duración de la repolarización, y el intervalo  $RR$ , inverso del ritmo cardiaco. Tal como se ha expuesto en la Sección 2.4, existen numerosos estudios en la literatura donde se aborda el estudio del intervalo  $QT$  con el propósito último de ayudar a detectar estados prearrítmicos que podrían eventualmente llevar a la muerte cardiaca. No obstante, en la mayoría de estos estudios se cuantifican los valores del intervalo  $QT$ , o más comúnmente del intervalo  $QT$  corregido por los efectos del ritmo cardiaco ( $QT_c$ ), y, basándose en tales valores, se intenta realizar una discriminación entre pacientes de alto o bajo riesgo. Este tipo de análisis no se ha establecido como una herramienta robusta para el diagnóstico, ya que no existe una frontera clara que separe las medidas de  $QT$  ó  $QT_c$  que pueden aceptarse como normales de aquéllas que se consideran patológicas. En los últimos años se han sugerido en la literatura nuevas líneas de investigación relativas al estudio de la relación  $QT/RR$  que pueden suponer una mejora sustancial en la caracterización de la repolarización y la identificación de condiciones favorables para el desarrollo de arritmias. Aunque no existe ninguna duda acerca de la dependencia del intervalo  $QT$  respecto del  $RR$ , no se ha presentado hasta la fecha una forma robusta de modelar esta dependencia de modo que pueda aplicarse de manera individualizada para cada sujeto y cada situación de análisis. En esta tesis nos proponemos investigar en profundidad dicha relación para poder proporcionar perfiles característicos de la adaptación del  $QT$  a los cambios en el  $RR$ , así como medidas cuantitativas del tiempo efectivo que dura tal proceso de acomodación. Para ello, proponemos en este capítulo un modelo que expresa la relación entre las series temporales de los dos intervalos de estudio,  $QT$  y  $RR$ , y evaluamos la capacidad de distintos métodos para identificar dicho modelo sólo a partir de las series de estos intervalos. Entre los métodos considerados para realizar la identificación se encuentran algunos encuadrados en la categoría de estimación determinista y otros derivados de la inferencia Bayesiana. Las prestaciones de cada uno de estos métodos se analizan sobre datos simulados y se hace una valoración acerca de su idoneidad en la aplicación a registros reales. Posteriormente, en el Capítulo 4, se llevará a cabo la evaluación clínica de la metodología desarrollada en este capítulo, analizando la capacidad de algunos marcadores derivados del estudio para la estratificación del riesgo de muerte arrítmica.

## 3.2 Formulación matemática del problema

Para llevar a cabo nuestra investigación hipotetizamos que cada medida de  $QT$  está influenciada por una historia de intervalos  $RR$  previos y modelamos tal dependencia a través de un promedio ponderado de dichos intervalos  $RR$ , que denotamos por  $\overline{RR}$ . Para tener en cuenta las diferencias entre individuos y considerar las características específicas de cada sujeto, la función de ponderación óptima se estima de manera individual. Asimismo, se elige para cada sujeto el modelo de regresión (de entre 10 posibles) que mejor se ajuste a sus datos  $[QT, \overline{RR}]$ . Tal como se ha planteado, nuestro interés reside en la identificación de un sistema, tal como el que se muestra en la figura 3.1, a partir del conocimiento de las señales de entrada y salida de dicho sistema.

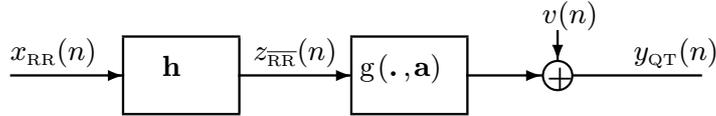


Figura 3.1: Diagrama de bloques del sistema utilizado para modelar la relación  $QT/RR$ , compuesto de un filtro FIR invariante en el tiempo, con respuesta impulsional  $\mathbf{h}$ , seguido de una función no lineal tiempo-invariante parametrizada a través del vector  $\mathbf{a}$ . La salida del sistema está contaminada con ruido blanco aditivo  $v(n)$ .

La señal de entrada al sistema,  $x_{RR}(n)$ , se toma como la serie de intervalos  $RR$  interpolada con frecuencia de muestreo de 1 Hz, mientras que la señal de salida,  $y_{QT}(n)$ , corresponde a la serie de intervalos  $QT$  también interpolada a 1 Hz. El índice  $n$  representa tiempo discreto, que puede variar entre 0 y  $N_T - 1$ , siendo  $N_T$  la duración total del registro analizado expresada en muestras (que, en este caso, coincide con segundos). Conociendo estas dos señales, nos proponemos hacer una estimación de cada uno de los dos bloques que componen el sistema global.

El primero de estos bloques es un filtro FIR de orden  $N$ , invariante en el tiempo y con respuesta impulsional

$$\mathbf{h} = [h_0 \ h_1 \ \dots \ h_{N-1}]^T \in \mathbb{R}^{N \times 1}, \quad (3.1)$$

cuya salida denotamos por  $z_{\overline{RR}}(n)$ . El orden  $N$  de este subsistema lineal se define a partir de las características generales de las señales de entrada y salida que van a procesarse. En el caso de los intervalos  $QT$  y  $RR$ , que son los que tratamos en esta tesis, hemos diseñado una metodología previa que nos permite determinar un valor de  $N$  suficiente para ser considerado en el diseño del sistema. Esta metodología se describe en la Sección 4.3.1.

El segundo de los bloques del sistema que desea identificarse es una función no lineal invariante en el tiempo,  $g(\cdot, \mathbf{a})$ , parametrizada a través del vector

$$\mathbf{a} = [a_0 \ a_1]^T \in \mathbb{R}^{2 \times 1}. \quad (3.2)$$

En esta tesis, se consideran 10 modelos de regresión biparamétricos distintos o funciones  $g(\cdot, \mathbf{a}) = g_i(\cdot, \mathbf{a}), i = 1, \dots, 10$ , que se han seleccionado para cubrir un amplio espectro de los patrones

$[QT, \overline{RR}]$  fisiológicamente plausibles. Estos 10 modelos [104, 105] son los siguientes:

$$\text{Lineal (Lin)} \quad y_{QT}(n) = g_1(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 + a_1 z_{\overline{RR}}(n) \quad (3.3)$$

$$\text{Hiperbólico (Hip)} \quad y_{QT}(n) = g_2(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 + \frac{a_1}{z_{\overline{RR}}(n)} \quad (3.4)$$

$$\text{Parabólico (Par)} \quad y_{QT}(n) = g_3(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 (z_{\overline{RR}}(n))^{a_1} \quad (3.5)$$

$$\text{Logarítmico (Log)} \quad y_{QT}(n) = g_4(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 + a_1 \ln(z_{\overline{RR}}(n)) \quad (3.6)$$

$$\text{Logarítmico inverso (Loginv)} \quad y_{QT}(n) = g_5(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = \ln(a_0 + a_1 z_{\overline{RR}}(n)) \quad (3.7)$$

$$\text{Exponencial (Exp)} \quad y_{QT}(n) = g_6(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 + a_1 e^{-z_{\overline{RR}}(n)} \quad (3.8)$$

$$\text{Arco tangente (Atan)} \quad y_{QT}(n) = g_7(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 + a_1 \text{arctag}(z_{\overline{RR}}(n)) \quad (3.9)$$

$$\text{Tangente hiperbólico (Htan)} \quad y_{QT}(n) = g_8(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 + a_1 \text{tgh}(z_{\overline{RR}}(n)) \quad (3.10)$$

$$\text{Arco seno hiperbólico (Ash)} \quad y_{QT}(n) = g_9(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 + a_1 \text{arcsinh}(z_{\overline{RR}}(n)) \quad (3.11)$$

$$\text{Arco coseno hiperbólico (Ach)} \quad y_{QT}(n) = g_{10}(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) = a_0 + a_1 \text{arccosh}(1 + z_{\overline{RR}}(n)) \quad (3.12)$$

En todos los modelos de regresión  $g_i(\cdot, \mathbf{a}), i = 1, \dots, 10$ , se considera que la entrada y la salida,  $z_{\overline{RR}}(n)$  e  $y_{QT}(n)$ , están expresadas en segundos. En la figura 3.2 se ilustran cada uno de estos 10 modelos cuando la señal de entrada  $z_{\overline{RR}}(n)$  se hace variar entre 0.5 y 1.5 s y se toman los valores del vector de parámetros como un promedio de los valores estimados en una colección de registros reales.

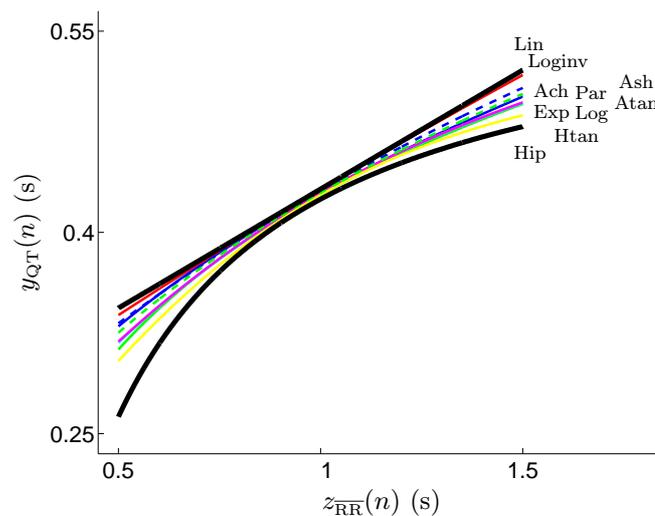


Figura 3.2: Modelos de regresión considerados para representar distintos patrones de la relación entre  $y_{QT}(n)$  y  $z_{\overline{RR}}(n)$ .

A la hora de llevar a cabo la identificación del sistema propuesto, debe tenerse en cuenta que, tal como está formulado, no pueden determinarse de manera unívoca la porción lineal  $\mathbf{h}$  y la no lineal  $g(\cdot, \mathbf{a})$ . Para corroborar esto, consideremos en primer lugar el modelo de regresión lineal  $g_1(\cdot, \mathbf{a})$ . Es fácil comprobar que si multiplicamos cada peso del filtro lineal por un factor  $\eta$  (esto es,  $\eta h_i, i = 0, \dots, N-1$ ) y al mismo tiempo multiplicamos el coeficiente  $a_1$  de la función no lineal por  $\frac{1}{\eta}$ , entonces ocurre que la salida del sistema global no se ve alterada. Por tanto, es clara la falta de unicidad en la determinación de cada uno de los dos bloques que componen el sistema total. Para superar esta limitación, puede observarse que si se impone una restricción sobre los pesos del filtro tal como que la suma de éstos sea 1, o equivalentemente  $\mathbf{h}^T \mathbf{1} = 1$ , siendo  $\mathbf{1}$  el vector de unos de dimensión  $N \times 1$ , entonces queda garantizada la unicidad en el cálculo de los pesos del filtro  $\mathbf{h}$  y los coeficientes de la función  $g_1(\cdot, \mathbf{a})$ . Esto es cierto, en general,

para cualquier función  $g(\cdot, \mathbf{b})$  que pueda expresarse como un polinomio de Taylor de un cierto grado  $P > 0$ , donde el vector  $\mathbf{b}$  representa los coeficientes de dicho polinomio. En tal caso, basta hacer notar que la misma restricción  $\mathbf{h}^T \mathbf{1} = 1$  garantiza la unicidad, pues los pesos en  $\mathbf{h}$  pueden determinarse hasta un cierto factor de escala  $\eta$  y los coeficientes  $b_i, i = 0, \dots, P$ , se calculan salvo por los factores  $1, \eta^{-1}, \dots, \eta^{-P}$ . Para otras funciones no lineales que no sean de tipo polinómico, el argumento anterior es válido para su desarrollo en serie de Taylor hasta el grado deseado, que deberá elegirse de modo que la contribución de los términos de orden superior pueda suponerse despreciable. Esto puede aplicarse a las funciones  $g_2, \dots, g_{10}$  correspondientes a los modelos de regresión descritos previamente, observando que cada una de estas  $g_i(\cdot, \mathbf{a})$  tiene un desarrollo en serie de Taylor (en general infinito) en un cierto entorno de  $z=1$ , allí donde son indefinidamente diferenciables.

Además de la restricción que acaba de describirse ( $\mathbf{h}^T \mathbf{1} = 1$ ), se desearán imponer otras restricciones en el proceso de identificación que permitan proporcionar una interpretación fisiológica apropiada acerca de la adaptación del intervalo  $QT$ . Estas otras restricciones hacen referencia a que cada uno de los pesos del filtro  $\mathbf{h}$  debe ser positivo, de modo que pueda establecerse la contribución relativa de cada uno de los intervalos  $RR$  previos en la determinación de las medidas de  $QT$ .

Habiendo impuesto las restricciones descritas, la salida del filtro lineal,

$$z_{\overline{RR}}(n) = \mathbf{h}^T \mathbf{x}_{RR}(n), \quad (3.13)$$

donde

$$\mathbf{x}_{RR}(n) = [x_{RR}(n) \quad x_{RR}(n-1) \quad \dots \quad x_{RR}(n-N+1)]^T, \quad (3.14)$$

puede interpretarse en nuestro estudio como un promediado ponderado de intervalos  $RR$ . En la construcción de tal promediado, el peso  $h_0$  representa el grado de influencia sobre cada  $y_{QT}(n)$  del intervalo  $RR$  inmediatamente precedente, esto es,  $x_{RR}(n)$ ;  $h_1$  la del intervalo anterior, esto es,  $x_{RR}(n-1)$ ; y así sucesivamente. Por otra parte, el subsistema no lineal nos da una idea de cómo el intervalo  $QT$  (salida  $y_{QT}(n)$  del sistema global) evoluciona en función de la medida de  $RR$  promedio ( $z_{\overline{RR}}(n)$ ).

Adicionalmente, consideramos que la salida del sistema está afectada por ruido blanco aditivo  $v(n)$  incorrelado con la entrada  $x_{RR}(n)$ . En este ruido pueden incluirse errores generados en la delineación del intervalo  $QT$  así como errores de modelado debidos a la asunción del sistema propuesto. En consecuencia, la salida del sistema global puede escribirse como

$$y_{QT}(n) = g(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}) + v(n) = f(\mathbf{x}_{RR}(n), \boldsymbol{\theta}) + v(n), \quad (3.15)$$

donde  $f$  es la función que calcula la salida del sistema global (salvo por el ruido de observación  $v(n)$ ) a partir del vector de entradas  $\mathbf{x}_{RR}(n)$  y del vector desconocido  $\boldsymbol{\theta}$  de parámetros del sistema,  $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ , que se determina a partir de  $\mathbf{h}$  y  $\mathbf{a}$ . Recogiendo en un vector las muestras correspondientes a los distintos instantes temporales, puede escribirse la expresión anterior de forma compacta mediante

$$\mathbf{y}_{QT} = \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta}) + \mathbf{v}, \quad (3.16)$$

donde los tres vectores  $\mathbf{y}_{QT}$ ,  $\mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})$  y  $\mathbf{v}$  son de tamaño  $N_T \times 1$ .

### 3.3 Problema inverso estacionario

#### 3.3.1 Definición

De acuerdo con la descripción realizada en la Sección 3.2 y utilizando las notaciones allí introducidas, nuestra finalidad es inferir los valores de los parámetros del vector  $\mathbf{h}$  y del vector  $\mathbf{a}$

(o equivalentemente del vector de parámetros único  $\boldsymbol{\theta}$ ), sólo a partir de las observaciones de la serie  $x_{RR}(n)$  de intervalos  $RR$  y la serie  $y_{QT}(n)$  de intervalos  $QT$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , que pueden medirse y, por tanto, están disponibles para cada uno de los registros ECG que desean analizarse. A partir de un modelo matemático, en nuestro estudio representado mediante la función  $\mathbf{f}_{RR}$ , que relaciona estas observaciones con el vector de parámetros desconocido  $\boldsymbol{\theta}$ , es posible obtener estimaciones de éste. Esto es lo que habitualmente se conoce como resolución de un *problema inverso*, en contraste con el *problema directo* en el que se trata de calcular el efecto o respuesta cuando se conoce el sistema y nos dan la causa o entrada a dicho sistema. Además, en nuestro caso se trata de resolver un problema inverso *estacionario*, ya que en este capítulo estamos asumiendo que el sistema propuesto no varía a lo largo del tiempo durante el cual se toman las medidas de los intervalos  $RR$  y  $QT$  (es decir,  $\boldsymbol{\theta}(n) = \boldsymbol{\theta}$ ,  $\forall n = 0, \dots, N_T - 1$ ). En los Capítulos 5 y 6 se consideran métodos de reconstrucción *no estacionarios*, que serán de aplicación cuando desee tenerse en cuenta la dependencia temporal del sistema que trata de identificarse (esto es, cuando  $\boldsymbol{\theta}(n)$  toma valores distintos para cada  $n = 0, \dots, N_T - 1$ ).

### 3.3.2 Condición de ‘ill-posed’

Mientras que los problemas directos son normalmente ‘well-posed’, en el sentido de que tienen una solución única y esta solución es insensible a pequeños cambios en los datos observados, esto no ocurre así con los problemas inversos. Los problemas inversos no tienen necesariamente soluciones únicas y, aun cuando las tienen, éstas pueden no ser estables, encontrándose a menudo que cambios muy pequeños en las observaciones generan alteraciones sustanciales en la solución, esto es, en los parámetros del sistema que desea identificarse.

Veamos qué condiciones sobre el modelo matemático planteado,

$$\mathbf{y}_{QT} = \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta}) + \mathbf{v}, \quad (3.17)$$

son las que llevan a problemas de inestabilidad en el cálculo de la solución  $\boldsymbol{\theta}$  del problema inverso. Para ello, consideramos primero el caso de que la función  $\mathbf{f}_{RR}$  sea lineal en el vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$ :

$$\mathbf{y}_{QT} = \mathbf{F}_{RR} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}, \quad (3.18)$$

donde  $\mathbf{F}_{RR}$  es matriz de observación de dimensión  $N_T \times M$ . En el caso de que  $\mathbf{f}_{RR}$  no sea lineal en  $\boldsymbol{\theta}$ , las propiedades de ésta se analizan utilizando las mismas definiciones que se darán a continuación para el caso lineal, pero deben aplicarse a linealizaciones sucesivas de  $\mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})$  que pueden obtenerse a través de métodos iterativos como el de Newton [106]. Volviendo, pues, a la expresión (3.18) del modelo lineal, se considera la aplicación de  $\mathbb{R}^M$  en  $\mathbb{R}^{N_T}$  con matriz asociada  $\mathbf{F}_{RR}$  y se denota su rango por

$$\mathcal{R}(\mathbf{F}_{RR}) = \{\mathbf{y} \in \mathbb{R}^{N_T} \mid \mathbf{y} = \mathbf{F}_{RR} \boldsymbol{\theta} \text{ para algún } \boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^M\} \quad (3.19)$$

y su espacio nulo por

$$\mathcal{N}(\mathbf{F}_{RR}) = \{\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^M \mid \mathbf{F}_{RR} \boldsymbol{\theta} = \mathbf{0}\}. \quad (3.20)$$

Si denotamos por  $r$  a la dimensión del espacio  $\mathcal{R}(\mathbf{F}_{RR})$ , la descomposición en valores singulares (SVD) de la matriz  $\mathbf{F}_{RR} \in \mathbb{R}^{N_T \times M}$  de rango  $r$  se define mediante

$$\mathbf{F}_{RR} = \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{V}^T \quad (3.21)$$

donde  $\mathbf{S} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_r & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{pmatrix}$  y  $\boldsymbol{\Sigma}_r = \text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_r)$ ,  $\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_r > 0$  y  $r \leq \min(M, N_T)$ . Esto es,  $\mathbf{S}$  es la matriz diagonal que contiene en su diagonal principal los valores singulares de  $\mathbf{F}_{RR}$  ordenados de mayor a menor. Las matrices  $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^{N_T \times N_T}$  y  $\mathbf{V} \in \mathbb{R}^{M \times M}$  en la expresión (3.21) son matrices cuadradas unitarias, por lo que las columnas  $\mathbf{u}_i \in \mathbb{R}^{N_T}$ ,  $i = 1, \dots, N_T$ , de  $\mathbf{U}$

y las columnas  $\mathbf{v}_i \in \mathbb{R}^M, i = 1, \dots, M$ , de  $\mathbf{V}$  son ortonormales. A partir de la descomposición (3.21), se define la *condición* de la matriz  $\mathbf{F}_{RR}$  como

$$\text{cond}(\mathbf{F}_{RR}) = \|\mathbf{F}_{RR}\| \left\| \mathbf{F}_{RR}^\dagger \right\| = \frac{\sigma_1}{\sigma_r}, \quad (3.22)$$

donde  $\mathbf{F}_{RR}^\dagger$  denota la pseudoinversa de la matriz  $\mathbf{F}_{RR}$ , definida por  $\mathbf{F}_{RR}^\dagger = \mathbf{V} \begin{pmatrix} \Sigma_r^{-1} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{pmatrix} \mathbf{U}^T$ . Si  $\text{cond}(\mathbf{F}_{RR})$  es muy grande, se dice que el problema es ‘ill-conditioned’ [107, 108]. Dentro de este tipo de problemas pueden distinguirse tres clases, según el hecho que propicie que  $\text{cond}(\mathbf{F}_{RR})$  resulte muy grande:

- Si  $M > N_T$  ó  $r < M \leq N_T$ , esto es, si el número de variables a estimar es mayor que el número de observaciones o bien el número de observaciones es mayor pero el rango de la aplicación es menor que el número de incógnitas, entonces ocurre que alguna de las filas (columnas) de  $\mathbf{F}_{RR}$  es combinación lineal de otras filas (columnas), con lo cual  $\mathcal{N}(\mathbf{F}_{RR}) \neq \mathbf{0}$  y así, a partir de una solución, pueden construirse otras con la misma imagen por la aplicación  $\mathbf{F}_{RR}$ . En este caso se dice que el problema es *de rango deficiente*.
- Si  $\mathcal{N}(\mathbf{F}_{RR}) = \mathbf{0}$ , pero  $\mathbf{F}_{RR}$  tiene algunos valores singulares muy pequeños, por ejemplo,  $\sigma_{k+1}, \dots, \sigma_r$ , marcadamente separados del resto de valores  $\sigma_1, \dots, \sigma_k$ , entonces se da la situación de que la matriz  $\mathbf{F}_{RR}$  tiene  $r - k$  filas (columnas) casi linealmente dependientes. En este caso se dice que el problema es *de rango numéricamente deficiente* con rango numérico  $k$ .
- Por último, puede que suceda que, siendo  $\mathcal{N}(\mathbf{F}_{RR}) = \mathbf{0}$ , no haya una separación clara en el conjunto de valores singulares  $\sigma_1, \dots, \sigma_r$ , pero éstos decrezcan gradualmente hasta un valor cercano a 0. En este caso se dice que el problema es ‘ill-posed’. Con esta clase de problemas deberemos tratar en esta tesis, pues son los que se presentan en la identificación de sistemas que se ha descrito en la sección anterior.

### 3.3.3 Aproximaciones para la resolución del problema inverso estacionario

Dado que una característica habitual de los problemas inversos con los que debemos tratar es su condición de ‘ill-posed’, se hace necesario introducir información adicional acerca de la solución que nos permita obtener una estimación factible del problema formulado. Esta incorporación de información extra se conoce con el nombre de *regularización* y puede entenderse como una forma de aproximar el problema original ‘ill-posed’ mediante otro problema ‘well-posed’ cuya solución se encuentre cerca de la verdadera solución, donde la cercanía se mide de acuerdo con el criterio de optimalidad establecido. La forma de añadir esta información adicional acerca del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  que desea identificarse depende esencialmente de si el método utilizado para la estimación de  $\boldsymbol{\theta}$  está dentro de la categoría de métodos deterministas o de métodos probabilísticos. Los métodos deterministas asumen que el vector  $\boldsymbol{\theta}$  de parámetros de interés es desconocido pero determinista. En tal caso, la información acerca del modelo se recoge a través de la función de densidad de probabilidad (fdp) de los datos observados,  $p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta})$ , que representa, en realidad, toda una familia de fdp’s, una para cada valor del vector determinista  $\boldsymbol{\theta}$ . La incorporación de la regularización se lleva a cabo en estos casos aumentando el problema mediante la introducción de funcionales que penalizan el hecho de que la solución no esté suficientemente cerca de cumplir ciertas condiciones que se conocen de ella a priori. Estos funcionales suelen elegirse *ad hoc* basándose en la experiencia que el investigador tiene acerca del problema o bien a través de un análisis previo sencillo que permite inferir algún rasgo característico de la solución. Si no se dispone de información suficiente a la hora de definir el funcional de regularización, éste suele tomarse de modo que la información a priori introducida sea de naturaleza muy general, por

ejemplo referida a condiciones de monotonía, concavidad o suavidad. Esto tiene la ventaja de que las asunciones que se hacen son válidas para una gran cantidad de situaciones. Sin embargo, para un cierto problema, resulta claro que si la condición de regularización se ajustara de manera más precisa a la situación que realmente se tiene, entonces podrían obtenerse mejores resultados. La regularización supone, pues, un compromiso, ya que debe introducirse tanta información como sea posible acerca de la solución buscada, pero siempre que tal información se corresponda con las propiedades que son atribuibles a dicha solución, ya que, en otro caso, las estimaciones realizadas no serían todo lo deseables que cabría esperar.

Existe otra forma distinta de abordar la resolución de un problema inverso tal como el que se plantea en este estudio. Esta otra forma se basa en la utilización de métodos probabilísticos y, dentro de ellos, a los comúnmente conocidos como métodos Bayesianos. En este caso, el vector de parámetros desconocido  $\theta$  se considera aleatorio y está, por tanto, caracterizado a través de una cierta función de densidad de probabilidad. En la aproximación Bayesiana, la resolución del problema inverso pasa por el cálculo de la densidad de probabilidad condicional  $p(\theta|\mathbf{y}_{QT})$  del vector de parámetros desconocido  $\theta$  dados los datos de salida observados en el vector  $\mathbf{y}_{QT}$ . Debe hacerse notar que, en este contexto, tanto  $\theta$  como  $\mathbf{y}_{QT}$  son tratados como variables aleatorias (multivariadas), a diferencia de los métodos deterministas, donde  $\mathbf{y}_{QT}$  es aleatorio pero  $\theta$  no lo es. Para construir la densidad condicional  $p(\theta|\mathbf{y}_{QT})$ , también denominada *densidad a posteriori* de  $\theta$ , puede hacerse uso del teorema de Bayes, mediante el cual se expresa

$$p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) = \frac{p(\mathbf{y}_{QT}|\theta)p(\theta)}{p(\mathbf{y}_{QT})} \quad (3.23)$$

o, más habitualmente, siendo que  $p(\mathbf{y}_{QT})$  es constante (ya que  $\mathbf{y}_{QT}$  son los datos observados) y su único propósito es escalar la densidad a posteriori para hacer que ésta integre 1, la expresión anterior (3.23) se escribe como

$$p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) \propto p(\mathbf{y}_{QT}|\theta)p(\theta). \quad (3.24)$$

En esta última expresión,  $p(\theta)$  se llama *densidad a priori* de  $\theta$  y en ella se recogen todas las asunciones o conocimientos que se tienen acerca de  $\theta$  antes de disponer de las medidas en  $\mathbf{y}_{QT}$ . Es mediante esta fdp a priori a través de la cual se lleva a cabo la regularización en los métodos de inversión probabilísticos, desempeñando un papel análogo al que juegan los funcionales de penalización en los métodos deterministas. La otra fdp que aparece en el término de la derecha de la expresión (3.24),  $p(\mathbf{y}_{QT}|\theta)$  es la densidad de probabilidad condicional del vector de observación  $\mathbf{y}_{QT}$  dados los parámetros en  $\theta$  y se denomina *densidad (o función) de verosimilitud*. Esta verosimilitud  $p(\mathbf{y}_{QT}|\theta)$  puede verse como una representación del *modelo directo*, esto es, de cómo simular las medidas de los intervalos  $QT$  cuando se conocen los parámetros  $\theta$  del sistema. Una vez que se realiza el producto de las dos fdp's tal como se indica en la expresión (3.24), se conoce formalmente la solución estadística del problema inverso. A partir de esta solución  $p(\theta|\mathbf{y}_{QT})$ , si se define  $\mathcal{S}_\theta$  como su soporte, esto es, como el conjunto de valores  $\theta$  para los que  $p(\theta|\mathbf{y}_{QT})$  es distinto de cero, entonces se tiene cuantificado cómo de probable es que la solución a nuestro problema sea un determinado valor  $\theta \in \mathcal{S}_\theta$ , dados los valores observados  $\mathbf{y}_{QT}$  y el conocimiento a priori de la solución expresado a través de  $p(\theta)$ . En la práctica, no se trabaja con la solución completa del problema inverso, sino que ésta se utiliza para derivar a partir de ella diferentes estimaciones puntuales, como por ejemplo su esperanza:

$$\hat{\theta} = E\{\theta|\mathbf{y}_{QT}\} = \int_{\mathcal{S}_\theta} \theta p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) d\theta, \quad (3.25)$$

o el valor de  $\theta$  que maximiza tal densidad a posteriori:

$$\hat{\theta} = \arg \max_{\theta \in \mathcal{S}_\theta} p(\theta|\mathbf{y}_{QT}). \quad (3.26)$$

Tanto en los métodos deterministas como en los métodos probabilísticos que se han descrito en los párrafos previos, la información acerca del ruido de observación  $v(n)$  en el modelo (5.7) puede entenderse también como información a priori acerca del sistema y debería ser tenida en cuenta a la hora de resolver el problema inverso. A menos que se tengan evidencias claras de lo contrario, un modelo razonable para el ruido es que éste sea un vector de componentes independientes e idénticamente distribuidas (i.i.d.) con fdp gaussiana. Esto quiere decir que cada muestra  $v(n)$  tiene fdp  $\mathcal{N}(0, \sigma_{v_n}^2)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , y está incorrelada con todas las otras muestras  $v(n')$ ,  $n' \neq n$ . La consideración de estas características para el ruido está justificada por el hecho de que las expresiones correspondientes resultan más fáciles de tratar matemáticamente. En nuestro estudio, el ruido  $v(n)$  contiene errores derivados de la medición del intervalo  $QT$  así como errores de modelado. Si las series de  $RR$  y  $QT$  analizadas han sido previamente tratadas con algún procedimiento mediante el cual se han eliminado sus posibles ‘outliers’ (o valores atípicos), la asunción de que  $v(n)$  sea incorrelado y gaussiano puede considerarse aceptable. En caso de que las series contengan medidas espúreas, sería más aconsejable modelar el ruido mediante una distribución exponencial de la norma  $L_1$ , que trata mejor el caso de errores muy grandes aunque poco probables.

Una vez que se ha resuelto el problema inverso planteado mediante la aplicación de un método de reconstrucción, ya sea éste determinista o probabilístico, podemos evaluar el resultado obtenido. Para ello, es importante hacer la distinción entre lo que se entiende por estimador y por estimación. Un *estimador* es una ley o aplicación que asigna un valor de  $\theta$  a cada realización del vector de datos  $\mathbf{y}_{QT}$ . La *estimación* de  $\theta$  es el valor particular de  $\theta$  obtenido para una realización dada de los datos en  $\mathbf{y}_{QT}$ . Si desea valorarse la actuación de un estimador, como éste es un vector aleatorio (ya que es función de los datos  $\mathbf{y}_{QT}$ , que, a su vez, son aleatorios), dicha valoración deberá hacerse desde el punto de vista estadístico, para lo cual pueden calcularse momentos del error de estimación, como la media o la varianza, o en general otras cantidades que reflejen el comportamiento del estimador.

### 3.4 Teoría de la estimación. Métodos deterministas

En esta sección se describen algunos estimadores que pueden utilizarse para llevar a cabo la identificación de los parámetros del sistema descrito en la Sección 3.2, asumiendo que tales parámetros son desconocidos pero deterministas. En primer lugar se describirá el estimador óptimo y se expondrán algunas aproximaciones para su determinación. En caso de que tales aproximaciones no proporcionen el resultado deseado, debe considerarse la utilización de estimadores asintóticamente óptimos, esto es, con un comportamiento cercano al óptimo cuando el número de observaciones es elevado, o bien de estimadores subóptimos. A lo largo de la sección se justificará el uso de unos u otros estimadores dependiendo de las condiciones bajo las cuales se realice la estimación. Las secciones que pasan a describirse se basan en las referencias [109, 110, 111, 112].

#### 3.4.1 Estimador Insesgado de Mínima Varianza (MVU)

Se considera que un estimador  $\hat{\theta}$  es *óptimo* si cumple las dos propiedades que se describen a continuación. La primera propiedad es que  $\hat{\theta}$  sea *insesgado*, es decir, que en promedio lleve a obtener el verdadero valor del vector de parámetros  $\theta$  que desea estimarse. Formalmente, la definición de que  $\hat{\theta}$  sea insesgado se expresa mediante

$$E \{ \hat{\theta} \} = \theta, \quad \forall \theta \in I_{\theta}, \quad (3.27)$$

donde  $I_{\theta}$  es el conjunto de todos los posibles valores que puede tomar  $\theta$ . La segunda propiedad es que, dentro de la clase de los estimadores insesgados,  $\hat{\theta}$  sea el de menor varianza en la estimación

de cada componente  $\theta_i$ ,  $i = 0, \dots, M - 1$ , lo cual se traduce en que las fdp's de los errores de estimación  $\hat{\theta}_i - \theta_i$  estén más concentradas alrededor de 0 y, por tanto, sea menos probable obtener errores de estimación grandes.

Se define el estimador MVU (del inglés Minimum Variance Unbiased) como el estimador que cumple las dos propiedades anteriores:

- es insesgado:  $\mathbf{b}(\boldsymbol{\theta}) = \mathbf{0}$ ,  $\forall \boldsymbol{\theta} \in I_{\boldsymbol{\theta}}$ , siendo  $\mathbf{b}(\boldsymbol{\theta}) = E \left\{ \hat{\boldsymbol{\theta}} \right\} - \boldsymbol{\theta}$  el *sesgo* del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ .
- tiene varianza mínima entre los insesgados:  $\text{var} \left\{ \hat{\theta}_i \right\} \leq \text{var} \left\{ \check{\theta}_i \right\}$ ,  $i = 0, \dots, M - 1$ , para cualquier otro estimador insesgado  $\check{\boldsymbol{\theta}}$  de  $\boldsymbol{\theta}$  y cualquier valor de  $\boldsymbol{\theta} \in I_{\boldsymbol{\theta}}$ .

Puede observarse que, para los estimadores insesgados, minimizar la varianza es equivalente a minimizar el *error cuadrático medio* (MSE, del inglés Mean Square Error), pues:

$$E \left\{ (\hat{\theta}_i - \theta_i)^2 \right\} = \text{var} \left\{ \hat{\theta}_i \right\} + b^2 \{ \theta_i \}. \quad (3.28)$$

En general, no tiene por qué existir el estimador MVU. Por ejemplo, puede haber situaciones en las que no exista ni siquiera un estimador insesgado y otras situaciones en las que, existiendo estimadores insesgados, no haya ninguno que tenga menor varianza que los demás para todo valor de  $\boldsymbol{\theta}$ . Si existe el estimador MVU, hay varias aproximaciones para encontrarlo, como las que se describen en las Secciones 3.4.2 y 3.4.3. Si estas dos aproximaciones no llevan a dar con el estimador MVU o si éste no existe, entonces hay que pasar a buscar otros estimadores que pueden ya no ser óptimos.

### 3.4.2 Cota de Cramer-Rao (CRLB)

La cota inferior de Cramer-Rao, o abreviadamente CRLB (del inglés Cramer-Rao Lower Bound), nos permite establecer un valor tal que la varianza de cualquier estimador insesgado es mayor o igual que dicho valor. Si existe un estimador que alcanza esa cota, entonces es el estimador MVU y, además, resulta fácil dar su expresión. Esto se enuncia formalmente en el siguiente teorema, aplicado al modelo de observación considerado en esta tesis y descrito en la ecuación (3.16).

**Teorema de Cramer-Rao Lower Bound.** *Supongamos que la fdp  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})$  cumple las condiciones de regularidad siguientes:*

$$E \left\{ \frac{\partial \ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right\} = \mathbf{0} \quad \text{para todo valor de } \boldsymbol{\theta}, \quad (3.29)$$

donde la esperanza se calcula con respecto a  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})$ . Entonces:

1. la matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}}$  de cualquier estimador insesgado  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  cumple que

$$\mathbf{C}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}} - \mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\theta}) \geq 0, \quad (3.30)$$

donde  $\geq 0$  quiere decir que la matriz es semidefinida positiva. La matriz  $\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta})$  que aparece en la expresión (3.30) es la matriz de información de Fisher evaluada en el verdadero valor del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  y se define mediante

$$[\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta})]_{ij} = -E \left\{ \frac{\partial^2 \ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \right\}, \quad i, j = 0, \dots, M - 1. \quad (3.31)$$

2. Existe un estimador insesgado  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  que alcanza la cota (esto es, para el cual  $\mathbf{C}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}} = \mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\theta})$ ) si y sólo si

$$\frac{\partial \ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \mathbf{I}(\boldsymbol{\theta}) (\mathbf{p}(\mathbf{y}_{\text{QT}}) - \boldsymbol{\theta}) \quad (3.32)$$

donde  $\mathbf{p}$  es una función  $\mathbf{p} : \mathbb{R}^{N_{\text{T}}} \rightarrow \mathbb{R}^M$  e  $\mathbf{I}$  es matriz  $M \times M$ . Tal estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  es el MVU y queda definido por  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}} = \mathbf{p}(\mathbf{y}_{\text{QT}})$ .

Un estimador insesgado que alcanza la cota de Cramer-Rao se dice *eficiente*. Debe hacerse notar que un estimador MVU puede ser o no eficiente. Para un estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  eficiente, su matriz de covarianza es:

$$\mathbf{C}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}} = \mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\theta}) \quad (3.33)$$

donde los elementos de  $\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta})$  pueden calcularse de una de las dos siguientes formas:

$$[\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta})]_{ij} = -E \left\{ \frac{\partial^2 \ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i \partial \theta_j} \right\} = E \left\{ \frac{\partial \ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \frac{\partial \ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} \right\}. \quad (3.34)$$

**Caso particular de observaciones gaussianas:** Resulta interesante hacer el cálculo de la matriz de información de Fisher para el caso particular de que las observaciones  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  sigan una distribución gaussiana:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}} \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}(\boldsymbol{\theta}), \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}(\boldsymbol{\theta})), \quad (3.35)$$

donde el vector de medias  $\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}(\boldsymbol{\theta})$ , de dimensión  $N_{\text{T}} \times 1$ , y la matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}(\boldsymbol{\theta})$ , de dimensión  $N_{\text{T}} \times N_{\text{T}}$ , pueden depender de  $\boldsymbol{\theta}$ . En tal caso, resulta [109], p.47:

$$[\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta})]_{ij} = \left[ \frac{\partial \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \right]^T \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}^{-1}(\boldsymbol{\theta}) \left[ \frac{\partial \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} \right] + \frac{1}{2} \text{tr} \left[ \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}^{-1}(\boldsymbol{\theta}) \frac{\partial \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}^{-1}(\boldsymbol{\theta}) \frac{\partial \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} \right], \quad (3.36)$$

donde  $\text{tr}$  es la función que calcula la traza de una matriz.

**Señal determinista en ruido:** Si, además, los datos  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  provienen de un modelo en el cual se observa una señal determinista en presencia de ruido gaussiano de muestras independientes:

$$y_{\text{QT}}(n) = f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n); \boldsymbol{\theta}) + v(n), \quad n = 0, \dots, N_{\text{T}} - 1, \quad (3.37)$$

donde el ruido  $\mathbf{v} = [v(0) \dots v(N_{\text{T}} - 1)]$  tiene matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}}$  no dependiente de  $\boldsymbol{\theta}$ ,  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}} = \text{diag}(\sigma_{v_0}^2, \dots, \sigma_{v_{N_{\text{T}}-1}}^2)$ , entonces  $\mathbf{y}_{\text{QT}} \sim \mathcal{N}(\mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}), \mathbf{C}_{\mathbf{v}})$ , con  $\mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) = [f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(0); \boldsymbol{\theta}) \dots f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(N_{\text{T}} - 1); \boldsymbol{\theta})]^T$ . En consecuencia, la matriz de Fisher toma la forma simplificada siguiente:

$$[\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta})]_{ij} = \left[ \frac{\partial \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \right]^T \mathbf{C}_{\mathbf{v}}^{-1} \left[ \frac{\partial \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} \right] = \sum_{n=0}^{N_{\text{T}}-1} \sigma_{v_n}^{-2} \frac{\partial f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \frac{\partial f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j}. \quad (3.38)$$

**Transformaciones de los parámetros:** En muchas ocasiones sucede que, una vez realizada la estimación de un cierto vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$ , desean obtenerse estimaciones de otros parámetros que son funciones de éste. Denotemos por  $\boldsymbol{\iota}$  al nuevo vector de parámetros a estimar,  $\boldsymbol{\iota} = \mathfrak{S}(\boldsymbol{\theta})$ , con  $\mathfrak{S}$  función de  $\mathbb{R}^M$  en  $\mathbb{R}^R$ , y sea  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  el estimador eficiente de  $\boldsymbol{\theta}$  que se tiene ya calculado. Entonces, si  $\mathfrak{S}$  es una transformación lineal (de hecho basta con que sea afín),  $\mathfrak{S}(\hat{\boldsymbol{\theta}})$  resulta estimador eficiente de  $\boldsymbol{\iota}$ . Si  $\mathfrak{S}$  no es lineal, entonces la eficiencia sólo puede garantizarse que se mantiene asintóticamente, esto es, cuando el número de observaciones  $N_{\text{T}} \rightarrow \infty$ .

### 3.4.2.1 Cota de Cramer-Rao para modelos lineales de observación

El cálculo del estimador MVU a partir del teorema enunciado en la Sección 3.4.2 puede resultar, en general, complicado, ya que se requiere factorizar  $\frac{\partial \ln p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}}$  en la forma expresada en la ecuación (3.32). Sin embargo, si el modelo de observación es lineal, el estimador MVU puede deducirse de manera sencilla. Por tanto, siempre que sea posible, será conveniente reformular el problema planteado para tratar de convertirlo en otro con la propiedad de ser lineal en los parámetros a estimar.

Consideremos la situación en que los datos observados  $\mathbf{y}_{QT}$  (vector de dimensión  $N_T \times 1$ ) se obtienen a partir de un modelo de la forma

$$\mathbf{y}_{QT} = \mathbf{F}_{RR} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}, \quad (3.39)$$

donde  $\mathbf{F}_{RR}$  es una matriz de observación conocida de dimensión  $N_T \times M$  ( $N_T > M$ ) y de rango completo  $M$ ,  $\boldsymbol{\theta}$  es el vector  $M \times 1$  de parámetros a estimar y  $\mathbf{v}$  es el vector de ruido para el que se asume que tiene una distribución:  $\mathbf{v} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{C}_v)$ . Este modelo se conoce como *Modelo Lineal General* y para él el estimador MVU resulta [109], p.97.

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} = (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{C}_v^{-1} \mathbf{F}_{RR})^{-1} \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{C}_v^{-1} \mathbf{y}_{QT} \quad (3.40)$$

y su matriz de covarianza es

$$\mathbf{C}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}} = (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{C}_v^{-1} \mathbf{F}_{RR})^{-1}. \quad (3.41)$$

Este estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}$  es eficiente y se conoce completamente su caracterización estadística:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} \sim \mathcal{N}\left(\boldsymbol{\theta}, (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{C}_v^{-1} \mathbf{F}_{RR})^{-1}\right). \quad (3.42)$$

En el caso particular de que el ruido  $\mathbf{v}$  sea blanco y su matriz de covarianza sea una versión escalada de la matriz identidad  $\mathbf{C}_v = \sigma_v^2 \mathbf{I}$ , el modelo de observación se conoce como *Modelo Lineal*. Para éste, la expresión del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}$  ya no depende de  $\mathbf{C}_v$ :

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} = (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{F}_{RR})^{-1} \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{y}_{QT} \quad (3.43)$$

y su matriz de covarianza toma la forma:

$$\mathbf{C}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}} = \sigma_v^2 (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{F}_{RR})^{-1}. \quad (3.44)$$

### 3.4.3 Teoría de estadísticos suficientes

En la sección previa se ha visto que el cálculo de la cota de Cramer-Rao nos proporciona una forma de hallar un estimador eficiente y, por tanto, MVU. En el caso de modelos de observación lineales, está garantizada la existencia de un estimador eficiente y puede darse su expresión, tal como se ha descrito en la Sección 3.4.2.1. Sin embargo, para otros modelos no lineales puede ocurrir que no exista un estimador eficiente. En tales casos, puede ser todavía útil hallar el estimador MVU, siempre que éste exista. En lo que sigue se presentan una serie de resultados que llevan a la obtención del estimador MVU a partir del análisis de la fdp  $p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta})$ .

Empezamos definiendo qué es un estadístico suficiente. Un vector  $\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT}) = [\mathbf{T}_1(\mathbf{y}_{QT}) \dots \mathbf{T}_r(\mathbf{y}_{QT})]^T$  se dice *suficiente* para la estimación del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  si la fdp de  $\mathbf{y}_{QT}$  condicionada a  $\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT})$  no depende de  $\boldsymbol{\theta}$ :

$$p(\mathbf{y}_{QT} | \mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT}); \boldsymbol{\theta}) = p(\mathbf{y}_{QT} | \mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT})). \quad (3.45)$$

La utilidad de un estadístico suficiente es que su conocimiento garantiza que no puede obtenerse más información acerca de  $\theta$  a partir de los datos  $\mathbf{y}_{QT}$  además de la que proporciona tal estadístico.

Como no siempre resulta sencillo intuir un estadístico suficiente para un cierto modelo planteado, puede utilizarse el siguiente teorema para conseguirlo.

**Teorema de Neyman-Fisher.** *Si la fdp  $p(\mathbf{y}_{QT}; \theta)$  puede factorizarse en la forma*

$$p(\mathbf{y}_{QT}; \theta) = \iota(\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT}), \theta) j(\mathbf{y}_{QT}), \quad (3.46)$$

donde  $\iota$  es una función que depende de  $\mathbf{y}_{QT}$  sólo a través de  $\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT})$  y depende también de  $\theta$  y  $j$  es una función que depende sólo de  $\mathbf{y}_{QT}$ , entonces  $\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT})$  es un estadístico suficiente para  $\theta$ . Al revés, si  $\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT})$  es un estadístico suficiente para  $\theta$ , entonces la fdp  $p(\mathbf{y}_{QT}; \theta)$  puede factorizarse como en (3.46).

Una vez encontrado un estadístico suficiente para la estimación de  $\theta$ , sea éste  $\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT})$ , el propósito es utilizarlo para determinar el estimador MVU (siempre que exista). Para ello, haremos uso del siguiente teorema.

**Teorema RBLs de Rao-Blackwell-Lehmann-Scheffe.** *Si  $\check{\theta}$  es un estimador insesgado de  $\theta$  y  $\mathbf{T}$  es estadístico suficiente para  $\theta$ , entonces  $\hat{\theta} = E\{\check{\theta} | \mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT})\}$  cumple:*

- a) es un estimador válido de  $\theta$  (no depende de  $\theta$ ),
- b) es insesgado,
- c)  $\text{var}\{\hat{\theta}_i\} \leq \text{var}\{\check{\theta}_i\}$  (sólo se compara  $\hat{\theta}$  con  $\check{\theta}$ ).

Si además el estadístico  $\mathbf{T}$  es completo, entonces  $\hat{\theta}$  es el estimador MVU de  $\theta$ .

A partir del teorema anterior, podemos observar que, si ya se ha encontrado un estimador insesgado  $\check{\theta}$  de  $\theta$  y un estadístico suficiente  $\mathbf{T}$ , basta garantizar que  $\mathbf{T}$  es completo para obtener a partir de él el estimador MVU.

La definición de  $\mathbf{T}$  completo quiere decir que se cumple:

$$E\{\nu(\mathbf{T})\} = \int \nu(\mathbf{T})p(\mathbf{T}; \theta)d\mathbf{T} = \mathbf{0}, \quad \forall \theta \implies \nu(\mathbf{T}) = \mathbf{0}. \quad (3.47)$$

En general, esta condición de completitud puede ser difícil de evaluar, por lo que el método descrito en esta sección sólo resulta útil en problemas donde la comprobación sea asequible.

### 3.4.4 Estimador BLUE

Si no existe el estimador MVU o si existe pero las dos aproximaciones descritas en las Secciones anteriores (la cota de Cramer-Rao en 3.4.2 y la teoría de estadísticos suficientes en 3.4.3) no lo proporcionan, es necesario considerar otros estimadores, aunque éstos ya no sean óptimos. Un estimador *subóptimo* fácil de implementar es el BLUE (del inglés Best Linear Unbiased Estimator), que tiene las propiedades de ser insesgado y tener varianza mínima entre la clase de estimadores que son funciones lineales de las observaciones (esto es, de  $\mathbf{y}_{QT}$  en nuestro caso). Claramente, si el estimador óptimo MVU es lineal en  $\mathbf{y}_{QT}$ , entonces  $\hat{\theta}_{\text{BLUE}} \equiv \hat{\theta}_{\text{MVU}}$  y, por tanto, el estimador BLUE es óptimo. En otro caso, el BLUE es sólo subóptimo.

Para obtener la expresión del estimador  $\hat{\theta}_{\text{BLUE}}$  deben imponerse las condiciones siguientes:

- $\hat{\theta}$  lineal en las observaciones:  $\hat{\theta} = \mathbf{A}\mathbf{y}_{QT}$ , para cierta matriz  $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{M \times N_T}$ ,

- $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  insesgado:  $E \{ \hat{\boldsymbol{\theta}} \} = \mathbf{A} E \{ \mathbf{y}_{\text{QT}} \} = \boldsymbol{\theta}$ .

Debe notarse que para que esta condición pueda cumplirse es necesario [109], p.140, que  $E \{ \mathbf{y}_{\text{QT}} \} = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}$ , para una matriz  $\mathbf{F}_{\text{RR}} \in \mathbb{R}^{M \times N_{\text{T}}}$  conocida, o lo que es lo mismo,

$$\mathbf{y}_{\text{QT}} = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}, \quad (3.48)$$

con  $\mathbf{v}$  vector aleatorio de media  $\mathbf{0}$  y matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}}$ , pero para el cual no se asume que tenga ningún tipo particular de fdp.

- finalmente, los coeficientes de la matriz  $\mathbf{A}$  que determina  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  deben ser tales que minimicen la varianza de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  sujeto a las restricciones impuestas en las dos condiciones previas.

Se demuestra que el estimador BLUE responde a la expresión

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{BLUE}} = (\mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{C}_{\mathbf{v}}^{-1} \mathbf{F}_{\text{RR}})^{-1} \mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{C}_{\mathbf{v}}^{-1} \mathbf{y}_{\text{QT}}, \quad (3.49)$$

donde  $\mathbf{F}_{\text{RR}}$  es la matriz de observación de (3.48) y  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}}$  la matriz de covarianza del ruido  $\mathbf{v}$  en la ecuación (3.48). Además, la matriz de covarianza de este estimador resulta

$$\mathbf{C}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{BLUE}}} = (\mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{C}_{\mathbf{v}}^{-1} \mathbf{F}_{\text{RR}})^{-1}. \quad (3.50)$$

Una primera observación que puede hacerse a la definición del estimador BLUE que acaba de introducirse es que éste sólo requiere conocer los momentos de 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> orden de los datos, y no su estadística completa.

Una segunda observación hace referencia a las prestaciones de este estimador. Si en el modelo (3.48) que se ha asumido para la definición del BLUE, el ruido  $\mathbf{v}$  se obtiene a partir de una distribución gaussiana:  $\mathbf{v} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{C}_{\mathbf{v}})$ , lo que equivale a decir que las observaciones son gaussianas, entonces el estimador BLUE es el MVU. Sin embargo, si la distribución no es gaussiana, entonces el BLUE sigue teniendo la expresión dada en (3.49), pero ésta ya no coincide con la del estimador MVU.

### 3.4.5 Estimador de Máxima Verosimilitud (ML)

En esta sección se describe otro estimador que puede utilizarse en situaciones donde el estimador óptimo MVU no existe o no puede encontrarse. Este otro estimador se conoce como estimador de Máxima Verosimilitud o abreviadamente ML (del inglés Maximum Likelihood) y presenta la ventaja de que puede aplicarse para resolver problemas de estimación que son difíciles de tratar con otros métodos. Además, cuando el número de observaciones  $N_{\text{T}}$  es muy grande, este estimador puede considerarse prácticamente eficiente, tal como se describe más adelante.

En lo que sigue vemos la definición del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$  de un vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$ , algunas propiedades importantes que presenta este estimador y ciertos métodos propuestos para llevar a cabo su determinación.

El estimador ML se define como el valor de  $\boldsymbol{\theta}$  ( $\boldsymbol{\theta} \in \mathbf{I}_{\boldsymbol{\theta}}$ ) que lleva a maximizar la función de *verosimilitud*, esto es, la fdp  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})$  pero vista sólo como función de  $\boldsymbol{\theta}$  para un vector de datos  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  fijo. Debe observarse que, como  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})$  depende también de  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ , entonces el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$  es a su vez función de  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ . La idea que subyace en la definición del estimador ML es que, a partir de los datos de  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  realmente observados, nos quedamos con aquellos valores de los parámetros que con más probabilidad han generado tales datos.

El estimador que se obtiene a partir de la definición anterior no puede garantizarse que siempre tenga un comportamiento óptimo, pero sí de forma aproximada cuando el número de observaciones es elevado, tal como se enuncia a continuación.

**Teorema (Propiedad asintótica del estimador ML)**

Si la fdp  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})$  cumple ciertas condiciones de regularidad [109], p.211, entonces el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$  de  $\boldsymbol{\theta}$  tiene la siguiente distribución asintótica (cuando  $N_{\text{T}} \rightarrow \infty$ ):

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\theta})), \quad (3.51)$$

donde  $\mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\theta})$  es la matriz de información de Fisher evaluada en el verdadero valor del vector de parámetros desconocido  $\boldsymbol{\theta}$ .

También para el estimador de Máxima Verosimilitud existe una *propiedad de invarianza* que permite obtener estimadores de funciones de  $\boldsymbol{\theta}$  a partir del conocimiento del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$  de  $\boldsymbol{\theta}$ . Así, si  $\boldsymbol{\nu} = \mathfrak{S}(\boldsymbol{\theta})$ , el estimador  $\hat{\boldsymbol{\nu}}_{\text{ML}}$  de  $\boldsymbol{\nu}$  es

$$\hat{\boldsymbol{\nu}}_{\text{ML}} = \mathfrak{S}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}). \quad (3.52)$$

En el caso de que  $\mathfrak{S}$  no sea una función inyectiva, entonces  $\hat{\boldsymbol{\nu}}_{\text{ML}}$  maximiza la fdp que se obtiene al evaluar  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \boldsymbol{\theta})$  para todos los  $\boldsymbol{\theta}$  tales que  $\boldsymbol{\nu} = \mathfrak{S}(\boldsymbol{\theta})$ .

Existen algunas situaciones particulares en las que el estimador ML puede calcularse analíticamente. Así, por ejemplo, si los datos  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  siguen el Modelo Lineal General descrito en la ecuación (3.39), entonces el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$  toma la misma expresión que la dada en (3.40) y, en consecuencia, es un estimador eficiente. Esto nos permite concluir que en determinadas situaciones el estimador ML coincide con el MVU, con lo que resulta óptimo (y no sólo asintóticamente óptimo).

Por último, es necesario señalar que en la mayoría de ejemplos no es posible obtener una expresión analítica para el estimador ML y hay que recurrir a métodos numéricos para llevar a cabo la maximización. Una primera posibilidad es evaluar la función que desea maximizarse en un conjunto de posibles valores para  $\boldsymbol{\theta}$ , de tal modo que la separación entre los distintos elementos del conjunto sea muy pequeña. Este método, sin embargo, sólo es apropiado cuando la dimensión  $M$  del problema (esto es, el número de parámetros a estimar) no es muy elevada y, además, el conjunto de búsqueda está limitado. En otro caso, pueden utilizarse métodos de optimización iterativos, tales como el de Newton-Raphson, el de puntuación o el algoritmo EM. En general estos métodos sólo garantizan la convergencia a un máximo local y es necesario definir su inicialización de forma que no esté muy alejada del verdadero máximo que se busca. Una alternativa a estos métodos la proporcionan los métodos de optimización global, tal como se describe más detalladamente en la sección siguiente.

**3.4.6 Estimadores de Mínimos Cuadrados (LS y WLS)**

A lo largo de esta sección se han descrito una serie de estimadores y se ha analizado su optimalidad, entendiéndose que ésta hace referencia al hecho de que el estimador sea insesgado y, dentro de los que tienen esta característica, que sea el que presente menor varianza. En este sentido, se han propuesto metodologías para encontrar el estimador óptimo MVU, que es el que tiene estas dos características. Cuando este estimador óptimo no es factible, puede considerarse la elección del estimador ML, descrito en la Sección 3.4.5, que cumple de forma aproximada las dos características mencionadas cuando el número de observaciones es elevado. Otra alternativa es implementar el estimador BLUE, descrito en la Sección 3.4.4 que cumple las condiciones de ser insesgado y tener varianza mínima, pero sólo entre los estimadores que son función lineal de los datos.

Todos los estimadores descritos hasta este punto requieren conocer alguna descripción estadística de las observaciones. En esta sección se presenta un estimador que no precisa de ninguna de tales descripciones sino simplemente del modelo de señal (dependiente del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  a estimar) a través del cual se asume que se han generado los datos. Como consecuencia,

este estimador podrá aplicarse a un conjunto muy amplio de situaciones, pero, como contrapartida, no podrá analizarse su optimalidad a menos que se convengan ciertas características probabilísticas para los datos observados.

El estimador de Mínimos Cuadrados, que denotamos por LS (en inglés, Least Squares), asume que las observaciones se han generado a través de un modelo de la forma:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}} = \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) + \mathbf{v}, \quad (3.53)$$

donde  $\mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) = [f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n); \boldsymbol{\theta}) \dots f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(N_{\text{T}} - 1); \boldsymbol{\theta})]^T$  es una señal determinista que depende de  $\boldsymbol{\theta}$  y  $\mathbf{v}$  es un vector de ruido de media  $\mathbf{0}$ . Este estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  elige el valor de  $\boldsymbol{\theta}$  que minimiza la distancia euclídea al cuadrado entre el vector de observación  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  y la señal  $\mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})$ :

$$J(\boldsymbol{\theta}) = \sum_{n=0}^{N_{\text{T}}-1} (y_{\text{QT}}(n) - f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n); \boldsymbol{\theta}))^2 = (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}))^T (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})). \quad (3.54)$$

Como puede observarse de la definición, el estimador LS no requiere conocer la estadística del ruido, sino que simplemente trata de resolver un problema de optimización determinista.

Un caso particular de gran interés en la práctica es aquél en el que la señal  $\mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})$  es lineal en los parámetros a estimar:

$$\mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}, \quad (3.55)$$

donde  $\mathbf{F}_{\text{RR}}$  es matriz de observación de dimensión  $N_{\text{T}} \times M$  y rango completo  $M$ . En este caso, la función a minimizar se expresa mediante

$$J(\boldsymbol{\theta}) = (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta})^T (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}) \quad (3.56)$$

y, en consecuencia,  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  resulta:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} = (\mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{F}_{\text{RR}})^{-1} \mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{y}_{\text{QT}}. \quad (3.57)$$

A partir de la forma de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  dada en esta última ecuación, puede observarse que ésta recuerda a la expresión del estimador BLUE o a la del estimador eficiente para el Modelo Lineal. Debe, no obstante, hacerse hincapié en cuáles son las asunciones que han llevado a obtener las expresiones de cada uno de tales estimadores. Así, para que el estimador LS coincida con el BLUE es necesario que  $E\{\mathbf{y}_{\text{QT}}\} = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}$  (lo cual será cierto bajo la consideración del modelo (3.55) que estamos haciendo) y también que la matriz de covarianza del ruido sea  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}} = \sigma_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I}$  (esto es, ruido blanco con misma varianza  $\sigma_{\mathbf{v}}^2$  en todos los instantes  $n = 0, \dots, N_{\text{T}} - 1$ ). Para que el estimador LS coincida además con el estimador eficiente (y, por tanto, MVU) se requiere, aparte de las condiciones anteriores, que el ruido sea gaussiano. Tanto si se cumplen tales condiciones como si no, podemos siempre dar el valor del error mínimo que se obtiene utilizando el estimador LS mediante:

$$J_{\text{min}} = \mathbf{y}_{\text{QT}}^T \left( \mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} \right). \quad (3.58)$$

Una mejora que puede introducirse al método de Mínimos Cuadrados hasta ahora presentado es la que se describe a continuación. Puede notarse a partir de la definición (3.54) que, al cuantificar el error, se les da la misma importancia a todas las observaciones. Sin embargo, puede interesar ponderar más, por ejemplo, aquellas muestras para las cuales la varianza del ruido sea menor. Esto puede hacerse, en general, definiendo una matriz de ponderación  $\mathbf{W}$  y redefiniendo el criterio de error como

$$J(\boldsymbol{\theta}) = (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}))^T \mathbf{W} (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})). \quad (3.59)$$

Esto da lugar a la definición del estimador de Mínimos Cuadrados Ponderado o abreviadamente WLS. En el caso particular de  $\mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta}) = \mathbf{F}_{RR}\boldsymbol{\theta}$ , el estimador WLS resulta:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}} = (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{W} \mathbf{F}_{RR})^{-1} \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{W} \mathbf{y}_{\text{QT}} \quad (3.60)$$

y el error mínimo correspondiente es

$$J_{\text{min}} = \mathbf{y}_{\text{QT}}^T \left( \mathbf{W} - \mathbf{W} \mathbf{F}_{RR} (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{W} \mathbf{F}_{RR})^{-1} \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{W} \right) \mathbf{y}_{\text{QT}}. \quad (3.61)$$

Si la matriz de ponderación  $\mathbf{W}$  se toma como  $\mathbf{W} = \mathbf{C}_v^{-1}$  (inversa de la matriz de covarianza del ruido), entonces el estimador resultante coincide con el BLUE y si, además, el ruido es gaussiano, entonces puede afirmarse que es, de hecho, el estimador óptimo MVU.

Por último, es importante señalar algunas técnicas para calcular el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  en el caso de que la señal  $\mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})$  no sea lineal en los parámetros a estimar. Puesto que se trata de resolver el problema de minimización

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} J(\boldsymbol{\theta}) = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta}))^T (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})), \quad (3.62)$$

puede, en primer lugar, observarse que si el ruido  $\mathbf{v}$  del modelo es gaussiano y blanco, entonces el estimador de Mínimos Cuadrados coincide con el de Máxima Verosimilitud:  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} \equiv \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$ . Para otras distribuciones del ruido, esto deja de ser cierto en general. A la hora de determinar el estimador LS no lineal, un método apropiado sería el de muestrear  $J(\boldsymbol{\theta})$  en un número muy grande de puntos (posibles valores de  $\boldsymbol{\theta}$ ) y seleccionar aquél que lleve a un menor valor. Sin embargo, igual que se puso ya de manifiesto para el caso del estimador ML, este método resulta inviable si la dimensión  $M$  del problema es elevada. Existen otras técnicas que pueden ayudar a simplificar el problema, como por ejemplo la de transformar el vector de parámetros a estimar de modo que la señal  $\mathbf{f}_{RR}$  pase a ser función lineal de los nuevos parámetros. Otra técnica es la de partir el problema en dos problemas de optimización separados, que puede ser muy práctico si el modelo de señal  $\mathbf{f}_{RR}$  es sólo lineal en algunos de los parámetros que desean estimarse. Como puede intuirse, estas dos técnicas sólo son de aplicación en ciertos tipos de problemas, por lo que es necesario analizar otras soluciones que puedan aplicarse en situaciones más generales o como complemento a alguna de las técnicas anteriores.

Un procedimiento habitualmente empleado para resolver un problema de optimización como el planteado en la ecuación (3.62) es el que se basa en establecer las condiciones necesarias que debe cumplir  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  para ser solución. Para ello, se calculan las derivadas parciales de la función  $J(\boldsymbol{\theta})$  a minimizar y se impone que éstas sean todas nulas al evaluarlas en  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$ . Esto da como resultado un sistema de  $M$  ecuaciones no lineales, que debe resolverse utilizando algún método iterativo. De entre los métodos iterativos más comunes cabe citar el algoritmo de Newton-Raphson y el de Gauss-Newton. Mientras que el primero requiere conocer las derivadas de primer y segundo orden de  $J(\boldsymbol{\theta})$ , esto es, su Jacobiano y su Hessiano, el segundo de los algoritmos sólo necesita del Jacobiano. A pesar de que ambos métodos pueden ser de utilidad para ciertas clases de problemas, presentan, en general, las siguientes limitaciones: en primer lugar, no está garantizada su convergencia cuando se aumenta el número de sus iteraciones; en segundo lugar, aun en el caso de que haya convergencia, el punto encontrado puede ser sólo un mínimo local de la función  $J(\boldsymbol{\theta})$  pero no un mínimo global.

Para superar las limitaciones asociadas a los métodos de gradiente, es decir, métodos que se basan en información acerca de las derivadas de la función, se han propuesto en la literatura otros métodos conocidos como algoritmos de optimización global. A diferencia de los métodos de gradiente, estos otros algoritmos muestrean puntos a lo largo de toda la región factible del problema, de tal forma que puede garantizarse su convergencia global al valor mínimo de la función objetivo  $J(\boldsymbol{\theta})$ . Como contrapartida, la búsqueda exhaustiva en toda la región factible

suele requerir un tiempo de cálculo muy elevado, por lo que se hace imprescindible el uso de una estrategia que permita seleccionar de manera óptima, de acuerdo con un criterio preestablecido, el conjunto de puntos sobre los cuales va a realizarse la evaluación de la función objetivo. En esta tesis hemos elegido trabajar con el algoritmo de optimización global conocido como ‘Direct’, que debe su nombre a la estrategia en la que se apoya para decidir cómo muestrear: ‘Dividir RECTángulos’ [113]. Este método, desarrollado originalmente por Pertunnen, Jones y Stuckman en [114], es una modificación de la optimización Lipschitziana estándar pero con la ventaja de que no requiere la especificación de la constante de Lipschitz. Puede aplicarse para resolver problemas en los que desee encontrarse el mínimo global de una función real que sea continua Lipschitziana y esté definida sobre un conjunto cerrado y acotado de  $\mathbb{R}^M$ ,  $M \in \mathbb{N}$ .

El hecho de que ‘Direct’ no precise del conocimiento de la constante de Lipschitz permite su utilización en un mayor número de situaciones donde no se tiene conocimiento ni puede estimarse dicha constante. Además, al no hacer uso de ella, es el propio algoritmo el que decide si concede mayor o menor importancia a la búsqueda global frente a la local, adaptándose así mejor a cada tipo de problema. En el Capítulo 4 se expondrá en detalle este método y se valorará su aplicación para el tipo de problemas que se plantean en esta tesis.

### 3.4.7 Regularización y restricciones

**Regularización** Tal como se expuso en la Sección 3.3.3, muchos de los problemas inversos que surgen a la hora de llevar a cabo la identificación de sistemas (como, en nuestro caso, al tratar de establecer la relación entre los intervalos  $QT$  y  $RR$  del ECG) tienen la condición de ser ‘ill-posed’. Este hecho motiva la búsqueda de técnicas que permitan estabilizar tales problemas para hacer que su solución sea menos sensible a los errores de observación. Una forma de lograr este objetivo es a través de la denominada *regularización de Tikhonov*, que consiste en sustituir la ecuación (3.16) del modelo original por otra ‘aumentada’ en la cual se incluye, además, información a priori acerca de la solución. Esta nueva ecuación aumentada es de la forma

$$\tilde{\mathbf{y}}_{QT} = \tilde{\mathbf{f}}_{RR}(\boldsymbol{\theta}) + \tilde{\mathbf{v}}, \quad (3.63)$$

donde cada uno de los vectores de esta ecuación,

$$\tilde{\mathbf{y}}_{QT} = \begin{bmatrix} \mathbf{y}_{QT} \\ \boldsymbol{\varphi} \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{f}}_{RR}(\boldsymbol{\theta}) = \begin{bmatrix} \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta}) \\ \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad \tilde{\mathbf{v}} = \begin{bmatrix} \mathbf{v} \\ \mathbf{v}' \end{bmatrix}, \quad (3.64)$$

son de dimensión  $(N_T + N_R) \times 1$ , con  $N_R$  indicativo del número de condiciones (esto es, relaciones entre parámetros) que se imponen en el proceso de regularización. En el caso que tratamos en esta tesis, tales condiciones se eligen de modo que no fueren situaciones que puedan alejarse de la solución verdadera del problema y, en cualquier caso, pensando siempre en el fenómeno fisiológico que se persigue modelar. Así, a partir de un estudio previo que se describirá en detalle en la Sección 4.3.1, se comprueba, utilizando series reales de  $QT$  y  $RR$ , que la curva de pesos que define el filtro lineal  $\mathbf{h}$  tiene un comportamiento suave que se representa adecuadamente a través de una función exponencial. Para incorporar esta condición en el proceso de estimación, bastará elegir el operador de regularización  $\boldsymbol{\Phi}$  como un operador lineal con matriz asociada  $\beta \mathbf{D}$  ( $\beta \in \mathbb{R}$ ,  $\mathbf{D} \in \mathbb{R}^{(N-1) \times M}$ ) tal que  $\mathbf{D}$  contenga a una matriz  $\mathbf{D}_{\hat{\alpha}}$  de la forma:

$$\mathbf{D}_{\hat{\alpha}} = \begin{bmatrix} \hat{\alpha} & -1 & 0 & 0 \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \hat{\alpha} & -1 & 0 \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & \ddots & & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 \cdots & 0 & \hat{\alpha} & -1 \end{bmatrix}, \quad (3.65)$$

en las columnas que multiplican a los pesos del filtro cuando se realiza la operación  $\boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) = \beta \mathbf{D} \boldsymbol{\theta}$ . El parámetro  $\beta$  en la definición de  $\boldsymbol{\Phi}$  es un escalar que se denomina *parámetro de regularización*

y controla el grado de suavidad de las estimaciones que se obtienen. Además, en la ecuación (3.64) se toma  $\varphi = \mathbf{0}$  y se considera  $\mathbf{v}'$  como un vector de ruido ficticio, cuyas características estadísticas es necesario definir o estimar, igual que se hace con el vector de observación  $\mathbf{v}$ , para aquellos estimadores que así lo requieran.

En el caso particular de que el estimador utilizado sea el estimador de mínimos cuadrados (LS), cuya definición no requiere ninguna descripción acerca del ruido, se vio en la sección previa que la solución sin regularizar  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  del problema (3.62) se obtiene mediante:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \|\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})\|^2, \quad (3.66)$$

donde  $\|\cdot\|$  denota la norma euclídea en  $\mathbb{R}^{N_{\text{T}}}$ . Al incorporar las relaciones adicionales entre los parámetros según expresa el operador  $\Phi(\boldsymbol{\theta}) = \beta \mathbf{D}\boldsymbol{\theta}$ , la solución regularizada  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  del problema aumentado (3.63) pasa a ser:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left( \|\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})\|^2 + \beta^2 \|\mathbf{D}\boldsymbol{\theta}\|^2 \right). \quad (3.67)$$

Como puede observarse de esta última expresión (3.67), el parámetro  $\beta$  supone un compromiso entre la información que se tiene a priori acerca de la solución y la información que aportan los datos observados que se almacenan en el vector  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ . Cuando en la Sección 3.5 se analicen los métodos Bayesianos para la resolución del problema inverso, podrá comprobarse que el parámetro  $\beta$  guarda una estrecha relación con la matriz de covarianza de la fdp *a priori* establecida para  $\boldsymbol{\theta}$ . No obstante, es necesario poner de manifiesto que, mientras que tal covarianza se define antes de conocer los datos  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ , el parámetro de regularización suele elegirse una vez que éstos ya están disponibles.

Existen diversas aproximaciones para determinar el valor del parámetro de regularización. Algunas de estas aproximaciones requieren conocer cierta información acerca de la norma euclídea del error de observación,  $\|\mathbf{v}\|$ . Si tal información puede obtenerse de forma precisa, se recomienda la utilización de estas aproximaciones, pero si tal información no está disponible directamente y debe definirse o estimarse a partir de los datos, como es nuestro caso, entonces es preferible utilizar otro tipo de métodos. Entre estos métodos se encuentra el conocido como criterio ‘L-curve’, que se apoya en la observación de la gráfica que muestra el error de regularización (en nuestro caso,  $\|\mathbf{D}\hat{\boldsymbol{\theta}}\|$ ) frente al error residual a la salida del sistema (esto es,  $\|\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\hat{\boldsymbol{\theta}})\|$ ) según se va variando el valor del parámetro  $\beta$  y, en consecuencia, varía la estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ . Esta gráfica suele presentar forma de ‘L’, por lo que, una vez comprobado que, en efecto, es así, puede garantizarse que existe un valor óptimo para  $\beta$ , que es el que se corresponde con la esquina de la ‘L’. En dicho punto se ha conseguido disminuir el error de regularización prácticamente hasta el límite sin que ello haya sido a costa de aumentar el error de perturbación, que apenas ha variado. La forma de identificar la esquina de la ‘L’ es mediante la función curvatura, que justamente allí alcanzará el máximo valor.

**Restricciones** Por último, cabe señalar que, además de la información introducida a través de la regularización, puede ser también deseable añadir restricciones, en forma de igualdad o desigualdad, a la solución del problema inverso. En el problema que nos ocupa en esta tesis, estas restricciones deben garantizar que las estimaciones de los pesos  $h_i, i = 0, \dots, N - 1$ , del filtro lineal sean todas positivas y su suma valga 1, para poder así interpretar correctamente los resultados obtenidos, tal como quedó justificado en la Sección 3.2. El método utilizado para incorporar las restricciones al problema planteado se basa en las aproximaciones descritas en [115, 116] particularizadas para el caso estacionario. Denotando por  $\Omega_c$  al conjunto de vectores  $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^{M \times 1}$  que satisfacen las restricciones deseadas, el problema que se resuelve para hallar la

estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  con restricciones es:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta} \in \Omega_c} \left\{ \left( \check{\boldsymbol{\theta}} - \hat{\boldsymbol{\theta}} \right)^T \mathbf{W} \left( \check{\boldsymbol{\theta}} - \hat{\boldsymbol{\theta}} \right) \right\}, \quad (3.68)$$

donde  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  es la estimación (sin restricciones) obtenida con alguno de los métodos descritos y  $\mathbf{W}$  es una matriz de ponderación, simétrica y definida positiva, que debe definirse. El problema (3.68) puede resolverse por el método de Mínimos Cuadrados. Para simplificar la notación, en lo que sigue se utilizará  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ , en sustitución de  $\check{\boldsymbol{\theta}}$ , para denotar a la estimación que ya satisface las restricciones deseadas.

## 3.5 Teoría de la estimación. Métodos probabilísticos

En esta sección se propone tratar la resolución del problema inverso (formulado a través de la ecuación (3.16) desde el punto de vista estadístico. Esto quiere decir que el vector de parámetros desconocido  $\boldsymbol{\theta}$  se considera ahora aleatorio y, por tanto, caracterizado a través de una cierta fdp. En consecuencia,  $\boldsymbol{\theta}$  podrá tomar distintos valores, pero siempre obtenidos a partir de una misma distribución con valores definidos de su media, covarianza, etc. Este tratamiento presenta la ventaja, frente a los métodos deterministas, de que permite incorporar la noción de incertidumbre en el conocimiento de los valores de los parámetros, lo cual puede tratarse de manera natural mediante la teoría de la probabilidad. A la hora de abordar el problema inverso estadístico, nos centraremos en la aproximación Bayesiana, tal como se describe a continuación. Las referencias en las que nos apoyamos para la descripción de los apartados de esta sección son [109, 110, 111, 112].

### 3.5.1 Inferencia Bayesiana

En la inferencia Bayesiana, que debe su nombre al estadista inglés Thomas Bayes, quien la introdujo en 1763, se hace uso tanto de las medidas observadas (en nuestro caso,  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ ) como del conocimiento que a priori se tiene de la solución para, a partir de ambas, obtener una distribución ‘corregida’ de los parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  tal que represente tan fielmente como sea posible el verdadero sistema que tratamos de identificar. Mediante el teorema de Bayes, que se expuso en la Sección 3.3.3, es posible escribir

$$p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{y}_{\text{QT}}) \propto p(\mathbf{y}_{\text{QT}} | \boldsymbol{\theta}) p(\boldsymbol{\theta}) \quad (3.69)$$

donde  $p(\boldsymbol{\theta})$  es la distribución que a priori le asignamos a  $\boldsymbol{\theta}$  antes de conocer las observaciones recogidas en el vector de datos  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  y  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}} | \boldsymbol{\theta})$  representa la información que aportan dichas observaciones para cada valor de  $\boldsymbol{\theta}$ . La densidad resultante,  $p(\boldsymbol{\theta} | \mathbf{y}_{\text{QT}})$ , es la solución Bayesiana del problema inverso y suele denominarse *densidad a posteriori* de  $\boldsymbol{\theta}$ , pues resume nuestro conocimiento acerca de  $\boldsymbol{\theta}$  una vez que ya disponemos de los datos en  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ .

Hay tres razones fundamentales que justifican la introducción de los métodos Bayesianos para resolver determinados problemas inversos:

- 1) pueden incorporar de manera sencilla la información previa acerca de  $\boldsymbol{\theta}$  de la que se dispone. Para ello, como  $\boldsymbol{\theta}$  se considera vector aleatorio, basta asignarle una cierta fdp a priori. Este hecho permite mejorar sensiblemente la precisión en la estimación, aunque siempre bajo la condición de que la información introducida se corresponda con la realidad física que se modela. En caso de que no se disponga de información fiable y desee utilizarse la inferencia Bayesiana, se aconseja definir una fdp a priori que sea prácticamente plana, en el sentido que se dé a todos los posibles valores de  $\boldsymbol{\theta}$  una probabilidad similar y, por tanto, no se introduzca ningún sesgo hacia determinados valores.

2) los estimadores Bayesianos pueden utilizarse también para resolver problemas inversos deterministas en los que, por ejemplo, no es posible encontrar el estimador óptimo MVU. A diferencia de la estimación determinista tradicional, donde el óptimo no siempre existe, en la estimación probabilística sí que está garantizada su existencia, aunque no siempre pueda darse mediante una expresión cerrada. Así, puede ocurrir que, para un problema determinista, no exista un estimador  $\hat{\theta}$  insesgado cuya varianza sea menor o igual que la de cualquier otro estimador para todos los valores del vector de parámetros  $\theta$ , pero sí que puede existir un estimador que cumpla la condición ‘en promedio’ entre todos los valores de  $\theta$ . Como contrapartida, para un determinado valor de  $\theta$ , el estimador Bayesiano obtenido puede no ser el más apropiado. Esto se verá en la Sección 3.5.2.1.

3) al llevar a cabo la estimación desde el punto de vista probabilístico, la solución que se obtiene no es un valor concreto del vector de parámetros sino toda una distribución de probabilidad. Aunque en la práctica no se trabaja con la fdp completa, sino que ésta se utiliza para calcular diferentes estimaciones puntuales, es posible siempre disponer de intervalos de confianza que permiten valorar la fiabilidad de las estimaciones realizadas. Esto, sin embargo, no es posible con los métodos clásicos.

A partir de la densidad a posteriori  $p(\theta|\mathbf{y}_{QT})$ , solución estadística del problema inverso, las estimaciones puntuales más comúnmente utilizadas son las que se describen en el siguiente párrafo, cada una de las cuales se corresponde con la minimización de una cierta función de riesgo. Bajo ciertos condicionantes, los estimadores así derivados coinciden entre sí y, en algunos casos, también con algunos estimadores clásicos estudiados en la Sección 3.4. A la hora de evaluar la actuación de los estimadores Bayesianos, debe tenerse en cuenta que ya no puede hacerse como con los métodos deterministas, donde se analizan la media y la varianza del estimador. Para ilustrar esto, supongamos que se realizan una serie de simulaciones de Monte Carlo (MC) a través de las cuales desea valorarse la precisión del estimador. Debemos distinguir:

- Si se sigue la aproximación clásica, se fija un valor de  $\theta$  y en cada repetición MC se genera una realización del ruido  $\mathbf{v}$  a partir de su fdp y ésta se utiliza para construir  $\mathbf{y}_{QT}$  según el modelo  $\mathbf{y}_{QT} = \mathbf{f}_{RR}(\theta) + \mathbf{v}$ . En cada repetición, se obtiene una estimación  $\hat{\theta}$  de  $\theta$ . Puede entonces calcularse la media y la varianza de  $\hat{\theta}$  a partir de todas las repeticiones y, con ello, comprobar si el estimador escogido calcula de forma precisa los parámetros  $\theta$  del sistema a identificar.
- Si se sigue la aproximación Bayesiana, en cada repetición se genera una realización  $\mathbf{v}$  del ruido pero también una realización (distinta) de  $\theta$  a partir de su fdp. De nuevo, se lleva a cabo la estimación, obteniéndose, para cada repetición, una estimación puntual de  $\hat{\theta}$  (según el criterio que se establezca, tal como se verá en la Sección 3.5.2). Debe, no obstante, notarse que la media y la varianza de  $\hat{\theta}$  dependen de  $\theta$ , que ahora ya no es el mismo en todas las repeticiones. Para tener en cuenta esto y poder evaluar correctamente la actuación del estimador, deberá hacerse la valoración en términos del error  $\epsilon_{\theta} = \theta - \hat{\theta}$ , para el que desea comprobarse que, con respecto a la fdp conjunta  $p(\mathbf{y}_{QT}, \theta)$ , tiene media  $\mathbf{0}$  y varianza mínima.

### 3.5.2 Estimadores Bayesianos

Si  $\theta$  tuviera sólo una o dos componentes, podría tenerse una representación completa de la solución del problema inverso dibujando  $p(\theta|\mathbf{y}_{QT})$  para el rango de posibles valores de  $\theta$ . Sin embargo, en la práctica sucede que el número de componentes de  $\theta$  es elevado y, por tanto, se hace necesario calcular ciertas estimaciones puntuales, como pueden ser la media, la mediana o la moda de la fdp a posteriori. Cada una de estas tres posibles elecciones da lugar a un estimador

puntual distinto que, a su vez, resulta óptimo bajo un cierto criterio de minimización del riesgo Bayesiano. Para ilustrar esto, consideremos primero las definiciones que se introducen en lo que sigue.

Denotemos por  $\epsilon_\theta = \theta - \hat{\theta}$  el error cometido por el estimador puntual  $\hat{\theta}$  para una realización concreta de los parámetros  $\theta$  y de las observaciones  $\mathbf{y}_{QT}$ . Consideremos una *función de coste* determinista  $\mathcal{C}_B : \mathbb{R}^M \rightarrow \mathbb{R}$  que asigna a cada valor de error  $\epsilon_\theta$  un cierto coste  $\mathcal{C}(\epsilon_\theta)$ . Se define el *riesgo bayesiano* como el coste promedio:

$$\mathcal{R}_B = E\{\mathcal{C}_B(\epsilon_\theta)\}, \quad (3.70)$$

donde la esperanza se toma con respecto a la fdp conjunta  $p(\theta, \mathbf{y}_{QT})$ , ya que el error  $\epsilon_\theta$  puede definirse para cada posible valor que tomen  $\mathbf{y}_{QT}$  y  $\theta$ . Dependiendo de cómo se defina la función de coste  $\mathcal{C}_B$ , se obtienen distintas descripciones del riesgo de Bayes  $\mathcal{R}_B$  y, para cada una de ellas, existe un estimador óptimo que lo minimiza. Empezaremos considerando el caso en que  $\theta$  sea escalar ( $M=1$ ) para poder comprobar visualmente el tipo de penalización llevado a cabo por cada una de las funciones de coste más habitualmente empleadas:

- Si  $\mathcal{C}_B(\epsilon_\theta) = \epsilon_\theta^2$  (función de coste cuadrática), los errores grandes se penalizan en gran medida (ver Fig. 3.3 (a)). En tal caso, el riesgo de Bayes resulta:

$$\mathcal{R}_B = E\{\epsilon_\theta^2\} = \int \int (\theta - \hat{\theta})^2 p(\theta, \mathbf{y}_{QT}) d\mathbf{y}_{QT} d\theta = \int \left[ \int (\theta - \hat{\theta})^2 p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) d\theta \right] p(\mathbf{y}_{QT}) d\mathbf{y}_{QT}. \quad (3.71)$$

Para encontrar el estimador  $\hat{\theta}$  óptimo, basta observar que, para cada valor fijado de  $\mathbf{y}_{QT}$ , se trata de minimizar la integral interior de la expresión (3.71). Puede comprobarse [109], p.316, que el estimador resultante es

$$\hat{\theta} = E\{\theta|\mathbf{y}_{QT}\} = \int \theta p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) d\theta, \quad (3.72)$$

esto es, la *media de la fdp a posteriori*. A este estimador se le denomina MMSE, cuyas siglas en inglés representan Mínimo Error Cuadrático Medio.

- Si se considera una función de coste proporcional a la magnitud del error  $\mathcal{C}_B(\epsilon_\theta) = |\epsilon_\theta|$  (ver figura 3.3 (b)), entonces puede comprobarse [109], p.316, que el estimador óptimo es  $\hat{\theta}$  tal que

$$\int_{-\infty}^{\hat{\theta}} p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) d\theta = \int_{\hat{\theta}}^{+\infty} p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) d\theta, \quad (3.73)$$

esto es, la *mediana de la fdp a posteriori* (o valor  $\hat{\theta}$  para el cual  $p(\theta \leq \hat{\theta}|\mathbf{y}_{QT}) = \frac{1}{2}$ ).

- Por último, es posible también elegir una función de coste de la forma

$$\mathcal{C}_B(\epsilon_\theta) = \begin{cases} 0, & \text{si } |\epsilon| < \delta \\ 1, & \text{otro caso} \end{cases} \quad (3.74)$$

(ver figura 3.3 (c)), que penaliza (y de la misma forma) sólo los errores por encima de un umbral  $\delta$ . En tal caso, el estimador óptimo  $\hat{\theta}$  resultante es el que maximiza  $\int_{\hat{\theta}-\delta}^{\hat{\theta}+\delta} p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) d\theta$ .

Tomando  $\delta$  arbitrariamente pequeño,  $\hat{\theta}$  es la *moda de la fdp a posteriori*. A este estimador se le denomina MAP (Máximo a posteriori).

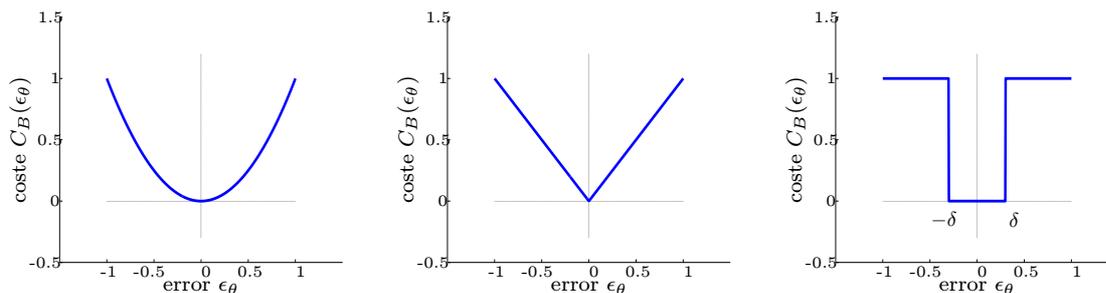


Figura 3.3: Diferentes funciones de coste  $C_B(\epsilon_\theta)$  utilizadas en la definición del riesgo Bayesiano

Es importante señalar que para algunas distribuciones de probabilidad los tres estimadores anteriores coinciden. Así sucede, por ejemplo, si la fdp a posteriori es gaussiana, pues, en ese caso, las localizaciones de media, mediana y moda son iguales. Una situación particular en la que se ilustra este hecho es aquella en la que los datos pueden modelarse de acuerdo con el *Modelo Lineal General Bayesiano*:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}} = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}, \quad (3.75)$$

donde  $\mathbf{F}_{\text{RR}} \in \mathbb{R}^{N_{\text{T}} \times M}$  es matriz de observación,  $\boldsymbol{\theta}$  es vector aleatorio de dimensión  $M \times 1$  con fdp  $\mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_\theta, \mathbf{C}_\theta)$  y  $\mathbf{v} \in \mathbb{R}^{N_{\text{T}} \times 1}$  es vector de ruido con fdp  $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{C}_\mathbf{v})$  e independiente de  $\boldsymbol{\theta}$ . Puede observarse que este modelo es muy similar al *Modelo Lineal General* descrito en la Sección 3.4, salvo por el hecho de que ahora  $\boldsymbol{\theta}$  es aleatorio. Puesto que  $\boldsymbol{\theta}$  y  $\mathbf{v}$  son independientes y cada una de ellas es gaussiana, entonces son conjuntamente gaussianas. A partir de esto, puede comprobarse de manera sencilla que también  $\boldsymbol{\theta}$  e  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  son conjuntamente gaussianas, de donde se desprende que  $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}_{\text{QT}})$  es la fdp de una distribución normal de media

$$E\{\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}_{\text{QT}}\} = \boldsymbol{\mu}_\theta + (\mathbf{C}_\theta^{-1} + \mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{C}_\mathbf{v}^{-1} \mathbf{F}_{\text{RR}})^{-1} \mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{C}_\mathbf{v}^{-1} (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\mu}_\theta) \quad (3.76)$$

y matriz de covarianza

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}_{\text{QT}}} = (\mathbf{C}_\theta^{-1} + \mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{C}_\mathbf{v}^{-1} \mathbf{F}_{\text{RR}})^{-1}. \quad (3.77)$$

Este resultado tiene especial interés en la práctica, ya que muchas situaciones se representan a través del Modelo Lineal General Bayesiano (3.75).

### 3.5.2.1 MMSE (de Mínimo Error Cuadrático Medio)

En el caso de  $\theta$  escalar, el estimador MMSE ha quedado definido como el que minimiza el error cuadrático medio Bayesiano (Bmse):

$$\text{Bmse}(\hat{\theta}) = E\{(\theta - \hat{\theta})^2\}, \quad (3.78)$$

que resulta ser la media condicional de  $\theta$  dadas las observaciones  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ :

$$\hat{\theta}_{\text{MMSE}} = E\{\theta|\mathbf{y}_{\text{QT}}\} = \int \theta p(\theta|\mathbf{y}_{\text{QT}}) d\theta. \quad (3.79)$$

Debe observarse que, a diferencia de la aproximación clásica, donde la minimización del error cuadrático medio (MSE) lleva a estimadores no realizables, ahora en la aproximación Bayesiana el estimador MMSE siempre puede obtenerse de acuerdo con la expresión (3.79). Esto es así debido a la diferente noción de error cuadrático medio en el entorno clásico:

$$\text{MSE}(\hat{\theta}) = \int (\theta - \hat{\theta})^2 p(\mathbf{y}_{\text{QT}}; \theta) d\mathbf{y}_{\text{QT}} \quad (3.80)$$

y en el entorno bayesiano

$$\text{Bmse}(\hat{\theta}) = \int \int (\theta - \hat{\theta})^2 p(\mathbf{y}_{\text{QT}}, \theta) d\mathbf{y}_{\text{QT}} d\theta. \quad (3.81)$$

En el caso general de  $\theta$  vector de parámetros de dimensión  $M \times 1$ , el estimador MMSE se define como aquél que minimiza

$$\text{Bmse}(\hat{\theta}) = E \left\{ \|\theta - \hat{\theta}\|^2 \right\} \quad (3.82)$$

y también resulta ser  $\hat{\theta}_{\text{MMSE}} = E \{\theta | \mathbf{y}_{\text{QT}}\}$ , por lo que minimiza el error cuadrático medio Bayesiano en cada componente.

Si nos centramos en el Modelo Lineal General Bayesiano de la ecuación (3.75) podemos establecer una estrecha relación entre el estimador probabilístico MMSE y el estimador determinista MVU. Para ello, basta observar que  $\hat{\theta}_{\text{MMSE}} = E \{\theta | \mathbf{y}_{\text{QT}}\}$  toma la forma dada en la expresión (3.76). Si comparamos esta expresión con la del MVU dada en (3.40) para el Modelo Lineal General Clásico, podemos comprobar que ambas son muy similares y, si en (3.76) hacemos  $\mathbf{C}_\theta^{-1} \rightarrow \mathbf{0}$ , es decir, consideramos que no tenemos ninguna información a priori acerca de  $\theta$ , entonces:  $\hat{\theta}_{\text{MMSE}} = \hat{\theta}_{\text{MVU}}$ .

Además, mientras que el estimador clásico óptimo  $\hat{\theta}_{\text{MVU}}$  no siempre existe, el estimador Bayesiano óptimo  $\hat{\theta}_{\text{MMSE}}$  sí, aunque no siempre pueda darse mediante una fórmula cerrada. En general, si no es posible utilizar modelos que permitan obtener  $\hat{\theta}_{\text{MMSE}}$  mediante cálculos analíticos, es necesario recurrir a métodos numéricos para aproximar las integrales que deben resolverse en el cálculo del estimador  $\hat{\theta}_{\text{MMSE}}$ .

Finalmente, cabe destacar que el estimador MMSE tiene la propiedad de ser invariante bajo transformaciones afines, aunque no, en general, bajo transformaciones no lineales.

### 3.5.2.2 Estimador MAP (Máximo a Posteriori)

El estimador MAP se define como

$$\hat{\theta}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\theta} p(\theta | \mathbf{y}_{\text{QT}}) \quad (3.83)$$

es decir, como el valor que con mayor probabilidad toma  $\theta$ . Puesto que

$$p(\theta | \mathbf{y}_{\text{QT}}) \propto p(\mathbf{y}_{\text{QT}} | \theta) p(\theta), \quad (3.84)$$

una definición equivalente de  $\hat{\theta}_{\text{MAP}}$  es

$$\hat{\theta}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\theta} [\ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}} | \theta) + \ln p(\theta)]. \quad (3.85)$$

Observando esta ecuación y comparándola con la expresión que define el estimador clásico ML, se comprueba inmediatamente que, si no se introduce información a priori (esto es,  $p(\theta)$  asigna la misma probabilidad a todos los posibles valores de  $\theta$ ), entonces:  $\hat{\theta}_{\text{MAP}} \equiv \hat{\theta}_{\text{ML}}$ . En caso de que  $p(\theta)$  no sea uniforme, estos dos estimadores ya no tienen por qué coincidir. Así, el estimador MAP mantiene la propiedad de invarianza bajo transformaciones lineales, pero no así bajo transformaciones no lineales, ni siquiera asintóticamente como ocurre para el estimador ML.

De la misma definición del estimador MAP puede también apreciarse que, si la fdp a posteriori  $p(\theta | \mathbf{y}_{\text{QT}})$  es gaussiana, se cumple que  $\hat{\theta}_{\text{MAP}} \equiv \hat{\theta}_{\text{MMSE}}$  y, en consecuencia, se tienen para este estimador todas las propiedades descritas para el estimador de Mínimo Error Cuadrático Medio

$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$ . Por otra parte, puede también comprobarse de la definición (3.85) que el papel que juega la fdp a priori en los métodos probabilísticos es análogo al que juega la regularización en la aproximación determinista, siendo el grado de regularización tanto mayor cuanto más concentrada esté la distribución a priori. La justificación de este hecho para el caso en que la fdp a priori sea gaussiana se obtiene expresando:

$$\begin{aligned}\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} &= \arg \max_{\boldsymbol{\theta}} \left[ \ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}|\boldsymbol{\theta}) - \frac{1}{2}(\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}})^T \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}^{-1}(\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}})^T \right] = \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left[ -2 \ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}|\boldsymbol{\theta}) + \|\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}(\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}})\|^2 \right],\end{aligned}\quad (3.86)$$

donde  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}$  se define tal que  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}^T \mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}} = \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}^{-1}$  (puede tomarse  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}$  de la factorización de Cholesky de  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}^{-1}$ ). El parámetro de regularización de los métodos clásicos queda incorporado multiplicativamente en el operador  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}$ , por lo que es posible observar que cuanto menor sea la varianza en  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$ , mayor será la regularización.

Por último, puede observarse que, en general, la definición de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$  para el caso vectorial, dada en la ecuación (3.83), no lleva a minimizar en cada componente la función de riesgo Bayesiano dada en el caso escalar, sino que la función de riesgo que minimiza es otra distinta.

### 3.5.2.3 Estimador LMMSE

Aunque bajo ciertas asunciones (como la de que  $\boldsymbol{\theta}$  e  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  sean conjuntamente gaussianas) los estimadores MMSE y MAP pueden darse en forma cerrada, en general sucede que el coste computacional requerido para el cálculo de estos dos estimadores es muy elevado. Así, para obtener el MMSE es necesario resolver integrales en  $\mathbb{R}^M$  y para calcular el MAP debe resolverse un problema de optimización con  $M$  variables. Si no es posible hacer la asunción de gaussianidad y desea evitarse la carga computacional que supone la obtención de tales estimadores, puede recurrirse a un estimador fácil de implementar, aunque subóptimo en general, como es el LMMSE o estimador Lineal de Mínimo Error Cuadrático Medio.

Para deducir la expresión del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$ , se imponen las condiciones siguientes:

- $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$  es una función afín de las observaciones:  $\hat{\boldsymbol{\theta}} = \mathbf{A}\mathbf{y}_{\text{QT}} + \mathbf{b}$ , para ciertos  $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{M \times N_{\text{T}}}$ ,  $\mathbf{b} \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ .
- $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$  minimiza el error cuadrático medio bayesiano  $\text{Bmse}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = E \left\{ \|\boldsymbol{\theta} - \hat{\boldsymbol{\theta}}\|^2 \right\}$ .

Se demuestra [109], p.389, que el estimador LMMSE responde a la expresión

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}} = E \{ \boldsymbol{\theta} \} + \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{\text{QT}}} \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}^{-1} (\mathbf{y}_{\text{QT}} - E \{ \mathbf{y}_{\text{QT}} \}), \quad (3.87)$$

donde  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{\text{QT}}} \in \mathbb{R}^{M \times N_{\text{T}}}$  es la matriz de covarianza cruzada entre  $\boldsymbol{\theta}$  e  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  y  $\mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}} \in \mathbb{R}^{N_{\text{T}} \times N_{\text{T}}}$  es la matriz de covarianza de  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ . Además, en cada componente,  $i = 0, \dots, M - 1$ , el error cuadrático medio Bayesiano es

$$\text{Bmse}(\hat{\theta}_i) = E \left\{ \|\theta_i - \hat{\theta}_i\|^2 \right\} = \left( \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}} - \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{\text{QT}}} \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}^{-1} \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}\boldsymbol{\theta}} \right)_{ii}, \quad (3.88)$$

donde  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}} \in \mathbb{R}^{M \times M}$ .

Una primera observación que puede hacerse acerca del estimador LMMSE es que éste requiere conocer sólo los dos primeros momentos de la distribución conjunta  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}}, \boldsymbol{\theta})$ , es decir,

$$\begin{bmatrix} E \{ \boldsymbol{\theta} \} \\ E \{ \mathbf{y}_{\text{QT}} \} \end{bmatrix}, \quad \begin{bmatrix} \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}} & \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{\text{QT}}} \\ \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}\boldsymbol{\theta}} & \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}} \end{bmatrix}. \quad (3.89)$$

En el caso de que los datos  $\mathbf{y}_{QT}$  puedan describirse mediante un modelo de la forma lineal Bayesiana:

$$\mathbf{y}_{QT} = \mathbf{F}_{RR} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}, \quad (3.90)$$

donde  $\mathbf{F}_{RR} \in \mathbb{R}^{M \times N_T}$  es matriz de observación,  $\boldsymbol{\theta} \in \mathbb{R}^{M \times 1}$  es vector aleatorio y  $\mathbf{v} \in \mathbb{R}^{N_T \times 1}$  es vector de ruido de media  $\mathbf{0}$  e incorrelado con  $\boldsymbol{\theta}$  (esto es, como el Modelo Lineal General Bayesiano pero sin la asunción de gaussianidad), entonces el estimador LMMSE de  $\boldsymbol{\theta}$  resulta

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}} = E\{\boldsymbol{\theta}\} + (\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}^{-1} + \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{C}_{\mathbf{v}}^{-1} \mathbf{F}_{RR})^{-1} \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{C}_{\mathbf{v}}^{-1} (\mathbf{y}_{QT} - \mathbf{F}_{RR} E\{\boldsymbol{\theta}\}). \quad (3.91)$$

El error cuadrático medio Bayesiano en cada componente resulta  $\text{Bmse}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_i) = [\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}}]_{ii}$ ,  $i = 0, \dots, M - 1$ , donde  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}}$  denota la matriz de covarianza del error de estimación  $\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}} = \boldsymbol{\theta} - \hat{\boldsymbol{\theta}}$ , que está dada por

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}} = (\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}^{-1} + \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{C}_{\mathbf{v}}^{-1} \mathbf{F}_{RR})^{-1}. \quad (3.92)$$

Si en el modelo (3.90) se añade la condición de gaussianidad conjunta de  $\boldsymbol{\theta}$  e  $\mathbf{y}_{QT}$  (o, lo que es lo mismo, se considera el Modelo Lineal General Bayesiano), entonces  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}} \equiv \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$ , por lo que es óptimo bajo el criterio de minimización del Bmse. En otro caso,  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$  sigue teniendo la expresión (3.91), pero es sólo subóptimo.

A la hora de calcular el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$ , puede hacerse uso de dos propiedades importantes que posee: es invariante bajo transformaciones afines y es aditivo (el estimador de la suma de dos vectores de parámetros es la suma de los estimadores individuales).

### 3.5.3 Restricciones

Para que las soluciones  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  obtenidas utilizando estimadores Bayesianos satisfagan una serie de restricciones que pueden ser deseables para el problema en cuestión, es necesario incorporar esta información al problema. En el caso de la identificación del sistema que relaciona los intervalos  $QT$  y  $RR$ , es deseable que se cumplan las dos condiciones que se describieron en la Sección 3.4.7, que implican que todos los pesos  $h_i$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ , sean positivos y su suma sea 1.

En la estimación Bayesiana existe la posibilidad de incluir información acerca de tales condiciones a través de la fdp a priori, por ejemplo asignando probabilidad 0 a aquéllos puntos que no cumplan las restricciones deseadas. Sin embargo, este tipo de tratamiento, que puede resultar adecuado en determinados problemas, resulta intratable matemáticamente cuando las restricciones implican relaciones más complejas entre las distintas variables que intervienen en el planteamiento. Es por ello que consideramos en esta tesis el mismo procedimiento que se describió en la Sección 3.4.7 para la incorporación de restricciones. Específicamente, una vez obtenida la estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  de acuerdo con alguno de los métodos Bayesianos descritos en la Sección 3.5.2, se procede a resolver el problema (3.68) para determinar la solución con restricciones  $\hat{\hat{\boldsymbol{\theta}}}$  del problema planteado. De nuevo, para simplificar la notación, se utilizará en lo sucesivo  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  en lugar de  $\hat{\hat{\boldsymbol{\theta}}}$  para denotar la solución que incorpora ya las restricciones.

## 3.6 Modelado lineal de la relación $QT/RR$

En esta sección (para modelo de regresión lineal) y la siguiente (para modelos no lineales) se plantea la evaluación de los distintos estimadores propuestos en las Secciones 3.4 y 3.5 a la hora de identificar los parámetros de un sistema, tal como el descrito en la ecuación (3.16), a partir del conocimiento de la señal de entrada  $x_{RR}(n)$ , de la señal de salida  $y_{QT}(n)$  generada artificialmente y del modelo en cuestión. En las tablas 3.1 (modelo lineal) y 3.2 (modelos no lineales) se recoge una lista de los estimadores utilizados y de las equivalencias entre ellos bajo las condiciones en las que se realiza la estimación.

Cuadro 3.1: Estimadores utilizados para la resolución del problema inverso planteado en el estudio cuando el modelo de regresión es el MODELO LINEAL.

Estimación Determinista	Sin Regularización	$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{BLUE}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$
	Con Regularización	$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{BLUE}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$ $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$
Estimación Probabilística	fdp a priori gaussiana	$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$
	fdp a priori uniforme	$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$

Cuadro 3.2: Estimadores utilizados para la resolución del problema inverso planteado en el estudio cuando el modelo de regresión es un MODELO NO LINEAL.

Estimación Determinista	Sin Regularización	$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$
	Con Regularización	$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$ $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$
Estimación Probabilística	fdp a priori gaussiana	$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$ $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$
	fdp a priori uniforme	$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$

### 3.6.1 Planteamiento

Consideramos en esta sección el caso particular en el que los datos se describen utilizando como función  $g(\cdot, \mathbf{a})$  el modelo de regresión lineal:

$$y_{\text{QT}}(n) = g(z_{\text{RR}}(n), \mathbf{a}) + v(n) = a_0 + a_1 z_{\text{RR}}(n) + v(n), \quad n = 0, \dots, N_T - 1. \quad (3.93)$$

A partir de la expresión  $z_{\text{RR}}(n) = \mathbf{h}^T \mathbf{x}_{\text{RR}}(n)$ , podemos escribir:

$$y_{\text{QT}}(n) = a_0 + a_1 (\mathbf{h}^T \mathbf{x}_{\text{RR}}(n)) + v(n) = \begin{bmatrix} 1 & \mathbf{x}_{\text{RR}}^T(n) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a_0 \\ a_1 \mathbf{h} \end{bmatrix} + v(n). \quad (3.94)$$

Si denotamos  $\boldsymbol{\theta} = [a_0 \quad a_1 \mathbf{h}^T]^T \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ , con  $M=N+1$ , y definimos la matriz de observación  $\mathbf{F}_{\text{RR}} \in \mathbb{R}^{N_T \times M}$  tal que su fila  $n$ -ésima,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , esté formada por el vector  $[1 \quad \mathbf{x}_{\text{RR}}^T(n)]$ , es claro que puede expresarse:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}} = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}, \quad (3.95)$$

donde  $\mathbf{y}_{\text{QT}} \in \mathbb{R}^{N_T \times 1}$  es el vector de datos que contiene las medidas de la señal de salida  $y_{\text{QT}}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ ,  $\mathbf{F}_{\text{RR}}$  es la matriz de observación antes definida,  $\boldsymbol{\theta} = [\theta_0 \quad \dots \quad \theta_{M-1}]^T$  es el vector de parámetros desconocidos que desean estimarse y  $\mathbf{v} \in \mathbb{R}^{N_T \times 1}$  recoge los valores del ruido  $v(n)$  para  $n = 0, \dots, N_T - 1$ . Consideramos que este ruido  $\mathbf{v}$  es gaussiano, de media  $\mathbf{0}$  y matriz de covarianza de la forma  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}} = \sigma_v^2 \mathbf{I}$  y, además, en el caso de que  $\boldsymbol{\theta}$  sea aleatorio, asumiremos que  $\mathbf{v}$  está incorrelado con  $\boldsymbol{\theta}$ .

El propósito final que se persigue es determinar el vector de parámetros desconocido  $\boldsymbol{\theta}$  a partir de  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ ,  $\mathbf{F}_{\text{RR}}$  y el modelo (3.95), para lo cual se evalúan los diversos estimadores descritos en las secciones previas. Una vez obtenida la estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$  de  $\boldsymbol{\theta}$  (utilizando alguno de los métodos propuestos), es posible obtener una estimación  $\hat{\mathbf{h}}$  del vector de pesos del filtro  $\mathbf{h}$  y otra estimación

$\hat{\mathbf{a}}$  del vector de coeficientes de la función afín  $g(z, \mathbf{a}) = a_0 + a_1 z$ . Para ello, basta definir:

$$\hat{a}_0 = \hat{\theta}_0, \quad (3.96)$$

$$\hat{a}_1 = \sum_{i=1}^{M-1} \hat{\theta}_i, \quad (3.97)$$

$$\hat{h}_i = \hat{\theta}_{i+1} \frac{1}{\hat{a}_1}, i = 0, \dots, N-1. \quad (3.98)$$

Las prestaciones de cada uno de los estimadores propuestos para la determinación de los vectores  $\mathbf{h}$  y  $\mathbf{a}$  del sistema completo se evalúan mediante la realización de una serie de simulaciones de Monte Carlo (MC), tal como se describe en la sección siguiente.

### 3.6.2 Simulaciones

Consideramos que la señal de entrada al sistema se extrae de la serie de intervalos  $RR$  tomada de un registro de la base de datos EMIAT, que se describe en la Sección 4.2. Sobre tal señal se aplica un procedimiento para eliminar posibles ‘outliers’, tal como se describe más detalladamente en 4.2, y se interpola con frecuencia de muestreo de 1 Hz. Se fija el número  $N_T$  de observaciones, que para las simulaciones es  $N_T=15000$ , y el orden del filtro lineal, que se toma como  $N=15$ . Se define entonces la entrada al sistema  $x_{RR}(n), n = 0, \dots, N_T - 1$ , como aquella que contiene los primeros valores de la serie de  $RR$  interpolada, empezando a partir de la muestra  $N$ , para así poder tener definido el vector de entradas retardadas  $\mathbf{x}_{RR}(n)$  en todos los instantes considerados. Puede observarse que la primera muestra,  $x_{RR}(0)$ , corresponde al  $N$ -ésimo intervalo  $RR$  del registro. A partir de la entrada  $x_{RR}(n), n = 0, \dots, N_T - 1$ , y del orden  $N$  elegido, se construye la matriz de observación  $\mathbf{F}_{RR}$  según la definición dada en la sección previa. Cabe aquí señalar que el número  $M$  de parámetros que deben estimarse para resolver el problema inverso planteado en (3.95) es  $M=N+1=16$ . Por último, para el ruido  $\mathbf{v}$ , se define su matriz de covarianza  $\mathbf{C}_v = \sigma_v^2 \mathbf{I}$ , donde  $\sigma_v$  se toma como el valor tal que la relación señal a ruido (SNR) sea de 10 dB:

$$\sigma_v = \sigma_s \cdot 10^{\frac{-SNR}{20}} \quad (3.99)$$

donde  $\sigma_s$  denota la desviación estándar de  $\mathbf{F}_{RR}\boldsymbol{\theta}$ . Para los valores de  $\boldsymbol{\theta}$  utilizados en la simulación, puede comprobarse que el valor resultante de  $\sigma_v$  es aproximadamente 1.8 ms.

En lo que sigue se proponen dos tipos de simulación distintos, según la naturaleza de los parámetros a identificar:

**Simulación tipo I**, en la que se considera que los parámetros del sistema son deterministas y, por tanto, se establece un valor fijo para ellos. En nuestro caso, fijamos los valores de los pesos  $h_i$  del filtro lineal según la expresión siguiente:

$$h_i = k\alpha^i \quad (3.100)$$

donde  $\alpha=0.8$  y  $k = \frac{1}{\sum_{i=0}^{N-1} \alpha^i} = \frac{1-\alpha}{1-\alpha^N}$ . Para que la curva de pesos no sea exactamente una expo-

nencial, a cada uno de los  $h_i$  se les suma aleatoriamente una cantidad entre -0.02 y 0.02 y posteriormente se vuelven a normalizar. Los valores de los coeficientes  $a_i$  los fijamos en  $a_0 = 0.3908$  y  $a_1 = 0.0452$ . A partir de los valores establecidos para  $\mathbf{h} = [h_0 \dots h_{N-1}]^T$  y para  $\mathbf{a} = [a_0 \ a_1]^T$ , construimos  $\boldsymbol{\theta} = [\theta_0 \dots \theta_{M-1}]^T = [a_0 \ a_1 \mathbf{h}^T]^T$ . Para poder después evaluar la actuación de los estimadores utilizados, proponemos llevar a cabo simulaciones de Monte Carlo donde generamos un número  $N_{\text{rea}}$  de realizaciones distintas del vector de observación  $\mathbf{y}_{QT}$ . En nuestro caso, hemos

elegido  $N_{\text{rea}}=500$ . En cada repetición  $j = 1, \dots, N_{\text{rea}}$  del método MC generamos una realización  $\mathbf{v}^{(j)}$  del vector de ruido, que se ha obtenido a partir de la fdp  $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{C}_{\mathbf{v}})$ . Utilizando este  $\mathbf{v}^{(j)}$ , definimos el vector de observación para la realización  $j$ ,  $j = 1, \dots, N_{\text{rea}}$ , mediante:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}}^{(j)} = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}^{(j)}. \quad (3.101)$$

A partir de los datos  $\mathbf{y}_{\text{QT}}^{(j)}$  y del modelo planteado, puede utilizarse cualquiera de las técnicas de estimación descritas en la Sección 3.4 y con ello obtener la estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}$  correspondiente a la realización  $j$ . El error de estimación  $\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}$  se define mediante

$$\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}^{(j)} = \boldsymbol{\theta} - \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}, \quad j = 1, \dots, N_{\text{rea}}. \quad (3.102)$$

**Simulación tipo II**, en la que el vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  se considera aleatorio y, por tanto, se le asigna una cierta fdp. En nuestro caso, consideramos para esta simulación  $\boldsymbol{\theta} \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}}, \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}})$ , donde  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}}$  se define de la misma forma que se definió  $\boldsymbol{\theta}$  en la simulación tipo I y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}}$  se toma como la matriz diagonal cuyo primer elemento toma valor  $10^{-6}$  y los restantes elementos toman valor  $10^{-8}$ . Ahora, al llevar a cabo las simulaciones MC, para cada repetición  $j = 1, \dots, N_{\text{rea}}$ , se genera tanto una realización  $\mathbf{v}^{(j)}$  del vector de ruido, obtenida a partir de la distribución  $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{C}_{\mathbf{v}})$ , como una realización  $\boldsymbol{\theta}^{(j)}$  del vector de parámetros, obtenida a partir de la distribución  $\mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}}, \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}})$ . Con estas realizaciones, formamos el vector de observaciones para la realización  $j$  mediante:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}}^{(j)} = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}^{(j)} + \mathbf{v}^{(j)}. \quad (3.103)$$

A partir de los datos en  $\mathbf{y}_{\text{QT}}^{(j)}$  y del modelo formulado, procedemos a realizar la estimación mediante cada uno de los métodos propuestos en la Sección 3.5, obteniendo en cada caso una estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}$ . El error de estimación  $\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}$  se calcula ahora mediante

$$\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}^{(j)} = \boldsymbol{\theta}^{(j)} - \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}, \quad j = 1, \dots, N_{\text{rea}}. \quad (3.104)$$

Tanto en la simulación tipo I como en la simulación tipo II, desea valorarse la actuación de cada uno de los estimadores empleados. Para ello, calculamos, para cada componente del error de estimación, su media, su varianza y su fdp estimada a partir del correspondiente histograma de frecuencias. En algunos casos es posible conocer teóricamente la distribución de probabilidad del error cometido al emplear un cierto estimador. Para otros estimadores, tal distribución teórica sólo puede conocerse asintóticamente y, para otros, no se conoce nada acerca de ella. De cualquier manera, siempre es posible proporcionar la fdp del error estimada mediante el histograma.

Debe hacerse notar que la finalidad última es identificar cada uno de los dos subsistemas que componen el sistema global de la figura (3.1), esto es, tratar de determinar los vectores  $\mathbf{h}$  y  $\mathbf{a}$ . Así, una vez conocida la estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}$  para cada repetición de Monte Carlo  $j = 1, \dots, N_{\text{rea}}$ , nos interesa obtener estimaciones de los pesos del filtro,  $\hat{\mathbf{h}}^{(j)}$ , y de los coeficientes de la función de regresión,  $\hat{\mathbf{a}}^{(j)}$ . Para ello, se procede tal como se explicó en la Sección 3.6.1 y, a partir de los valores obtenidos, se calcula el error cometido por el estimador mediante:

$$\epsilon_{h_i}^{(j)} = h_i - \hat{h}_i^{(j)}, \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (3.105)$$

$$\epsilon_{a_i}^{(j)} = a_i - \hat{a}_i^{(j)}, \quad i = 0, 1, \quad (3.106)$$

si se trata de la simulación tipo I, o bien mediante

$$\epsilon_{h_i}^{(j)} = h_i^{(j)} - \hat{h}_i^{(j)}, \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (3.107)$$

$$\epsilon_{a_i}^{(j)} = a_i^{(j)} - \hat{a}_i^{(j)}, \quad i = 0, 1, \quad (3.108)$$

si es la simulación tipo II. Para cada uno de estos errores, pueden proporcionarse también su media, varianza y fdp de acuerdo con las expresiones siguientes:

- la media se estima mediante

$$\widehat{E\{\epsilon_{h_i}\}} = \frac{1}{N_{\text{rea}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{rea}}} \epsilon_{h_i}^{(j)}, \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (3.109)$$

$$\widehat{E\{\epsilon_{a_i}\}} = \frac{1}{N_{\text{rea}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{rea}}} \epsilon_{a_i}^{(j)}, \quad i = 0, 1, \quad (3.110)$$

- la varianza se estima mediante

$$\widehat{\text{var}\{\epsilon_{h_i}\}} = \frac{1}{N_{\text{rea}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{rea}}} \left( \epsilon_{h_i}^{(j)} - \widehat{E\{\epsilon_{h_i}\}} \right)^2, \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (3.111)$$

$$\widehat{\text{var}\{\epsilon_{a_i}\}} = \frac{1}{N_{\text{rea}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{rea}}} \left( \epsilon_{a_i}^{(j)} - \widehat{E\{\epsilon_{a_i}\}} \right)^2, \quad i = 0, 1, \quad (3.112)$$

- la fdp se estima construyendo el histograma de frecuencias de  $\epsilon_{h_i}$  (respectivamente de  $\epsilon_{a_i}$ ), considerando todos los posibles valores tomados en las distintas realizaciones de MC. Para construir el histograma, consideramos que el rango de valores tomados por la variable en cuestión (bien sea ésta  $\epsilon_{h_i}$ , para un cierto  $i = 0, \dots, N-1$ , o  $\epsilon_{a_i}$ , para  $i=0$  ó  $1$ ), se divide en 25 partes o celdas distintas. Además, para obtener una representación continua de la fdp estimada, se ha considerado la curva obtenida como resultado de interpolar los puntos centrales de cada una de las celdas del histograma.

### 3.6.3 Estimación del modelo con métodos deterministas

Asumiremos que el modelo con el cual se han generado los datos es el formulado en la ecuación (3.95), donde el vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  desconocido se considera determinista. Al llevar a cabo la estimación a partir de los datos simulados, consideramos la restricción  $\mathbf{h}^T \mathbf{1} = 1$ , pero no así las restricciones  $h_i \geq 0, \forall i$ , ya que en este caso no desean hacerse interpretaciones de los  $h_i$  obtenidos.

Tanto algunos métodos deterministas, considerados en esta sección, como algunos métodos probabilísticos, estudiados en la sección siguiente, requieren que se conozca la estadística del ruido para poder realizar la estimación o, si no toda la estadística completa, sí parte de ella. Como en el caso que nos ocupa ocurre que, en la práctica, tal información no se tiene disponible, es necesario utilizar alguna técnica que permita estimarla a la vez que se estiman los parámetros del sistema. En esta tesis se ha implementado una técnica basada en el trabajo [117] mediante la cual se estima la matriz de covarianza del ruido  $\mathbf{v}$  y puede garantizarse que, tras unas pocas iteraciones del procedimiento aplicado, se logra una buena aproximación. Como tal matriz  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}}$  es lo único que queda por determinar acerca del ruido en este estudio, una vez hechas las correspondientes asunciones, la técnica anterior resulta satisfactoria. La forma de proceder es la siguiente: se fija un cierto número de iteraciones  $N_{\text{it}}$  (en nuestro caso se ha tomado  $N_{\text{it}} = 10$ ) y se empieza con una cierta inicialización para la matriz de covarianza estimada  $\widehat{\mathbf{C}}_{\mathbf{v}} = \widehat{\sigma}_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I}$ . Con ella, se lleva a cabo la estimación de  $\boldsymbol{\theta}$  y se obtiene un vector de parámetros estimados  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}$ . Utilizando este  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}$ , se realiza una estimación de  $\widehat{\sigma}_{\mathbf{v}}^2$  mediante

$$\widehat{\sigma}_{\mathbf{v}}^2 = \frac{1}{N_{\text{T}}} \sum_{n=0}^{N_{\text{T}}-1} \left( y_{\text{QT}}(n) - f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \widehat{\boldsymbol{\theta}}) \right)^2, \quad (3.113)$$

donde, en el caso que tratamos en esta sección,  $f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \widehat{\boldsymbol{\theta}}) = \left( \mathbf{F}_{\text{RR}} \widehat{\boldsymbol{\theta}} \right)_n$ , esto es, el elemento  $n$ -ésimo del vector  $\mathbf{F}_{\text{RR}} \widehat{\boldsymbol{\theta}}$ . Se construye a continuación  $\widehat{\mathbf{C}}_{\mathbf{v}} = \widehat{\sigma}_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I}$ , para el valor  $\widehat{\sigma}_{\mathbf{v}}^2$  calculado, y

se utiliza esta matriz  $\widehat{\mathbf{C}}_{\mathbf{v}}$  para obtener la nueva estimación  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}$ . Este procedimiento se repite  $N_{it}$  veces, tras las cuales se ha obtenido una estimación  $\widehat{\mathbf{C}}_{\mathbf{v}}$  apropiada y, más importante, se llega a la estimación  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}$  deseada.

Es necesario señalar que en el caso de que se incorpore regularización en los métodos deterministas, el vector de observación  $\widetilde{\mathbf{y}}_{QT}$  del problema aumentado tiene dimensión mayor que  $N_T$ , pues a las observaciones  $\mathbf{y}_{QT}$  se añaden también las que definen la regularización (ver ecuación (3.63)). En tal caso, consideramos en esta tesis que el vector de ruido  $\widetilde{\mathbf{v}}$  tiene matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\widetilde{\mathbf{v}}}$  de la forma:

$$\mathbf{C}_{\widetilde{\mathbf{v}}} = \begin{bmatrix} \sigma_{\widetilde{\mathbf{v}}}^2 \mathbf{I} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \sigma_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I} \end{bmatrix} \quad (3.114)$$

y se procede a estimar separadamente  $\sigma_{\widetilde{\mathbf{v}}}^2$  y  $\sigma_{\mathbf{v}}^2$ , siguiendo el mismo procedimiento descrito en el párrafo anterior. En cuanto al vector  $\boldsymbol{\varphi}$ , de dimensión  $(N-1) \times 1$  y a la matriz  $\mathbf{D}$  de dimensión  $(N-1) \times M$ , que aparecen en las condiciones de regularización, éstos se definen mediante

$$\boldsymbol{\varphi} = \mathbf{0}, \quad \mathbf{D} = \begin{bmatrix} 0 & \widehat{\alpha} & -1 & 0 & 0 \cdots 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \widehat{\alpha} & -1 & 0 \cdots 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & & \ddots & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \cdots 0 & 0 & \widehat{\alpha} & -1 \end{bmatrix}, \quad (3.115)$$

donde  $\widehat{\alpha}$  se calcula, de entre un conjunto de posibles valores  $\check{\alpha}$  tomados en el intervalo  $[0, 1]$ , como aquél que lleva a un menor residuo del ajuste lineal entre el vector de datos  $\mathbf{y}_{QT}$  y el vector  $z_{RR}(n) = \check{\mathbf{h}}^T x_{RR}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , con  $\check{\mathbf{h}}$  calculado a partir de la expresión  $h_i = \check{k} \check{\alpha}^i$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ , donde  $\check{k} = \frac{1 - \check{\alpha}}{1 - \check{\alpha}^N}$ . Finalmente, el parámetro de regularización  $\beta$  se determina utilizando el criterio ‘L-curve’ que se describió en la Sección 3.4.7.

En lo que sigue se evalúa la actuación de los distintos estimadores deterministas en la resolución del problema (3.95) que queda planteado en cada una de las realizaciones de Monte Carlo descritas para la simulación tipo I. Podemos distinguir según que los métodos utilizados incorporen o no regularización:

- Si no se incorpora regularización, entonces se asume que el ruido del modelo es gaussiano y tiene matriz de covarianza de la forma  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}} = \sigma_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I}$ . Como  $\sigma_{\mathbf{v}}^2$  no se conoce, se estima para obtener  $\widehat{\sigma}_{\mathbf{v}}^2$ . Es posible comprobar que, para el problema planteado, todos los estimadores presentados en la Sección 3.4 coinciden en el estimador eficiente y, por tanto, MVU. Este hecho ya se puso de manifiesto cuando se describieron cada uno de los estimadores y se particularizó para el caso del Modelo Lineal. Así,  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} = \widehat{\boldsymbol{\theta}}_{BLUE} = \widehat{\boldsymbol{\theta}}_{ML} = \widehat{\boldsymbol{\theta}}_{LS} = \widehat{\boldsymbol{\theta}}_{WLS}$ , donde para el estimador  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{WLS}$  se ha considerado como matriz de ponderación la inversa de la matriz de covarianza del ruido. El estimador eficiente responde a la expresión siguiente, deducida de la fórmula general dada en (3.43):

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} = (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{F}_{RR})^{-1} \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{y}_{QT}. \quad (3.116)$$

Este estimador tiene la característica de presentar varianza mínima en la estimación de cada componente  $\boldsymbol{\theta}_i$  del vector de parámetros, estando dada esta varianza mediante el elemento  $(i, i)$ ,  $i = 0, \dots, M - 1$ , de la matriz

$$\mathbf{C}_{\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}} = \sigma_{\mathbf{v}}^2 (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{F}_{RR})^{-1}, \quad (3.117)$$

que es la inversa de la matriz de información de Fisher,  $\mathbf{I}^{-1}(\boldsymbol{\theta})$ , definida en (3.38). Además, para este estimador eficiente puede darse su caracterización estadística completa:

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} \sim \mathcal{N} \left( \boldsymbol{\theta}, \sigma_{\mathbf{v}}^2 (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{F}_{RR})^{-1} \right), \quad (3.118)$$

de donde se deduce que:

$$\boldsymbol{\epsilon}_\theta \sim \mathcal{N}\left(\mathbf{0}, \sigma_v^2 (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{F}_{RR})^{-1}\right). \quad (3.119)$$

Presentamos a continuación los resultados obtenidos al aplicar el estimador definido en (3.116) sobre los datos generados en la simulación tipo I y contrastamos su actuación con los resultados teóricos que acaban de describirse. El vector de medias  $\widehat{E}\{\boldsymbol{\epsilon}_\theta\}$  que se obtiene de promediar los errores correspondientes a las distintas realizaciones de MC se encuentra muy cerca del vector de medias nulo que teóricamente corresponde al estimador MVU, siendo la esperanza estimada siempre inferior a  $2 \cdot 10^{-3}$ . En cuanto a la varianza del error de estimación  $\widehat{var}\{\boldsymbol{\epsilon}_\theta\}$ , ésta toma valores para cada una de las componentes  $i = 0, \dots, M - 1$  muy próximos al valor teórico de la varianza mínima alcanzable, que se calcula de acuerdo con la expresión (3.117), resultando las diferencias entre varianza teórica y estimada siempre inferiores a  $1.7 \cdot 10^{-5}$ .

Pueden también presentarse los correspondientes histogramas de frecuencias para cada una de las componentes del error de estimación, a partir de las cuales se deducen las fdp's estimadas. Sin embargo, como el propósito final de nuestro estudio radica en la estimación de los vectores  $\mathbf{h}$  y  $\mathbf{a}$  a partir de la estimación de  $\boldsymbol{\theta}$ , presentamos las fdp's asociadas a estas últimas estimaciones. Para ello, se procede tal como se describió en los apartados (3.6.1) y (3.6.2). Es importante señalar en primer lugar que, al transformar el estimador MVU de  $\boldsymbol{\theta}$ , no siempre se obtienen estimadores MVU de los nuevos parámetros. A este respecto, cabe recordar que la eficiencia se mantiene bajo transformaciones afines pero no así bajo transformaciones no lineales en general. No obstante, si el número de observaciones  $N_T$  es elevado, puede garantizarse que una función no lineal de  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}$  dará como resultado un estimador que cumple de forma muy aproximada la condición de ser eficiente, y la aproximación será tanto mejor cuanto mayor sea el número total de datos observados. Así, pues, podemos afirmar que los estimadores

$$\widehat{a}_0 = \left(\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}\right)_0 = [1 \ 0 \dots 0] \widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} \quad (3.120)$$

$$\widehat{a}_1 = \sum_{i=1}^{M-1} \left(\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}\right)_i = [0 \ 1 \ 1 \dots 1] \widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} \quad (3.121)$$

son estimadores eficientes de los parámetros  $a_0$  y  $a_1$ , respectivamente. Claramente, son entonces los estimadores MVU de  $a_0$  y  $a_1$  y, además, podemos conocer la cota mínima (CRLB) para la varianza en la estimación de cada uno de ellos. En efecto, como

$$\widehat{a}_0 = \mathfrak{S}\left(\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}\right) = \mathbf{A}_\mathfrak{S} \widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}, \quad (3.122)$$

donde  $\mathbf{A}_\mathfrak{S} = [1 \ 0 \dots 0]$ , entonces

$$\widehat{var}\{\widehat{a}_0\} = \mathbf{A}_\mathfrak{S} \mathbf{C}_{\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}} \mathbf{A}_\mathfrak{S}^T = [1 \ 0 \dots 0] \mathbf{C}_{\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}} [1 \ 0 \dots 0]^T = \left(\mathbf{C}_{\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}}\right)_{00} \quad (3.123)$$

esto es, la cota mínima sobre la varianza de cualquier estimador insesgado de  $a_0$  está dada por el primer elemento (el que ocupa el lugar (0,0)) de la matriz  $\mathbf{C}_{\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}}$  dada en (3.117) y, además, el estimador eficiente  $\widehat{a}_0$  para el cual se alcanza dicha cota es el definido en este estudio a través de la ecuación (3.122). Este estimador presenta una distribución gaussiana, pues resulta de aplicar una función lineal a  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}$ , que era gaussiano, y su media es  $\mathbf{A}_\mathfrak{S} \boldsymbol{\theta} = \theta_0 = a_0$ , por lo que podemos establecer que

$$\widehat{a}_0 \sim \mathcal{N}\left(a_0, \left(\mathbf{C}_{\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}}\right)_{00}\right), \quad (3.124)$$

de donde se deduce que

$$\epsilon_{a_0} \sim \mathcal{N}\left(0, \left(\mathbf{C}_{\widehat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}}\right)_{00}\right). \quad (3.125)$$

Al aplicar el estimador que acaba de describirse sobre los datos generados en la simulación tipo I, se obtiene una fdp estimada para  $\hat{a}_0$  tal como se presenta en la figura (3.4 (a)) (histograma de frecuencias en color gris y curva continua obtenida por interpolación en color verde). También se presenta, para su comparación, la fdp teórica en color rojo. Puede observarse la similitud entre ambas curvas. La media y varianza estimadas para el error son  $1.1 \cdot 10^{-6}$  y  $1.3 \cdot 10^{-8}$ , que, efectivamente, se encuentran muy cerca de los valores teóricos calculados según (3.125) (media igual a 0 y varianza igual a  $1.3 \cdot 10^{-8}$ ). En cuanto a la estimación del coeficiente  $a_1$ , puede aplicarse un procedimiento análogo al considerado para  $a_0$  y con ello obtener la correspondiente cota CRLB para su varianza. De nuevo, el estimador  $\hat{a}_1$  propuesto en la ecuación (3.121) alcanza dicha cota, que ahora toma la expresión:

$$\text{var} \{\hat{a}_1\} = [0 \ 1 \dots 1] \mathbf{C}_{\hat{\theta}_{\text{MVU}}} [0 \ 1 \dots 1]^T = \sum_{i=1}^{M-1} \sum_{j=1}^{M-1} (\mathbf{C}_{\hat{\theta}_{\text{MVU}}})_{ij}, \quad (3.126)$$

esto es, la suma de todos los elementos de la matriz adjunta de  $(\mathbf{C}_{\hat{\theta}_{\text{MVU}}})_{00}$  en  $\mathbf{C}_{\hat{\theta}_{\text{MVU}}}$ . Asimismo, puede observarse que la distribución de probabilidad de  $\hat{a}_1$  es también gaussiana y su media es  $[0 \ 1 \dots 1] \boldsymbol{\theta} = \theta_1 + \dots + \theta_{M-1} = a_1$ . Por tanto, el error  $\epsilon_{a_1}$  en la estimación de  $a_1$  tiene por fdp

$$\epsilon_{a_1} \sim \mathcal{N} \left( 0, \sum_{i=1}^{M-1} \sum_{j=1}^{M-1} (\mathbf{C}_{\hat{\theta}_{\text{MVU}}})_{ij} \right). \quad (3.127)$$

En la figura (3.4 (b)) se presenta el resultado de la estimación del coeficiente  $a_1$  del modelo de regresión lineal a partir de los datos generados en la simulación tipo I. La esperanza estimada para el error  $\epsilon_{a_1}$  es muy pequeña,  $\overline{E} \{\epsilon_{a_1}\} = -9.4 \cdot 10^{-7}$ , y la varianza estimada,  $\overline{\text{var}} \{\epsilon_{a_1}\} = 1.0 \cdot 10^{-8}$ , es muy similar al valor teórico dado a partir de la ecuación (3.126):  $\text{var} \{\epsilon_{a_1}\} = 1.0 \cdot 10^{-8}$ . Por otra parte, se procede a la estimación de cada uno de los pesos  $h_i, i = 0, \dots, N-1$ , del filtro lineal. Para ello, se consideran los estimadores:

$$\hat{h}_i = \frac{1}{\hat{a}_1} (\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}})_{i+1}, \quad i = 0, \dots, N-1. \quad (3.128)$$

Puede observarse que para estos estimadores ya no está garantizada su eficiencia, pues la función que los relaciona con  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}}$  no es lineal. Sin embargo, sí que son asintóticamente eficientes, por lo que, en el límite cuando el número de observaciones tiende a infinito, alcanzarían la cota CRLB sobre la varianza. Para el número finito  $N_T$  de observaciones utilizado en la simulación tipo I, no se alcanzará dicha cota, pero se estará cerca de conseguirlo. En la gráfica (3.4 (c)) se presenta la densidad de probabilidad estimada para el error  $\epsilon_{h_0}$  cometido en la determinación del primer peso  $h_0$  cuando el estimador utilizado es el  $\hat{h}_0$  definido en (3.128). La media y varianza estimadas para  $\epsilon_{h_0}$  son  $4.3 \cdot 10^{-3}$  y  $2.5 \cdot 10^{-4}$ , respectivamente. No se presentan gráficas de distribución referidas a la estimación de cada uno de los restante pesos, pero sí proporcionamos los valores de media y desviación estándar estimados para  $\epsilon_{h_0}, \dots, \epsilon_{h_{N-1}}$  en la gráfica (3.4 (d)).

- Si se incorpora regularización, entonces se considera la resolución del problema inverso aumentado

$$\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} = \tilde{\mathbf{F}}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta} + \tilde{\mathbf{v}}, \quad (3.129)$$

donde

$$\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} = \begin{bmatrix} \mathbf{y}_{\text{QT}} \\ \boldsymbol{\varphi} \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{F}}_{\text{RR}} = \begin{bmatrix} \mathbf{F}_{\text{RR}} \\ \beta \mathbf{D} \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad \tilde{\mathbf{v}} = \begin{bmatrix} \mathbf{v} \\ \mathbf{v}' \end{bmatrix}, \quad (3.130)$$

con  $\boldsymbol{\varphi}$ ,  $\beta$  y  $\mathbf{D}$  los que se describieron al inicio de este apartado y  $\mathbf{v}'$  un ruido gaussiano ficticio de media nula y covarianza desconocida. Como se asume que los ruidos  $\mathbf{v}$  y  $\mathbf{v}'$  tienen

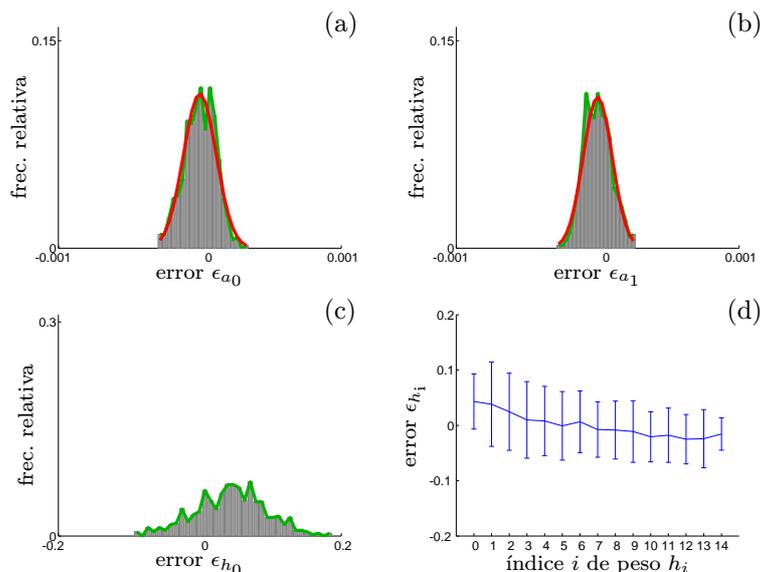


Figura 3.4: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MVU y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

matrices de covarianza  $\mathbf{C}_v = \sigma_v^2 \mathbf{I}$  y  $\mathbf{C}_{v'} = \sigma_{v'}^2 \mathbf{I}$ , pero  $\sigma_v$  y  $\sigma_{v'}$  pueden ser, en general, distintas, ocurre que la matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\tilde{v}}$  del ruido en el modelo aumentado puede ya no ser múltiplo de la identidad. En consecuencia, no todos los estimadores deterministas presentados en la Sección 3.4 coinciden, sino que el estimador de Mínimos Cuadrados  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{LS}$  toma una expresión que sólo coincidirá con la de los restantes en caso de que sea  $\sigma_{v'}$  igual a  $\sigma_v$ . Así, podemos distinguir, por un parte,

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{BLUE} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{ML} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{WLS}, \quad (3.131)$$

donde el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{WLS}$  se calcula utilizando como matriz de ponderación  $\mathbf{W} = \mathbf{C}_{\tilde{v}}^{-1}$ . Por otra parte, se tiene el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{LS}$ . Veamos cuáles son las prestaciones de estos estimadores cuando se aplican para determinar el vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  en cada una de las realizaciones MC de la simulación tipo I.

- En primer lugar, analizamos el estimador eficiente dado por

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU} = \left( \tilde{\mathbf{F}}_{RR}^T \mathbf{C}_{\tilde{v}}^{-1} \tilde{\mathbf{F}}_{RR} \right)^{-1} \tilde{\mathbf{F}}_{RR}^T \mathbf{C}_{\tilde{v}}^{-1} \tilde{\mathbf{y}}_{QT}, \quad (3.132)$$

que es el que tiene varianza menor o igual que la de cualquier otro estimador insesgado en la estimación de cada uno de los parámetros  $\theta_i$ ,  $i = 0, \dots, M - 1$  del problema aumentado (3.129). Debe hacerse notar que si se calcula el estimador eficiente en una situación donde la matriz  $\mathbf{C}_{\tilde{v}}$  del ruido no es conocida, ésta debe reemplazarse por la correspondiente estimación  $\hat{\mathbf{C}}_{\tilde{v}}$ , como en el caso que nos ocupa.

Al aplicar el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}$  para resolver los problemas inversos planteados en las realizaciones de la simulación tipo I, podemos comparar su actuación con la del estimador óptimo del problema original (3.95), para el cual conocemos su distribución estadística teórica completa. Se comprueba que los momentos de primer y segundo orden de  $\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}$  estimados están muy próximos a los valores teóricos  $\mathbf{0}$  y  $\mathbf{C}_{\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}}$  dada en (3.117), siendo las diferencias en la media inferiores a  $1.2 \cdot 10^{-3}$  en todos los casos y en la varianza inferiores a  $2.1 \cdot 10^{-5}$ .

Si a partir de este estimador  $\hat{\theta}_{MVU}$  se derivan estimadores  $\hat{h}_i, i = 0, \dots, M - 1$  y  $\hat{a}_i, i = 0, 1$ , de acuerdo con las ecuaciones (3.96) - (3.98), los mismos argumentos que los utilizados en el caso no regularizado nos llevan a probar que  $\hat{a}_0$  y  $\hat{a}_1$  así obtenidos son estimadores eficientes de  $a_0$  y  $a_1$ . Las densidades de probabilidad estimadas para los errores  $\epsilon_{a_0}$  y  $\epsilon_{a_1}$  se presentan en las figuras (3.5 (a)) y (3.5 (b)), junto con las correspondientes curvas gaussianas deducidas teóricamente. Para los parámetros del filtro lineal  $\mathbf{h}$ , los estimadores calculados no son eficientes, aunque sí mantienen la propiedad asintóticamente. Se presenta en la figura (3.5 (c)) la fdp estimada para el error en el primer peso,  $\epsilon_{h_0}$ . Para todos los pesos se presentan media y desviación estándar estimadas en la gráfica (3.5 (d)). También resulta interesante comparar los resultados obtenidos tras incorporar la regularización en el proceso de estimación con los resultados que se obtenían anteriormente. Siempre que la información extra añadida al problema a través de las condiciones de regularización se corresponda con la realidad que subyace en la generación de los datos del problema, es de esperar que las estimaciones se vean mejoradas. En efecto, basta hacer la comparación de los siguientes pares de gráficas (3.4 (a)) vs (3.5 (a)), (3.4 (b)) vs (3.5 (b)), (3.4 (c)) vs (3.5 (c)) y (3.4 (d)) vs (3.5 (d)) para concluir que la identificación de los parámetros del sistema es más precisa cuando se considera el problema regularizado.

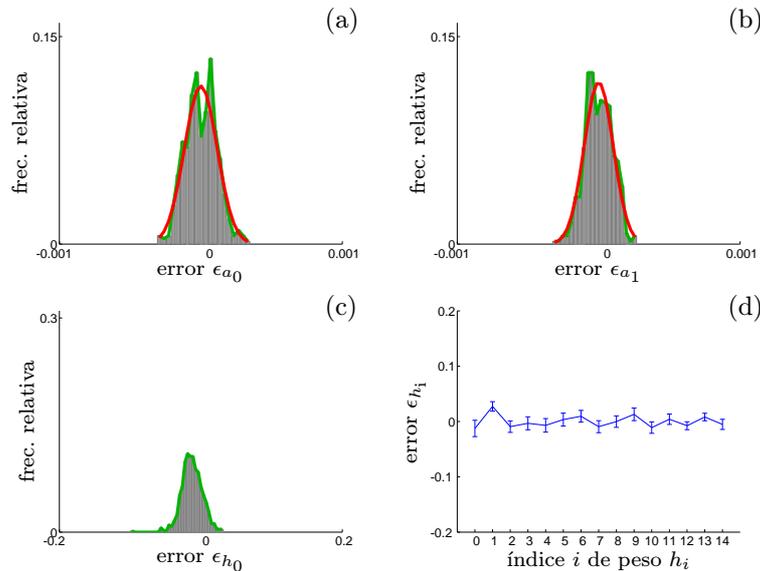


Figura 3.5: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MVU regularizado y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}, i = 0, \dots, N - 1$ .

- Por otra parte, analizamos el estimador de Mínimos Cuadrados. Este estimador se define mediante

$$\hat{\theta}_{LS} = \left( \tilde{\mathbf{F}}_{RR}^T \tilde{\mathbf{F}}_{RR} \right)^{-1} \tilde{\mathbf{F}}_{RR}^T \tilde{\mathbf{y}}_{QT} \quad (3.133)$$

y no precisa conocer ninguna descripción acerca del ruido del modelo. A cambio, el criterio de error bajo el cual resulta óptimo (la distancia entre  $\tilde{\mathbf{y}}_{QT}$  y  $\tilde{\mathbf{F}}_{RR} \hat{\theta}_{LS}$  es mínima) no se traduce, en general, en ningún criterio de minimización del error en la estimación de los parámetros. Cuando este estimador  $\hat{\theta}_{LS}$  se aplica sobre los datos generados en la simulación tipo I, la media y la varianza de cada componente del error de estimación resultan muy pequeños, dando lugar a distribuciones también muy concentradas en torno al origen. En las gráficas (3.6 (a)) a (3.6 (c)) se presentan los

histogramas de frecuencia estimados a partir de las simulaciones MC para los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ . Para todas las componentes  $h_i$ ,  $i = 0, \dots, N-1$ , del vector de pesos  $\mathbf{h}$ , se muestran en la figura (3.6 (d)) la media y la desviación estándar estimadas para cada uno de los errores  $\epsilon_{h_i}$ . Pueden observarse sólo pequeñas diferencias en la actuación de este estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  frente al estimador óptimo  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}}$ , ya que, al incorporar en ambos casos las condiciones de regularización, las estimaciones de los parámetros obtenidos están en cualquier caso muy cerca de los valores verdaderos generados en la simulación.

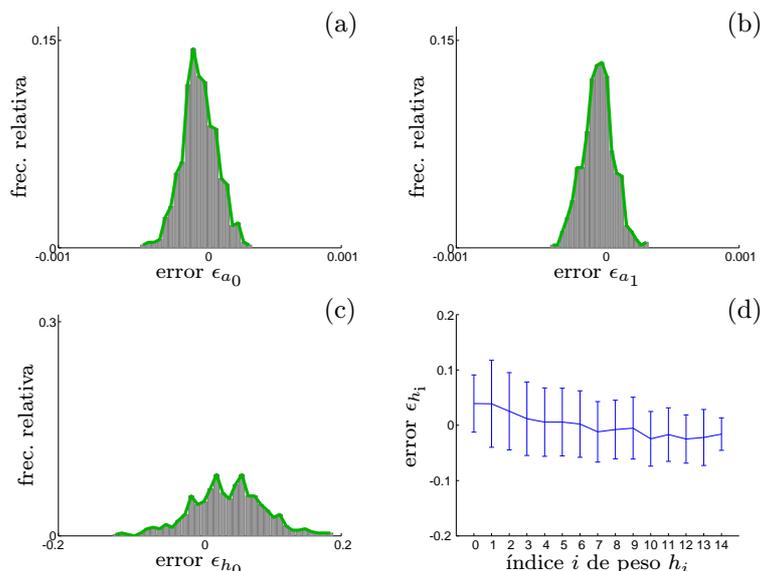


Figura 3.6: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador LS regularizado y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N-1$ .

Para finalizar, resulta interesante observar que si la matriz  $\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}}$  (matriz de covarianza del ruido  $\tilde{\mathbf{v}}$  en el problema regularizado) fuera múltiplo de la identidad, esto es,  $\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}} = \sigma_{\tilde{\mathbf{v}}}^2 \mathbf{I}$ , todos los estimadores coincidirían en el estimador eficiente, que ahora tomaría la forma  $(\tilde{\mathbf{F}}_{\text{RR}}^T \tilde{\mathbf{F}}_{\text{RR}})^{-1} \tilde{\mathbf{F}}_{\text{RR}}^T \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}}$ , es decir, exactamente la misma forma que toma el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  calculado sin necesidad de haber hecho la asunción de que el ruido  $\tilde{\mathbf{v}}$  fuera blanco. Por tanto, podemos concluir que, en general, el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  para el problema regularizado tendrá un comportamiento cercano al del eficiente en el caso de que  $\mathbf{v}$  (ruido de observación) y  $\mathbf{v}'$  (perturbación en la regularización) tengan varianzas parecidas.

### 3.6.4 Estimación del modelo con métodos probabilísticos

**Estimación de  $\boldsymbol{\theta}$  aleatorio** En primer lugar consideramos que el modelo con el que se han generado las observaciones es el que se describe a través de la ecuación (3.95), donde el vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  desconocido se considera aleatorio e incorrelado con el ruido  $\mathbf{v}$  del modelo. Para el ruido, se asume que está distribuido según una fdp  $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{C}_{\mathbf{v}})$ , donde  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}} = \sigma_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I}$ . Como esta matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}}$  no se conoce, deberá estimarse juntamente con los parámetros  $\boldsymbol{\theta}$ . El procedimiento utilizado para ello es exactamente el mismo que se explicó en la Sección 3.6.3. Para el vector aleatorio  $\boldsymbol{\theta}$  a estimar, se le asigna una cierta fdp a priori, que refleja el conocimiento que se tiene acerca de él previamente a la resolución del problema inverso. En esta tesis se analizan las siguientes dos posibilidades para la definición de esta densidad de probabilidad:

- Si se considera que la fdp a priori de  $\boldsymbol{\theta}$  es una gaussiana de media  $\boldsymbol{\mu}_\theta$  y covarianza  $\mathbf{C}_\theta$ ,  $\mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_\theta, \mathbf{C}_\theta)$ , entonces, haciendo uso de que  $\boldsymbol{\theta}$  y  $\mathbf{v}$  tienen distribuciones normales independientes y el modelo de observación es  $\mathbf{y}_{\text{QT}} = \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}$ , resulta claro, como ya se justificó en la Sección 3.5.2, que la fdp a posteriori de  $\boldsymbol{\theta}$ ,  $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}_{\text{QT}})$  es también gaussiana y su media y covarianza vienen dadas a través de las expresiones (3.76) y (3.77). En consecuencia, puesto que la media y la moda en una distribución gaussiana se localizan en el mismo punto, puede concluirse que  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}} \equiv \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$ . Este estimador toma la forma siguiente, particularizada para el caso en que  $\mathbf{C}_v = \sigma_v^2 \mathbf{I}$ :

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = \boldsymbol{\mu}_\theta + \sigma_v^{-2} (\mathbf{C}_\theta^{-1} + \sigma_v^{-2} \mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{F}_{\text{RR}})^{-1} \mathbf{F}_{\text{RR}}^T (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\mu}_\theta), \quad (3.134)$$

donde, de nuevo, si la varianza  $\sigma_v^2$  no se conoce, se sustituye por su estimación  $\hat{\sigma}_v^2$  y se utiliza ésta para el cálculo del estimador. Observando la expresión del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$  (de Mínimo Error Cuadrático Medio), que coincide con la del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$  (Máximo A Posteriori), se observa que es una función afín del vector de observación  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ . Resulta entonces inmediato concluir que el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$  también coincide con los dos anteriores. Evaluamos la capacidad de este estimador para resolver el problema inverso que se plantea en cada una de las realizaciones MC de la simulación tipo II. A la hora de aplicar el estimador, necesitan definirse la media  $\boldsymbol{\mu}_\theta$  y la covarianza  $\mathbf{C}_\theta$  de la fdp que se asume a priori para  $\boldsymbol{\theta}$ . Aquí se ha tomado  $\boldsymbol{\mu}_\theta = [\mu_{a_0} \quad \mu_{a_1} \boldsymbol{\mu}_h^T]^T$ , donde  $(\boldsymbol{\mu}_h)_i = \mu_{h_i} = \hat{k} \hat{\alpha}^i$  con  $\hat{\alpha}$  calculado tal como se explicó en la Sección 3.6.3 y  $\hat{k} = \frac{1 - \hat{\alpha}}{1 - \hat{\alpha}^N}$ . Los valores  $\mu_{a_0}$  y  $\mu_{a_1}$  se obtienen por un procedimiento simple como es el del ajuste lineal por Mínimos Cuadrados del vector de datos  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  como función del vector que contiene todas las muestras de  $z_{\text{RR}}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , con  $z_{\text{RR}}(n) = \boldsymbol{\mu}_h^T \mathbf{x}_{\text{RR}}(n)$ . La matriz de covarianza  $\mathbf{C}_\theta$  se define como la matriz diagonal con primer elemento de valor  $10^{-3}$  y restantes elementos de valor  $10^{-5}$ . Para valorar la actuación del estimador dado en (3.134), calculamos la media y la varianza estimadas para el error  $\boldsymbol{\epsilon}_\theta$ , tal como se describió en la Sección 3.6.2. Podemos ahora comparar estos valores con los que se conocen teóricamente para el error de estimación cometido utilizando el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$ . Tales valores teóricos, para el modelo planteado, son:

$$E\{\boldsymbol{\epsilon}_\theta\} = \mathbf{0} \quad (3.135)$$

$$\text{var}\{\epsilon_{\theta_i}\} = \text{Bmse}(\theta_i) = \left[ (\mathbf{C}_\theta^{-1} + \sigma_v^{-2} \mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{F}_{\text{RR}})^{-1} \right]_{ii}, \quad i = 0, \dots, M - 1. \quad (3.136)$$

De hecho, en este caso puede darse la descripción estadística completa del error, ya que  $\boldsymbol{\epsilon}_\theta = \boldsymbol{\theta} - \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$  resulta una función afín de  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  y  $\boldsymbol{\theta}$ , que son conjuntamente gaussianas, luego es también gaussiano:

$$\boldsymbol{\epsilon}_\theta \sim \mathcal{N}\left(\mathbf{0}, (\mathbf{C}_\theta^{-1} + \sigma_v^{-2} \mathbf{F}_{\text{RR}}^T \mathbf{F}_{\text{RR}})^{-1}\right). \quad (3.137)$$

Las diferencias entre los valores teóricos y estimados de  $\boldsymbol{\epsilon}_\theta$  resultan en media inferiores a  $1.2 \cdot 10^{-3}$  y en varianza inferiores a  $4.6 \cdot 10^{-6}$ . Si a partir de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}} (= \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}})$  deducimos estimadores para  $\mathbf{h}$  y  $\mathbf{a}$  siguiendo las expresiones (3.96) - (3.98), puede observarse que el vector  $\hat{\mathbf{a}}$  así construido es el estimador MMSE de  $\mathbf{a}$ , pues se obtiene mediante una transformación lineal de  $\mathbf{a}$ . En las figuras (3.7 (a)) y (3.7 (b)) se presentan las fdp's estimadas para  $\epsilon_{a_0}$  y  $\epsilon_{a_1}$ , respectivamente, junto con las correspondientes distribuciones teóricas, que resultan gaussianas por ser combinación lineal de gaussianas. La media estimada para  $\epsilon_{a_0}$  es  $-1.4 \cdot 10^{-5}$ , que se encuentra muy cercana a 0, y la varianza estimada es  $1.3 \cdot 10^{-8}$ , muy próxima al valor teórico del mínimo error cuadrático medio bayesiano, que es  $\text{var}\{\epsilon_{a_0}\} = \text{Bmse}(\theta_0) = 1.3 \cdot 10^{-8}$ . Para  $\epsilon_{a_1}$ , sus medias estimada y teórica son  $1.2 \cdot 10^{-5}$  y 0, respectivamente. Sus varianzas estimada y teórica (mínimo Bmse obtenido de sumar

todos los valores del adjunto del elemento (0,0) en la matriz  $(\mathbf{C}_\theta^{-1} + \sigma_v^{-2} \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{F}_{RR})^{-1}$  son ambas  $1.0 \cdot 10^{-8}$ . Los argumentos utilizados para el estimador  $\hat{\mathbf{a}}$  del vector de coeficientes  $\mathbf{a}$  dejan de ser ciertos para el estimador  $\hat{\mathbf{h}}$  del filtro lineal  $\mathbf{h}$ , pues este otro estimador es función no lineal de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$ . En cualquier caso, aunque no pueda afirmarse que  $\hat{\mathbf{h}}$  es el estimador MMSE de  $\mathbf{h}$ , podemos evaluar su actuación a través del cálculo de media, varianza y fdp estimadas para cada componente del error  $\boldsymbol{\epsilon}_h$ . La fdp estimada de  $\epsilon_{h_0}$  se presenta en las figura (3.7 (c)). Puede comprobarse que, aun no teniendo el comportamiento óptimo, las distribuciones están muy concentradas en torno a 0. Esto mismo es cierto para todos los pesos restantes, como puede observarse en la gráfica (3.7 (d)), donde se presentan media y desviación estándar estimadas de los correspondientes errores  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

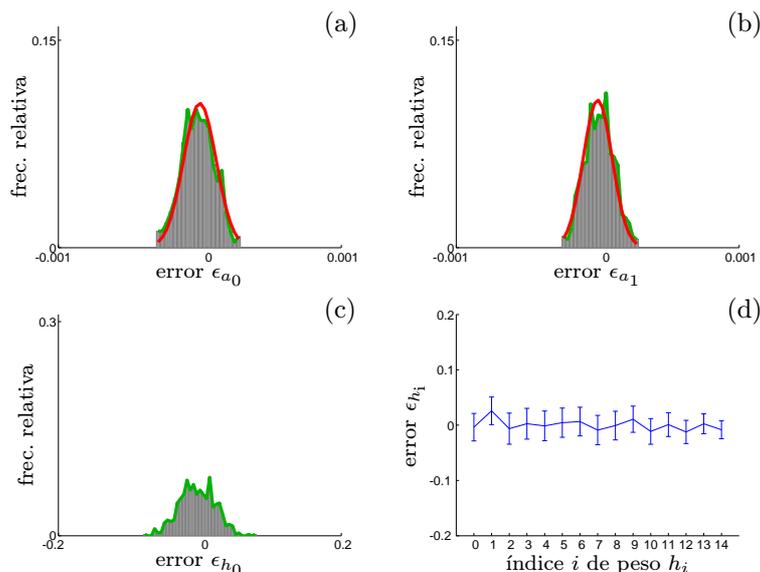


Figura 3.7: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MMSE con fdp a priori gaussiana y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

- Si se considera que la fdp a priori de  $\boldsymbol{\theta}$  no proporciona información acerca del vector de parámetros desconocidos, esto es, es una distribución uniforme que asigna la misma probabilidad a todos los posibles valores de  $\boldsymbol{\theta}$ , estamos ante un caso límite de la fdp a priori gaussiana tratado anteriormente, donde ahora la matriz de covarianza  $\mathbf{C}_\theta$  es tal que  $\mathbf{C}_\theta^{-1} \rightarrow \mathbf{0}$ . En consecuencia, puede derivarse la expresión del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$ , que coincide con los estimadores  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$  y  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$ , sin más que sustituir  $\mathbf{C}_\theta^{-1} = \mathbf{0}$  en la ecuación (3.134):

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = (\mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{F}_{RR})^{-1} \mathbf{F}_{RR}^T \mathbf{y}_{\text{QT}}. \quad (3.138)$$

También en este caso pueden compararse los valores de error  $\boldsymbol{\epsilon}_\theta$  estimados a partir de las realizaciones MC con los correspondientes valores teóricos y comprobar la proximidad entre ambos. En efecto, las diferencias en media se encuentran por debajo de  $1.1 \cdot 10^{-3}$  y en varianza por debajo de  $1.7 \cdot 10^{-5}$ . A partir de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$ , pueden deducirse los estimadores de  $\mathbf{h}$  y  $\mathbf{a}$  y calcular el error cometido en cada caso. Las fdp estimadas de  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$  se muestran en las gráficas (3.8 (a)) a (3.8 (c)), de donde puede comprobarse que todas ellas están muy concentradas en torno a 0. En el caso de  $\epsilon_{a_0}$  y  $\epsilon_{a_1}$  se muestran también, para su comparación, las distribuciones teóricas del error. En la gráfica (3.8 (d)) se muestran los valores de media y desviación estándar de  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

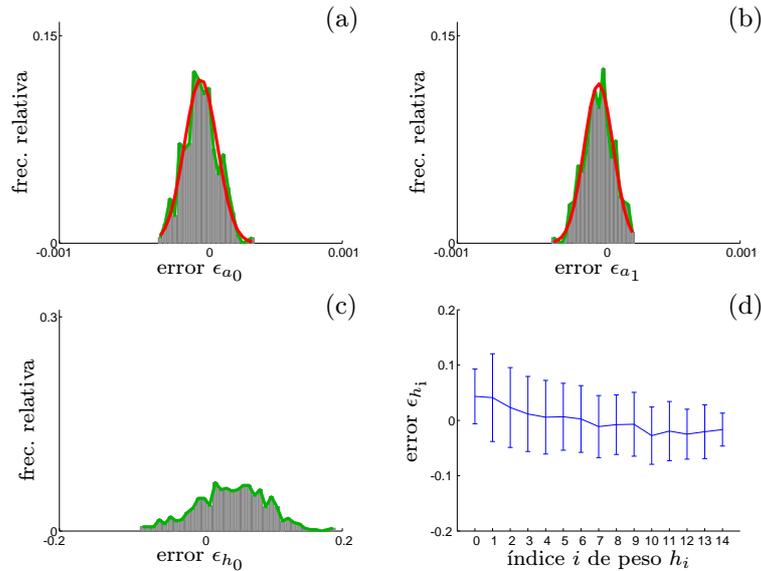


Figura 3.8: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MMSE con fdp a priori uniforme y modelo de regresión lineal. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

Es interesante contrastar los resultados obtenidos cuando se ha tomado como fdp a priori de  $\theta$  la distribución  $\mathcal{N}(\mu_\theta, \mathbf{C}_\theta)$ , con  $\mu_\theta$  y  $\mathbf{C}_\theta$  los descritos anteriormente, con los resultados que se obtienen para el caso límite  $\mathbf{C}_\theta^{-1} \rightarrow \mathbf{0}$ . A partir de la observación de los pares de gráficas (3.7 (a)) vs (3.8 (a)), (3.7 (b)) vs (3.8 (b)), (3.7 (c)) vs (3.8 (c)) y (3.7 (d)) vs (3.8 (d)) es posible apreciar que las distribuciones del error de estimación en cada componente están más concentradas en torno a 0 en el primer caso, es decir, cuando se introduce información previa útil acerca del vector de parámetros a estimar. Es claro que si tal información no fuera concordante con la que realmente se ha utilizado para generar los datos, no cabría esperar tal mejora, pero si la aportación es apropiada, como ocurre en el caso que se ha tratado, entonces los resultados son, en efecto, mejores.

**Estimación de  $\theta$  determinista** Aunque los métodos probabilísticos, y en particular la inferencia Bayesiana, sólo pueden aplicarse, en teoría, cuando el vector de parámetros desconocidos  $\theta$  es aleatorio, en ocasiones se utilizan también para estimar parámetros deterministas. Para ello, se hacen las asunciones estadísticas necesarias para poder obtener los estimadores Bayesianos, como MMSE, MAP ó LMMSE, y luego se utilizan los resultados como estimaciones del vector determinista  $\theta$ . La única cuestión que hay que tener presente en todo momento es que los estimadores Bayesianos son óptimos cuando se considera la minimización de una cierta función de error *en promedio* entre todos los posibles valores que puede tomar el vector aleatorio  $\theta$ . Así, por ejemplo, el estimador  $\hat{\theta}_{\text{MMSE}}$  proporciona el menor error cuadrático medio Bayesiano ( $\text{Bmse}(\hat{\theta})$ ) definido en la Sección 3.5.2.1), pero esto no quiere decir que, para un determinado valor de  $\theta$ , sea el estimador que lleve a menor error cuadrático (calculado en el sentido clásico a través de  $\text{MSE}(\hat{\theta})$ ), por lo que, para el valor particular de  $\theta$  determinista, puede tener una actuación peor que la del estimador MVU.

En lo que sigue vamos a comprobar que, bajo ciertas elecciones, los estimadores deterministas y probabilísticos analizados son equivalentes. Distinguimos también ahora según la distribución a priori elegida para  $\theta$  en la inferencia Bayesiana:

- si la fdp a priori de  $\theta$  se toma como una gaussiana de media  $\mu_\theta$  y covarianza  $\mathbf{C}_\theta$ , que

de momento no especificamos, entonces el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}} (= \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}})$  puede escribirse, de manera más conveniente, como

$$\begin{aligned}\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}} &= \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\boldsymbol{\theta}} [\ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}} | \boldsymbol{\theta}) + \ln p(\boldsymbol{\theta})] \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \{ \sigma_{\mathbf{v}}^{-2} \|\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}\|^2 + \|\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}})\|^2 \},\end{aligned}\quad (3.139)$$

donde  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}$  se define tal que  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}^T \mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}} = \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}^{-1}$ . Podemos comparar esta expresión con la que define el estimador clásico MVU del problema regularizado, que responde a:

$$\begin{aligned}\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}} &= \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left\{ \left( \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} - \tilde{\mathbf{F}}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta} \right)^T \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}}^{-1} \left( \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} - \tilde{\mathbf{F}}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta} \right) \right\} = \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \{ \sigma_{\mathbf{v}}^{-2} \|\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}\|^2 + \sigma_{\mathbf{v}'}^{-2} \|\boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta})\|^2 \}.\end{aligned}\quad (3.140)$$

Resulta claro que si se eligen  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$  (o, equivalentemente,  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}$ ) en la definición de la fdp a priori tales que  $\|\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}})\|^2 = \sigma_{\mathbf{v}'}^{-2} \|\boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta})\|^2$ , donde  $\boldsymbol{\varphi}$  y  $\boldsymbol{\Phi}$  son los que se han elegido en las condiciones de regularización, entonces el estimador determinista  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}}$  (del problema regularizado) y el estimador probabilístico  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$  son exactamente iguales. Por ejemplo, en el caso que estamos tratando, si en la regularización se ha elegido  $\boldsymbol{\varphi} = \mathbf{0}$  y  $\boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) = \beta \mathbf{D} \boldsymbol{\theta}$ , basta ahora elegir  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}} = \mathbf{0}$  y  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}} = \sigma_{\mathbf{v}'}^{-1} \beta \mathbf{D}$ ; a la inversa, si se eligen primero ciertos  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}$  y  $\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}}$  para la fdp a priori, basta tomar  $\boldsymbol{\varphi} = \sigma_{\mathbf{v}'} \mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}$  y  $\boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) = \sigma_{\mathbf{v}'} \mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}} \boldsymbol{\theta}$  en la regularización. Esto responde a la noción intuitiva que se tiene de la regularización (en el entorno determinista) y la densidad a priori (en el entorno estadístico) como dos formas de incorporar información previa acerca de la solución a la hora de resolver un problema inverso.

También el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  calculado en el caso determinista puede relacionarse con el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$  eligiendo unos ciertos valores de  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$  para la fdp a priori. En efecto,

$$\begin{aligned}\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \{ \|\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}\|^2 + \|\boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta})\|^2 \} \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \{ \sigma_{\mathbf{v}}^{-2} \|\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{F}_{\text{RR}} \boldsymbol{\theta}\|^2 + \sigma_{\mathbf{v}'}^{-2} \|\boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta})\|^2 \},\end{aligned}\quad (3.141)$$

por lo que, para que en este caso coincidan  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  y  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$ , debe igualarse el término  $\|\mathbf{L}_{\boldsymbol{\theta}} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}})\|^2$  con  $\sigma_{\mathbf{v}'}^{-2} \|\boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta})\|^2$ .

- Si la fdp a priori de  $\boldsymbol{\theta}$  se toma no informativa, esto es, se asume que todos los valores de  $\boldsymbol{\theta}$  son igualmente probables, entonces basta observar la expresión obtenida en (3.138) para el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$  y la expresión obtenida en (3.116) para el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MVU}}$  (del problema sin regularizar) para darse cuenta de que son la misma. Esto quiere decir que el hecho de no introducir información a priori en la resolución estadística del problema inverso y buscar el estimador óptimo (en el sentido de menor error cuadrático medio Bayesiano) es equivalente a no introducir ninguna condición de regularización en el problema inverso determinista y buscar allí el estimador óptimo (en el sentido de ser insesgado y tener varianza mínima).

Como conclusión, podemos señalar, pues, que en la estimación del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  determinista del modelo (3.95) planteado, los métodos deterministas y probabilísticos analizados coinciden bajo ciertas elecciones de la información que se introduce en la definición del problema.

## 3.7 Modelado no lineal de la relación $QT/RR$

### 3.7.1 Planteamiento

En esta sección se considera el modelado  $QT/RR$  utilizando como función no lineal  $g(\cdot, \mathbf{a})$  alguno de los modelos de regresión dados en las expresiones (3.4)-(3.12):  $g(\cdot, \mathbf{a}) = g_i(\cdot, \mathbf{a})$ ,

$i = 2, \dots, 10$ . Observando la relación entrada-salida para cada uno de estos modelos,

$$y_{\text{QT}}(n) = g_i(z_{\text{RR}}(n), \mathbf{a}) + v(n), \quad (3.142)$$

es posible comprobar que no hay ninguna transformación que permita expresar la salida  $y_{\text{QT}}(n)$  (salvo por el ruido  $v(n)$ ) como una combinación lineal de ciertas funciones de la entrada  $x_{\text{RR}}(n)$ . Esto hubiera sido posible, utilizando un desarrollo en serie de Volterra, si el modelo de regresión  $g_i(\cdot, \mathbf{a})$ ,  $i = 2, \dots, 10$ , fuera un polinomio de un cierto orden finito  $P$ , que no es el caso de ninguno de los modelos de regresión ahora considerados. La posibilidad de hacer una aproximación de la función no lineal mediante un desarrollo en serie de Taylor finito suyo sería razonable si la función modelara los datos en un entorno pequeño alrededor de un cierto punto, pero no, en general, cuando se aplica sobre todo el rango de posibles valores de  $RR$ , que es el caso que tratamos en este capítulo.

Si denotamos  $\boldsymbol{\theta} = [\mathbf{a}^T \quad \mathbf{h}^T]^T = [a_0 \quad a_1 \quad h_0 \quad \dots \quad h_{N-1}]^T \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ , con  $M=N+2$ , podemos escribir

$$y_{\text{QT}}(n) = f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}) + v(n), \quad (3.143)$$

donde  $f$  depende de cuál sea el modelo de regresión considerado. Agrupando todas las observaciones en un vector, se expresa:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}} = \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) + \mathbf{v}. \quad (3.144)$$

Al igual que en el caso del modelo de regresión lineal estudiado en la Sección 3.6, se considera que el ruido  $\mathbf{v}$  es gaussiano de media  $\mathbf{0}$  y matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\mathbf{v}} = \sigma_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I}$  y, además, en el caso de que  $\boldsymbol{\theta}$  sea aleatorio, se asume que  $\mathbf{v}$  y  $\boldsymbol{\theta}$  son incorrelados. Una vez aplicado el estimador correspondiente sobre el modelo (3.144) y obtenido un valor de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ , pueden conocerse estimaciones  $\hat{\mathbf{h}}$  del filtro lineal (son las componentes 2 a  $M-1$  de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ ) y  $\hat{\mathbf{a}}$  de los coeficientes de la no linealidad (componentes 0 y 1 de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ ).

Para cada uno de los modelos de regresión  $g_i(\cdot, \mathbf{a})$ ,  $i = 2, \dots, 10$ , y cada uno de los estimadores analizados, se evalúa el comportamiento de estos últimos mediante simulaciones de Monte Carlo.

### 3.7.2 Simulaciones

Las simulaciones propuestas se llevan a cabo bajo las mismas consideraciones descritas en la Sección 3.6. Así, se toma la misma señal de entrada  $x_{\text{RR}}(n)$ , a la que se le ha aplicado exactamente el mismo preprocesado. Se elige también el mismo orden  $N=15$  para el filtro lineal  $\mathbf{h}$ , por lo que ahora el número total de parámetros a estimar en el vector  $\boldsymbol{\theta}$  es  $M=N+2=17$ . Asimismo, se considera la misma distribución de probabilidad para el ruido  $\mathbf{v}$ :  $\mathbf{v} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I})$ , donde  $\sigma_{\mathbf{v}}$  se elige también para que la SNR sea 10 dB. Para el modelo hiperbólico, por ejemplo, esto implica que  $\sigma_{\mathbf{v}}$  es aproximadamente 2.4 ms.

Se proponen dos tipos de simulaciones distintas dependiendo de la naturaleza de los parámetros a determinar:

**Simulación tipo I**, en la cual el vector  $\boldsymbol{\theta}$  de parámetros del sistema es determinista. Se considera el mismo  $\mathbf{h}$  que se definió en la simulación tipo I de la Sección 3.6.2 y valores de  $\mathbf{a}$  diferentes según el modelo de regresión considerado (por ejemplo, para el modelo hiperbólico se toma  $a_0 = 0.5005$  y  $a_1 = -0.0664$ ). A partir de ellos, se construye  $\boldsymbol{\theta} = [\mathbf{a}^T \quad \mathbf{h}^T]^T$ . En cada realización de Monte Carlo  $j = 1, \dots, N_{\text{rea}}$ , donde  $N_{\text{rea}}=500$ , se genera una realización  $\mathbf{v}^{(j)}$  del ruido a partir de la fdp  $\mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_{\mathbf{v}}^2 \mathbf{I})$  y se utiliza para definir:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}}^{(j)} = \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) + \mathbf{v}^{(j)}. \quad (3.145)$$

De acuerdo con el modelo planteado y con las observaciones que se tienen de las señales de entrada y salida, se estima  $\boldsymbol{\theta}$  mediante alguno de los métodos propuestos, obteniendo el vector  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}$  correspondiente a la realización  $j$ . Se define el error cometido en la estimación mediante

$$\boldsymbol{\epsilon}^{(j)} = \boldsymbol{\theta} - \widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}, \quad j = 1, \dots, N_{\text{rea}}. \quad (3.146)$$

**Simulación tipo II**, en la cual  $\boldsymbol{\theta}$  se considera aleatorio. Se toma para  $\boldsymbol{\theta}$  la distribución  $\mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}}, \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}})$ , donde  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}}$  es el valor de  $\boldsymbol{\theta}$  tomado en la simulación tipo I que acaba de describirse y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_{\text{true}}}$  se define como la matriz diagonal con los dos primeros elementos de la diagonal principal de valor  $10^{-6}$  y los restantes de valor  $10^{-7}$ . Ahora, para cada repetición,  $j = 1, \dots, N_{\text{rea}}$ , de Monte Carlo, se genera una realización del ruido  $\mathbf{v}^{(j)}$  y una realización del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}^{(j)}$ . Utilizando estas realizaciones, se define

$$\mathbf{y}_{\text{QT}}^{(j)} = \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}^{(j)}) + \mathbf{v}^{(j)}. \quad (3.147)$$

Llevando a cabo la estimación se obtiene el correspondiente  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}$  y se mide el error de estimación a partir de

$$\boldsymbol{\epsilon}^{(j)} = \boldsymbol{\theta}^{(j)} - \widehat{\boldsymbol{\theta}}^{(j)}, \quad j = 1, \dots, N_{\text{rea}}. \quad (3.148)$$

Para valorar la actuación de cada uno de los estimadores propuestos (ver tabla 3.2), tanto en la simulación tipo I como en la simulación tipo II, se realiza el mismo tipo de análisis descrito en la Sección 3.6.2. Con ello, se obtienen estimaciones  $\widehat{\mathbf{h}}$  y  $\widehat{\mathbf{a}}$  de los dos subsistemas que componen el sistema global considerado en este estudio y se proporcionan valores de media, varianza y fdp estimadas para el error cometido en la identificación de cada uno de estos dos subsistemas (siguiendo las expresiones (3.105) - (3.112)).

### 3.7.3 Estimación del modelo con métodos deterministas

Asumimos ahora que el modelo a través del cual se han generado los datos es el dado en la ecuación (3.144), donde el vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  desconocido se considera determinista y la función  $\mathbf{f}_{\text{RR}}$  queda definida a partir del modelo de regresión examinado. De nuevo en este caso, como se trata de obtener estimaciones a partir de datos simulados, consideraremos la restricción  $\mathbf{h}^T \mathbf{1} = 1$  pero no así las restricciones  $h_i \geq 0, \forall i$ .

El mismo procedimiento que se detalló en la Sección 3.6.3 para la estimación de la matriz de covarianza del ruido, en caso de que ésta sea desconocida, se utiliza también ahora. Asimismo, las condiciones que definen la regularización, cuando ésta desea aplicarse, son idénticas a las definidas cuando el modelo de regresión considerado era lineal. La única diferencia estriba en que, para lograr esas mismas condiciones, debe ahora definirse

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \widehat{\alpha} & -1 & 0 & 0 \cdots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \widehat{\alpha} & -1 & 0 \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & & \ddots & & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \cdots & 0 & \widehat{\alpha} & -1 \end{bmatrix}. \quad (3.149)$$

Evaluamos en lo que sigue las prestaciones de distintos estimadores en la determinación del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  del modelo (3.144). Podemos distinguir según se añadan o no condiciones de regularización al problema inicial.

- Si no se incorpora regularización, entonces el ruido del modelo está distribuido según  $\mathbf{v} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \sigma_v^2 \mathbf{I})$ . A diferencia de lo que ocurría en el caso lineal, ahora, cuando la función  $\mathbf{f}_{\text{RR}}$  está definida a partir de uno de los modelos de regresión no lineales ( $g_i(\cdot, \mathbf{a})$ , para

$i = 2, \dots, 10$ ), el estimador MVU ya no puede encontrarse utilizando las técnicas descritas en los apartados (3.4.2) y (3.4.3). En efecto, comenzamos por buscar el estimador eficiente de  $\boldsymbol{\theta}$ , para lo cual hacemos uso del teorema de Cramer-Rao. Podemos observar que, como  $\mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})$  es determinista y  $\mathbf{v}$  es vector aleatorio gaussiano de media  $\mathbf{0}$  y covarianza  $\sigma_v^2 \mathbf{I}$  (no dependiente de  $\boldsymbol{\theta}$ ), entonces  $\mathbf{y}_{QT} \sim \mathcal{N}(\mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta}), \sigma_v^2 \mathbf{I})$ . Por tanto:

$$p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{(2\pi)^{\frac{N_T}{2}} \sigma_v} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_v^2} (\mathbf{y}_{QT} - \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta}))^T (\mathbf{y}_{QT} - \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})) \right\}, \quad (3.150)$$

que claramente cumple las condiciones de regularidad dadas en (3.29). Para que exista un estimador insesgado de  $\boldsymbol{\theta}$  que alcance la cota de Cramer-Rao sobre la varianza, debe cumplirse que:

$$\frac{\partial \ln p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} = \mathbf{I}(\boldsymbol{\theta}) (\mathbf{p}(\mathbf{y}_{QT}) - \boldsymbol{\theta}) \quad (3.151)$$

para alguna función  $\mathbf{p} : \mathbb{R}^{N_T} \rightarrow \mathbb{R}^M$ . En el caso que nos ocupa, podemos acudir a la expresión (3.38) para calcular la matriz de información de Fisher en  $\boldsymbol{\theta}$  y escribir

$$[\mathbf{I}(\boldsymbol{\theta})]_{ij} = \sigma_v^{-2} \sum_{n=0}^{N_T-1} \frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j}. \quad (3.152)$$

Por otra parte, podemos calcular

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ln p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} &= \frac{\partial \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \sigma_v^{-2} (\mathbf{y}_{QT} - \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})) = \\ &= \sigma_v^{-2} \sum_{n=0}^{N_T-1} \frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} (y_{QT}(n) - f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})). \end{aligned} \quad (3.153)$$

En consecuencia, podemos deducir de manera sencilla que la condición, para cada  $i = 0, \dots, M-1$ , que debe darse para que exista un estimador eficiente de  $\boldsymbol{\theta}$  es la siguiente:

$$\begin{aligned} &\sum_{n=0}^{N_T-1} \frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} (y_{QT}(n) - f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})) = \\ &= \sum_{n=0}^{N_T-1} \frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \left( \sum_{j=0}^{M-1} \frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} (\mathbf{p}_j(\mathbf{y}_{QT}) - \theta_j) \right), \end{aligned} \quad (3.154)$$

donde  $\mathbf{p}_j(\mathbf{y}_{QT}), j = 0, \dots, M-1$ , denota la componente  $j$ -ésima del vector  $\mathbf{p}(\mathbf{y}_{QT})$ . Para los modelos de regresión no lineales considerados en este capítulo, veamos en qué se traduce esta condición. Si consideramos en primer lugar el modelo de regresión hiperbólico, éste responde a la expresión

$$f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta}) = \theta_0 + \frac{\theta_1}{\theta_2 x_{RR}(n) + \dots + \theta_{M-1} x_{RR}(n - N + 1)}, \quad (3.155)$$

donde  $N$  es el orden del filtro lineal y  $M=N+2$ . Puede observarse que allí donde  $f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})$  es diferenciable como función de  $\boldsymbol{\theta}$ , sus derivadas parciales con respecto a cada una de las componentes  $\theta_i, i = 0, \dots, M-1$ , responden a la expresión:

$$\frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_0} = 1 \quad (3.156)$$

$$\frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_1} = \frac{1}{\theta_2 x_{RR}(n) + \dots + \theta_{M-1} x_{RR}(n - N + 1)} \quad (3.157)$$

$$\frac{\partial f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} = \frac{-\theta_1 x_{RR}(n - i + 2)}{(\theta_2 x_{RR}(n) + \dots + \theta_{M-1} x_{RR}(n - N + 1))^2}, \quad i = 2, \dots, M-1. \quad (3.158)$$

Llevando estas expresiones a la ecuación (3.154), no puede inferirse ninguna función  $\mathbf{p} : \mathbb{R}^{N_T} \rightarrow \mathbb{R}^M$  para la cual se dé la igualdad. Esto mismo sucede con el resto de modelos de regresión no lineales considerados en este estudio, por lo que no puede proporcionarse en ningún caso un estimador eficiente para  $\boldsymbol{\theta}$ .

El hecho de que no se haya encontrado el estimador eficiente no limita la búsqueda del estimador MVU, ya que puede existir un estimador cuya varianza sea uniformemente menor que la de cualquier otro estimador insesgado de  $\boldsymbol{\theta}$  aunque tal varianza no alcance la cota de Cramer-Rao. Tal como se expuso en la Sección 3.4.3, la búsqueda de tal estimador puede realizarse a través de la aplicación de los teoremas de Neyman-Fisher y Rao-Blackwell-Lehmann-Scheffe. Para ello, en primer lugar debe factorizarse  $p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta})$  en la forma:

$$p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta}) = \iota(\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT}), \boldsymbol{\theta}) j(\mathbf{y}_{QT}) \quad (3.159)$$

de modo que pueda así proporcionarse un estadístico suficiente para  $\boldsymbol{\theta}$ , que es  $\mathbf{T}(\mathbf{y}_{QT})$ . Una vez que se ha obtenido éste, debe asegurarse que cumple la condición de completitud dada en (3.47) y, en tal caso, buscar una función cuya que dé lugar a un estimador insesgado de  $\boldsymbol{\theta}$ . Para los modelos no lineales que hemos considerado en nuestro estudio, podemos escribir

$$\begin{aligned} p(\mathbf{y}_{QT}; \boldsymbol{\theta}) &= \frac{1}{(2\pi)^{\frac{N_T}{2}} \sigma_{\mathbf{v}}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_{\mathbf{v}}^2} (\mathbf{y}_{QT} - \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta}))^T (\mathbf{y}_{QT} - \mathbf{f}_{RR}(\boldsymbol{\theta})) \right\} \\ &= \frac{1}{(2\pi)^{\frac{N_T}{2}} \sigma_{\mathbf{v}}} \exp \left\{ \frac{-1}{2\sigma_{\mathbf{v}}^2} \sum_{n=0}^{N_T-1} (y_{QT}(n) - f(\mathbf{x}_{RR}(n); \boldsymbol{\theta}))^2 \right\}. \end{aligned} \quad (3.160)$$

Si pensamos, por ejemplo, en el modelo de regresión hiperbólico, y sustituimos su expresión en la ecuación anterior, observamos que no puede encontrarse un estadístico suficiente para  $\boldsymbol{\theta}$  de menor dimensión que el vector de datos completos  $\mathbf{y}_{QT}$ . Además, no puede después intuirse cómo construir una función del estadístico suficiente que sea un estimador insesgado de  $\boldsymbol{\theta}$ . Esto mismo es cierto para los restantes modelos de regresión no lineales, por lo que podemos concluir que las técnicas desarrolladas en los apartados (3.4.2) y (3.4.3) no nos llevan a encontrar un estimador MVU para  $\boldsymbol{\theta}$  cuando el modelo planteado responde a la expresión (3.144).

Dado que no ha sido posible encontrar el estimador óptimo para  $\boldsymbol{\theta}$ , debemos pasar a buscar un estimador que cumpla la condición de optimalidad aunque sólo en sentido asintótico o bien considerar un estimador subóptimo. Entre estos últimos, el más sencillo de implementar es el estimador BLUE. Sin embargo, tal como se expuso en la Sección 3.4.4, para poder dar su expresión se requiere hacer unas asunciones sobre el modelo de modo que los datos  $\mathbf{y}_{QT}$  queden relacionados con el vector de parámetros desconocido  $\boldsymbol{\theta}$  a través de

$$\mathbf{y}_{QT} = \mathbf{F}_{RR} \boldsymbol{\theta} + \mathbf{v}, \quad (3.161)$$

para una cierta matriz  $\mathbf{F}_{RR} \in \mathbb{R}^{M \times N_T}$  y un cierto vector de ruido  $\mathbf{v}$  tal que  $E\{\mathbf{v}\} = \mathbf{0}$  y  $cov\{\mathbf{v}\}$  no dependa de  $\boldsymbol{\theta}$ . Puede observarse que todos los casos que estamos tratando en esta sección consideran modelos de regresión no lineales, por lo que las asunciones requeridas para el cálculo del estimador BLUE llevan de nuevo al modelo lineal tratado en la Sección 3.6.3. En tal caso, sí que era de interés calcular el estimador BLUE y, de hecho, se comprobó que, bajo la asunción de ruido gaussiano, tal estimador coincidía con el MVU.

Finalmente, vamos a considerar el estimador de Máxima Verosimilitud (ML), que asintóticamente tiene la propiedad de ser el estimador insesgado de mínima varianza. Además, habiendo asumido que el ruido  $\mathbf{v}$  en el modelo (3.144) es gaussiano de media  $\mathbf{0}$  y matriz de

covarianza  $\mathbf{C}_v = \sigma_v^2 \mathbf{I}$ , se cumple que este estimador coincide con el estimador de Mínimos Cuadrados (LS):  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} \equiv \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$ . A su vez, dado que se ha asumido que la matriz de covarianza del ruido es un múltiplo de la identidad, también este estimador coincide con el de Mínimos Cuadrados Poderados,  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$ , donde la matriz de ponderación  $\mathbf{W}$  se toma como la inversa de la covarianza del ruido. Las afirmaciones anteriores pueden comprobarse sin más que sustituir la expresión de cada uno de los estimadores y hacer uso de las asunciones hechas sobre el modelo. Para hallar tal estimador, debe resolverse el siguiente problema de optimización:

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} &= \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}))^T (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})) \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \sum_{n=0}^{N_{\text{T}}-1} (y_{\text{QT}}(n) - f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n); \boldsymbol{\theta}))^2. \end{aligned} \quad (3.162)$$

La función  $f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n); \boldsymbol{\theta})$  que aparece en esta última expresión se obtiene de acuerdo con el modelo de regresión considerado, que, en general, se escribe:

$$f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n); \boldsymbol{\theta}) = g_i \left( z_{\text{RR}}(n), [\theta_0 \theta_1]^T \right), \quad (3.163)$$

para algún  $i = 2, \dots, 10$ , donde  $z_{\text{RR}}(n)$  se calcula según  $z_{\text{RR}}(n) = [\theta_2 \dots \theta_{M-1}] \mathbf{x}_{\text{RR}}(n)$ . Puede observarse que el cálculo del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  implica la búsqueda del mínimo global de la función  $J(\boldsymbol{\theta}) = (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}))^T (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}))$  definida sobre  $\mathbb{R}^M$ , con  $M=N+2$ . Alternativamente, puede considerarse la estimación en 3 etapas separadas, tal como se describe a continuación.

1. En la primera etapa, fijamos un valor inicial  $\hat{\mathbf{h}}$  calculado mediante  $\hat{h}_i = \hat{k} \hat{\alpha}^i, i = 0, \dots, N-1$ , donde  $\hat{k}$  y  $\hat{\alpha}$  se toman tal como se describe al inicio de la sección 3.7.3. A continuación, calculamos la estimación de Mínimos Cuadrados  $\hat{\mathbf{a}}$  de los coeficientes del modelo de regresión  $g_i$ , para lo cual minimizamos la función de coste  $J(\mathbf{a}, \hat{\mathbf{h}})$  como función de  $\mathbf{a}$  (para el valor  $\hat{\mathbf{h}}$  fijado). La expresión de  $\hat{\mathbf{a}}$  depende del modelo de regresión  $g_i$  que se esté considerando. Si se trata de un modelo  $g_i$ , con  $i \neq 3, 5$ , puede apreciarse a partir de las expresiones dadas en (3.4)-(3.12) que  $g_i$  es función lineal de  $\mathbf{a}$ , ya que la salida  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  puede expresarse, para el  $\hat{\mathbf{h}}$  fijado, mediante:

$$\mathbf{y}_{\text{QT}} = \mathbf{H}_{\text{RR}}(\hat{\mathbf{h}}) \mathbf{a} + \mathbf{v}, \quad (3.164)$$

donde  $\mathbf{H}_{\text{RR}}(\hat{\mathbf{h}})$  es una matriz de observación  $\in \mathbb{R}^{N_{\text{T}} \times 2}$ . La obtención de esta matriz para cada uno de los modelos de regresión examinados (excepto  $i = 3, 5$ ) es inmediata sin más que acudir a la definición de éstos. A modo de ejemplo, para el modelo de regresión hiperbólico, la matriz  $\mathbf{H}_{\text{RR}}(\hat{\mathbf{h}})$  se define tal que su fila  $n$ -ésima,  $n = 0, \dots, N_{\text{T}} - 1$ , está formada por el vector  $\begin{bmatrix} 1 & \frac{1}{\hat{\mathbf{h}}^T \mathbf{x}_{\text{RR}}(n)} \end{bmatrix}$ . Análogamente puede deducirse  $\mathbf{H}_{\text{RR}}(\hat{\mathbf{h}})$  para el resto de modelos. Una vez que se tiene el modelo de observación en la forma (3.164), puede obtenerse la expresión del estimador  $\hat{\mathbf{a}}$  que minimiza la función objetivo  $J(\mathbf{a}, \hat{\mathbf{h}})$  mediante:

$$\hat{\mathbf{a}} = \left( \mathbf{H}_{\text{RR}}^T(\hat{\mathbf{h}}) \mathbf{H}_{\text{RR}}(\hat{\mathbf{h}}) \right)^{-1} \mathbf{H}_{\text{RR}}^T(\hat{\mathbf{h}}) \mathbf{y}_{\text{QT}}. \quad (3.165)$$

Para que esta última expresión sea válida es necesario haber comprobado que la matriz  $\mathbf{H}_{\text{RR}}^T(\hat{\mathbf{h}}) \mathbf{H}_{\text{RR}}(\hat{\mathbf{h}})$  es regular. En el caso de los modelos de regresión  $g_i$ , con  $i = 3$  ó  $5$ , el vector  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  no es función lineal de los parámetros  $\mathbf{a}$  a estimar. Sin embargo, puede

observarse que, en dichos casos, es sencillo encontrar una transformación que convierta la ecuación de observación en otra con dicha propiedad. En el caso del modelo  $g_3$  basta considerar como transformación la función logaritmo, mientras que para  $g_5$  puede considerarse la función exponencial. Con ello, resulta también sencillo obtener la expresión del estimador  $\hat{\mathbf{a}}$  como función de la inicialización  $\hat{\mathbf{h}}$ .

2. En la segunda etapa, fijamos el valor de  $\hat{\mathbf{a}}$  obtenido en la primera etapa y procedemos a calcular el valor  $\hat{\mathbf{h}}$  a partir de la resolución del problema de optimización siguiente:

$$\hat{\mathbf{h}} = \arg \min_{\mathbf{h}} J(\hat{\mathbf{a}}, \mathbf{h}) = \arg \min_{\mathbf{h}} \left\{ \sum_{n=0}^{N_T-1} (y_{QT}(n) - g_i(\mathbf{h}^T \mathbf{x}_{RR}(n), \hat{\mathbf{a}}))^2 \right\}, \quad (3.166)$$

donde  $g_i$  es el modelo de regresión considerado. Para la resolución de (3.166), puesto que la función que trata de minimizarse es no lineal en el vector de incógnitas  $\mathbf{h}$ , deberemos utilizar un algoritmo de optimización global que nos permita dar con suficiente precisión el valor de  $\hat{\mathbf{h}}$  óptimo. El algoritmo que hemos empleado en esta tesis es ‘Direct’, que ya se expuso brevemente en la Sección 3.4 y que se explicará más detalladamente en el Capítulo 4. Este método puede garantizarse que converge globalmente siempre que la función objetivo sea continua Lipschitziana sobre un conjunto de definición  $\mathcal{M}$  cerrado y acotado. Para comprobar que se dan tales condiciones en los casos que consideramos en este estudio, debemos garantizar que es Lipschitziana

la función de  $\mathbf{h}$  siguiente:  $\mathbf{b}(\mathbf{h}) = \sum_{n=0}^{N_T-1} (y_{QT}(n) - g_i(\mathbf{h}^T \mathbf{x}_{RR}(n), \hat{\mathbf{a}}))^2$ , sobre la región

de búsqueda  $\mathcal{M}$  del problema. Una forma sencilla de llevar a cabo esta comprobación es asegurando que la función es diferenciable sobre un conjunto abierto convexo  $\mathcal{M}_o$  tal que  $\mathcal{M}_o \supset \mathcal{M}$  [118]. En el caso que nos ocupa, definimos el conjunto  $\mathcal{M}$  que determina la región factible del problema mediante

$$\mathcal{M} = \left\{ \mathbf{h} = (h_0, \dots, h_{N-1}) \in \mathbb{R}^N \mid \epsilon \leq h_i \leq 1 - \epsilon, h_0 + \dots + h_{N-1} = 1 \right\}, \quad (3.167)$$

donde  $\epsilon$  se toma como un valor positivo muy pequeño (en este estudio hemos elegido  $\epsilon = 10^{-5}$ ). Consideramos asimismo el conjunto

$$\mathcal{M}_o = \left\{ \mathbf{h} = (h_0, \dots, h_{N-1}) \in \mathbb{R}^N \mid \frac{\epsilon}{N} < h_i < 1 - \frac{\epsilon}{N} \right\}, \quad (3.168)$$

que claramente es un abierto convexo de  $\mathbb{R}^N$  y contiene a  $\mathcal{M}$ . Puede observarse que, por composición de funciones diferenciables,  $\mathbf{b}(\mathbf{h})$  lo será siempre que hayamos garantizado tal condición para  $g_i(\mathbf{h}^T \mathbf{x}_{RR}(n), \hat{\mathbf{a}})$ ,  $i = 0, \dots, N_T - 1$ . A modo de ejemplo, cuando  $g_i$  es el modelo hiperbólico, puede apreciarse que  $\mathbf{h}^T \mathbf{x}_{RR}(n)$  no se anula para ningún  $\mathbf{h} \in \mathcal{M}_o$ , por lo que  $g_i(\mathbf{h}^T \mathbf{x}_{RR}(n), \hat{\mathbf{a}})$  resulta diferenciable sobre  $\mathcal{M}_o$ . De manera análoga se demuestra esta condición para el resto de modelos de regresión. En consecuencia, podemos aplicar el método ‘Direct’ de minimización global y obtener la estimación deseada  $\hat{\mathbf{h}}$ . En la aplicación de este método, consideramos un criterio para la finalización del algoritmo basado en un número suficiente de iteraciones, que en este estudio se ha fijado en 90. La elección de este criterio queda justificada por el hecho de que, una vez alcanzado tal número de iteraciones, el decrecimiento de la función de coste  $\mathbf{b}(\mathbf{h})$  es ya insignificante (con 90 iteraciones, el error está, en todos los casos, por debajo del 1% del error inicial). Además, al aplicar este método, se considera una modificación de la formulación ‘Direct’ estándar en la que pueden incluirse en la región factible  $\mathcal{M}$  otras restricciones sobre las variables del problema que no necesariamente sean restricciones de acotación. En el caso que nos ocupa, la única restricción que debe añadirse es que la suma de todos los elementos de  $\mathbf{h}$  sea 1. Para incluir esta condición, se modifica la definición estándar de hiperrectángulo potencialmente óptimo, tal como se describe en [113].

3. En la tercera etapa, repetimos el mismo proceso de la primera etapa, pero ahora utilizando el vector  $\hat{\mathbf{h}}$  que acaba de obtenerse en la segunda etapa.

El procedimiento que se ha descrito podría continuarse añadiendo nuevas etapas en las que fueran recalculándose los valores de  $\hat{\mathbf{a}}$  y  $\hat{\mathbf{h}}$ . El hecho de fijar el número de etapas en tres se debe a que no se observan mejoras significativas al incrementar el número de repeticiones, pues el error ya queda por debajo del 1% considerando las tres etapas mencionadas.

A continuación, se presentan los resultados correspondientes al estimador descrito cuando éste se aplica en cada una de las realizaciones de Monte Carlo de la simulación tipo I. En la figura (3.9 (a)) se presenta el histograma de frecuencias del error cometido en la estimación del coeficiente  $a_0$ . Como puede apreciarse, la esperanza estimada para  $\epsilon_{a_0}$  es muy pequeña,  $E\{\widehat{\epsilon_{a_0}}\} = 1.8 \cdot 10^{-6}$ , y la varianza,  $var\{\widehat{\epsilon_{a_0}}\}$ , toma valor  $1.8 \cdot 10^{-8}$ . En el caso del coeficiente  $a_1$ , los resultados se presentan en la figura (3.9 (b)) y la media estimada es  $E\{\widehat{\epsilon_{a_1}}\} = -7.5 \cdot 10^{-7}$  mientras que la varianza estimada es ahora  $2.2 \cdot 10^{-8}$ . En cuanto a la estimación de los pesos del filtro lineal, mostramos en la figura (3.9 (c)) el histograma correspondiente a la primera componente  $\epsilon_{h_0}$  y en la figura (3.9 (d)) proporcionamos los valores de la media y la desviación estándar estimadas para los restantes elementos de  $\epsilon_{\mathbf{h}}$ . El mismo análisis llevado a cabo considerando otros modelos de regresión, además del hiperbólico, arroja resultados muy similares a los que acaban de mostrarse.

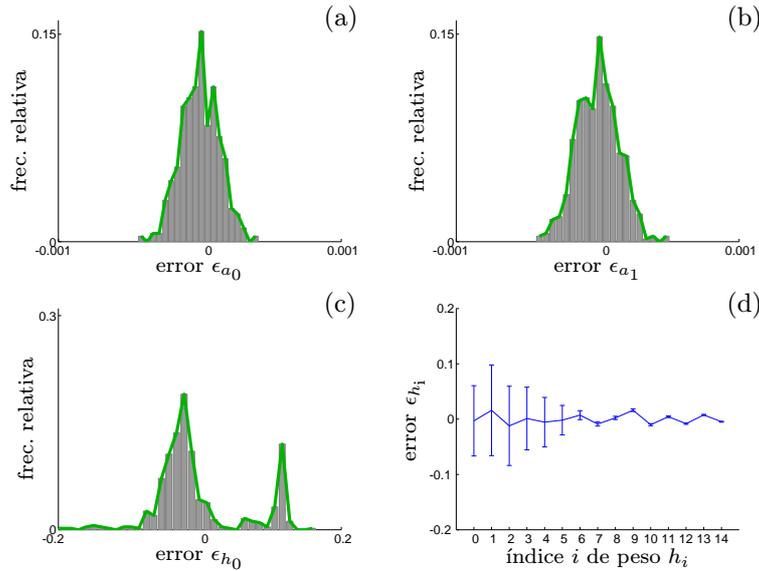


Figura 3.9: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador ML y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

- Si se incorpora regularización, esto es, se añade información adicional acerca de los parámetros a estimar, entonces el problema inverso que debe resolverse queda definido a través de la siguiente ecuación:

$$\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} = \tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) + \tilde{\mathbf{v}}, \quad (3.169)$$

donde

$$\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} = \begin{bmatrix} \mathbf{y}_{\text{QT}} \\ \boldsymbol{\varphi} \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) = \begin{bmatrix} \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \\ \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \\ \beta \mathbf{D} \boldsymbol{\theta} \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad \tilde{\mathbf{v}} = \begin{bmatrix} \mathbf{v} \\ \mathbf{v}' \end{bmatrix}, \quad (3.170)$$

siendo  $\boldsymbol{\varphi}$  el vector de ceros de dimensión  $(N - 1) \times 1$  y  $\mathbf{D}$  la matriz  $(N - 1) \times M$  dada en (3.149). El parámetro  $\beta$  se calcula también en este caso siguiendo el criterio L-curve.

El ruido  $\mathbf{v}'$  que se añade en las condiciones de regularización se considera ruido blanco gaussiano de media  $\mathbf{0}$  e incorrelado con  $\mathbf{v}$ , por lo que la matriz de covarianza del ruido  $\tilde{\mathbf{v}}$  en el problema aumentado (3.169) toma la forma

$$\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}} = \begin{bmatrix} \sigma_{\tilde{\mathbf{v}}}^2 \mathbf{I} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \sigma_{\mathbf{v}'}^2 \mathbf{I} \end{bmatrix}. \quad (3.171)$$

Para obtener estimaciones de  $\sigma_{\tilde{\mathbf{v}}}^2$  y  $\sigma_{\mathbf{v}'}^2$ , se utiliza el método descrito en la Sección 3.6.3.

A la hora de analizar las prestaciones de los distintos estimadores deterministas que pueden utilizarse para inferir el valor de  $\boldsymbol{\theta}$  en (3.169), una vez que se conocen los datos en  $\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}}$  y la forma de la función  $\tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}$ , empezamos por observar que tampoco ahora es posible obtener el estimador MVU para  $\boldsymbol{\theta}$ . Efectivamente, la misma justificación que se dio en el caso del problema no regularizado sirve también aquí para mostrar que no es posible encontrar un estimador eficiente de  $\boldsymbol{\theta}$  aplicando el teorema de Cramer-Rao. Más aún, la teoría de estadísticos suficientes (teoremas de Neyman-Fisher y Rao-Blackwell-Lehmann-Scheffe) tampoco nos sirve para hallar, al menos, un estimador MVU de  $\boldsymbol{\theta}$ . Por tanto, nuestra exploración de métodos deterministas queda ahora restringida a los estimadores de Máxima Verosimilitud y de Mínimos Cuadrados, ya que en este caso tampoco se dan las condiciones para considerar el estimador BLUE. A diferencia del problema no regularizado, debe ahora notarse que  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$ , aunque sigue coincidiendo con el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$  (con  $\mathbf{W} = \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}}^{-1}$ ) por haber asumido ruido gaussiano, es ahora, en general, distinto del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$ , pues la matriz de covarianza del ruido no tiene por qué ser una versión escalada de la identidad. Sólo en el caso de que  $\sigma_{\tilde{\mathbf{v}}}^2 = \sigma_{\mathbf{v}'}^2$ , ocurre que ambos estimadores son el mismo. Por tanto, consideramos, por una parte, el estimador

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}} &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left\{ \left( \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} - \tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right)^T \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}}^{-1} \left( \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} - \tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right) \right\} = \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left\{ \sigma_{\tilde{\mathbf{v}}}^{-2} \left( \mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right)^T \left( \mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right) + \right. \\ &\quad \left. + \sigma_{\mathbf{v}'}^2 \left( \boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) \right)^T \left( \boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) \right) \right\}. \end{aligned} \quad (3.172)$$

Y, por otra parte, examinaremos el estimador

$$\begin{aligned} \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left\{ \left( \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} - \tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right)^T \left( \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} - \tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right) \right\} = \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left\{ \left( \mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right)^T \left( \mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right) + \left( \boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) \right)^T \left( \boldsymbol{\varphi} - \boldsymbol{\Phi}(\boldsymbol{\theta}) \right) \right\}. \end{aligned} \quad (3.173)$$

Veamos cuáles son las prestaciones de cada uno de estos dos estimadores en la identificación del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$  del problema definido en la simulación tipo I. La resolución de (3.172) y (3.173) se lleva a cabo utilizando el algoritmo ‘Direct’ de optimización global. La forma de justificar la aplicación de este método es análoga a la que se expuso en el caso no regularizado.

- En primer lugar, consideramos el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$ . Examinamos las prestaciones del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}}$  cuando éste se aplica en cada repetición MC de la simulación tipo I y el modelo de regresión considerado es el modelo hiperbólico ( $g_i$ ,  $i = 2$ ). Presentamos los histogramas de frecuencia que se obtienen en la simulación tipo I para el error en la estimación de los coeficientes  $a_0 (= \theta_0)$  y  $a_1 (= \theta_1)$  del modelo de regresión (ver figuras (3.10 (a)) y (3.10 (b))). En el caso del error en la estimación del coeficiente  $a_0$ , la media y varianza estimadas resultan  $\widehat{E}\{\epsilon_{a_0}\} = 2.7 \cdot 10^{-6}$  y  $\widehat{var}\{\epsilon_{a_0}\} = 2.1 \cdot 10^{-8}$ . Para el coeficiente  $a_1$ , se obtiene  $\widehat{E}\{\epsilon_{a_1}\} = 2.7 \cdot 10^{-6}$  y

$\widehat{var}\{\epsilon_{a_1}\} = 2.5 \cdot 10^{-8}$ . En la estimación de la respuesta impulsional  $\mathbf{h} (= [\theta_2 \dots \theta_{M-1}]^T)$  del filtro lineal, se muestra en la figura (3.10 (c)) la fdp estimada para el error en la estimación del primer peso,  $\epsilon_{h_0}$ . Las esperanzas y desviaciones estándar estimadas, para todas las componentes  $\epsilon_{h_i}, i = 0, \dots, N-1$ , se presentan en la figura (3.10 (d)). Cuando el modelo de regresión utilizado es otro  $g_i, i = 3, \dots, 10$ , los resultados que se obtienen no difieren en gran medida de los que se alcanzan para el modelo hiperbólico.

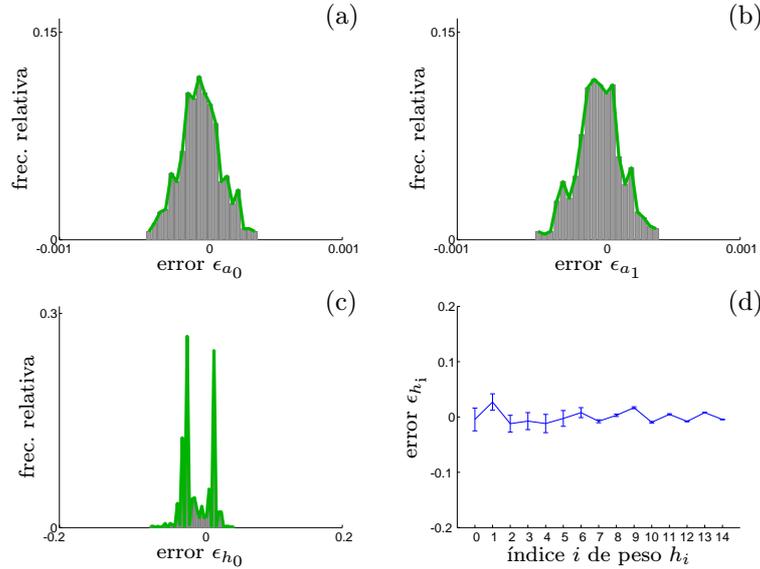


Figura 3.10: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador ML regularizado y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}, i = 0, \dots, N-1$ .

- Por otra parte, analizamos la actuación del estimador de Mínimos Cuadrados,  $\hat{\theta}_{LS}$ , cuya expresión se da en la ecuación (3.173). Para este estimador no se conoce su caracterización estadística completa, ni siquiera asintóticamente, a menos que  $\sigma_v^2$  coincida con  $\sigma_v^2$ , lo cual no es cierto en general. Considerando en primer lugar que la función  $\hat{\mathbf{f}}_{RR}$  se deriva a partir del modelo de regresión hiperbólico, los resultados que se obtienen en la identificación del vector  $\mathbf{a}$  se muestran en las figuras (3.11 (a)) y (3.11 (b)) referidas a los errores  $\epsilon_{a_0}$  y  $\epsilon_{a_1}$ , respectivamente. Puede comprobarse cómo las prestaciones del estimador  $\hat{\theta}_{LS}$  son inferiores a las del estimador  $\hat{\theta}_{ML} (= \hat{\theta}_{WLS})$ , aunque sólo ligeramente, siendo ahora las esperanzas estimadas  $E\{\epsilon_{a_0}\} = 9 \cdot 10^{-6}$  y  $E\{\epsilon_{a_1}\} = -9.1 \cdot 10^{-6}$ . Las varianzas estimadas son  $\widehat{var}\{\epsilon_{a_0}\} = 1.8 \cdot 10^{-8}$  y  $\widehat{var}\{\epsilon_{a_1}\} = 2.2 \cdot 10^{-8}$ , por lo que también las distribuciones de probabilidad obtenidas se encuentran bastante concentradas en torno a un valor muy próximo a 0. En lo que se refiere a la determinación de la respuesta impulsional  $\mathbf{h}$ , también la actuación del estimador  $\hat{\theta}_{LS}$  se encuentra por debajo de la del estimador  $\hat{\theta}_{ML} (= \hat{\theta}_{WLS})$ , pero las diferencias entre uno y otro son casi inapreciables. En la figura (3.11 (c)) se presenta la fdp estimada para  $\epsilon_{h_0}$ , mientras que los momentos de primer y segundo orden de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ , para  $i = 1, \dots, N-1$ , se presentan en la figura (3.11 (d)). Para los restantes modelos de regresión los resultados son, también en este caso, muy similares. Debe, pues, destacarse que para el problema planteado, siempre que se incorporen condiciones de regularización, el estimador  $\hat{\theta}_{LS}$  ofrece muy buenas prestaciones, sólo algo menores que las de  $\hat{\theta}_{ML}$  y con la ventaja de que para su implementación no se requiere conocer información acerca del ruido en el modelo.

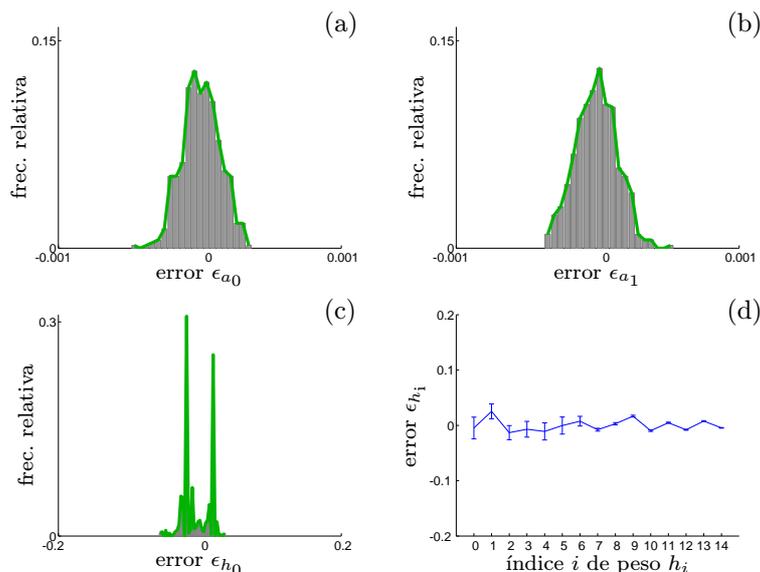


Figura 3.11: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador LS regularizado y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

Para finalizar, es de interés realizar una comparación entre los resultados que se han obtenido cuando se ha resuelto el problema inverso determinista con y sin regularización. Siempre que las condiciones añadidas en la regularización respondan a la verdadera solución del problema, es de esperar que su inclusión proporcione estimaciones más precisas, como, efectivamente, hemos podido comprobar a partir de las simulaciones que hemos realizado. Tal como ya se expuso anteriormente, en ese caso se logra estabilizar la solución del problema de modo que ésta se ve menos afectada por pequeños cambios en las observaciones (por ejemplo, generadas por efecto del ruido). Así, pues, concluimos que, bajo la incorporación de regularización, el estimador  $\hat{\theta}_{LS}$  resulta apropiado para el objetivo planteado en la simulación tipo I y puede considerarse su elección cuando no se conozca ni desee hacerse ninguna asunción acerca del ruido.

### 3.7.4 Estimación del modelo con métodos probabilísticos

**Estimación de  $\theta$  aleatorio** Consideramos que el modelo utilizado para generar el vector de datos  $\mathbf{y}_{QT}$  es el dado en la ecuación (3.144), donde  $\mathbf{f}_{RR}$  viene determinado a través de uno de los 9 modelos de regresión analizados en esta sección y  $\theta$  es el vector de parámetros aleatorios que desean determinarse y que se asumen incorrelados con el vector de ruido  $\mathbf{v}$ . Este ruido  $\mathbf{v}$  se considera que es blanco gaussiano de media  $\mathbf{0}$ :  $\mathbf{v} \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{C}_v)$ , con  $\mathbf{C}_v = \sigma_v^2 \mathbf{I}$ . Cuando necesite conocerse el valor de  $\sigma_v^2$  y éste no se encuentre disponible, se estimará siguiendo el procedimiento descrito en la Sección 3.6.3. Analizamos a continuación las prestaciones de distintos estimadores puntuales Bayesianos aplicados a la simulación tipo II.

- En primer lugar consideramos que la fdp a priori de  $\theta$  es una distribución normal de la forma  $\mathcal{N}(\mu_\theta, \mathbf{C}_\theta)$ . El estimador  $\hat{\theta}_{MMSE}$  debe calcularse como la esperanza de la densidad de probabilidad condicional  $p(\theta|\mathbf{y}_{QT})$ , esto es,  $\hat{\theta}_{MMSE} = E\{\theta|\mathbf{y}_{QT}\} = \int \theta p(\theta|\mathbf{y}_{QT}) d\theta$ . El cálculo de esta integral es complejo, pues en primer lugar debe calcularse la fdp  $p(\theta|\mathbf{y}_{QT})$  completamente (ver expresión (3.23)), para lo cual debe hallarse la constante  $p(\mathbf{y}_{QT})$ . El cálculo de esta constante no resulta fácil en situaciones como la que tratamos en este estudio, donde el modelo que se considera para la generación de los datos no es sencillo de

manipular. Existen en la literatura algunos métodos que permiten resolver numéricamente integrales como la que se plantea en este caso. Sin embargo, estos métodos son factibles cuando la dimensión del problema es muy pequeña, lo cual no sucede en este estudio. Recientemente se han propuesto otros métodos, conocidos como métodos de Monte Carlo basados en cadenas de Markov (MCMC) que resuelven el problema en cuestión mediante la generación de una cadena de Markov cuya distribución estacionaria es la fdp a posteriori  $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}_{\text{QT}})$  [119]. En esta tesis no abordaremos el estudio de tales métodos y pasaremos a considerar otros estimadores puntuales para  $\boldsymbol{\theta}$ .

Dado que no se ha calculado el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MMSE}}$ , que es el que lleva a un menor error cuadrático medio Bayesiano (Bmse) en la estimación de  $\boldsymbol{\theta}$ , consideramos el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$ , que tiene esa misma propiedad pero sólo entre los estimadores que son función lineal de las observaciones  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$ . Tal estimador sólo requiere conocer los dos primeros momentos de la fdp conjunta  $p(\mathbf{y}_{\text{QT}}, \boldsymbol{\theta})$ , o, equivalentemente, el vector y la matriz siguientes:

$$\begin{bmatrix} E\{\boldsymbol{\theta}\} \\ E\{\mathbf{y}_{\text{QT}}\} \end{bmatrix}, \quad \begin{bmatrix} \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}} & \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{\text{QT}}} \\ \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}\boldsymbol{\theta}} & \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}} \end{bmatrix}, \quad (3.174)$$

donde  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$  ( $\equiv \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\boldsymbol{\theta}}$ ) denota la covarianza de  $\boldsymbol{\theta}$  de dimensión  $M \times M$ ,  $\mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}$  ( $\equiv \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}\mathbf{y}_{\text{QT}}}$ ) es la covarianza de  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  de dimensión  $N_{\text{T}} \times N_{\text{T}}$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{\text{QT}}}$  es la covarianza cruzada de  $\boldsymbol{\theta}$  e  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  de dimensión  $M \times N_{\text{T}}$ , con la propiedad de que  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{\text{QT}}} = \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}\boldsymbol{\theta}}$ . Puede observarse que, de acuerdo con el modelo (3.144) a través del cual se considera que se han generado los datos y teniendo en cuenta la fdp a priori que se ha asumido  $\boldsymbol{\theta} \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}, \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}})$ , no puede darse una expresión para  $E\{\mathbf{y}_{\text{QT}}\}$  ni para las covarianzas  $\mathbf{C}_{\mathbf{y}_{\text{QT}}}$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{\text{QT}}}$ , ya que la obtención de  $\mathbf{y}_{\text{QT}}$  a partir de  $\boldsymbol{\theta}$  requiere de una transformación no lineal. Un método que permite calcular la media y la covarianza de un vector aleatorio que es función no lineal de otro vector aleatorio para el cual sí que se conocen sus momentos de primer y segundo orden es la transformación ‘unscented’ [120]. Esta transformación [121] se basa en seleccionar un conjunto de puntos, denominados ‘puntos sigma’, tales que: 1) su media sea la esperanza de la variable de partida. En nuestro caso, tal variable es  $\boldsymbol{\theta}$  y su media es  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}$ ; 2) su covarianza sea la covarianza de esa misma variable. En nuestro caso, la covarianza viene dada por la matriz  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$ .

Debe hacerse notar que, a diferencia de otros métodos como pueden ser los filtros de partículas, en la transformación ‘unscented’ los ‘puntos sigma’ se eligen de forma determinista, de modo que puede asegurarse que se cumplen unas ciertas propiedades que son de interés para el propósito que se persigue. Además, tales puntos se ponderan en la transformación utilizando pesos asociados cuya suma es 1 pero sin que tales pesos deban necesariamente caer en el intervalo  $[0, 1]$ . Veamos cómo se aplica esta transformación ‘unscented’ en el problema que tenemos planteado. Consideramos el vector aleatorio  $\boldsymbol{\theta}$  con distribución  $\mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}, \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}})$ . Definimos el conjunto de  $2M+1$  ‘puntos sigma’, cada uno de ellos de dimensión  $M \times 1$ , dados por:

$$(\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}})_0 = \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}, \quad (3.175)$$

$$(\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}})_j = \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}} + \left( \sqrt{(M+\varsigma)\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}} \right)_j, \quad j = 1, \dots, M, \quad (3.176)$$

$$(\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}})_{j+M} = \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}} - \left( \sqrt{(M+\varsigma)\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}} \right)_j, \quad j = 1, \dots, M, \quad (3.177)$$

donde la notación  $\left( \sqrt{(M+\varsigma)\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}} \right)_j$  representa la columna  $j$  de la matriz que es raíz cuadrada de  $(M+\varsigma)\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$ . Cabe aquí recordar que, en general, dada una matriz  $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{M \times M}$ , su raíz cuadrada  $\mathbf{B}$  se define como la matriz en  $\mathbb{R}^{M \times M}$  tal que  $\mathbf{B}\mathbf{B} = \mathbf{A}$ . En esta definición, queda garantizada la existencia de una tal matriz  $\mathbf{B}$  siempre que  $\mathbf{A}$  no sea singular. Además, si se considera  $\mathbf{B}$  tal que todos sus valores propios tienen parte real  $\geq 0$ , entonces también

está garantizada la unicidad. Por otra parte, en las expresiones de los ‘puntos sigma’ aparece otro parámetro,  $\varsigma$ , cuyo valor debe establecerse. Para ello, se calcula  $\varsigma = \alpha_F^2(M + \kappa_F) - M$ , donde  $\alpha_F$  es un parámetro de escalado positivo que indica el grado de dispersión de los puntos  $(\boldsymbol{\chi}_\theta)_j$ ,  $j = 0, \dots, 2M$ , alrededor del valor medio  $\boldsymbol{\mu}_\theta$  y suele tomarse como un valor entre 0.0001 y 1. En nuestro caso, hemos elegido  $\alpha_F = 0.5$ . El parámetro  $\kappa_F$  que también se utiliza en la definición de  $\varsigma$  es un segundo parámetro de escalado que suele definirse o bien como 0 o bien como  $3 - M$ , donde  $M$  es el número de parámetros en  $\boldsymbol{\theta}$ . En este estudio hemos elegido  $\kappa_F = 0$ .

Con todas las elecciones anteriores, podemos sustituir en las expresiones (3.175) a (3.177) y con ello tenemos completamente determinados los ‘puntos sigma’  $(\boldsymbol{\chi}_\theta)_j$ ,  $j = 0, \dots, 2M$ . A éstos se les asignan pesos que se utilizarán posteriormente para realizar una ponderación, tanto para calcular la media como la covarianza del vector aleatorio transformado. Se definen los pesos  $w_j^{(m)}$  y  $w_j^{(c)}$ ,  $j = 0, \dots, 2M$ , mediante:

$$w_0^{(m)} = \frac{\varsigma}{M + \varsigma}, \quad (3.178)$$

$$w_0^{(c)} = \frac{\varsigma}{M + \varsigma} + (1 - \alpha_F^2 + \beta_F), \quad (3.179)$$

$$w_j^{(m)} = w_j^{(c)} = \frac{1}{2(M + \varsigma)}, \quad j = 1, \dots, 2M, \quad (3.180)$$

donde  $\beta_F$  es un parámetro de ponderación no negativo que puede utilizarse si se desea incorporar información acerca de la distribución del vector de partida. Para distribuciones gaussianas, la elección óptima es  $\beta_F = 2$ , mientras que, si no desea introducirse ninguna información, puede establecerse  $\beta_F = 0$ . El siguiente paso es transformar los puntos  $(\boldsymbol{\chi}_\theta)_j$  a través de la función  $\mathbf{f}_{RR}$ , cuya definición es dependiente del modelo de regresión elegido. La propagación de  $(\boldsymbol{\chi}_\theta)_j$  a través de  $\mathbf{f}_{RR}$  produce un nuevo conjunto de  $(2M + 1)$  ‘puntos sigma’, cada uno de los cuales es ahora de dimensión  $N_T \times 1$ . Éstos quedan determinados a través de:

$$\left(\boldsymbol{\chi}_{\mathbf{y}_{QT}}\right)_j = \mathbf{f}_{RR}\left(\left(\boldsymbol{\chi}_\theta\right)_j\right), \quad j = 0, \dots, 2M. \quad (3.181)$$

Utilizando estos nuevos puntos  $\left(\boldsymbol{\chi}_{\mathbf{y}_{QT}}\right)_j$ , la media de  $\mathbf{y}_{QT}$  se calcula como

$$E\{\mathbf{y}_{QT}\} = \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(m)} \left(\boldsymbol{\chi}_{\mathbf{y}_{QT}}\right)_j. \quad (3.182)$$

La covarianza de  $\mathbf{y}_{QT}$ ,  $\mathbf{C}_{\mathbf{y}_{QT}}$ , queda determinada mediante

$$\mathbf{C}_{\mathbf{y}_{QT}} = \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(c)} \left(\left(\boldsymbol{\chi}_{\mathbf{y}_{QT}}\right)_j - E\{\mathbf{y}_{QT}\}\right) \left(\left(\boldsymbol{\chi}_{\mathbf{y}_{QT}}\right)_j - E\{\mathbf{y}_{QT}\}\right)^T + \mathbf{C}_v \quad (3.183)$$

y la covarianza de  $\boldsymbol{\theta}$  e  $\mathbf{y}_{QT}$ ,  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{QT}}$ , puede determinarse, teniendo en cuenta que  $\boldsymbol{\theta}$  y  $\mathbf{v}$  son incorrelados, a través de

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}\mathbf{y}_{QT}} = \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(c)} \left(\left(\boldsymbol{\chi}_\theta\right)_j - \boldsymbol{\mu}_\theta\right) \left(\left(\boldsymbol{\chi}_{\mathbf{y}_{QT}}\right)_j - E\{\mathbf{y}_{QT}\}\right)^T. \quad (3.184)$$

Puede garantizarse que las estimaciones proporcionadas por la transformación ‘unscented’ son precisas al menos hasta el tercer orden del desarrollo en serie de Taylor de  $\mathbf{f}_{RR}$ , si las distribuciones de  $\boldsymbol{\theta}$  y  $\mathbf{v}$  son gaussianas. Para distribuciones cualesquiera, puede garantizarse la precisión hasta segundo orden.

Una vez realizado el cálculo de  $E\{\mathbf{y}_{QT}\}$ ,  $\mathbf{C}_{\mathbf{y}_{QT}}$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_{\mathbf{y}_{QT}}}$  siguiendo las expresiones (3.182)-(3.184), ya puede evaluarse el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$ , que viene dado por

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}} = \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}} + \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_{\mathbf{y}_{QT}}} \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{QT}}^{-1} (\mathbf{y}_{QT} - E\{\mathbf{y}_{QT}\}). \quad (3.185)$$

En lo que sigue, analizamos los resultados que ofrece este estimador cuando se aplica para estimar el vector de parámetros desconocido en cada una de las realizaciones de Monte Carlo de la simulación tipo II. Se toma la media  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}} = [\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{a}} \quad \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{h}}]$ , donde  $(\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{h}})_i = \mu_{h_i} = \hat{k} \hat{\alpha}^i$ , con  $\hat{\alpha}$  tomado como en la Sección 3.7.3,  $\hat{k}$  constante de normalización y  $\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{a}}$  obtenido a través de un ajuste por mínimos cuadrados. La matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$  se define como la matriz diagonal cuyos dos primeros elementos toman valor  $10^{-3}$  y los restantes,  $10^{-4}$ . El error de estimación  $\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}$  asociado a este estimador LMMSE tiene media  $\mathbf{0}$  y matriz de covarianza  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}} - \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_{\mathbf{y}_{QT}}} \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{QT}}^{-1} \mathbf{C}_{\mathbf{y}_{QT}} \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$ , pero no puede darse su distribución de probabilidad teórica. En todo caso sí que es posible proporcionar la fdp estimada a partir de las realizaciones MC. Consideramos en primer lugar el modelo que se plantea cuando el subsistema no lineal se define a partir de la función hiperbólica  $g_2$ . En el caso de la primera componente de  $\boldsymbol{\theta}$ , que es el coeficiente  $a_0$  del modelo de regresión, la fdp estimada para el error  $\epsilon_{a_0}$  se presenta en la figura (3.12 (a)), siendo su media  $E\{\epsilon_{a_0}\} = 1.2 \cdot 10^{-5}$  y su varianza  $\text{var}\{\epsilon_{a_0}\} = 7.4 \cdot 10^{-8}$ . Para el coeficiente  $a_1$  (segunda componente del vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}$ ), la densidad de probabilidad estimada se muestra en la figura (3.12 (b)) y los momentos de primer y segundo orden estimados son  $E\{\epsilon_{a_1}\} = -1.2 \cdot 10^{-5}$  y  $\text{var}\{\epsilon_{a_1}\} = 8.3 \cdot 10^{-8}$ . Para los pesos en el vector  $\mathbf{h}$  del subsistema lineal, se representa en (3.12 (c)) el histograma de frecuencia del error en la estimación del primer peso  $h_0$ . La media y la desviación estándar de los errores  $\epsilon_{h_i}$  para cada una de las restantes componentes  $i = 1, \dots, N - 1$ , se muestran en la figura (3.12 (d)). Resultados muy similares se obtienen considerando otros modelos de regresión no lineales distintos ( $g_3, \dots, g_{10}$ ).

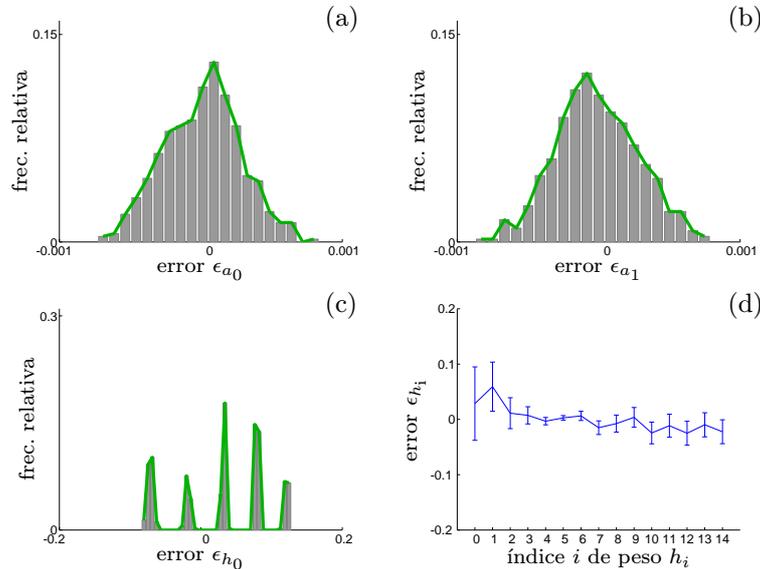


Figura 3.12: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador LMMSE con fdp a priori gaussiana y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

Por último, consideramos el estimador Bayesiano  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$ , definido como el que maximiza la densidad a posteriori  $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}_{QT})$ . Haciendo uso de (3.23), podemos calcular  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$  mediante

la resolución del problema de optimización siguiente:

$$\begin{aligned}\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} &= \arg \max_{\boldsymbol{\theta}} [\ln p(\mathbf{y}_{\text{QT}}|\boldsymbol{\theta}) + \ln p(\boldsymbol{\theta})] \\ &= \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left\{ \sigma_{\mathbf{v}}^{-2} (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}))^T (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})) + (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}})^T \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}^{-1} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}) \right\}.\end{aligned}\quad (3.186)$$

Puede observarse que, al igual que ocurría en la Sección 3.7.3 cuando se evaluaba el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} (= \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{WLS}})$  del problema regularizado, ahora también es necesario llevar a cabo una minimización en  $\mathbb{R}^M$ , en este caso de la función dada en (3.186). Sin embargo, debe notarse que ahora desea aplicarse el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$  sobre los datos de la simulación tipo II, en la cual el vector  $\mathbf{y}_{\text{QT}}^{(j)}$  generado en cada repetición  $j$  de Monte Carlo se calcula a partir de una realización distinta de la variable aleatoria  $\boldsymbol{\theta}$ . Los valores de  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}}$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}}$  que aparecen en la expresión (3.186) que va a minimizarse son los que se han definido para la fdp a priori  $p(\boldsymbol{\theta})$  escogida. Presentamos los resultados para el caso en que la función  $\mathbf{f}_{\text{RR}}$  se define a partir del modelo de regresión hiperbólico. En las figuras (3.13 (a))–(3.13 (c)) se muestran los histogramas de frecuencia para los errores de estimación  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$  obtenidos a partir de las realizaciones MC. Las medias y varianzas estimadas en cada caso son:  $E\{\widehat{\epsilon_{a_0}}\} = -9.4 \cdot 10^{-7}$ ,  $\text{var}\{\widehat{\epsilon_{a_0}}\} = 1.9 \cdot 10^{-8}$ ,  $E\{\widehat{\epsilon_{a_1}}\} = 1.0 \cdot 10^{-5}$ ,  $\text{var}\{\widehat{\epsilon_{a_1}}\} = 2.3 \cdot 10^{-8}$ ,  $E\{\widehat{\epsilon_{h_0}}\} = -1.4 \cdot 10^{-2}$ ,  $\text{var}\{\widehat{\epsilon_{h_0}}\} = 3.1 \cdot 10^{-3}$ . Para las componentes  $i = 1, \dots, N - 1$  del vector de pesos, se muestran en la figura (3.13 (d)) las correspondientes medias y desviaciones estándar del error. Puede observarse a partir de las gráficas anteriores que los resultados obtenidos utilizando el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$  son algo mejores que los calculados con el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$ , aunque las diferencias son relativamente pequeñas. De forma análoga se han calculado las estimaciones considerando los restantes modelos de regresión no lineales ( $g_3$  a  $g_{10}$ ), obteniéndose resultados muy similares.

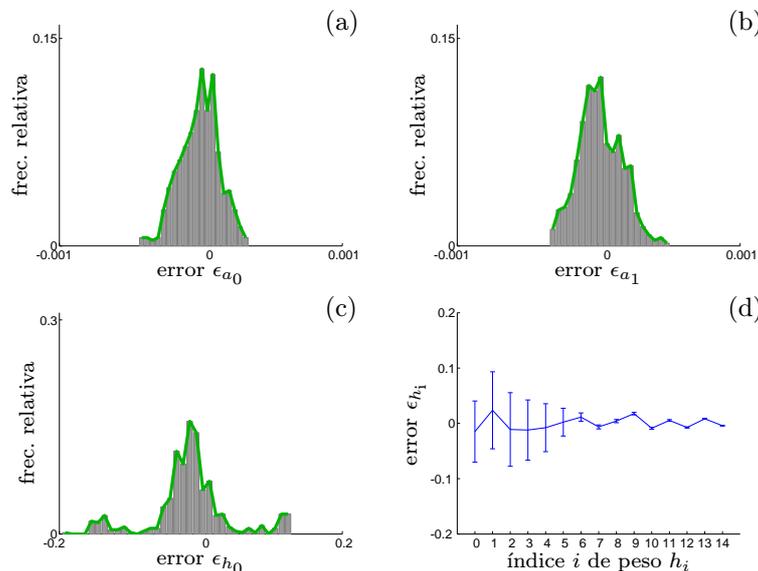


Figura 3.13: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MAP con fdp a priori gaussiana y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ .

- Si se considera que la fdp a priori de  $\boldsymbol{\theta}$  es no informativa en el sentido de que no asigna mayor probabilidad a unos valores de  $\boldsymbol{\theta}$  frente a otros, podemos considerar también la aplicación de los estimadores  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$  y  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$  para identificar el vector de parámetros desconocido  $\boldsymbol{\theta}$ .

A diferencia del caso lineal expuesto en la Sección 3.6.4, donde resultaba sencillo obtener tales estimadores sin más que acudir a las expresiones obtenidas para ellos cuando se consideraba  $p(\boldsymbol{\theta}) \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_\theta, \mathbf{C}_\theta)$  y tomar límite  $\mathbf{C}_\theta^{-1} \rightarrow \mathbf{0}$ , ahora esto no puede conseguirse así. Para el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LMMSE}}$ , cuya expresión se dió en (3.185) para ciertas elecciones de la media  $\boldsymbol{\mu}_\theta$  y la covarianza  $\mathbf{C}_\theta$  de la fdp a priori, puede comprobarse que no resulta sencillo dar una expresión cerrada en el caso de que se considere el límite  $\mathbf{C}_\theta^{-1} \rightarrow \mathbf{0}$ , por lo que se requeriría hacer el cálculo del límite sobre las estimaciones resultantes y proporcionar así los resultados correspondientes. Para el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$ , sí que es factible dar una expresión del problema que debe resolverse para conocer su valor cuando se considera  $\mathbf{C}_\theta^{-1} \rightarrow \mathbf{0}$ . En tal caso, resulta

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left\{ \sigma_{\mathbf{v}}^{-2} (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}))^T (\mathbf{y}_{\text{QT}} - \mathbf{f}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta})) \right\}, \quad (3.187)$$

cuya resolución es equivalente a la planteada para hallar el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}} (= \hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}})$  cuando no se incorpora regularización. Al aplicar el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$  dado en (3.187) sobre los datos de la simulación tipo II, se obtienen, para el modelo hiperbólico, los resultados que se describen a continuación. Las distribuciones de probabilidad de los errores de estimación  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$  se presentan en las figuras (3.14 (a))–(3.14 (c)), mientras que en la figura (3.14 (d)) se muestran la media y la desviación estándar de los errores  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N-1$ . Resultados análogos se alcanzan para otros modelos de regresión.

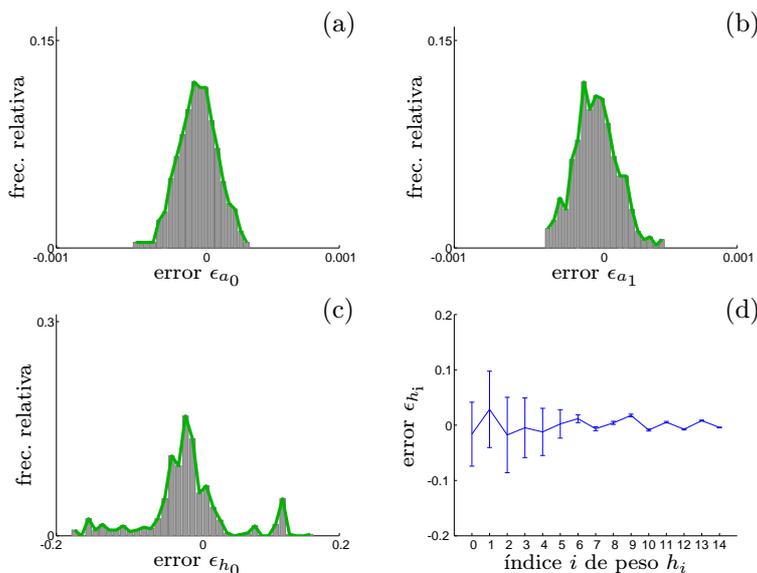


Figura 3.14: En (a), (b) y (c) se presentan histogramas de los errores  $\epsilon_{a_0}$ ,  $\epsilon_{a_1}$  y  $\epsilon_{h_0}$ , respectivamente, obtenidos en las distintas realizaciones de Monte Carlo utilizando el estimador MAP con fdp a priori uniforme y modelo hiperbólico. En (d) se presentan, para la misma situación, media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_i}$ ,  $i = 0, \dots, N-1$ .

Puede comprobarse que los resultados que ahora se consiguen habiendo considerado una fdp a priori no informativa son sensiblemente peores que los alcanzados cuando se incorpora información a priori acerca de la solución mediante la consideración de  $p(\boldsymbol{\theta})$  distribución gaussiana de media  $\boldsymbol{\mu}_\theta$  y covarianza  $\mathbf{C}_\theta$ . Este hecho es esperable, ya que  $\boldsymbol{\mu}_\theta$  y  $\mathbf{C}_\theta$  se corresponden adecuadamente con los verdaderos valores que se utilizaron para generar el sistema que posteriormente trata de identificarse.

**Estimación de  $\boldsymbol{\theta}$  determinista** Al igual que ya se describió en la Sección 3.6.4, los métodos Bayesianos se utilizan también en ocasiones para estimar parámetros deterministas. Las mismas

advertencias que se pusieron de manifiesto en la Sección 3.6.4 deben tenerse en cuenta también ahora, sobre todo cuando se trata de realizar una valoración acerca de la actuación de estos estimadores. Resulta sencillo comprobar cuál es la relación existente entre el estimador Bayesiano  $\hat{\theta}_{\text{MAP}}$  y el estimador determinista  $\hat{\theta}_{\text{ML}}$ , igual que se hizo en la Sección 3.6.4:

- Si cuando se resuelve el problema inverso desde el punto de vista probabilístico, la fdp a priori elegida para  $\theta$  es una distribución gaussiana  $\mathcal{N}(\mu_\theta, \mathbf{C}_\theta)$ , entonces el estimador Máximo a Posteriori,  $\hat{\theta}_{\text{MAP}}$ , es equivalente al estimador de Máxima Verosimilitud,  $\hat{\theta}_{\text{ML}}$ , del problema regularizado, que, a su vez, coincide con el estimador de Mínimos Cuadrados Ponderado  $\hat{\theta}_{\text{WLS}}$ , con  $\mathbf{W} = \mathbf{C}_v^{-1}$ . Puede asimismo corroborarse que el papel que juega la fdp a priori en la estimación probabilística es el mismo que el de las condiciones de regularización en la estimación determinista.
- Si la fdp a priori para  $\theta$  se toma como una distribución uniforme, entonces el estimador  $\hat{\theta}_{\text{MAP}}$  es igual al estimador  $\hat{\theta}_{\text{ML}}$  calculado cuando no se incorpora regularización al problema, que, a su vez, coincide con el estimador de Mínimos Cuadrados  $\hat{\theta}_{\text{LS}}$ .

La conclusión que podemos extraer a partir de las observaciones anteriores es que, en la identificación de un sistema con parámetros deterministas, los métodos clásicos y los Bayesianos son equivalentes siempre que, al introducir información extra acerca de la solución, esto se haga en las mismas condiciones.



## Capítulo 4

# Modelado $QT/RR$ tiempo-invariante y riesgo de muerte arrítmica

### 4.1 Objetivos

En el presente capítulo se analiza la dependencia del intervalo  $QT$  respecto del intervalo  $RR$  sobre registros electrocardiográficos reales. Para ello, se consideran ECGs de pacientes que han sufrido infarto de miocardio y se considera la dependencia  $QT/RR$  a través de un modelo como el que se describió en la Sección 3.2 (ver figura 3.1). Sobre la base de ese modelo, pueden describirse más específicamente los objetivos del estudio como sigue:

- Identificación, para cada registro, del perfil óptimo de la histéresis en la relación  $QT/RR$ . Este perfil vendrá dado a través de la respuesta impulsional del subsistema lineal de la figura 3.1.
- Evaluación de la medida de  $RR$  promedio,  $z_{\overline{RR}}(n), n = 0, \dots, N_T - 1$ , con la que se relaciona de manera óptima cada intervalo  $QT$ ,  $y_{QT}(n), n = 0, \dots, N_T - 1$ . Esta medida se corresponde con la salida del subsistema lineal y es, por tanto, la entrada al subsistema no-lineal de la figura 3.1.
- Cálculo de la relación no-lineal entre el intervalo  $QT$  y el intervalo  $RR$  promedio. Esta relación se corresponde con el subsistema  $g(\cdot, \mathbf{a})$  de la figura 3.1.
- Presentación de una fórmula para la corrección del intervalo  $QT$ . Puesto que tal fórmula se deriva a partir del modelo propuesto, los efectos de la histéresis en la relación  $QT/RR$  son tenidos en cuenta y, en consecuencia, la corrección puede ser más precisa.
- Extracción de marcadores de riesgo derivados del análisis de adaptación  $QT/RR$ .
- Evaluación clínica de los marcadores propuestos en términos de su capacidad para estratificar pacientes con alto o bajo riesgo de sufrir muerte arrítmica.
- Exploración del efecto que sobre la adaptación del intervalo  $QT$  tienen algunos fármacos antiarrítmicos y relación con su eficacia en la prevención de la muerte arrítmica.

## 4.2 Datos

### 4.2.1 Población de estudio

En este estudio se evalúan registros ECG de 939 pacientes pertenecientes a la base de datos EMIAT [122]. Todos los pacientes, de entre 18 y 75 años, sufrieron un infarto agudo de miocardio y sobrevivieron a él. Entre los días 5 a 21 después del infarto, se les evaluó el índice LVEF mediante angiografía nuclear y todos ellos presentaron niveles inferiores al 40 %. De forma aleatoria, a algunos pacientes se les suministró tratamiento con amiodarona, una droga antiarrítmica de clase III, y al resto se les dio placebo. Los registros que se analizan en esta tesis fueron recogidos un mes después de haberse iniciado el tratamiento.

De los 939 pacientes iniciales, sólo se disponía de datos clínicos completos para 866 de ellos, a los cuales se les realizó un seguimiento posterior al registro durante un tiempo medio de  $620 \pm 176$  días. De entre estos pacientes, 404 habían sido tratados con placebo, de los cuales 26 murieron por muerte arrítmica durante el periodo de seguimiento. En el grupo de 462 pacientes tratados con amiodarona se contabilizaron 18 muertes arrítmicas. Las características clínicas de la población de estudio se muestran en la tabla 4.1.

### 4.2.2 Medidas electrocardiográficas

Los ECG analizados corresponden a registros ambulatorios Holter grabados durante 24 horas. Todos ellos contienen tres derivaciones, en cada una de las cuales se midieron los intervalos  $QT$  y  $RR$  utilizando el electrocardiógrafo Pathfinder 700 (Reynolds Medical, Hertford, U.K.). Estas medidas iniciales proporcionadas por el sistema automático fueron revisadas por un experto en anotaciones electrocardiográficas y, donde se estimó que las medidas podían ser erróneas, se corrigieron manualmente o se eliminaron. Este procedimiento semi-automático se utilizó debido a la imposibilidad práctica de medir el intervalo  $QT$  sobre cada latido de cada registro de forma manual.

En cada derivación de cada uno de los registros analizados se contabilizaron los ciclos cardiacos para los cuales fue posible determinar tanto la medida del intervalo  $QT$  como la del intervalo  $RR$ . Con ello, se seleccionó individualmente (para cada registro) el canal que presentaba mayor número de medidas aceptadas y se utilizó éste para el posterior análisis. Las posibles anomalías causadas por errores en la detección del QRS o por latidos ectópicos fueron identificadas utilizando la estrategia propuesta en [123] y rechazadas. Asimismo se descartaron de las series de  $RR$  y  $QT$  aquellas medidas consideradas como potenciales *outliers* haciendo uso de un filtro MAD (Desviación Absoluta Media) [124]. Finalmente, las series se interpolaron con frecuencia de muestreo de 1 Hz y se filtraron utilizando un filtro paso-bajo con frecuencia de corte 0.05 Hz, de modo que las influencias de las dos ramas (simpático y parasimpático) del SNA se eliminan [125].

## 4.3 Análisis de la adaptación $QT/RR$

Para llevar a cabo el análisis acerca de la dependencia del intervalo  $QT$  respecto del ritmo cardiaco y cumplir con los objetivos detallados en la Sección 4.1 es necesario determinar los parámetros  $\mathbf{h}$  y  $\mathbf{a}$  del sistema global propuesto para relacionar los intervalos  $QT$  y  $RR$ . En las dos secciones siguientes se hace una descripción de la metodología empleada para ello, considerando en 4.3.1 que el perfil de histéresis (vector de parámetros  $\mathbf{h}$ ) tiene una forma fija y en 4.3.2 dejando variar esta forma libremente. En las Secciones 4.3.3 a 4.3.6, se exponen algunas posibilidades de uso práctico derivadas del análisis realizado. A lo largo de toda la sección, se consideran,

Cuadro 4.1: Media y desviación estándar de las características basales de los pacientes de la población de estudio y resultados del test  $t$  de Student en la separación de los grupos de placebo y amiodarona.

	Placebo ( $n = 404$ )	Amiodarona ( $n = 462$ )	p-valor
Edad (años)	60.8±9.4	60.2±10.0	0.323
Hombres/mujeres	345/59	391/71	0.754
Historia médica			
Infarto de miocardio	121	144	0.899
Angina de pecho	144	177	0.275
Hipertensión	112	164	0.011
Diabetes	68	72	0.619
NYHA			
I	213	223	0.381
II	157	207	
III	31	31	
Medidas basales			
LVEF (%)	30.3±7.7	30.6±6.8	0.468
PBP (mm Hg)	117.9±17.3	118.7±16.6	0.459
DBP (mm Hg)	74.2±11.0	73.4±10.5	0.352
Ritmo cardiaco (ms)	73.25±13.30	73.38±14.49	0.884
Duración QRS (ms)	91.2±18.6	91.2±18.6	1.000
Intervalo $QT$ (ms)	390.62±47.37	389.34±48.37	0.694
Medicación			
Trombolíticos	235	266	0.860
Digoxina	47	61	0.486
Beta-bloqueantes	200	198	0.500
Antagonista de calcio	62	70	0.937
Inhibidor de ACE	219	260	0.542
Muerte durante el seguimiento			
No cardiaca	( $n = 53$ ) 8	( $n = 59$ ) 11	0.688
Cardiaca	45	48	0.723
No arrítmica	19	30	0.256
Arrítmica	26	18	0.090

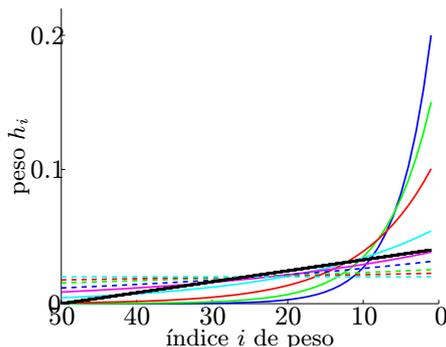


Figura 4.1: Distribuciones de pesos según los perfiles  $\mathcal{P}^L$  y  $\mathcal{P}_\alpha^E$ , con  $\alpha$  tomado entre 0.8 y 1 cada 0.02. Para la representación, se ha elegido  $N = 50$ . El perfil  $\mathcal{P}^L$  se resalta en color negro.

para el análisis de cada registro, las series interpoladas  $x_{RR}(n)$  e  $y_{QT}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , cuya longitud  $N_T$  se determina de manera individualizada, pues, aunque la duración de los registros oscila siempre alrededor de 24 horas, puede variar de un paciente a otro.

#### 4.3.1 Promediado de RR con perfil fijo

Como aproximación inicial al problema planteado, se consideran en primer lugar varios perfiles para el promediado del RR con ventana móvil asumiendo que ésta tiene una forma preestablecida. Las posibles formas son: promediado lineal ( $\mathcal{P}^L$ ) y promediado exponencial de parámetro  $\alpha$  ( $\mathcal{P}_\alpha^E$ ).

El promediado lineal,  $\mathcal{P}^L$ , define los pesos  $h_i, i = 0, \dots, N - 1$ , que ponderan al conjunto de intervalos RR previos a cada medida de QT, mediante

$$h_i = \frac{2}{N} \left( 1 - \frac{i}{N-1} \right), \quad i = 0, \dots, N-1. \quad (4.1)$$

Debe hacerse notar que esta distribución lineal para los  $h_i$  ha quedado completamente determinada al forzar que la suma de todos los pesos sea 1 y haber impuesto adicionalmente que el valor del último peso,  $h_{N-1}$ , sea 0.

Por otra parte, el promediado exponencial de parámetro  $\alpha$ ,  $\mathcal{P}_\alpha^E$ , define los pesos  $h_i$  mediante

$$h_i = \kappa \alpha^i, \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (4.2)$$

donde  $\kappa = \frac{1-\alpha}{1-\alpha^N}$ . En este estudio se han considerado valores de  $\alpha$  en el conjunto siguiente:  $\{0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 0.97, 0.98, 0.99, 0.995, 1\}$ . También en este caso los pesos se han considerado normalizados de forma que su suma es 1.

La distribución de pesos según cada uno de los perfiles anteriores,  $\mathcal{P}^L$  y  $\mathcal{P}_\alpha^E$ ,  $0.8 \leq \alpha \leq 1$ , se muestra en la figura (4.1) para  $N = 50$ .

Para determinar cuál de los perfiles anteriores resulta más apropiado para expresar la influencia que sobre el intervalo QT tiene una historia de intervalos RR previos, se lleva a cabo la siguiente evaluación:

- Se consideran valores de  $N$ , esto es, órdenes del subsistema lineal  $\mathbf{h}$ , tomados entre 0 y 420 en pasos de 60, lo que equivale a considerar ventanas de promediado móvil de duración entre 0 y 7 minutos tomadas cada un minuto.

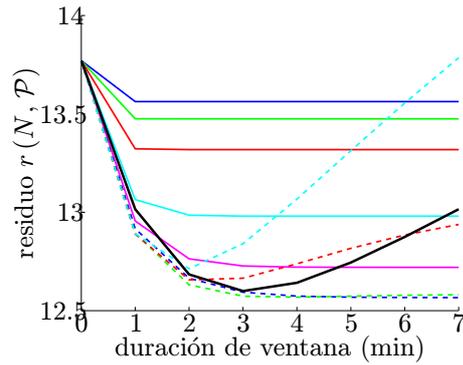


Figura 4.2: Residuo medio del ajuste lineal de  $y_{QT}(n)$  y  $z_{\overline{RR}}(n)$  para distintos perfiles de promediado ( $\mathcal{P} = \mathcal{P}^L$  ó  $\mathcal{P}_\alpha^E$ ) en función del orden  $N$  del filtro lineal. Los resultados del perfil  $\mathcal{P}^L$  se resaltan en color negro.

- Para un valor de  $N$  fijado, de entre una de las posibilidades mencionadas, se toma la serie de intervalos  $RR$ ,  $x_{RR}(n)$ , de cada registro y se calcula la correspondiente serie de intervalos  $RR$  promedio,  $z_{\overline{RR}}(n)$ , para cada uno de los perfiles descritos.
- A partir de cada serie  $z_{\overline{RR}}(n)$  obtenida y de la serie de intervalos  $QT$ ,  $y_{QT}(n)$ , se considera el modelo de regresión lineal  $y_{QT}(n) = a_0 + a_1 z_{\overline{RR}}(n)$  y se lleva a cabo el ajuste por Mínimos Cuadrados para deducir estimaciones  $\hat{a}_0$  y  $\hat{a}_1$  de los coeficientes de dicho modelo. Una vez obtenidas éstas, se calcula el valor del residuo que queda del ajuste o, más concretamente, de su raíz cuadrática media:

$$r(N, \mathcal{P}) = \sqrt{\frac{1}{N_T} \sum_{n=0}^{N_T-1} (y_{QT}(n) - \hat{a}_0 - \hat{a}_1 z_{\overline{RR}}(n))^2}, \quad (4.3)$$

donde  $\mathcal{P}$  denota el tipo de promediado elegido,  $\mathcal{P} = \mathcal{P}^L$  ó  $\mathcal{P}_\alpha^E$ . La dependencia de  $r$  con respecto a  $N$  y  $\mathcal{P}$  está implícita en la expresión de  $z_{\overline{RR}}(n)$ , que se ha calculado de acuerdo con tales elecciones.

En la gráfica (4.2) se muestra el resultado de promediar  $r(N, \mathcal{P})$  entre todos los pacientes del estudio, para cada valor de  $N$  tratado (entre 0 y 420 cada 60 segundos) y cada uno de los perfiles  $\mathcal{P}$  analizados ( $\mathcal{P} = \mathcal{P}^L$  ó  $\mathcal{P}_\alpha^E$ , con  $\alpha$  tomando posibles distintos valores entre 0.8 y 1). Puede comprobarse que, para cada posible orden  $N$ , siempre ocurre que la actuación del promediado  $\mathcal{P}^L$  se ve superada por uno de los perfiles exponenciales  $\mathcal{P}_\alpha^E$ , para un cierto  $\alpha$ .

Además, considerando cada registro individualmente, puede determinarse cuál es el valor de  $N$  óptimo en el sentido de estar asociado a un menor residuo del ajuste (4.3) utilizando alguno de los perfiles propuestos. Los resultados obtenidos en este estudio indican que, para más de un 80 % de los pacientes analizados, la duración óptima  $N$  para la ventana de promediado es inferior a 300 segundos y, aún en los casos en que  $N$  supera tal cantidad, la caída exponencial en la parte final de la ventana es muy próxima a 0, por lo que la contribución de los correspondientes intervalos  $RR$  es prácticamente despreciable. En consecuencia, se establece  $N = 300$  para el análisis posterior y se determina, para cada paciente, el valor del parámetro  $\alpha$  en el promediado de perfil fijo  $\mathcal{P}_\alpha^E$  que conduce a un mejor ajuste por Mínimos Cuadrados de los datos  $[z_{\overline{RR}}(n), y_{QT}(n)]$ , con  $z_{\overline{RR}}(n)$  calculado a partir de  $N = 300$  y  $\mathcal{P} = \mathcal{P}_\alpha^E$ .

### 4.3.2 Promediado de $RR$ con perfil individualizado

Con el procedimiento descrito en 4.3.1 hemos obtenido una solución inicial al problema de identificar el sistema de la figura 3.1 que relaciona los intervalos  $QT$  y  $RR$ . Tal solución se ha

obtenido bajo la asunción de que el perfil de promediado del  $RR$ , dado a través de  $\mathbf{h}$ , tiene una forma fija (lineal o exponencial) y el modelo de regresión,  $g(\cdot, \mathbf{a})$ , es lineal. En este apartado buscamos una solución que no limite la forma de la distribución de pesos  $\mathbf{h}$  y, a su vez, permita que el modelo de regresión  $g(\cdot, \mathbf{a})$  tome una expresión de entre un conjunto más amplio de modelos posibles entre los que se encuentra el lineal.

**Planteamiento** Tal como se describió en la Sección 3.1, asumimos que la serie de intervalos  $QT$ ,  $y_{QT}(n)$ , se ha generado a partir de la serie de intervalos  $RR$ ,  $x_{RR}(n)$ , utilizando una expresión como la dada en (3.16), donde  $\boldsymbol{\theta} = [\mathbf{a}^T \mathbf{h}^T]^T$  es el vector de parámetros del sistema,  $\mathbf{f}_{RR}$  se determina a partir de uno de los diez modelos de regresión dados en las ecuaciones (3.3) a (3.12) y el ruido  $\mathbf{v}$  se asume que tiene media  $\mathbf{0}$ . Debe aquí notarse que, para unificar notaciones, el modelo de regresión lineal se ha tratado igual que el resto de los modelos en lugar de considerar las notaciones empleadas en la Sección 3.6, sin que esto afecte a las conclusiones que vayan a derivarse.

**Elección del estimador** En las Secciones 3.6 y 3.7 se evaluaron las prestaciones de estimadores tanto clásicos como Bayesianos para la resolución de problemas en los que los datos se simulan en condiciones similares a las que se plantean ahora en el análisis de registros reales. En la Sección 3.6 se consideró el modelo de regresión lineal,  $g_1$ , mientras que en 3.7 se consideraron el resto de modelos de regresión no lineales,  $g_i, i = 2, \dots, 10$ . De acuerdo con los resultados obtenidos para las situaciones allí tratadas, se concluyó que, en la estimación de un vector de parámetros determinista, los estimadores clásicos y Bayesianos proporcionaron resultados equivalentes siempre que la información introducida a priori en la inferencia Bayesiana sea la misma que la introducida a través de la regularización en los métodos clásicos. En consecuencia, nos centraremos en lo que sigue sólo en los métodos de estimación clásicos, pero tendremos siempre presente que, en las condiciones en las que se lleva a cabo la estimación y bajo la consideración de que  $\mathbf{h}$  y  $\mathbf{a}$  son deterministas, la actuación del estimador clásico que analicemos será la misma que la de un cierto estimador Bayesiano.

Dado que se dispone de información adicional previa acerca de la solución, ya que se conoce que, aproximadamente, los elementos del vector  $\mathbf{h}$  están relacionados entre sí a través del factor  $\alpha$  calculado en la sección previa, puede incorporarse dicha información a la resolución del problema. Para ello, se genera la matriz de regularización  $\mathbf{D}$  tal como se indica en la expresión (3.149), donde el valor de  $\alpha$  utilizado en la construcción de  $\mathbf{D}$  es el obtenido para el promediado  $\mathcal{P}_\alpha^E$  en 4.3.1, individualmente para cada registro. Al introducir la regularización, el problema inverso que pasa a resolverse es el problema aumentado que se describe en la ecuación (3.169) y el párrafo que le sigue.

A la hora de elegir el estimador clásico que se utilizará para resolver (3.169), pueden hacerse las siguientes observaciones. Si no se conoce la estadística del ruido  $\tilde{\mathbf{v}}$  del problema aumentado y no desea hacerse ninguna consideración acerca de ella, puede utilizarse el estimador de Mínimos Cuadrados para obtener una estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{LS}$  del vector de coeficientes del sistema global,  $\boldsymbol{\theta} = [\mathbf{a}^T \mathbf{h}^T]^T$ . En el caso de que el ruido  $\tilde{\mathbf{v}}$  sea gaussiano y blanco, con  $\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}} = \tilde{\sigma}^2 \mathbf{I}$ , el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{LS}$  coincidirá con el estimador de Máxima Verosimilitud,  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{ML}$ , que es, a su vez, el estimador de Mínimos Cuadrados Ponderados,  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{WLS}$ , con matriz de ponderación  $\mathbf{W} = \mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}}^{-1}$ . Dado que la función  $\tilde{\mathbf{f}}_{RR}$  que describe las observaciones es, en general, una función no lineal del conjunto de parámetros del sistema, el estimador que se obtiene no es óptimo en el sentido de ser el estimador insesgado de mínima varianza,  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{MVU}$ . De acuerdo con las evaluaciones realizadas en las Secciones 3.6 y 3.7, puede afirmarse que, cuando el ruido del modelo es gaussiano y se considera el problema regularizado, el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{LS}$  proporciona resultados muy aceptables, sólo ligeramente inferiores a los del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{ML} \equiv \hat{\boldsymbol{\theta}}_{WLS}$  en el caso más general en que la matriz  $\mathbf{C}_{\tilde{\mathbf{v}}}$  no sea múltiplo de la

identidad (pues cuando  $\mathbf{C}_{\tilde{y}}$  es múltiplo de la identidad, ambos estimadores coinciden). Teniendo en cuenta que el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$  es asintóticamente eficiente, esto es, su comportamiento puede considerarse prácticamente eficiente cuando el número de observaciones es elevado, como sucede en la situación que se plantea en este estudio, podemos ver el comportamiento de éste como la referencia óptima y, en consecuencia, admitir como apropiada la elección del estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}}$  para la identificación del sistema propuesto, ya que sus prestaciones son sólo ligeramente inferiores a las de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{ML}}$ .

Habiendo considerado la elección del estimador de Mínimos Cuadrados, la expresión que debemos utilizar para el cálculo de éste es:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{LS}} = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}} \left\{ \left( \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} - \tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right)^T \left( \tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}} - \tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}(\boldsymbol{\theta}) \right) \right\}, \quad (4.4)$$

donde  $\tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}$  queda definida a partir del modelo de regresión que estemos considerando. Observamos que se trata de resolver un problema en el que desea encontrarse el mínimo de una función que es, en general, no lineal en  $\boldsymbol{\theta}$ . Tal como ya se vio en la Sección 3.6, en el caso de que el modelo de regresión  $g_i$  a partir del cual se define  $\tilde{\mathbf{f}}_{\text{RR}}$  sea el modelo lineal, esto es  $g_i = g_1$ , es posible renombrar el vector de parámetros a estimar de modo que la función a minimizar sea lineal en el nuevo vector de parámetros. En tal caso, se dio en 3.6 una expresión cerrada para el estimador de este nuevo vector y, a partir de él, se derivaron expresiones para  $\hat{\mathbf{a}}$  y  $\hat{\mathbf{h}}$  (ver ecuaciones (3.133) y (3.96) a (3.98)). Para los restantes modelos de regresión,  $g_2, \dots, g_{10}$ , quedó justificado en 3.7 que no es posible dar una expresión en forma cerrada para el estimador de Mínimos Cuadrados de  $\boldsymbol{\theta}$  y se requiere del uso de un algoritmo de optimización que permita resolver la minimización deseada. Vemos a continuación una explicación general acerca del funcionamiento del método ‘Direct’ que hemos escogido en esta tesis para resolver la optimización y seguidamente detallaremos cómo hemos aplicado este método a nuestro análisis.

**Método de optimización ‘Direct’:** Este algoritmo resuelve problemas en los que desea determinarse el valor mínimo de una función continua Lipschitziana definida sobre un conjunto de  $\mathbb{R}^m$ ,  $m \in \mathbb{N}$ , delimitado, entre otras, por restricciones de acotación sobre sus variables. Utilizando notaciones generales, podemos describir el problema de la siguiente forma:

**Problema P:** Sean  $l_i, u_i$  constantes en  $\mathbb{R}$  tales que  $-\infty \leq l_i \leq u_i < +\infty, \forall i = 0, \dots, m-1$  y sea  $\Omega = \{\mathbf{x} = (x_0, \dots, x_{m-1}) \in \mathbb{R}^m \mid l_i \leq x_i \leq u_i\}$ . Considerar  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$  función continua Lipschitziana. El objetivo es encontrar  $\mathbf{x}^* \in \Omega$  y  $f^* \in \mathbb{R}$  tales que

$$f(\mathbf{x}^*) = f^* = \min_{\mathbf{x} \in \Omega} f(\mathbf{x}). \quad (4.5)$$

Tal como se demuestra en [118], no existe ningún algoritmo que, en un número finito de iteraciones, pueda resolver el problema  $P$  para cualquier función  $f$  en las condiciones descritas. Es necesario, por tanto, modificar ligeramente el planteamiento del problema de modo que quede garantizado que, tras un número finito de evaluaciones de la función objetivo  $f$ , se ha encontrado la solución deseada. El problema a resolver se plantea en los términos siguientes.

**Problema P’:** : Para  $\Omega, f$  y  $f^*$  en las mismas condiciones que las descritas en el problema  $P$ , el objetivo ahora es encontrar  $\mathbf{x}_{\text{opt}} \in \Omega$  y  $f_{\text{opt}} \in \mathbb{R}$  tales que

$$f_{\text{opt}} = f(\mathbf{x}_{\text{opt}}) \leq f^* + \xi \quad (4.6)$$

donde  $\xi$  es una constante positiva pequeña dada.

Existen en la literatura diversos algoritmos, todos ellos pertenecientes a la categoría conocida como ‘Optimización Lipschitziana’, que resuelven el problema  $P'$  basándose en una idea sencilla que hace uso de la constante de Lipschitz asociada a la función  $f$ . La dificultad que surge al utilizar estos algoritmos es que, en muchas situaciones, no se tiene conocimiento de dicha constante ni puede emplearse ninguna herramienta para estimarla. Además, aun en el caso de que se conozca la constante de Lipschitz, tales algoritmos presentan una segunda dificultad, que es la de requerir un número muy elevado de evaluaciones de la función  $f$ , del orden de  $2^m$ , en cada una de sus iteraciones. Con el propósito de superar estas limitaciones de la ‘Optimización Lipschitziana’, se propuso el algoritmo ‘Direct’ [114]. Este algoritmo no necesita disponer de un valor para la constante de Lipschitz, sino que considera distintos posibles valores que ésta puede tomar y con ello decide si una cierta región de  $\Omega$  debe ser subdividida o no para continuar la búsqueda. Además, ‘Direct’ evalúa la función  $f$  sólo en los centros de las regiones en que ha subdividido  $\Omega$ , por lo que su convergencia es mucho más rápida que la de los métodos Lipschitzianos.

Más específicamente, la estrategia que utiliza ‘Direct’ para resolver el problema  $P'$  consiste en identificar, en cada iteración, las regiones que deben muestrearse y, posteriormente, subdividir éstas [126]. Para ello:

- El primer paso (iteración 0) es la transformación del dominio de definición  $\Omega$  en el hipercubo unidad de  $\mathbb{R}^m$ , esto es,  $\bar{\Omega} = \{\mathbf{x} = (x_0, \dots, x_{m-1}) \in \mathbb{R}^m | 0 \leq x_i \leq 1\}$ . El algoritmo trabaja siempre en este espacio normalizado  $\bar{\Omega}$  salvo cuando tiene que hacer evaluaciones de la función  $f$ , para lo cual recurre a los puntos correspondientes en  $\Omega$  de acuerdo con la transformación definida. Dado el hipercubo generado, se considera la evaluación de  $f$  en su centro, denotado por  $c_0$ , así como en cada uno de los puntos  $c_0 \pm \delta e_i, i = 0, \dots, m - 1$ , donde  $\delta$  se toma como un tercio del lado del hipercubo y  $e_i$  denota el vector unitario  $i$ -ésimo (es decir,  $e_i$  es el vector cuyas componentes son todas nulas salvo la  $i$ -ésima, que vale 1). Se define entonces

$$w_i = \min \{f(c_0 + \delta e_i), f(c_0 - \delta e_i)\}, i = 0, \dots, m - 1 \tag{4.7}$$

y se elige el índice  $i$ , que denotamos por  $i'$ , que está asociado con el  $w_i$  más pequeño. El hipercubo se divide en tres partes iguales a lo largo de la dimensión  $i'$ , de modo que  $c_0 \pm \delta e_{i'}$  son los centros de los nuevos hiperrectángulos. A continuación se elige el  $i''$  asociado con el segundo valor más pequeño de  $w_i$  y vuelve a hacerse una partición en tercios, ahora a lo largo de la dimensión  $i''$ , pasando a ser  $c_0 \pm \delta e_{i''}$  nuevos centros de hiperrectángulos. Este procedimiento se repite hasta alcanzar todas las dimensiones del hipercubo.

- En cada una de las siguientes iteraciones del algoritmo, se consideran los hiperrectángulos obtenidos hasta la iteración anterior y se realizan las siguientes dos operaciones:
  - *identificación de hiperrectángulos potencialmente óptimos.* Estos hiperrectángulos son aquéllos tales que, si se siguen subdividiendo y se muestrean en otros puntos, pueden proporcionar valores de  $f$  considerablemente más pequeños que el valor mínimo actual. Para llevar a cabo dicha identificación, se utiliza la siguiente definición formal de ‘potencialmente óptimo’, que pondera entre la búsqueda global y local:  
Sea  $\epsilon > 0$  una constante dada (suele tomarse  $\epsilon = 10^{-4}$ ) y sea  $f_{\min}$  el valor actual más pequeño de  $f$ . Un hiperrectángulo  $j$  se dice potencialmente óptimo si existe algún  $\kappa > 0$  tal que

$$\left. \begin{aligned} f(c_j) - \kappa d_j &\leq f(c_i) - \kappa d_i, \forall i \\ f(c_j) - \kappa d_j &\leq f_{\min} - \epsilon |f_{\min}| \end{aligned} \right\}$$

En la definición anterior  $c_j$  denota el centro del hiperrectángulo  $j$  y  $d_j$  es una medida del tamaño del hiperrectángulo. En la formulación original [114], que es la que seguimos en este estudio,  $d_j$  se toma como la distancia de  $c_j$  a sus vértices. Puede observarse que, en cada iteración, puede haber uno o varios hiperrectángulos potencialmente óptimos.

- *división de hiperrectángulos potencialmente óptimos.* Cada uno de los hiperrectángulos identificados en el paso anterior se subdivide a lo largo de la dimensión o las dimensiones de mayor longitud. El hecho de proceder de esta forma permite garantizar que los rectángulos acabarán reduciéndose en todas sus dimensiones. El orden en que se llevan a cabo las trisecciones de cada hiperrectángulo, supuesto que haya más de una dimensión de longitud máxima, es el mismo que se describió para la iteración 0.

El criterio para la finalización del algoritmo puede elegirse entre varios, como por ejemplo la superación de un número preestablecido de iteraciones, o de divisiones de hiperrectángulos, o de evaluaciones de la función objetivo. Es importante señalar que, con unas pocas evaluaciones que realice ‘Direct’, es capaz ya de identificar un área alrededor del mínimo global de la función. Sin embargo, requerirá muchas más evaluaciones para dar una buena aproximación a dicho mínimo. La convergencia del algoritmo ‘Direct’ se demuestra en [114], donde se prueba que, dado cualquier punto  $\mathbf{x}$  en el dominio de definición  $\Omega$ , existe otro punto arbitrariamente cercano a él que queda evaluado por el algoritmo tras un número finito de iteraciones de éste. En consecuencia, es claro que el método ‘Direct’ resolverá el problema  $P'$  descrito en la ecuación (4.6).

Por último, cabe señalar que ‘Direct’ puede utilizarse también para resolver problemas algo más generales que el mencionado  $P'$ . En particular, puede emplearse cuando el dominio  $\Omega$  de la función  $f$  esté definido por alguna restricción más además de las de acotación. Para extender el método a la resolución de este tipo de problemas, basta modificar la definición de hiperrectángulo potencialmente óptimo para incorporar la nueva información. Una descripción más detallada de esto puede encontrarse en [113].

**Aplicación del método ‘Direct’ al análisis QT/RR** El objetivo de nuestro análisis ha quedado especificado a través de la resolución de (4.4), que nos proporcionará una estimación del vector  $\boldsymbol{\theta} = [\mathbf{a}^T \ \mathbf{h}^T]^T$  de parámetros del sistema que define la relación QT/RR. Si aplicamos el método ‘Direct’ para resolver (4.4), la dimensión del problema es  $M=N+2$  y las variables del problema de optimización son tanto los pesos en  $\mathbf{h}$  como los coeficientes en  $\mathbf{a}$ . Alternativamente, puede utilizarse otra metodología, descrita en 3.7 y aplicable a todos los modelos de regresión. Esta otra metodología plantea la búsqueda de  $\hat{\mathbf{a}}$  y  $\hat{\mathbf{h}}$  en tres etapas diferenciadas. El procedimiento se desarrolla separadamente para cada uno de los diez modelos de regresión examinados. Denotemos por  $g_i, i = 1, \dots, 10$ , al modelo de regresión en cuestión.

- En la *primera etapa*, fijamos un valor inicial  $\hat{\mathbf{h}}$  para el vector de pesos del filtro lineal y, a partir de él, determinamos una estimación  $\hat{\mathbf{a}}$  de los coeficientes de  $g_i$ . Más específicamente, inicializamos  $\hat{\mathbf{h}}$  de acuerdo con la expresión 4.2, donde  $N$  se ha fijado en 300,  $\alpha$  es el valor deducido en la sección anterior y  $\kappa$  es la constante de normalización. A continuación, calculamos la estimación de Mínimos Cuadrados  $\hat{\mathbf{a}}$  de los coeficientes del modelo de regresión  $g_i$ . Para ello, basta proceder tal como se describió en la Sección 3.7.3, considerando ahora el problema regularizado.
- En la *segunda etapa*, fijamos el valor de  $\hat{\mathbf{a}}$  obtenido en la primera etapa y realizamos la minimización de (4.4) sólo como función de  $\mathbf{h}$ . Así, para el modelo de regresión  $g_i$  que

estamos tratando, se trata de resolver:

$$\arg \min_{\mathbf{h}} \left\{ \sum_{n=0}^{N_T-1} (y_{QT}(n) - g_i(\mathbf{h}^T \mathbf{x}_{RR}(n), \hat{\mathbf{a}}))^2 + \beta^2 \|\mathbf{D} [\hat{\mathbf{a}}^T \mathbf{h}^T]^T\|^2 \right\}. \quad (4.8)$$

Las mismas justificaciones dadas en la Sección 3.7.3 son ahora válidas para demostrar que el método ‘Direct’ puede utilizarse para obtener la correspondiente estimación  $\hat{\mathbf{h}}$ .

- En la *tercera etapa*, repetimos el mismo proceso de la primera etapa, pero ahora utilizando como vector  $\hat{\mathbf{h}}$  el que acaba de obtenerse en la segunda etapa.

El número de etapas del procedimiento descrito se ha fijado en tres, ya que en un grupo reducido de registros en los que se testeó inicialmente el procedimiento, no se observaron mejoras significativas en la minimización del error al seguir aumentando el número de etapas. A las tres etapas anteriores se añade una última en la que se incorporan restricciones que garantizan que todas las componentes de  $\hat{\mathbf{h}}$  son positivas (ver Sección 3.4.7).

Con la metodología descrita, quedan determinadas diez combinaciones distintas de pesos del filtro lineal (vector  $\hat{\mathbf{h}}$ ) y coeficientes de la función no lineal (vector  $\hat{\mathbf{a}}$ ), para cada uno de los registros analizados. Finalmente, se identifica el modelo de regresión (de entre los diez posibles) que tiene asociado, para el registro en cuestión, un menor error residual. A partir de él, se obtiene la expresión definitiva del perfil de histéresis (dada por  $\hat{\mathbf{h}}$ ) y de la forma de dependencia QT/RR (dada por  $\hat{\mathbf{a}}$ ).

### 4.3.3 Determinación de la memoria del intervalo QT

Además del perfil óptimo para el promediado del RR que mejor explica la adaptación del QT a cambios en el ritmo cardiaco, tal como se ha obtenido en la sección previa, hemos estimado también la longitud  $L_{90}^T$  de una ventana en la cual los ciclos cardiacos previos a cada medida de QT tienen una influencia efectiva sobre éste. Para calcular el valor  $L_{90}^T$ , se considera el perfil de pesos  $\hat{\mathbf{h}}$  obtenido individualmente para cada registro en 4.3.2 y, a partir de él, se construye el vector  $\hat{\mathbf{h}}$  que representa la suma acumulada de  $\hat{\mathbf{h}}$  empezando desde el último peso  $\hat{h}_{N-1}$ :

$$\hat{\mathbf{h}}_i = \sum_{j=i}^{N-1} \hat{h}_j, \quad i = 0, \dots, N-1. \quad (4.9)$$

Sobre este vector de suma acumulada se aplica un umbral  $\eta$ , establecido como  $\eta = 0.1$ , y se busca el primer índice  $i_0$  para el cual  $\hat{\mathbf{h}}_{i_0} < \eta$ . Se define entonces  $L_{90}^T = i_0$ , que representa la duración, expresada en segundos, de la ventana que recoge aquellos intervalos RR previos que contribuyen en un 90% a la adaptación de QT. En la figura (4.3) se muestra un ejemplo de la determinación de  $L_{90}^T$ . Es claro que este parámetro es una forma de cuantificar la memoria que tiene el intervalo QT en relación con el ritmo cardiaco.

### 4.3.4 Corrección del intervalo QT

Tal como se describió en la Sección 2.4.3, el intervalo QT corregido, denotado comúnmente por  $QT_c$ , es un marcador clínico ampliamente utilizado para identificar pacientes con alto riesgo de sufrir muerte cardiaca y, en particular, muerte arrítmica. El calculo de  $QT_c$  es problemático, ya que no existe una fórmula genérica para llevar a cabo la corrección, sino que dicha fórmula debe tener en cuenta las diferencias existentes en la relación entre los intervalos QT y RR para individuos distintos. Más aún, en el caso de que se analicen registros ambulatorios, se añade otra dificultad, pues debe tenerse en cuenta el efecto de histéresis, esto es, de dependencia del

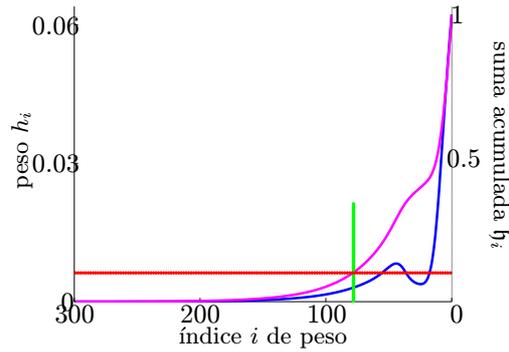


Figura 4.3: Determinación de la duración de ventana efectiva para el promediado del  $RR$ , considerando un umbral  $\eta$  definido para cubrir un 90 % de la suma de pesos. En color azul se muestra la distribución de pesos  $h_i$ , mientras que en rosa se presenta su suma acumulada  $h_i$ .

intervalo  $QT$  con respecto a otros intervalos  $RR$  anteriores además del que inmediatamente le precede (ver Sección 2.4.4).

En esta tesis proponemos el procedimiento siguiente para realizar la corrección del  $QT$ . Dado que en 4.3.2 se ha obtenido, de manera individualizada para cada registro, el perfil de histéresis óptimo,  $\hat{\mathbf{h}}$ , y la forma de dependencia  $QT/\overline{RR}$  óptima,  $g_i, i = 1, \dots, 10$ , utilizaremos esta información para evaluar  $QT_c$ . En primer lugar, convertimos cada uno de los diez modelos de regresión, dados en las ecuaciones (3.3) a (3.12), en diez fórmulas de corrección realizando la proyección del intervalo  $QT$  sobre un nivel estándar de  $\overline{RR}$ , que en nuestro caso hemos tomado como  $\overline{RR} = 1$  segundo. Es inmediato comprobar que las fórmulas resultantes responden a las expresiones siguientes:

$$\text{Lin : } y_{QT_c}(n) = y_{QT}(n) + \xi(1 - z_{\overline{RR}}(n)) \quad (4.10)$$

$$\text{Hip : } y_{QT_c}(n) = y_{QT}(n) + \xi\left(\frac{1}{z_{\overline{RR}}(n)} - 1\right) \quad (4.11)$$

$$\text{Par : } y_{QT_c}(n) = \frac{y_{QT}(n)}{z_{\overline{RR}}^\xi(n)} \quad (4.12)$$

$$\text{Log : } y_{QT_c}(n) = y_{QT}(n) - \xi \ln(z_{\overline{RR}}(n)) \quad (4.13)$$

$$\text{Loginv : } y_{QT_c}(n) = \ln\left(e^{y_{QT}(n)} + \xi(1 - z_{\overline{RR}}(n))\right) \quad (4.14)$$

$$\text{Exp : } y_{QT_c}(n) = y_{QT}(n) + \xi\left(e^{-z_{\overline{RR}}(n)} - \frac{1}{e}\right) \quad (4.15)$$

$$\text{Atan : } y_{QT_c}(n) = y_{QT}(n) + \xi(\arctag(1) - \arctag(z_{\overline{RR}}(n))) \quad (4.16)$$

$$\text{Htan : } y_{QT_c}(n) = y_{QT}(n) + \xi(\text{tgh}(1) - \text{tgh}(z_{\overline{RR}}(n))) \quad (4.17)$$

$$\text{Ash : } y_{QT_c}(n) = y_{QT}(n) + \xi(\text{arcsinh}(1) - \text{arcsinh}(z_{\overline{RR}}(n))) \quad (4.18)$$

$$\text{Ach : } y_{QT_c}(n) = y_{QT}(n) + \xi(\text{arccosh}(2) - \text{arccosh}(z_{\overline{RR}}(n) + 1)) \quad (4.19)$$

Cada una de las fórmulas anteriores depende de un parámetro  $\xi$  que debe determinarse. La forma de proceder es la siguiente: para cada registro, se considera la fórmula, de entre las diez anteriores, que está asociada al modelo de regresión que se determinó como óptimo en 4.3.2. Los valores de  $z_{\overline{RR}}(n), n = 0, \dots, N_T - 1$ , que aparecen en dicha fórmula se calculan de acuerdo con la expresión  $z_{\overline{RR}}(n) = \hat{\mathbf{h}}^T \mathbf{x}_{RR}(n)$ , donde  $\hat{\mathbf{h}}$  es el perfil de pesos óptimo obtenido en 4.3.2. Por último, dado que el propósito de cualquier método de corrección del  $QT$  es obtener medidas  $QT_c$  no relacionadas con el ritmo cardiaco, el valor del parámetro  $\xi$  en la fórmula de corrección se calcula como aquél que satisface la ecuación  $r_P(\xi) = 0$ , donde  $r_P(\xi)$  representa el coeficiente de correlación de Pearson entre  $y_{QT_c}(n)$  y  $z_{\overline{RR}}(n), n = 0, \dots, N_T - 1$ , con  $y_{QT_c}(n)$  calculado a partir

de  $\xi$ . En la resolución de la ecuación  $r_p(\xi) = 0$  se ha utilizado el método ‘Golden Cut Search’ [127], que comienza definiendo un intervalo de búsqueda para  $\xi$  tal que en los extremos de dicho intervalo la función  $r_p$  toma signos opuestos. Iterativamente, se va subdividiendo dicho intervalo de manera que la evaluación de  $r_p$  en los nuevos extremos siga garantizando la existencia de una raíz en el subintervalo reducido. El proceso finaliza cuando la correlación  $r_p$  calculada para los extremos del último subintervalo queda por debajo de un nivel de tolerancia preestablecido.

#### 4.3.5 Histéresis $QT/RR$ en episodios de ritmo cardiaco inestable

Los resultados del análisis  $QT/RR$  obtenidos en la Sección 4.3.2 presentan la característica de haber sido calculados a partir de los datos recogidos durante las 24 horas de registro. En muchos casos, el perfil de promediado  $\hat{\mathbf{h}}$  se estima básicamente a partir de episodios donde el ritmo cardiaco presenta cambios muy poco notables y sólo a partir de unos pocos episodios donde el ritmo cambia de manera abrupta, siendo éstos últimos los que contribuyen predominantemente a la histéresis  $QT/RR$ . En consecuencia, la estimación del perfil de pesos  $\hat{\mathbf{h}}$  puede estar, en cierta medida, sesgada por ruido e imprecisiones en las medidas de los intervalos  $QT$  y  $RR$ , ya que sobre los periodos de cambio de ritmo despreciable la histéresis se verá oculta bajo tales interferencias. Por este motivo, investigamos también la adaptación del intervalo  $QT$  restringiendo el análisis sólo a transiciones sustanciales del ritmo cardiaco. El propósito es poder comparar, para cada paciente, las dos evaluaciones de la histéresis (en el registro completo y en episodios de cambio sustancial).

En primer lugar, determinamos, de manera individualizada, los episodios que presentan cambios mantenidos notables en el ritmo cardiaco. Para ello, se filtra la señal  $x_{RR}(n), n = 0, \dots, N_T - 1$ , utilizando un filtro de Butterworth de orden 2 con frecuencia de corte 0.02 Hz. De este modo, se evita la consideración de episodios que sólo contienen oscilaciones de más alta frecuencia en el  $RR$ , que no contribuyen decisivamente a la histéresis. Sobre la señal filtrada  $x_{RR}^f(n)$ , se mide la varianza en segmentos de 300 segundos de duración tomados cada 15 segundos desde el inicio del registro. Se obtiene así una serie, que denotamos por  $\sigma_{RR}^2(m)$ , donde  $m$  indica el índice consecutivo de un segmento analizado. A continuación, se aplica un umbral  $u$  a la serie  $\sigma_{RR}^2(m)$  para seleccionar sólo aquellos segmentos en los cuales  $\sigma_{RR}^2(m) > u$  (ver figura (4.4)). La elección del umbral  $u$  se realiza separadamente para cada registro, ya que el rango de variación del intervalo  $RR$  difiere muy sustancialmente entre individuos distintos. Experimentalmente, se fija  $u$  en 1.5 veces la raíz cuadrática media (RMS) de  $\sigma_{RR}^2(m)$ :  $u = 1.5\bar{\sigma}_{RR}^2$ . Una vez identificados los índices  $m$  para los cuales  $\sigma_{RR}^2(m)$  supera el umbral, se buscan los instantes finales de los segmentos correspondientes, ya que es en esos instantes donde tenemos localizadas las medidas de  $QT$  que están precedidas por un periodo de cambio notable en el  $RR$ .

El mismo procedimiento que se describió en 4.3.2 para el análisis de la relación  $QT/RR$  sobre el registro completo de 24 horas se aplica considerando sólo las medidas  $y_{QT}(n)$  de aquellos índices  $n$  seleccionados según se ha descrito arriba. Claramente, para el análisis se precisa también de los  $N$  intervalos  $RR$  previos a cada una de tales medidas de  $QT$ . Con ello, se determina, para cada paciente, un nuevo perfil de pesos que caracteriza la respuesta del intervalo  $QT$  a cambios abruptos en el  $RR$  y se compara dicha respuesta con la obtenida en 4.3.2 para el registro completo. En particular, se contrastan las correspondientes medidas  $L_{90}$ , que se denota por  $L_{90}^T$  cuando se calcula para el registro completo y por  $L_{90}^A$  cuando se calcula para segmentos de cambio abrupto en el ritmo cardiaco. Adicionalmente, se evalúan otras medidas también derivadas de los perfiles de histéresis, como son:  $L_{25}^T, L_{25}^A, L_{40}^T, L_{40}^A, L_{50}^T$  y  $L_{50}^A$ , que representan el tiempo necesario, expresado en segundos, para completar el 25 %, 40 % y 50 % de la adaptación total del intervalo  $QT$  a las variaciones en el  $RR$ . El cálculo de estas medidas se realiza de manera análoga a como se describió para  $L_{90}^T$  en la Sección 4.3.3.

Para investigar situaciones con cambios en el ritmo cardiaco realmente señalados, focalizamos

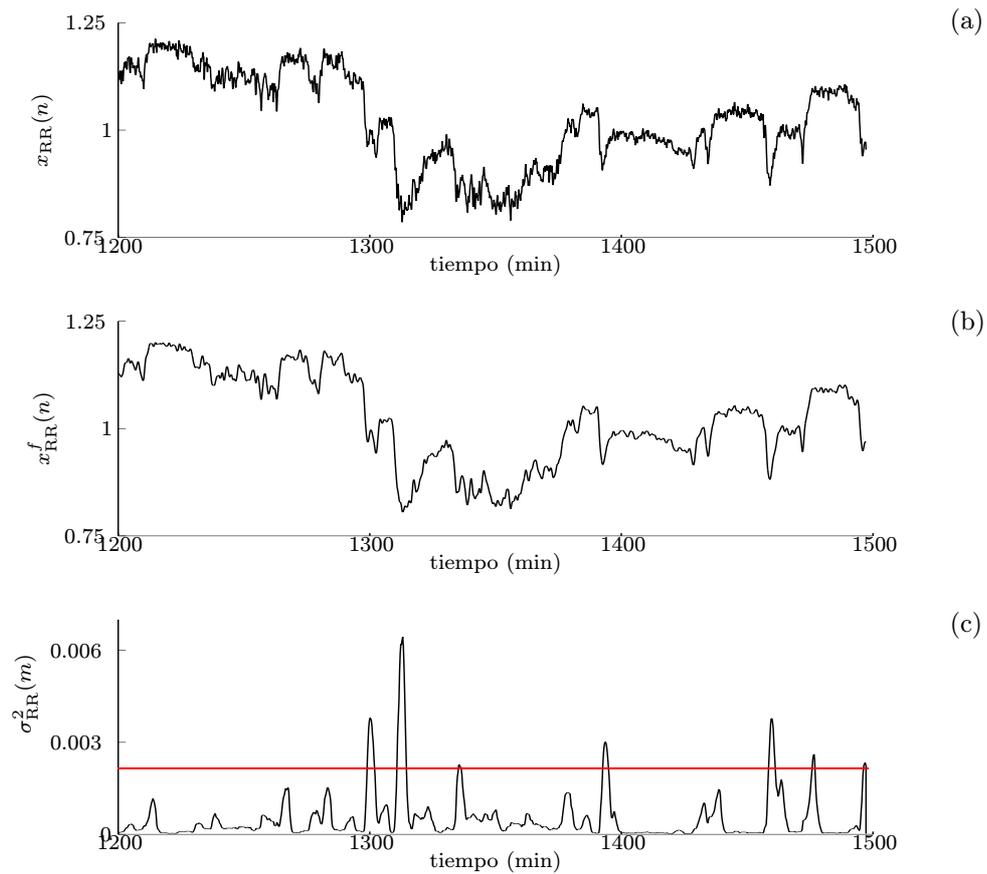


Figura 4.4: En (a) se muestra una porción de la serie de  $RR$  de uno de los registros analizados. En (b) se presenta una versión filtrada paso-bajo de la serie representada en (a). El resultado de medir la varianza en segmentos de 300 s de duración tomados cada 15 s se muestra en (c). Asimismo, se indica en color rojo el umbral utilizado para determinar aquellos segmentos donde hay un cambio muy abrupto en el ritmo cardíaco.

la comparación entre los perfiles de adaptación obtenidos para las 24 horas y para episodios de cambio abrupto sólo sobre un grupo de 100 pacientes seleccionados por presentar las mayores alteraciones de ritmo, esto es, los valores más elevados de  $\sigma_{RR}^2$ . Asimismo, realizamos la misma comparación sobre el grupo de 100 pacientes que presentan los cambios más suaves en el ritmo cardiaco, lo que equivale a decir valores más pequeños de  $\sigma_{RR}^2$ . Al primer subgrupo de pacientes lo denotamos por  $G_{\text{alto}}$  y al segundo por  $G_{\text{bajo}}$ . Evaluamos los resultados de la comparación entre 24 horas y cambios abruptos en  $G_{\text{alto}}$  y en  $G_{\text{bajo}}$  con objeto de elucidar si, en efecto, las histéresis en la relación  $QT/RR$  es más evidente cuanto más pronunciado es el cambio en el  $RR$ . El hecho de seleccionar sólo 100 pacientes para cada uno de los dos grupos se debe a que la distribución por registros de la variable  $\sigma_{RR}^2$  está muy concentrada en torno a la media y, en consecuencia, si se hubieran considerado grupos más numerosos, el análisis hubiera sido similar para ambos. El test estadístico utilizado para valorar los resultados de la comparación es la prueba  $t$  de Student bilateral para muestras dependientes.

### 4.3.6 Patrones circadianos de la histéresis $QT/RR$

Cuando se investiga la dependencia del intervalo  $QT$  con el ritmo cardiaco y se examina el retardo que existe en la adaptación, es necesario considerar la influencia que sobre las medidas de  $QT$  y  $RR$  tienen los patrones circadianos. Para evaluar esta influencia sobre la histéresis  $QT/RR$ , el análisis desarrollado en 4.3.2 para el registro de 24 horas se realiza también separadamente sobre diversos periodos circadianos. De manera más precisa, se evalúan el perfil ( $\hat{\mathbf{h}}$ ) y la duración efectiva ( $L_{90}$ ) de la histéresis  $QT/RR$  en dos intervalos temporales distintos: por una parte, se consideran las horas centrales del día (entre las 9 y las 18 horas); por otra parte, las horas nocturnas (entre las 0 y las 6 horas).

## 4.4 Análisis clínico

### 4.4.1 Marcadores de riesgo

Se consideran como potenciales estratificadores de riesgo las variables siguientes, evaluadas para cada uno de los registros analizados:

- $L_{90}^T$ , que es una medida del tiempo que necesita el  $QT$  para seguir los cambios del  $RR$ . Se calcula tal como se describió en la Sección 4.3.3.
- $r_{\text{opt}}$ , que se define como el RMS del error residual obtenido del ajuste por Mínimos Cuadrados de los datos de  $x_{RR}(n)$  e  $y_{QT}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ . La expresión utilizada para la evaluación de  $r_{\text{opt}}$  es:

$$r_{\text{opt}} = \sqrt{\frac{1}{N_T} \sum_{n=0}^{N_T-1} (y_{QT}(n) - g_i(z_{RR}(n), \hat{\mathbf{a}}))^2}, \quad (4.20)$$

donde  $z_{RR}(n) = \hat{\mathbf{h}}^T \mathbf{x}_{RR}(n)$ ,  $g_i$  es el modelo de regresión seleccionado como óptimo para el registro y los vectores  $\hat{\mathbf{h}}$  y  $\hat{\mathbf{a}}$  se han derivado de la estimación LS realizada en 4.3.2.

- $\overline{QT_c}$ , que representa la media de la serie temporal  $y_{QT_c}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ . La forma de obtener los intervalos  $QT$  corregidos,  $y_{QT_c}(n)$ , es la que se describió en la Sección 4.3.4.
- $\mathfrak{s}$ , definida como el coeficiente  $\hat{a}_1$  obtenido cuando la estimación se realiza considerando, para cada paciente, el modelo de regresión parabólico. Aunque este modelo sólo resulte óptimo para algunos registros, se desea tener una medida acerca de la pendiente de la

relación  $QT/\overline{RR}$  que pueda compararse entre todos los pacientes. Se ha elegido el modelo parabólico porque es el tradicionalmente utilizado en la literatura.

- $L_{90}^A$ , que mide la memoria del intervalo  $QT$  ante cambios abruptos en el ritmo cardiaco. Su cálculo se realiza tal como se detalló en 4.3.5.
- $s_{RR}$ , que representa la desviación estándar de la serie temporal  $x_{RR}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ . Esta variable proporciona una medida de la variabilidad de la frecuencia cardiaca [128]. Debe aquí notarse que cuando se construyó la serie de intervalos  $RR$  sólo se aceptaron aquéllos considerados como normales (ver Sección 4.2.2).

#### 4.4.2 Métodos estadísticos

Una vez evaluadas las variables descritas en 4.4.1 para cada uno de los registros analizados, se realiza una comparación entre los valores tomados en el grupo de pacientes tratados con amiodarona y el grupo de pacientes tratados con placebo. Asimismo, dentro de cada uno de estos dos grupos de tratamiento, se lleva a cabo la comparación entre pacientes que sufrieron muerte arrítmica durante el seguimiento clínico posterior y aquéllos que sobrevivieron. Para valorar la significación de estas comparaciones se utiliza el test  $t$  de Student bilateral para muestras independientes considerando que las varianzas en los dos grupos pueden ser desiguales.

Asimismo, se lleva a cabo un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con objeto de relacionar los marcadores de riesgo propuestos y el tiempo que tarda en producirse un determinado suceso. En el caso de nuestro estudio, el suceso analizado es la muerte arrítmica. Tanto en el grupo de placebo como en el grupo de amiodarona, se evalúan las curvas de probabilidad de supervivencia a la muerte arrítmica estratificando a los pacientes en dos grupos según el valor de mediana del marcador de riesgo examinado. La comparación entre las curvas de cada uno de estos dos grupos se realiza utilizando el test log-rank, que da una valoración acerca de si las diferencias observadas pueden ser explicadas por azar o no.

Por último, para determinar la contribución independiente de las distintas variables al evento final, que es la muerte arrítmica, se realiza un análisis de regresión de Cox. En este análisis se incluyen variables derivadas del estudio de la adaptación  $QT/RR$ , como son  $r_{opt}$ ,  $QT_c$  y  $\mathfrak{s}$ , junto con otros factores clínicos de riesgo, entre los que se encuentran LVEF, edad, sexo, terapia con beta-bloqueantes y el índice  $s_{RR}$  que mide la variabilidad del ritmo cardiaco. Dado que no es esperable que el riesgo de mortalidad arrítmica crezca linealmente con los valores numéricos de los índices considerados, se realiza una dicotomización de las variables numéricas. En el caso de los marcadores de riesgo derivados de la adaptación  $QT/RR$  así como del índice  $s_{RR}$ , éstos se dicotomizan según su valor de mediana, mientras que el índice LVEF se dicotomiza tomando el valor del 30 % como referencia. La valoración de los resultados obtenidos se lleva a cabo utilizando el test  $F$  [129].

En todos los casos, se consideran los resultados estadísticamente significativos si el p-valor asociado al test es inferior a 0.05.

## 4.5 Resultados

### 4.5.1 Adaptación del $QT$ a cambios en el $RR$

**Tiempo de adaptación** La media de la variable  $L_{90}^T$  calculada sobre el grupo de estudio completo fue de 2.37 minutos. Este resultado confirma que la duración del intervalo  $QT$  está influenciada por los cambios en el ritmo cardiaco ocurridos durante los minutos previos, aunque

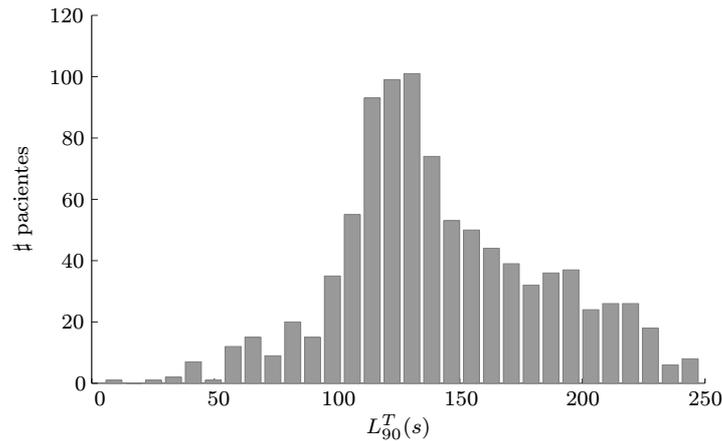


Figura 4.5: Histograma de los valores de  $L_{90}^T$  para los pacientes de la población de estudio.

debe tenerse en cuenta que el grado de influencia de los intervalos  $RR$  previos decrece rápidamente según se consideran intervalos cada vez más alejados en el tiempo.

Se observan, además, diferencias muy significativas en la duración de la memoria del  $QT$  entre individuos distintos, tal como puede apreciarse en la figura (4.5), donde se muestra un histograma con la distribución de  $L_{90}^T$  para los pacientes analizados en este estudio. Puede afirmarse que, mientras en un 30 % de los pacientes el intervalo  $QT$  requiere más de 180 segundos (3 minutos) para seguir los cambios en el  $RR$ , en otro 30 % de los pacientes la dependencia del  $QT$  con respecto a ciclos cardiacos previos se completa en menos de 120 segundos (2 minutos). Más aún, hay algunos pacientes en los que el proceso de adaptación dura apenas unos segundos y otros en los que se requieren casi 4 minutos.

Esta elevada variabilidad entre individuos en los tiempos de adaptación del  $QT$  se estudia junto con el rango de valores de  $RR$  calculados para cada registro. Los resultados, agrupados según el modelo de regresión determinado como óptimo para cada paciente, se muestran en la tabla 4.2. Puede observarse, en primer lugar, que el modelo lineal resulta el más apropiado para modelar la relación entre el  $QT$  y el  $RR$  en un gran número de pacientes, mientras que el modelo parabólico, tradicionalmente utilizado para corregir el  $QT$ , resulta mucho menos frecuente. No obstante, debe ponerse de manifiesto que en un número considerable de pacientes los valores del intervalo  $RR$  oscilan sólo alrededor de 1 segundo y allí el comportamiento de los modelos lineal y parabólico es muy similar. Otra observación que puede hacerse a partir de los resultados de la tabla 4.2 es que no existe una relación directa entre las variables deducidas sólo de la serie de intervalos  $RR$  ( $m_{RR}$  (intervalo  $RR$  medio),  $s_{RR}$  y  $\bar{\sigma}_{RR}^2$ ) y las derivadas del análisis  $QT/RR$  ( $L_{90}^T$ ,  $r_{opt}$ ).

Cuadro 4.2: Relación entre el modelo de regresión y los índices  $L_{90}^T$  (s),  $\bar{\sigma}_{RR}^2$  ( $s^2$ ),  $m_{RR}$  (ms),  $s_{RR}$  (ms) y  $r_{opt}$  (ms) promediados entre los pacientes.

Model	$L_{90}^T$	$\bar{\sigma}_{RR}^2$	$m_{RR}$	$s_{RR}$	$r_{opt}$	# pacientes
Lin	148.92	2.06	899.86	92.90	16.04	378
Hip	135.94	1.92	900.04	84.48	15.18	308
Par	142.50	1.11	841.17	74.23	14.87	12
Log	120.23	2.31	824.88	95.01	8.43	30
Loginv	142.18	2.40	944.05	97.59	13.50	22
Exp	152.74	4.16	1148.72	122.80	15.96	19
Atan	131.07	1.77	877.73	99.55	10.63	27
Htan	144.95	2.21	982.46	97.08	16.26	94
Ash	147.15	2.63	894.94	103.65	11.40	33
Ach	144.88	1.58	857.28	94.71	12.53	16

**Forma de la histéresis** La elevada variabilidad entre individuos encontrada en los tiempos de adaptación del  $QT$  también se manifiesta en los perfiles de histéresis. De hecho, se han encontrado distribuciones de pesos  $\hat{h}$  sustancialmente distintas incluso para pacientes en los cuales sus tiempos de adaptación son similares. En la figura (4.6) se muestran ejemplos de distribuciones de pesos óptimas obtenidas para algunos de los registros analizados en este estudio.

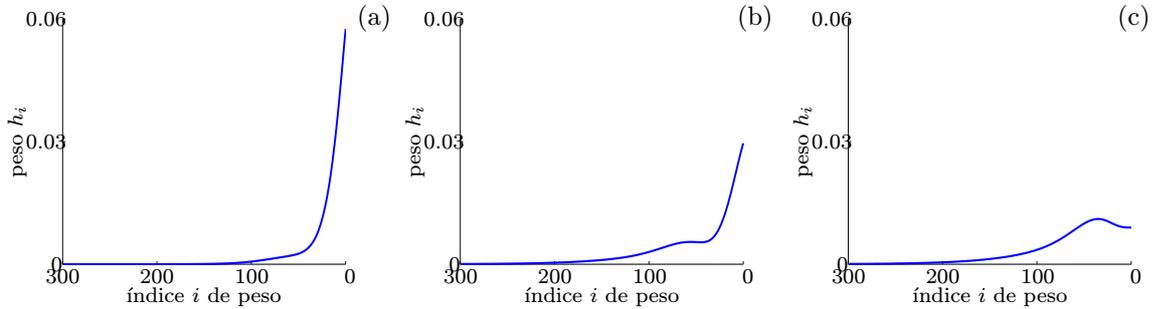


Figura 4.6: Ejemplos de perfiles óptimos de histéresis para tres pacientes del grupo de estudio. Puede observarse la elevada variabilidad entre sujetos en la forma de la adaptación  $QT/RR$ .

**Comparación del análisis 24 horas vs episodios de ritmo cardiaco inestable** En la tabla 4.3 se muestra la comparación entre los resultados obtenidos del análisis de registros completos (24 horas) y los obtenidos restringiendo la investigación sólo a episodios donde el ritmo cardiaco cambia de manera abrupta. Puede apreciarse que en el grupo  $G_{bajo}$ , compuesto por aquellos pacientes con variaciones de ritmo más suaves, la forma en que el  $QT$  se adapta a cambios mantenidos en el ritmo cardiaco es parecida a la obtenida cuando se analiza el registro entero de 24 horas. Sin embargo, en el grupo  $G_{alto}$ , puede observarse que los valores de  $L_{90}^A$  son significativamente mayores que los de  $L_{90}^T$ . Las diferencias entre  $L_{40}^A$  y  $L_{40}^T$  y entre  $L_{50}^A$  y  $L_{50}^T$  son marginales. En cuanto a  $L_{25}^A$  y  $L_{25}^T$ , existen diferencias, que también están presentes en el grupo  $G_{bajo}$ . Es posible aseverar que en situaciones de cambios notables en el ritmo cardiaco, donde la adaptación de la repolarización puede estimarse con más fiabilidad, el tiempo de respuesta del intervalo  $QT$  es significativamente más elevado. Estas diferencias se muestran en la figura (4.7).

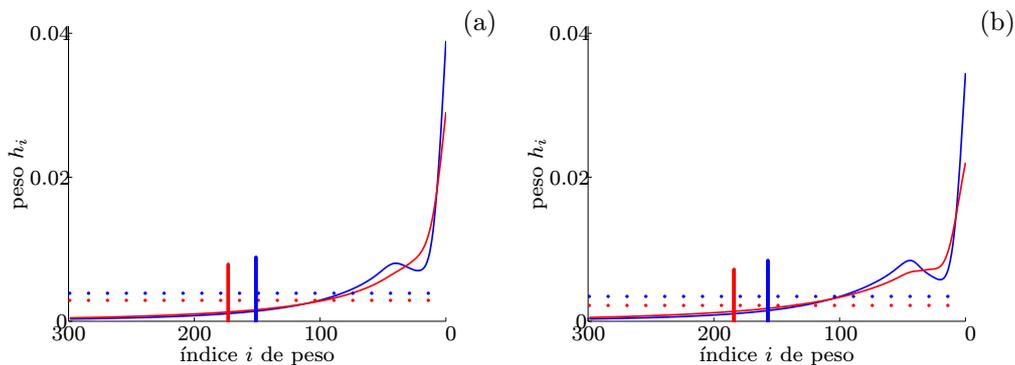


Figura 4.7: En (a) se muestran las distribuciones de pesos óptimas promediadas en el grupo de pacientes  $G_{bajo}$  para el análisis 24 horas (en azul) y para el análisis de segmentos con cambios abruptos en el ritmo cardiaco (en rojo). En (b) se muestran los resultados correspondientes al grupo  $G_{alto}$ . Las rayas verticales indican el tiempo de adaptación  $L_{90}$  deducido para cada uno de los perfiles de la figura.

Cuadro 4.3: Tiempos de adaptación ( $A$  para cambios de ritmo abruptos,  $T$  para el análisis 24 horas) estimados en los dos grupos descritos en el texto,  $G_{bajo}$  y  $G_{alto}$ , y p-valores del test  $t$  para muestras dependientes.

	$G_{bajo}$			$G_{alto}$		
	A	T	p-valor	A	T	p-value
$L_{25}$	24.62	17.74	0.011	25.58	20.12	0.026
$L_{40}$	39.56	33.26	0.127	45.50	41.32	0.216
$L_{50}$	51.70	44.84	0.189	61.30	55.14	0.147
$L_{90}$	139.94	126.36	0.250	171.38	150.82	0.033

**Comparación horas diurnas vs nocturnas** El estudio de la relación  $QT/RR$  separadamente durante las horas del día y de la noche revela que la adaptación del intervalo  $QT$  es ligeramente más rápida durante el periodo nocturno. El tiempo medio requerido por el  $QT$  para alcanzar un 90% del cambio total inducido por el  $RR$  es de  $142.56 \pm 33.00$  segundos durante el día y de  $139.64 \pm 36.65$  segundos durante la noche,  $p=0.106$ . A pesar de su limitada significación, estos resultados confirman la tendencia de los obtenidos al investigar episodios de cambios marcados en el ritmo cardiaco. Durante la noche el ritmo es más estable que durante el día y, por tanto, el retardo en la adaptación se esperaría que fuera más corto, como efectivamente se ha comprobado a partir de los resultados mostrados.

## 4.5.2 Comparación clínica

### 4.5.2.1 Análisis univariado

**Comparación placebo vs amiodarona** En la tabla 4.4 se muestran los índices que describen la histéresis  $QT/RR$  comparados entre el grupo de pacientes tratados con amiodarona y el grupo de los tratados con placebo. Como se esperaba, el intervalo  $QT$  corregido medio,  $\overline{QT}_c$ , resulta significativamente mayor en los pacientes a los que se les suministró el fármaco antiarrítmico. Se aprecian también diferencias sustanciales en los valores de  $L_{90}^T$  y  $\mathfrak{s}$ , siendo ambos mayores en el grupo de amiodarona. La mayor separación entre los dos grupos de tratamiento se obtiene con la variable  $r_{opt}$ , tal como puede observarse en la tabla 4.4. El tiempo de adaptación  $L_{90}^A$ , medido en episodios de ritmo cardiaco inestable, también resulta significativamente distinto en el grupo de amiodarona frente al de placebo. La capacidad que presenta esta última variable  $L_{90}^A$  para distinguir entre los dos grupos de tratamiento, así como la mostrada por  $L_{90}^T$  (derivada del análisis 24 horas) no es atribuible exclusivamente a las diferencias en el ritmo cardiaco medio en placebo y amiodarona ( $72.36$  lpm vs  $62.78$  lpm,  $p < 10^{-17}$ ), ya que los coeficientes de correlación entre el HR medio y  $L_{90}^T$  son  $0.239$  y  $0.301$  respectivamente. La variabilidad de la frecuencia cardiaca medida a través del índice  $s_{RR}$  no es significativamente distinta entre los grupos de placebo y amiodarona. Finalmente, cabe señalar que, cuando la separación placebo/amiodarona se evalúa con las variables deducidas del análisis sobre las horas diurnas y, separadamente, con las deducidas para las horas nocturnas, los resultados en términos de significación no difieren considerablemente de los obtenidos a través de la evaluación de las 24 horas de registro.

**Comparación supervivientes vs víctimas de muerte arrítmica** La tabla 4.5 resume los valores de los marcadores de riesgo descritos en 4.4.1 cuando se comparan, en cada uno de los dos grupos de tratamiento, entre pacientes que sobrevivieron o sufrieron muerte arrítmica durante el seguimiento clínico. A continuación se valora la actuación de cada uno de estos marcadores:

$r_{opt}$ : La variable  $r_{opt}$  es capaz de diferenciar entre las víctimas de muerte arrítmica y el resto de pacientes en el grupo de amiodarona. Mientras que los valores de  $r_{opt}$  son considerablemente mayores en los supervivientes tratados con amiodarona, los valores encontrados en las víctimas de muerte arrítmica en ese grupo son semejantes a los hallados para todos los pacientes en el grupo

Cuadro 4.4: Media y desviación estándar de los marcadores propuestos en el texto y resultados del test  $t$  en la separación de los grupos de placebo y amiodarona. Las unidades son: segundos para  $L_{90}^T$  y  $L_{90}^A$ ; milisegundos para  $r_{opt}$ ,  $\overline{QT_c}$  y  $s_{RR}$ .

	Placebo	Amiodarona	p-valor
$L_{90}^T$	138.70±48.90	143.12±57.06	0.219
$r_{opt}$	11.96±7.21	17.85±9.81	$< 10^{-17}$
$\overline{QT_c}$	424.66±40.37	443.40±39.84	$1.3 \cdot 10^{-11}$
$\mathfrak{s}$	0.48±0.21	0.54±0.27	$2.3 \cdot 10^{-4}$
$L_{90}^A$	148.61±61.45	159.51±66.63	$1.2 \cdot 10^{-2}$
$s_{RR}$	92.50±34.07	90.65±31.92	0.411

de placebo. Estos resultados sugieren que la evaluación del índice  $r_{opt}$  podría potencialmente utilizarse para comprobar la eficacia de la amiodarona.

$\mathfrak{s}$ : Resultados semejantes a los descritos para  $r_{opt}$  se obtienen para la variable  $\mathfrak{s}$ , aunque en este caso las diferencias encontradas son menos significativas. Entre los pacientes que sobrevivieron durante el seguimiento, se aprecia que la pendiente parabólica  $\mathfrak{s}$  es considerablemente más acusada en el grupo de amiodarona que en el de placebo. Por el contrario, las víctimas de muerte arrítmica tratadas con el fármaco presentan valores de  $\mathfrak{s}$  mucho más pequeños, inferiores incluso a los de los pacientes tratados con placebo.

$\overline{QT_c}$ : El intervalo  $QT$  corregido medio,  $\overline{QT_c}$ , es significativamente distinto en supervivientes y víctimas de muerte arrítmica. Mientras que en el grupo de placebo las víctimas presentan intervalos  $\overline{QT_c}$  significativamente más prolongados, ocurre justo lo contrario en el grupo de amiodarona, donde son los supervivientes los que muestran mayores valores de  $\overline{QT_c}$ . En consecuencia, mientras que la prolongación del  $QT$  corregido puede asociarse en placebo con un riesgo más elevado de sufrir muerte arrítmica, resulta ser un marcador del beneficio antiarrítmico en pacientes tratados con amiodarona, siendo más vulnerables a sufrir procesos desencadenantes de muerte arrítmica aquellos pacientes que, habiendo sido tratados con el fármaco, no presentan intervalos  $QT_c$  prolongados.

$L_{90}^T, L_{90}^A$ : Las variables que miden el tiempo de adaptación del  $QT$ , ya sea en el registro completo ( $L_{90}^T$ ) o ante cambios muy marcados en el ritmo cardiaco ( $L_{90}^A$ ), no muestran diferencias significativas en la comparación entre pacientes que sufrieron o sobrevivieron a la muerte arrítmica durante el seguimiento.

$s_{RR}$ : Los resultados obtenidos con la variable  $s_{RR}$  confirman que, entre pacientes que han sobrevivido a un infarto agudo de miocardio, una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardiaca se asocia con un mayor riesgo de sufrir procesos arrítmicos, aunque la significación es sólo moderada en el grupo de placebo y mucho menor en el grupo de amiodarona.

#### 4.5.2.2 Análisis de supervivencia

En este apartado presentamos los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para los índices  $r_{opt}$ ,  $\mathfrak{s}$  y  $\overline{QT_c}$ , que son los que han resultado aportar información significativa para la distinción entre supervivientes y víctimas de muerte arrítmica. En las curvas de probabilidad de eventos arrítmicos que se presentan, se muestran en azul los resultados correspondientes al grupo de pacientes que tienen valores de la variable estudiada por debajo de su valor de mediana (calculado para la población completa), mientras que el color verde corresponde a los pacientes con valores por encima de la mediana.

Cuadro 4.5: Media y desviación estándar de los parámetros propuestos en el texto y resultados del test  $t$  en la separación de los pacientes con y sin muerte arrítmica durante el seguimiento. Las unidades son: segundos para  $L_{90}^T$  y  $L_{90}^A$ ; milisegundos para  $r_{opt}$ ,  $\overline{QT}_c$  y  $s_{RR}$ .

	Placebo			Amiodarona		
	Supervivientes	Victimas	p-valor	Supervivientes	Victimas	p-valor
$L_{90}^T$	138.61±49.22	139.96±44.70	0.883	142.87±56.38	149.28±73.66	0.719
$r_{opt}$	11.96±7.25	11.97±6.79	0.992	18.06±9.84	12.47±7.54	0.007
$\overline{QT}_c$	423.36±39.17	443.51±52.26	0.064	444.14±39.91	425.03±33.99	0.032
$\mathfrak{s}$	0.47±0.21	0.52±0.20	0.267	0.54±0.27	0.42±0.23	0.037
$L_{90}^A$	148.74±61.01	146.85±68.86	0.893	158.94±66.63	173.61±69.52	0.391
$s_{RR}$	93.26±34.38	81.45±27.39	0.045	90.91±31.96	84.16±31.12	0.379

$r_{opt}$ : En la figura 4.8 se presentan, para cada uno de los dos grupos de tratamiento, las curvas de supervivencia a lo largo del tiempo de seguimiento evaluadas para la variable  $r_{opt}$ . Puede apreciarse que  $r_{opt}$  resulta un estratificador de riesgo muy potente entre los pacientes tratados con amiodarona, siendo su capacidad menor entre los tratados con placebo. En el grupo de amiodarona, el hecho de presentar valores de  $r_{opt}$  por encima de 12.33 ms se asocia con una probabilidad de supervivencia significativamente más alta ( $p = 0.009$ ).

$\mathfrak{s}$ : La variable  $\mathfrak{s}$ , que mide la pendiente parabólica de la relación  $QT/RR$ , también fue capaz de hacer una estratificación de riesgo entre los pacientes que recibieron tratamiento con amiodarona, siendo su significación  $p = 0.004$ . En este grupo, los pacientes con pendientes  $\mathfrak{s}$  más acusadas tienen un mejor pronóstico de supervivencia. Por el contrario, en el grupo de placebo, aunque los resultados no alcanzan significación estadística, ocurre que los pacientes con mayores valores de pendiente  $\mathfrak{s}$  son los que tienen un riesgo más alto de sufrir muerte arrítmica. Los resultados se muestran en la figura 4.9.

$\overline{QT}_c$ : El análisis de supervivencia evaluado para el  $QT$  corregido medio,  $\overline{QT}_c$ , arroja los resultados que se muestran en la figura 4.10. Aunque la significación de los resultados es sólo moderada ( $p = 0.078$  en placebo y  $p = 0.104$  en amiodarona), puede observarse que la dirección en la que apuntan es la siguiente: los pacientes que presentan intervalos  $\overline{QT}_c$  por encima de 432 ms (mediana calculada sobre la población total), tienen una menor probabilidad de supervivencia frente a los que presentan  $\overline{QT}_c < 432$  ms, si el tratamiento recibido es placebo. Sin embargo, en el caso de pacientes tratados con amiodarona, la condición  $\overline{QT}_c > 432$  ms se asocia con un menor riesgo de arritmogénesis y, en consecuencia, puede interpretarse como una manifestación de la eficacia del fármaco.

#### 4.5.2.3 Análisis multivariado

En la tabla 4.6 se muestran los resultados del análisis de regresión de Cox multivariado evaluado sobre el grupo de amiodarona. Se observa que valores reducidos del residuo de la regresión ( $r_{opt} < 12.33$ ), pendientes parabólicas pocas acusadas ( $\mathfrak{s} < 0.51$ ) y ausencia de tratamiento con beta-bloqueantes resultan ser los únicos predictores independientes de mortalidad arrítmica en pacientes tratados con amiodarona.

En el grupo de placebo no se tienen predictores significativos de muerte arrítmica según el análisis multivariado.

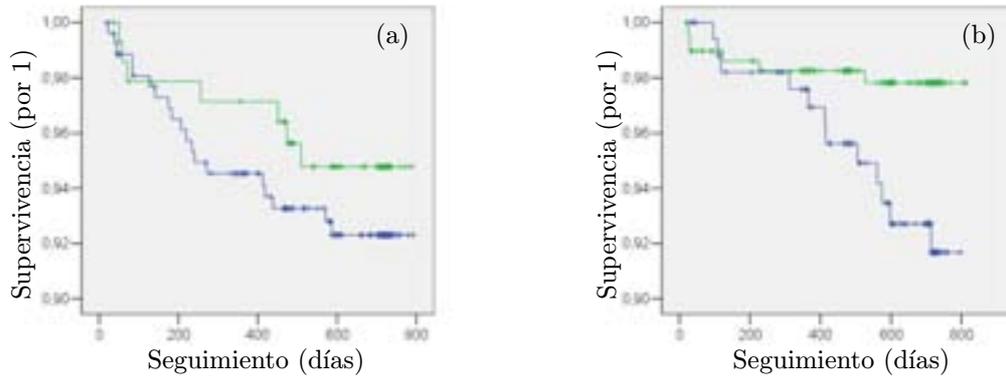


Figura 4.8: Curvas de probabilidad de eventos de Kaplan-Meier en los grupos de placebo (a) y amiodarona (b), respectivamente. El evento considerado es la muerte arrítmica. La curva en color verde se obtiene para  $r_{\text{opt}} > 12.33$  ms y la de color azul para  $r_{\text{opt}} < 12.33$  ms.

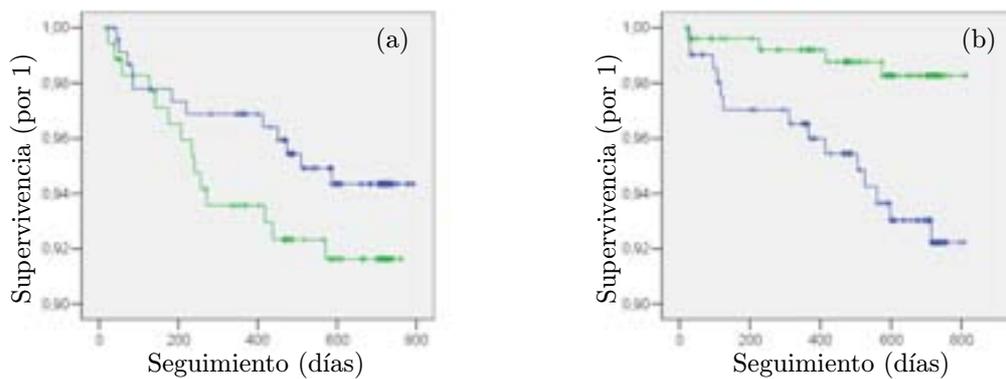


Figura 4.9: Curvas de probabilidad de eventos de Kaplan-Meier en los grupos de placebo (a) y amiodarona (b), respectivamente. El evento considerado es la muerte arrítmica. La curva en color verde se obtiene para  $s > 0.51$  ms y la de color azul para  $s < 0.51$  ms.

## 4.6 Discusión

### 4.6.1 Interpretación de resultados y relación con estudios previos

**Tiempo y perfil de la adaptación  $QT/RR$**  En este estudio se han encontrado patrones muy diferentes de adaptación del intervalo  $QT$  a cambios en el ritmo cardiaco, así como también tiempos de adaptación muy dispares. Cuando el proceso de adaptación se investiga sobre episodios en los que el ritmo cardiaco presenta cambios muy notables, la dependencia del intervalo  $QT$  respecto de intervalos  $RR$  previos es evidente. En periodos donde el ritmo tiene cambios muy poco marcados, la estimación de la histéresis en la relación  $QT/RR$  puede estar potencialmente sesgada por la falta de precisión en las medidas electrocardiográficas. Los resultados obtenidos en esta tesis sugieren el análisis de la histéresis en situaciones donde el  $RR$  sufre alteraciones provocadas de forma controlada.

Las principales conclusiones de nuestro trabajo coinciden con observaciones previas obtenidas en [74], donde se analizan registros en los que el ritmo cardiaco se marcapasea, pasando de forma

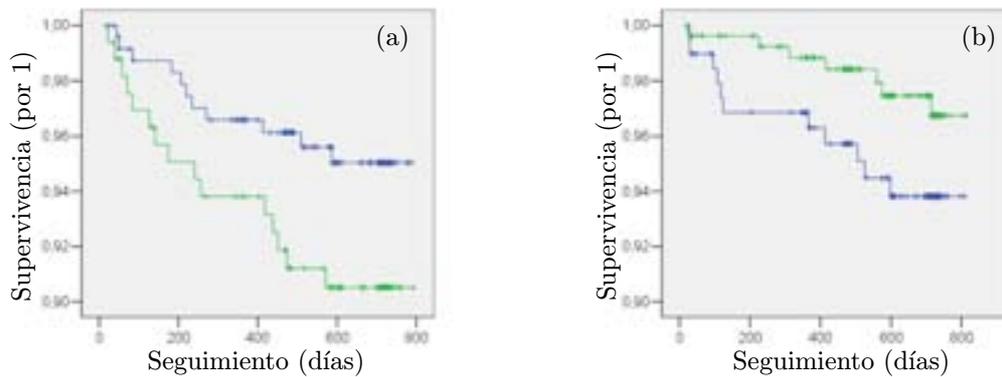


Figura 4.10: Curvas de probabilidad de eventos de Kaplan-Meier en los grupos de placebo (a) y amiodarona (b), respectivamente. El evento considerado es la muerte arrítmica. La curva en color verde se obtiene para  $\overline{QT_c} > 432$  ms y la de color azul para  $\overline{QT_c} < 432$  ms.

Cuadro 4.6: Valor pronóstico independiente de las variables que quedan en el modelo en el último paso de la regresión logística llevada a cabo en el grupo de amiodarona tomando como variable dependiente la muerte arrítmica.

Factor	p-valor
$r_{\text{opt}}$	0.042
$\overline{QT_c}$	0.441
$s$	0.023
LVEF	0.660
edad	0.269
sexo	0.602
beta-bloqueantes	0.044
$s_{RR}$	0.976

abrupta de un estado (con un cierto nivel del ritmo) a otro (con nivel distinto del ritmo). En tal estudio, Lau et al. encontraron que el intervalo  $QT$  se adaptaba a un cambio repentino y sostenido en el ritmo cardiaco en dos fases claramente diferenciadas. La fase inicial de la adaptación cubría un 50% del cambio total inducido en el  $QT$  y se completaba en menos de 1 minuto. En nuestro trabajo, el valor medio de la variable  $L_{50}^A$ , propuesto para cuantificar el tiempo requerido por el  $QT$  para alcanzar un 50% de su adaptación a un cambio brusco en el  $RR$ , es de 55 segundos. La segunda fase de la adaptación descrita en [74] tardaba varios minutos en completarse. En nuestro trabajo, el valor medio de  $L_{90}^A$  es superior a los 2 minutos. Desde el punto de vista clínico, los primeros 50 segundos son los más importantes en la mayoría de los casos (ya que recogen la mayor parte de la dependencia del  $QT$  con el  $RR$ ) y, así, con el estudio de la fase primaria de la adaptación podrá determinarse si existen o no heterogeneidades en la repolarización cardiaca.

La observación de que tanto la duración como el perfil de la histéresis  $QT/RR$  son muy heterogéneos, esto es, dependen en gran medida del paciente que se esté examinando, no se había descrito hasta la fecha en ningún trabajo del que se tenga conocimiento. No obstante, los resultados de este estudio son consistentes con las conclusiones que se derivan de [104], donde

se demuestra que, en situaciones estacionarias y, por tanto, libres de histéresis, las expresiones de la relación  $QT/RR$  muestran una elevada variabilidad entre sujetos a la vez que una alta estabilidad para distintos registros de un mismo sujeto.

El análisis de la relación  $QT/RR$  teniendo en cuenta la influencia de intervalos  $RR$  previos ha sido considerado en diversos trabajos con propósitos diferentes. En [49], Porta et al. propusieron un modelo para cuantificar la dependencia de la duración de la repolarización ventricular (en su caso, el intervalo  $RT$ ) respecto del ritmo cardiaco y otros factores incommensurables. Almeida et al. [48] extendieron el análisis al intervalo  $QT$ , en sustitución del intervalo  $RT$ , y comprobaron que existe una cierta proporción de la variabilidad total del  $QT$  que no está relacionada con el  $RR$ . Ambos trabajos, [48, 49], están, sin embargo, restringidos a condiciones estables en las que no hay grandes cambios en el ritmo cardiaco. Tales metodologías no son de aplicación en nuestro estudio, pues el propósito es investigar la dependencia del intervalo  $QT$  en relación a ciclos cardiacos previos sobre registros ambulatorios de 24 horas y también focalizando el análisis sobre segmentos de tales registros en los que ocurren alteraciones bruscas del ritmo. Otra aproximación distinta al estudio de la relación entre el  $QT$  y el  $RR$  se propuso en [130]. En ese trabajo, Badilini et al. proporcionaron un método para seleccionar ciclos cardiacos que están precedidos por un periodo de ritmo cardiaco estable y, sobre tales segmentos libres de histéresis, desarrollaron un promediado selectivo de latidos para analizar la relación  $QT/RR$ , separadamente para distintos periodos circadianos. Más allá de considerar sólo episodios estables, en nuestro estudio se demuestra que la falta de respuesta inmediata del  $QT$  en episodios de ritmo inestable es de importancia considerable. Entre otras contribuciones al análisis de la relación entre los intervalos  $QT$  y  $RR$ , cabe destacar las siguientes. En [131] Lande et al. demostraron que la expresión de la dependencia del  $QT$  respecto del  $RR$  es diferente cuando se analizan sólo segmentos libres de histéresis que cuando no se realiza ningún tipo de selección de latidos. Kligfield et al. [132] estudiaron la relación entre el  $QT$  y el ritmo cardiaco en pruebas de ejercicio físico y, para evitar tener que considerar el fenómeno de histéresis presente en ese tipo de registros, analizaron sólo las medidas obtenidas al final de cada una de las etapas del ejercicio. Finalmente, en varios trabajos propuestos en la literatura, entre los que se incluye el realizado por Karjalainen et al. [34], se investiga la relación intervalo  $QT$ -ritmo cardiaco sobre registros electrocardiográficos de reposo correspondientes a distintos niveles de ritmo.

**Implicaciones para la corrección del intervalo  $QT$**  En este estudio se han confirmado observaciones previas [104] que señalan que la relación  $QT/RR$  es específica de cada individuo. En particular, se consideran en nuestro trabajo diez modelos de regresión para expresar la relación  $QT/RR$  y se comprueba que pacientes distintos tienen formas de dependencia distintas. Además, para cada uno de los modelos de regresión, se observa que los coeficientes del modelo, determinados de manera óptima para cada registro, varían muy sustancialmente de un paciente a otro. Estos resultados deben tenerse en cuenta a la hora de corregir el intervalo  $QT$  por los efectos del ritmo cardiaco.

Además, a menos que la evaluación se realice sólo sobre segmentos seleccionados con ritmo cardiaco estable, es necesario también, al corregir el intervalo  $QT$ , tener presente la dependencia con respecto a intervalos  $RR$  previos, que, a su vez, es específica de cada individuo. En este estudio se propone una fórmula de corrección basada en el patrón  $[QT, \overline{RR}]$  derivado de manera individualizada para cada registro. Cualquier aproximación general que se utilice para corregir el  $QT$  puede sobreestimar o subestimar la verdadera relación individual  $QT/RR$  y llevar a valores imprecisos de  $QT_c$ .

**Efecto de la amiodarona sobre la relación  $QT/RR$  y relación con la muerte arrítmica** En el presente capítulo se han proporcionado también nuevos descriptores de la histéresis en la adaptación del  $QT$  al  $RR$  así como de la función que relaciona cada medida de  $QT$  con la

correspondiente medida de  $RR$  promedio,  $\overline{RR}$ . Los resultados de nuestro estudio sugieren que la amiodarona no sólo prolonga el intervalo  $QT$  sino que modifica completamente la relación  $QT/RR$  en pacientes que previamente superaron un infarto agudo de miocardio. Más aún, se comprueba que el efecto de la amiodarona sobre la repolarización ventricular en pacientes que sufrieron muerte arrítmica durante la terapia es sustancialmente distinto al del resto de pacientes. Estas conclusiones se fundamentan en los resultados que se discuten a continuación.

*Grupo de placebo:* en este grupo se observan intervalos  $QT_c$  significativamente más prolongados entre las víctimas de muerte arrítmica, corroborando los resultados descritos por Schwartz et al. en [56]. Asimismo, también en concordancia con trabajos previos [133], se aprecia que las víctimas presentan pendientes en la relación parabólica  $QT/RR$  considerablemente más acusadas que los demás pacientes. Aparte de la confirmación de tales diferencias, no se encuentran otros resultados de importancia reseñable. Esto contrasta con la serie de hallazgos que se obtienen en el grupo de amiodarona, tal como pasa a describirse.

*Grupo de amiodarona:* la observación de que los pacientes que sobrevivieron a la muerte arrítmica durante el tratamiento con amiodarona presentan intervalos  $QT$  corregidos más largos es consistente con el conocido efecto de la amiodarona de prolongar el  $QT_c$  [134]. Sin embargo, el hecho de que las víctimas de muerte arrítmica tengan intervalos  $QT_c$  más cortos es, en cierto modo, llamativo. La prolongación del intervalo  $QT_c$  por causa de la amiodarona se ha observado repetidamente en situaciones muy diversas, pero su valor como marcador de la eficacia del fármaco es controvertido [135, 136, 137, 138]. Los resultados de nuestro estudio sobre una población homogénea muy numerosa de pacientes post-infarto de miocardio indican que la ausencia de prolongación del  $QT$  corregido durante el tratamiento con amiodarona es una clara manifestación de la ineficacia del fármaco. A este respecto cabe señalar que una corrección imprecisa del intervalo  $QT$  por los efectos del ritmo cardiaco puede llevar a observaciones artificiales de cambios en el  $QT$  inducidos por fármacos antiarrítmicos. Como la amiodarona ralentiza el ritmo cardiaco, algunas fórmulas incorrectas para el cálculo de  $QT_c$  utilizadas en estudios previos puede haber ocasionado resultados erróneos. Este problema queda descartado en nuestro estudio al haber utilizado fórmulas individualizadas para la corrección.

Otro aspecto de la relación  $QT/RR$  cuyo estudio ha generado observaciones interesantes es el de la pendiente  $\varepsilon$  del modelo de regresión parabólico utilizado para relacionar los intervalos  $QT$  y  $\overline{RR}$ , siendo  $\overline{RR}$  un promediado de varios intervalos  $RR$  a través del cual se considera el efecto de histéresis. De acuerdo con los resultados obtenidos, se aprecia que, entre los supervivientes, las pendientes  $\varepsilon$  son más pronunciadas para los pacientes tratados con amiodarona que para los tratados con placebo. Por otra parte, las víctimas de muerte arrítmica en el grupo de amiodarona tienen valores de pendiente  $\varepsilon$  menores que los del resto de pacientes. Aunque tradicionalmente las pendientes acusadas se han asociado a un mayor riesgo arrítmico [133] y a un incremento del tono simpático [139], esta característica es diferente cuando interviene la amiodarona.

Un tercer aspecto que refleja el impacto de la terapia con amiodarona sobre la relación  $QT/RR$  es el que se refiere al residuo de la regresión,  $r_{opt}$ , cuando ésta se calcula de manera óptima tal como se ha propuesto en nuestro estudio. Se comprueba que los pacientes que recibieron amiodarona y sobrevivieron a la muerte arrítmica durante el seguimiento presentan valores de  $r_{opt}$  sustancialmente más altos que todos los pacientes tratados con placebo y las víctimas tratadas con amiodarona. Además, en un análisis multivariado en el que se incluyen tanto variables clínicas como descriptores derivados del análisis de  $QT$  y  $RR$ , este marcador  $r_{opt}$  resulta decisivo a la hora de estratificar pacientes según el riesgo de sufrir muerte arrítmica, siendo los valores elevados de  $r_{opt}$  indicativos de un mejor pronóstico. Nuestros resultados apuntan que, en aquellos individuos en los que la amiodarona es efectiva, este fármaco actúa desenmascarando otras modulaciones sobre el  $QT$  independientes del ritmo cardiaco, lo que provoca relaciones  $QT/RR$  más complejas y, en consecuencia, valores de  $r_{opt}$  mayores.

Finalmente, se ha estudiado también en este capítulo la información que aporta la variabi-

lidad de la frecuencia cardiaca (HRV), cuantificada a través del índice  $s_{RR}$ . La HRV refleja la influencia de las modulaciones simpático-vagales sobre el nodo sinoauricular, pero no proporciona información sobre los efectos autonómicos a nivel de los ventrículos. El marcador  $s_{RR}$  parece, por tanto, menos apropiado para evaluar la eficacia de una sustancia, como la amiodarona, que afecta básicamente a la repolarización del miocardio ventricular. Así, no resulta sorprendente que  $s_{RR}$  medido un mes después del inicio del tratamiento no resulte capaz de predecir la eficacia de la amiodarona, aunque el mismo marcador evaluado sobre la población total de estudio antes de comenzar el tratamiento fuera capaz de identificar pacientes con riesgo arrítmico elevado [140] que, en principio, podrían beneficiarse de la terapia con el fármaco. No obstante, enlazando los resultados de nuestro estudio con los de [140], puede sugerirse el desarrollo de una estrategia en la cual se usaría primero la HRV para identificar pacientes con riesgo arrítmico y posteriormente, después de haberse iniciado ya el tratamiento con amiodarona (u otros antiarrítmicos de clase III), se investigaran los cambios en la relación  $QT/RR$  para seleccionar aquellos pacientes que, aunque con riesgo arrítmico alto, no se estén beneficiando de la terapia.

#### 4.6.2 Limitaciones del estudio y extensiones futuras

La medición del intervalo  $QT$  es problemática y más aún en el caso de registros Holter, como los que hemos analizado en este estudio. No obstante, tales dificultades en la medición son aplicables tanto a los registros de los supervivientes como de las víctimas de muerte arrítmica, por lo que las imprecisiones en la determinación del intervalo  $QT$  no tienen por qué modificar las diferencias observadas entre ambos grupos. Además, en nuestro trabajo no se aceptan directamente las medidas proporcionadas por el electrocardiógrafo, sino que se lleva a cabo un proceso de verificación en el que se detectan errores considerables en la delineación y se corrigen manualmente.

En la aproximación inicial descrita en la Sección 4.3.1, en la que se utilizan promediados del  $RR$  con una forma fija de ventana, se considera un único modelo de regresión, que es el modelo lineal. Esta elección arbitraria podría haber sesgado los restantes pasos de la metodología. Sin embargo, consideramos un subgrupo de 200 pacientes y repetimos la primera parte del análisis (correspondiente a la Sección 4.3.1) utilizando los diez modelos de regresión (3.3) a (3.12). Comprobamos que la elección de  $N = 300$  y la utilización del promediado  $\mathcal{P}_\alpha^E$  frente a  $\mathcal{P}^L$  para el análisis posterior siguen siendo también válidos.

En este capítulo se han empleado diez modelos de regresión biparamétricos distintos para ajustar los pares de datos  $[z_{RR}(n), y_{QT}(n)]$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , donde  $N_T$  representa la longitud del registro analizado. Los diez modelos se eligen para cubrir un espectro de patrones  $QT/RR$  fisiológicamente plausibles. Podrían haberse utilizado, además, otros modelos de regresión dependientes de más parámetros. Sin embargo, en tal caso, sería necesario hacer otras consideraciones, ya que los modelos multiparamétricos pueden verse fácilmente influenciados por medidas espúreas contenidas en los datos que tratan de ajustarse.

El análisis desarrollado en nuestro estudio considera la influencia que sobre el intervalo  $QT$  tiene un conjunto de intervalos  $RR$  previos. Sin embargo, tal como se expuso en la Sección 2.2, existen otros factores además del ritmo cardiaco que también afectan a las variaciones del intervalo  $QT$  [48, 49]. Nuestro estudio podría extenderse, generalizando el modelo propuesto, de modo que cada medida de  $QT$  estuviera relacionada con una historia de intervalos  $RR$  anteriores así como con otras fuentes independientes del ritmo cardiaco.

Idealmente, la evaluación completa de los efectos de la terapia con amiodarona debería basarse en el análisis de dos registros por paciente: un registro grabado antes de empezar el tratamiento y otro, una vez ya iniciada la terapia. Los registros previos al suministro de amiodarona o placebo se recogieron en la base de datos EMIAT, pero no estaban disponibles para nuestro estudio. No obstante, como la asignación de uno u otro tratamiento se realizó de forma aleatorizada, no

cabría esperar diferencias sustanciales en los registros grabados antes del suministro de placebo o amiodarona. Además, las diferencias entre los dos grupos evaluadas a partir de los registros post-tratamiento son estadísticamente muy significativas, por lo que en ningún caso podrían atribuirse a diferencias ya presentes en los registros pre-tratamiento.

En la misma línea de lo que se ha comentado en el párrafo anterior, debe hacerse notar que, al no disponer de los registros pre-tratamiento para cada paciente de la población de estudio, cuando se llevan a cabo el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y el análisis multivariado de Cox, se considera la dicotomización de cada uno de los índices examinados. En nuestro estudio se utiliza para ello el valor de mediana del índice. Ésta no hubiera sido la aproximación utilizada si se hubiera dispuesto de los registros grabados antes de iniciar el tratamiento, ya que, como se ha puesto de manifiesto a lo largo del capítulo, la relación  $QT/RR$  es específica de cada sujeto, por lo que hubiera sido más apropiado considerar un porcentaje del valor basal (esto es, pre-tratamiento) para caracterizar la presencia o ausencia de cambios atribuibles a la terapia. Para nuestro estudio esto no es posible, por lo que hemos tenido que considerar el grupo de placebo como la referencia basal. Interpretando los resultados que se presentan en la tabla 4.5 de acuerdo con estas mismas consideraciones, puede afirmarse que, en pacientes tratados con amiodarona, la ausencia de cambios respecto al nivel basal es un indicador de muerte arrítmica, mientras que un aumento de alrededor del 50 % en el índice  $r_{opt}$  y de un 10 % en el  $QT$  corregido medio,  $\overline{QT_c}$ , son predictivos de la eficacia del tratamiento.

Por último, el estudio se ha llevado a cabo sobre registros de una población muy numerosa. Sin embargo, el número de víctimas de muerte arrítmica, que es el suceso considerado en nuestro trabajo, es relativamente pequeño. Esto supone ciertas limitaciones en las comparaciones estadísticas.

## Capítulo 5

# Análisis tiempo-variante de la relación $QT/RR$

### 5.1 Introducción

En los Capítulos 3 y 4 se ha considerado la estimación de la relación  $QT/RR$  asumiendo que dicha relación es invariante en el tiempo durante el cual se lleva a cabo el registro del electrocardiograma que desea analizarse. Sin embargo, existen muchas situaciones en las que la forma de dependencia del intervalo  $QT$  respecto del intervalo  $RR$  puede variar de un instante a otro dentro de un mismo registro. Esto ocurre, por ejemplo, cuando se analizan ECGs en los que el ritmo cardíaco sufre repentinamente alteraciones fuera de los rangos que pueden considerarse normales, ya sean estas alteraciones provocadas o espontáneas. En tales casos, la asunción de invarianza temporal del sistema que relaciona los intervalos  $QT$  y  $RR$  puede llevar a estimaciones erróneas cuya interpretación resulta altamente cuestionable. En este capítulo desarrollamos una metodología que permite analizar dinámicamente la dependencia del  $QT$  respecto del  $RR$ , siguiendo las variaciones de éstos latido a latido. Con ello es posible detectar heterogeneidades de la repolarización aun si éstas ocurren sólo en momentos puntuales del registro. El sistema considerado para modelar la relación  $QT/RR$  es una generalización del propuesto en el Capítulo 3, con la propiedad de que ahora se considera que cada uno de los subsistemas que componen el sistema total puede ser variante en el tiempo. La identificación de tal sistema a partir de las series de intervalos  $QT$  y  $RR$  se lleva a cabo estimando simultáneamente todos sus parámetros, de modo que las variaciones temporales de cada uno de ellos pueden ser tenidas en cuenta en estimaciones futuras de los restantes parámetros. La metodología propuesta se ha evaluado utilizando datos simulados, a partir de los cuales es posible cuantificar la precisión de las estimaciones derivadas. Los resultados obtenidos se presentan en este capítulo junto con las indicaciones acerca de cómo puede aplicarse esta metodología para el estudio de series de  $QT$  y  $RR$  extraídas de registros reales. En el Capítulo 6 se procede a la aplicación sobre registros ECG que contienen cambios súbitos del ritmo cardíaco. El objetivo es elucidar cómo es la adaptación del intervalo  $QT$  a los cambios en el  $RR$  en cada uno de tales periodos.

### 5.2 Formulación en términos matemáticos

Al igual que ya hicimos en el Capítulo 3 cuando desarrollamos el análisis tiempo-invariante de la relación  $QT/RR$ , también ahora consideramos que cada medida de  $QT$  está afectada por una historia de intervalos  $RR$  y modelamos tal dependencia a través de un promediado ponderado de dichos intervalos, que denotamos por  $\bar{RR}$ . La diferencia estriba en que ahora, en el análisis tiempo-variante de la relación  $QT/RR$ , permitimos que la ponderación pueda ser distinta para

instantes temporales distintos. Además, consideramos que también la función que relaciona cada intervalo  $QT$  con su correspondiente medida de  $RR$  puede variar en el tiempo y aproximamos dicha función, en un entorno de cada punto, por su desarrollo en serie de Taylor de hasta un cierto grado  $P$  finito. De esta forma, el sistema que proponemos es tal como se muestra en la figura (5.1) y nuestro objetivo reside en la identificación de dicho sistema a partir del conocimiento que se tiene sólo de las señales de entrada y salida.

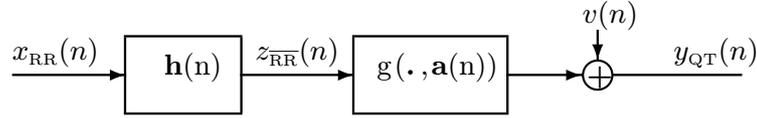


Figura 5.1: Diagrama de bloques del sistema utilizado para modelar la relación  $QT/RR$ , compuesto de un filtro FIR variante en el tiempo, con respuesta impulsional  $\mathbf{h}(n)$ , seguido de una función no lineal tiempo-variante parametrizada a través del vector  $\mathbf{a}(n)$ . La salida del sistema está contaminada con ruido blanco aditivo  $v(n)$ .

Las mismas notaciones  $x_{RR}(n)$  e  $y_{QT}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , utilizadas en el Capítulo 3 sirven ahora para denotar las series de intervalos  $RR$  y  $QT$  interpoladas con frecuencia de muestreo de 1 Hz. El índice  $n$  indica tiempo discreto y  $N_T$  es la duración total del registro expresada en muestras (que, en este caso, coincide con segundos).

El primero de los dos bloques que componen el sistema global es un filtro FIR de orden  $N$  variante en el tiempo cuya respuesta impulsional está dada por

$$\mathbf{h}(n) = [h_0(n) \quad h_1(n) \quad \dots \quad h_{N-1}(n)]^T \in \mathbb{R}^{N \times 1}. \quad (5.1)$$

La salida de este primer subsistema la denotamos por

$$z_{RR}(n) = \mathbf{h}^T(n) \mathbf{x}_{RR}(n), \quad (5.2)$$

donde  $\mathbf{x}_{RR}(n)$  es el vector que contiene los  $N$  intervalos  $RR$  que preceden al intervalo  $QT$  medido en el instante  $n$ :

$$\mathbf{x}_{RR}(n) = [x_{RR}(n) \quad x_{RR}(n-1) \quad \dots \quad x_{RR}(n-N+1)]^T. \quad (5.3)$$

El orden  $N$  del filtro se define a priori considerando las características de las señales de entrada y salida que se analizan. En el caso que nos ocupa, se vio en el Capítulo 4 que, aunque el tiempo de influencia del  $RR$  sobre el  $QT$  puede prolongarse hasta varios minutos, el grado de dependencia decae muy significativamente cuando se consideran intervalos  $RR$  más allá de los 40-50 inmediatamente anteriores. En consecuencia, consideramos que para modelar la relación  $QT/RR$  un orden del subsistema lineal  $N=50$  resulta apropiado.

El segundo de los bloques del sistema global que desea identificarse es una función no lineal sin memoria que puede variar en el tiempo. Consideramos que dicha función está representada a través de su desarrollo en serie de Taylor de orden  $P$ ,  $P > 0$ , parametrizado a través del vector  $\mathbf{a}(n)$ . Denotamos:

$$g(z_{RR}(n), \mathbf{a}(n)) = \sum_{k=0}^P a_k(n) z_{RR}^k(n), \quad (5.4)$$

con

$$\mathbf{a}(n) = [a_0(n) \quad \dots \quad a_P(n)]^T \in \mathbb{R}^{(P+1) \times 1}. \quad (5.5)$$

Debe notarse que la función no lineal  $g(\cdot, \mathbf{a}(n))$  se considera inicialmente definida en un entorno de un cierto punto  $z_0$  en el que puede garantizarse que dicha función es de clase  $\mathcal{C}^{(P)}$ , esto es,

existen todas sus derivadas de orden menor o igual que  $P$  y dichas derivadas son continuas. El desarrollo de Taylor inicial en torno a  $z_0$ , esto es,

$$\sum_{k=0}^P b_k(n) (z_{\overline{RR}}(n) - z_0)^k, \quad |z_{\overline{RR}}(n) - z_0| < \epsilon_0, \quad (5.6)$$

para ciertos coeficientes  $b_k(n)$  y cierto  $\epsilon_0 > 0$ , se reescribe posteriormente como una serie de potencias centradas en 0 tal como se expresa en la ecuación (5.4). El punto central  $z_0$  ha quedado integrado en los coeficientes  $a_k(n)$  de este otro desarrollo. En cuanto al orden  $P$  del subsistema, se consideran en este capítulo valores de  $P$  menores o iguales que 2. La justificación de esta elección se basa en el hecho de que se permite que los coeficientes del polinomio de Taylor varíen con el tiempo  $n$ . En consecuencia, la función no lineal del segundo subsistema toma expresiones distintas en pequeños entornos alrededor de cada  $z_{\overline{RR}}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , por lo que basta con desarrollos cuadráticos para modelar la relación  $QT/\overline{RR}$  en cada uno de tales entornos.

Al igual que se puso de manifiesto en el Capítulo 3 cuando se llevó a cabo el análisis tiempo-invariante de la relación  $QT/RR$ , debe también ahora señalarse que la identificación del sistema propuesto sólo puede realizarse hasta un cierto factor de escala. Para ilustrar esto, consideramos que cada uno de los pesos  $h_i(n)$ ,  $n = 0, \dots, N - 1$ , del filtro lineal se multiplica por un cierto factor  $\eta$  (esto es, los nuevos pesos pasan a ser  $\eta h_i(n)$ ,  $i = 0, \dots, N - 1$ ) y, a la vez, cada uno de los coeficientes  $a_k(n)$ ,  $k = 0, \dots, P$ , del desarrollo polinómico de la función  $g$  se multiplica por  $\eta^{-k}$  (esto es, los nuevos coeficientes pasan a ser  $\eta^{-k} a_k(n)$ ,  $k = 0, \dots, P$ ). Puede comprobarse de manera inmediata que la salida del sistema definido por estos nuevos parámetros es la misma que la que se tenía para el sistema representado por los vectores  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$ . Una forma de garantizar unicidad en la definición de cada uno de los dos subsistemas es imponiendo una restricción sobre la respuesta impulsional  $\mathbf{h}(n)$  del filtro lineal tal como que la suma de todas sus componentes sea 1, es decir,  $\mathbf{h}^T(n) \mathbf{1} = 1$ , para  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , donde  $\mathbf{1}$  denota el vector columna de unos de longitud  $N$ .

Además de la condición anterior, desean imponerse otras restricciones adicionales que permitan llevar a cabo interpretaciones adecuadas, desde el punto de vista fisiológico, de los parámetros del sistema. Así, se considera que todos los pesos del filtro lineal deben ser positivos, de forma que puede proporcionarse una medida de la influencia relativa que sobre el intervalo  $QT$  ejercen cada uno de los intervalos  $RR$  que le preceden.

Teniendo en cuenta todas las condiciones que se han descrito, podemos hacer una caracterización acerca de lo que representan cada uno de los bloques que definen el sistema propuesto en este estudio. El filtro lineal, especificado a través de  $\mathbf{h}(n)$ , define la forma de dependencia de  $y_{QT}(n)$  con respecto a la historia  $\mathbf{x}_{RR}(n)$  de intervalos  $RR$  previos, de modo que la salida  $z_{\overline{RR}}(n)$  puede verse como una medida promedio de  $RR$  con los pesos en la ponderación definidos específicamente en cada instante  $n$ . Por otra parte, la función no lineal  $g$ , parametrizada en cada instante  $n$  a través del vector  $\mathbf{a}(n)$ , representa localmente la correspondencia que existe entre los intervalos  $QT$  y  $\overline{RR}$ .

Por último, se considera que la salida  $y_{QT}(n)$  del sistema global puede estar afectada por ruido blanco aditivo  $v(n)$  incorrelado con la señal de entrada  $x_{RR}(n)$ . El ruido  $v(n)$  puede contener errores generados en la determinación del intervalo  $QT$  así como errores de modelado derivados de la consideración de un sistema como el propuesto en este estudio. Incluyendo este vector de ruido, la salida del sistema completo queda expresada mediante

$$y_{QT}(n) = g(z_{\overline{RR}}(n), \mathbf{a}(n)) + v(n). \quad (5.7)$$

Si recogemos en un único vector  $\boldsymbol{\theta}(n)$  todos los parámetros del sistema que desean identificarse ( $\boldsymbol{\theta}(n)$  expresado en función de  $\mathbf{a}(n)$  y  $\mathbf{h}(n)$ ) y denotamos por  $f$  a la función que calcula la salida a partir de los vectores de entrada  $\mathbf{x}_{RR}(n)$  y de parámetros  $\boldsymbol{\theta}(n)$ , puede escribirse

$$y_{QT}(n) = f(\mathbf{x}_{RR}(n), \boldsymbol{\theta}(n)) + v(n). \quad (5.8)$$

## 5.3 Problema inverso no-estacionario

### 5.3.1 Definición

Tal como ha quedado establecido en la sección anterior, el objetivo último que nos proponemos en este capítulo es deducir los valores que toman los vectores de parámetros  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  en cada instante  $n$  (o, equivalentemente, el vector de parámetros único  $\boldsymbol{\theta}(n)$ ) sólo a partir del conocimiento que se tiene de las señales de entrada,  $x_{RR}(n)$ , y de salida,  $y_{QT}(n)$ , del sistema global. Se trata, pues, de resolver el *problema inverso* planteado en la ecuación (5.8), en el que se dispone de un modelo matemático que relaciona los datos observados (en nuestro caso, las series  $x_{RR}(n)$  e  $y_{QT}(n)$ ) con el vector de parámetros a estimar (en nuestro caso,  $\boldsymbol{\theta}(n)$ ). En los Capítulos 3 y 4 se planteó también la resolución de un problema inverso, pero los casos allí tratados correspondían siempre a entornos estacionarios, ya que se asumía que la cantidad de interés no tenía dependencia temporal sino que el mismo vector  $\boldsymbol{\theta}$  servía para relacionar  $x_{RR}(n)$  e  $y_{QT}(n)$  cualquiera que fuera el instante  $n$ . Por contra, en este capítulo consideramos que el vector de parámetros a estimar puede ser variante en el tiempo, es decir,  $\boldsymbol{\theta}(n)$  puede tomar valores distintos para cada  $n = 0, \dots, N_T - 1$ . En consecuencia, el problema planteado es un problema inverso *no estacionario*.

### 5.3.2 Condición de ‘ill-posed’

Los problemas inversos suelen presentar la propiedad de ser ‘ill-posed’, lo que implica que un cambio muy pequeño en los datos observados puede modificar de manera muy importante la solución del problema. En el caso de problemas inversos no estacionarios esta inestabilidad es todavía más notable que en el caso de los problemas estacionarios, ya que cada vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}(n)$  se estima sólo a partir de una observación  $y_{QT}(n)$  a la salida del sistema (ver ecuación (5.8)). En consecuencia, se hace imprescindible introducir procedimientos adicionales que eviten que las soluciones de cada uno de los problemas planteados (uno para cada instante  $n$ ) fluctúen excesivamente ante la presencia de pequeñas perturbaciones de ruido.

### 5.3.3 Aproximaciones para la resolución del problema inverso no-estacionario

Para superar la limitación asociada a los problemas inversos no estacionarios referida a su condición de ‘ill-posed’, se considera lo que se conoce como *regularización* del problema. Ésta consiste en la sustitución del problema inverso original por otro nuevo problema, que es como el anterior pero al cual se le añaden además un conjunto de relaciones extra entre los parámetros que desean estimarse. El objetivo que se persigue es que, al añadir estas otras relaciones, la solución del problema inverso que pasa a resolverse se muestre mucho menos sensible a perturbaciones de ruido. En el caso de los problemas no estacionarios, a esta forma de regularización la llamamos *regularización espacial*, para distinguirla de la *regularización temporal* que se describirá más adelante.

El procedimiento utilizado para incorporar información a priori de los parámetros que desean calcularse depende esencialmente del método de estimación utilizado para resolver el problema. La forma natural de resolver un problema inverso no estacionario como el planteado en esta tesis es formulando una representación *estado-espacio* del sistema que queremos identificar [141]. Se denomina *estado* del sistema a cualquier conjunto de datos suficiente para describir el comportamiento de éste. En el caso que nos ocupa, el vector de parámetros  $\boldsymbol{\theta}(n)$  puede entenderse como estado del sistema siempre que a partir de él puedan posteriormente deducirse los correspondientes vectores  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$ . La representación estado-espacio queda determinada a través de dos ecuaciones o modelos. Por una parte, la *ecuación de medida*, que describe cómo se relacionan

las observaciones a la salida del sistema con el estado de éste. En nuestro caso, esta ecuación está definida según la expresión (5.8). Por otra parte, la *ecuación de proceso*, que describe la evolución temporal del vector de estado. La forma habitual de definir la ecuación de proceso es utilizando una expresión recursiva determinista a la que se añade un cierto ruido aditivo. Más aún, para simplificar el tratamiento suele asumirse que la ecuación es lineal de la forma siguiente:

$$\boldsymbol{\theta}(n+1) = \mathbf{F}_{\boldsymbol{\theta}}(n) \boldsymbol{\theta}(n) + \mathbf{w}(n), \quad (5.9)$$

donde  $\mathbf{F}_{\boldsymbol{\theta}}(n)$  es una matriz en  $\mathbb{R}^{M \times M}$ , siendo  $M$  la longitud del vector de estado, denominada *matriz de transición* en el instante  $n$ , y  $\mathbf{w}(n)$  es un ruido de media  $\mathbf{0}$  denominado *ruido de proceso*.

La resolución del problema estado-espacio definido por las ecuaciones (5.8) y (5.9) puede llevarse a cabo utilizando métodos deterministas o Bayesianos. No obstante, al igual que ya se expuso en el Capítulo 3 para el entorno estacionario, las estimaciones obtenidas en uno y otro caso coinciden bajo ciertas asunciones sobre el modelo. En cualquier caso, el propósito es siempre estimar, de manera óptima de acuerdo con un criterio preestablecido, el estado del sistema  $\boldsymbol{\theta}(n)$  a partir del conocimiento de la señal de entrada y de un conjunto de observaciones a la salida  $\{y_{QT}(1), \dots, y_{QT}(n')\}$ . El proceso de estimación se denomina *predicción* si  $n' < n$ , *filtrado* si  $n'=n$  y *suavizado* si  $n' > n$ . En el caso que nos ocupa, se trata de un problema de filtrado, ya que el estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$  se estima basándose en las muestras de la serie de intervalos  $QT$  calculadas hasta el instante  $n$  presente (incluido éste), tal como puede deducirse de la ecuación (5.8).

En el caso particular de que las ecuaciones estado-espacio sean lineales y todos los procesos aleatorios que intervienen en ellas sean gaussianos, la solución óptima, en el sentido de menor error cuadrático medio (MMSE), viene dada por el *filtro de Kalman* (KF). Éste proporciona ecuaciones recursivas de la evolución de la media y la covarianza en la estimación del estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$  del sistema. Para distribuciones no gaussianas, lo que puede asegurarse es que el filtro de Kalman es el estimador LMMSE, esto es, óptimo entre los estimadores que son función lineal de las observaciones.

En el caso de que el modelo estado-espacio sea no lineal, no puede darse, en general, la solución óptima en forma recursiva. Existen aproximaciones subóptimas, como el *filtro de Kalman extendido* (EKF) o el *filtro de Kalman 'unscented'* (UKF), que se describirán en las Secciones (5.5.2) y (5.5.3). Mientras que el primero de estos filtros, EKF, se basa en considerar aproximaciones de Taylor de primer orden de las funciones no lineales que intervienen en la formulación estado-espacio, el segundo de los filtros, UKF, aproxima las distribuciones de probabilidad del modelo mediante gaussianas. Recientemente se ha propuesto en la literatura una nueva técnica para la resolución de la estimación de estado. Esta técnica se conoce como *filtros de partículas* (PF) [142] y en ella la estimación se realiza utilizando métodos de Monte Carlo, que abordan el problema en su formulación inicial sin necesidad de realizar asunciones de linealidad o gaussianidad. La única limitación asociada a esta técnica es su elevado coste computacional, por lo que su aplicación queda restringida a problemas en los que la dimensión del vector de estado sea pequeña. En nuestro caso, dado que queremos evaluar la dependencia del intervalo  $QT$  respecto de una cantidad  $N$  de intervalos  $RR$  previos, donde a  $N$  se le da valor 50, el número de variables que deben estimarse resulta excesivamente grande, por lo que los métodos de Monte Carlo no se consideran en esta tesis.

Los filtros de tipo Kalman (KF, EKF, UKF) que consideramos en este capítulo para resolver problemas inversos no estacionarios proporcionan *regularización temporal*, esto es, incorporan en la estimación información acerca de la dependencia temporal del vector de estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$ . Esto se verá con más detalle en la Sección 5.4.2. Además de la regularización temporal, se hace necesario introducir una *regularización espacial* para estabilizar el problema inverso, tal como ha quedado justificado al inicio de esta sección. La forma que hemos adoptado para introducir la regularización es la que se propone en [143], que es la extensión tiempo-variante de la regularización de

Tikhonov descrita en 3.4.7. La definición del funcional de regularización empleado, así como los restantes detalles del procedimiento, se dan en las Secciones 5.6.3 y 5.7.2.

## 5.4 Teoría de la estimación. Métodos estado-espacio lineales

### 5.4.1 Modelo estado-espacio lineal

En esta sección tratamos con sistemas variantes en el tiempo para los cuales el proceso de observación a la salida,  $y_{QT}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , se genera a partir de un *modelo estado-espacio lineal*.

En particular, la *ecuación de proceso*, que describe cómo evoluciona el estado del sistema a lo largo del tiempo, es una ecuación lineal de la forma:

$$\boldsymbol{\theta}(n+1) = \mathbf{F}_{\boldsymbol{\theta}}(n) \boldsymbol{\theta}(n) + \mathbf{w}(n), \quad n = 0, \dots, N_T - 1, \quad (5.10)$$

donde  $\boldsymbol{\theta}(n) \in \mathbb{R}^{M \times 1}$  denota el *estado* del sistema en el instante  $n$ ,  $\mathbf{F}_{\boldsymbol{\theta}}(n) \in \mathbb{R}^{M \times M}$  es la *matriz de transición* y  $\mathbf{w}(n) \in \mathbb{R}^{M \times 1}$  se denomina *ruido de proceso*. Se asume que el proceso aleatorio vectorial  $\mathbf{w}(n)$  es un ruido de media  $\mathbf{0}$  y muestras incorreladas (esto es,  $E\{\mathbf{w}(n)\mathbf{w}^T(n')\} = \mathbf{0}$ , si  $n \neq n'$ ) y su matriz de covarianza en el instante  $n$  se denota por  $\mathbf{Q}(n)$  ( $\mathbf{Q}(n) = E\{\mathbf{w}(n)\mathbf{w}^T(n)\}$ ). Puede observarse a partir de la expresión (5.10) que la evolución del estado del sistema tiene una parte determinista, representada por  $\mathbf{F}_{\boldsymbol{\theta}}(n) \boldsymbol{\theta}(n)$ , y una parte aleatoria, representada por  $\mathbf{w}(n)$ . Así, pues, el ruido  $\mathbf{w}(n)$  indica la desviación en la evolución del estado respecto del término determinista y el grado de esta desviación viene marcado por la matriz de covarianza  $\mathbf{Q}(n) \in \mathbb{R}^{M \times M}$ . El *estado inicial*  $\boldsymbol{\theta}(0)$  es un vector aleatorio de dimensión  $M \times 1$  cuya media y matriz de covarianza se denotan por  $\boldsymbol{\mu}_0$  y  $\boldsymbol{\Pi}_0$ , respectivamente. Se asume que la correlación entre el estado inicial  $\boldsymbol{\theta}(0)$  y el ruido de proceso  $\mathbf{w}(n)$  es nula.

Por otra parte, la *ecuación de medida*, que describe cómo se obtienen las observaciones  $y_{QT}(n)$  a partir del estado del sistema  $\boldsymbol{\theta}(n)$ , es también una ecuación lineal:

$$y_{QT}(n) = \mathbf{F}_{RR}(n) \boldsymbol{\theta}(n) + v(n), \quad n = 0, \dots, N_T - 1, \quad (5.11)$$

donde  $\mathbf{F}_{RR}(n) \in \mathbb{R}^{1 \times M}$  es la *matriz de observación* en el instante  $n$  y  $v(n) \in \mathbb{R}$  se denomina *ruido de medida*. Se asume que el proceso aleatorio escalar  $v(n)$  es un ruido de media 0 y muestras incorreladas ( $E\{v(n)v^T(n')\} = 0$ , si  $n \neq n'$ ) y se denota su varianza en el instante  $n$  por  $\sigma_v^2(n)$ . Además, se asume que los ruidos de proceso  $\mathbf{w}(n)$  y de medida  $v(n)$  son incorrelados ( $E\{\mathbf{w}(n)v(n')\} = \mathbf{0}$ ,  $\forall n, n'$ ), lo cual está justificado siempre que no haya realimentación que haga que la salida obtenida se utilice para volver a estimar el estado del sistema. También se considera que el estado inicial  $\boldsymbol{\theta}(0)$  y el ruido de medida  $v(n)$  tienen entre sí correlación nula.

Las asunciones sobre  $\mathbf{w}(n)$ ,  $v(n)$  y  $\boldsymbol{\theta}(0)$  pueden resumirse como se muestra a continuación:

$$E \left\{ \begin{pmatrix} \mathbf{w}(n) \\ v(n) \\ \boldsymbol{\theta}(0) \end{pmatrix} \right\} = \begin{pmatrix} \mathbf{0} \\ 0 \\ \boldsymbol{\mu}_0 \end{pmatrix}, \quad (5.12)$$

$$E \left\{ \begin{pmatrix} \mathbf{w}(n) \\ v(n) \\ \boldsymbol{\theta}(0) - \boldsymbol{\mu}_0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{w}(n') \\ v(n') \\ \boldsymbol{\theta}(0) - \boldsymbol{\mu}_0 \end{pmatrix}^T \right\} = \begin{pmatrix} \mathbf{Q}(n)\delta_{nn'} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \sigma_v^2(n)\delta_{nn'} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \boldsymbol{\Pi}_0 \end{pmatrix}, \quad (5.13)$$

donde  $\delta_{nn'}$  denota la función delta de Kronecker ( $\delta_{nn'}=1$  si  $n=n'$  y  $\delta_{nn'}=0$  si  $n \neq n'$ ).

Cuando se procede a la estimación del estado del sistema  $\boldsymbol{\theta}(n)$  a partir de la formulación estado-espacio lineal descrita anteriormente, se asume que se conocen las matrices  $\mathbf{F}_{\boldsymbol{\theta}}(n)$ ,  $\mathbf{F}_{RR}(n)$ ,  $\mathbf{Q}(n)$ ,  $\sigma_v^2(n)$ ,  $\boldsymbol{\mu}_0$  y  $\boldsymbol{\Pi}_0$ .

### 5.4.2 Filtro de Kalman

Una vez formulada la representación estado-espacio del sistema que trata de identificarse, se plantea el objetivo de proporcionar una estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  del estado del sistema en cada instante  $n$  a partir de un conjunto de observaciones que, para nuestros propósitos, es  $\{y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n)\}$ . Para resolver el problema planteado, utilizaremos el *filtro de Kalman*, que abreviadamente se denota por KF.

En lo que sigue, nos centraremos en el caso en que las distribuciones de probabilidad del sistema son gaussianas, esto es,  $\mathbf{w}(n) \sim \mathcal{N}(\mathbf{0}, \mathbf{Q}(n))$ ,  $v(n) \sim \mathcal{N}(0, \sigma_v^2(n))$ ,  $\boldsymbol{\theta}(0) \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\Pi}_0)$ . Deduciremos las ecuaciones recursivas del filtro de Kalman, que, para tal caso, proporcionan estimaciones MMSE óptimas del estado del sistema  $\boldsymbol{\theta}(n)$  en cada instante  $n$ . Debe hacerse notar que, en caso de que la asunción de gaussianidad no fuera cierta, entonces las ecuaciones de KF que se presentarán siguen siendo válidas, pero sólo puede decirse que proporcionan estimaciones LMMSE óptimas. En [141, 144] se presentan formas de obtener las ecuaciones de KF basadas en la utilización del proceso de ‘innovaciones’, mientras que el procedimiento que aquí se presenta se basa en encontrar el estimador MAP que, bajo la asunción de gaussianidad, coincide con el estimador MMSE.

Consideramos el modelo estado-espacio definido por las ecuaciones (5.10) y (5.11). Dadas las observaciones  $\{y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n)\}$ , se desea encontrar el estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  del estado del sistema en el instante  $n$ ,  $\boldsymbol{\theta}(n)$ , tal que minimice el error cuadrático medio Bayesiano, esto es,  $E\{\|\boldsymbol{\theta}(n) - \hat{\boldsymbol{\theta}}(n)\|^2\}$ . De acuerdo con la teoría expuesta en la Sección 3.5.2, sabemos que tal estimador coincide con la media condicional de  $\boldsymbol{\theta}(n)$  dadas las observaciones:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}(n) = E\{\boldsymbol{\theta}(n) \mid y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n)\}. \quad (5.14)$$

Denotamos el error cometido en la estimación por

$$\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}(n) = \boldsymbol{\theta}(n) - \hat{\boldsymbol{\theta}}(n) \quad (5.15)$$

y su matriz de correlación por  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}}(n) = E\{\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}(n)\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}^T(n)\}$ . Al vector  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  obtenido en el instante  $n$  se le denomina *estimación de estado a posteriori* y al vector  $\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}(n)$ , *error de estimación a posteriori*. Por otra parte, denotamos por  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$  a la *estimación a priori* de  $\boldsymbol{\theta}(n)$ , esto es, a la predicción que se realiza para  $\boldsymbol{\theta}(n)$  antes de conocer la observación actual  $y_{\text{QT}}(n)$ :

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n) = E\{\boldsymbol{\theta}(n) \mid y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n-1)\}. \quad (5.16)$$

El *error de estimación a priori* se calcula mediante:

$$\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}^-}(n) = \boldsymbol{\theta}(n) - \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n) \quad (5.17)$$

y su matriz de correlación se denota por  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}^-}}(n) = E\{\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}^-}(n)\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}^-}^T(n)\}$ . Al intentar deducir las ecuaciones del filtro de Kalman el propósito es encontrar una expresión recursiva que permita obtener la estimación a posteriori  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  como:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}(n) = \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n) + \boldsymbol{\delta}_{\boldsymbol{\theta}}(n), \quad (5.18)$$

es decir, como la estimación a priori  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$  más un término de corrección  $\boldsymbol{\delta}_{\boldsymbol{\theta}}(n)$  que incorpora la información que proporciona la muestra actual  $y_{\text{QT}}(n)$ .

Dado que  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  se calcula a partir de la fdp a posteriori de  $\boldsymbol{\theta}(n)$ , expresamos dicha fdp de la forma siguiente haciendo uso del Teorema de Bayes:

$$\begin{aligned} p(\boldsymbol{\theta}(n) \mid y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n)) &\propto \\ p(y_{\text{QT}}(n) \mid \boldsymbol{\theta}(n), y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n-1)) p(\boldsymbol{\theta}(n), y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n-1)) &\propto \\ p(y_{\text{QT}}(n) \mid \boldsymbol{\theta}(n)) p(\boldsymbol{\theta}(n) \mid y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n-1)). & \end{aligned} \quad (5.19)$$

Debe notarse que para llegar a la última expresión de la ecuación (5.19) se ha empleado que, como  $y_{\text{QT}}(n) = \mathbf{F}_{\text{RR}}(n) \boldsymbol{\theta}(n) + v(n)$  y el ruido  $v(n)$  no depende de  $\boldsymbol{\theta}(n)$  ni de  $y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n-1)$ , entonces  $p(y_{\text{QT}}(n)|\boldsymbol{\theta}(n), y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n-1)) = p(y_{\text{QT}}(n)|\boldsymbol{\theta}(n))$ . Una vez alcanzada la expresión final de  $p(\boldsymbol{\theta}(n)|y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n))$  dada en (5.19), puede observarse que las dos fdp's que aparecen en dicha expresión son gaussianas, ya que las ecuaciones estado-espacio son lineales y se ha asumido que los procesos  $\mathbf{w}(n)$ ,  $v(n)$  y  $\boldsymbol{\theta}(0)$  tienen distribución gaussiana. Un sencillo cálculo permite comprobar que:

$$p(y_{\text{QT}}(n)|\boldsymbol{\theta}(n)) \sim \mathcal{N}(\mathbf{F}_{\text{RR}}(n)\boldsymbol{\theta}(n), \sigma_v^2(n)), \quad (5.20)$$

$$p(\boldsymbol{\theta}(n)|y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n-1)) \sim \mathcal{N}(\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n), \mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}(n)). \quad (5.21)$$

En consecuencia,

$$p(\boldsymbol{\theta}(n)|y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n)) \propto \exp \left\{ \frac{-1}{2} \sigma_v^{-2}(n) (y_{\text{QT}}(n) - \mathbf{F}_{\text{RR}}(n)\boldsymbol{\theta}(n))^2 - \frac{1}{2} (\boldsymbol{\theta}(n) - \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n))^T \mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}^{-1}(n) (\boldsymbol{\theta}(n) - \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)) \right\}. \quad (5.22)$$

El estimador  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  es el estimador MMSE de  $\boldsymbol{\theta}(n)$ , pero, como la fdp a posteriori  $p(\boldsymbol{\theta}(n)|y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n))$  es gaussiana, es también el estimador MAP de  $\boldsymbol{\theta}(n)$ . Por tanto, puede escribirse:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}(n) = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}(n)} \left\{ \|\sigma_v^{-1}(n) (y_{\text{QT}}(n) - \mathbf{F}_{\text{RR}}(n)\boldsymbol{\theta}(n))\|_2^2 + \|\mathbf{L}_{\epsilon_{\theta^-}}(n) (\boldsymbol{\theta}(n) - \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n))\|_2^2 \right\} \quad (5.23)$$

donde  $\mathbf{L}_{\epsilon_{\theta^-}}$  se define tal que  $\mathbf{L}_{\epsilon_{\theta^-}}^T(n) \mathbf{L}_{\epsilon_{\theta^-}}(n) = \mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}^{-1}(n)$ . La expresión que acaba de obtenerse indica que el filtro de Kalman incorpora *regularización temporal* en el cálculo de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ , pues éste se obtiene minimizando el error en las observaciones (primer término de la expresión (5.23)) y al mismo tiempo minimizando el desajuste según la ecuación de proceso que define la evolución temporal del sistema (segundo término de (5.23)). La expresión explícita de  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  puede calcularse diferenciando el argumento que desea minimizarse (ver (5.23)) con respecto a  $\boldsymbol{\theta}(n)$  e igualando el resultado a 0. Puede comprobarse que resulta

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}(n) = \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n) + \mathbf{K}(n) \gamma^-(n), \quad (5.24)$$

donde  $\gamma^-(n)$  se denomina proceso de *innovaciones* y se define mediante  $\gamma^-(n) = y_{\text{QT}}(n) - \hat{y}_{\text{QT}}^-(n)$ , con  $\hat{y}_{\text{QT}}^-(n) = \mathbf{F}_{\text{RR}}(n) \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$ . La matriz  $\mathbf{K}(n)$  se denomina *ganancia de Kalman* y está definida por

$$\mathbf{K}(n) = \mathbf{C}_{\theta^- y_{\text{QT}}^-}(n) \mathbf{C}_{y_{\text{QT}}^-}^{-1}(n), \quad (5.25)$$

donde

$$\mathbf{C}_{\theta^- y_{\text{QT}}^-}(n) = E \left\{ (\boldsymbol{\theta}(n) - \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)) (y_{\text{QT}}(n) - \hat{y}_{\text{QT}}^-(n)) \right\} \quad (5.26)$$

y

$$\mathbf{C}_{y_{\text{QT}}^-}(n) = E \left\{ (y_{\text{QT}}(n) - \hat{y}_{\text{QT}}^-(n))^2 \right\}. \quad (5.27)$$

Las dos matrices que aparecen en la expresión de  $\mathbf{K}(n)$  (ecuación (5.25)) pueden calcularse mediante

$$\mathbf{C}_{\theta^- y_{\text{QT}}^-}(n) = \mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}(n) \mathbf{F}_{\text{RR}}^T(n) \quad (5.28)$$

$$\mathbf{C}_{y_{\text{QT}}^-}(n) = \mathbf{F}_{\text{RR}}(n) \mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}(n) \mathbf{F}_{\text{RR}}^T(n) + \sigma_v^2(n). \quad (5.29)$$

Para completar las ecuaciones recursivas del filtro de Kalman, se requieren también actualizaciones de  $\mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}(n)$ ,  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$  y  $\mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}(n)$ . Éstas pueden obtenerse sin más que operar a partir de

las ecuaciones de proceso y de medida de la formulación estado-espacio. El resultado final que resume las ecuaciones de KF es el siguiente:

1) Inicializar con

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}(0) = E \{ \boldsymbol{\theta}(0) \} = \boldsymbol{\mu}_0, \quad (5.30)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(0) = E \left\{ (\boldsymbol{\theta}(0) - \hat{\boldsymbol{\theta}}(0)) (\boldsymbol{\theta}(0) - \hat{\boldsymbol{\theta}}(0))^T \right\} = \boldsymbol{\Pi}_0. \quad (5.31)$$

2) Para  $n = 0, 1, \dots$ , calcular:

- Actualización en tiempo:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1) = \mathbf{F}_\theta(n) \hat{\boldsymbol{\theta}}(n), \quad (5.32)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1) = \mathbf{F}_\theta(n) \mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(n) \mathbf{F}_\theta^T(n) + \mathbf{Q}(n), \quad (5.33)$$

$$\hat{y}_{\text{QT}}^-(n+1) = \mathbf{F}_{\text{RR}}(n+1) \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1). \quad (5.34)$$

- Actualización en medida:

$$C_{y_{\text{QT}}^-}(n+1) = \mathbf{F}_{\text{RR}}(n+1) \mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1) \mathbf{F}_{\text{RR}}^T(n+1) + \sigma_v^2(n+1), \quad (5.35)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}^- y_{\text{QT}}^-}(n+1) = \mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1) \mathbf{F}_{\text{RR}}^T(n+1), \quad (5.36)$$

$$\mathbf{K}(n+1) = \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}^- y_{\text{QT}}^-}(n+1) C_{y_{\text{QT}}^-}^{-1}(n+1), \quad (5.37)$$

$$\gamma^-(n+1) = y_{\text{QT}}(n+1) - \hat{y}_{\text{QT}}^-(n+1), \quad (5.38)$$

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}(n+1) = \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1) + \mathbf{K}(n+1) \gamma^-(n+1), \quad (5.39)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(n+1) = \mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1) - \mathbf{K}(n+1) C_{y_{\text{QT}}^-}(n+1) \mathbf{K}^T(n+1). \quad (5.40)$$

La forma que se ha presentado arriba para el filtro de Kalman es la que se conoce como forma de actualización en tiempo y en medida. Aunque existen otras posibles implemetaciones de KF, la que se ha elegido resulta particularmente útil cuando la dimensión del vector de estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$  es mayor que la del proceso de observación  $y_{\text{QT}}(n)$ . En esta forma, el bloque de *actualización en tiempo* contiene las llamadas ‘ecuaciones de proyección’, que permiten proyectar en el tiempo, según la ecuación de proceso, las estimaciones presentes  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(n)$  para obtener estimaciones  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1)$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1)$  para el instante siguiente. El otro bloque de *actualización en medida* contiene las denominadas ‘ecuaciones de corrección’, que proporcionan estimaciones a posteriori  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n+1)$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(n+1)$  mejoradas con respecto a las estimaciones a priori obtenidas en el bloque anterior. La posibilidad de mejorar las estimaciones se debe al hecho de que incorporan la información nueva que proporciona la observación  $y_{\text{QT}}(n+1)$ .

## 5.5 Teoría de la estimación. Métodos estado-espacio no lineales

### 5.5.1 Modelo estado-espacio no lineal

En muchas situaciones ocurre que los modelos estado-espacio utilizados para describir el comportamiento de un sistema tiempo-variante están formulados a través de funciones no lineales. En tales casos, la teoría expuesta en la sección anterior no puede aplicarse para llevar a cabo la estimación de estado. En la presente sección tratamos la resolución de problemas estado-espacio no lineales. En general, puede suceder que sea no lineal la ecuación de proceso, la ecuación de medida o, incluso, ambas. No obstante, todos los casos con los que tendremos que tratar en esta

tesis corresponden a sistemas cuya evolución temporal puede describirse a partir de una ecuación recursiva lineal y es la relación entre las observaciones y el estado del sistema la que resulta ser no lineal.

La *ecuación de proceso* se describe, pues, a través de una ecuación lineal de la forma:

$$\boldsymbol{\theta}(n+1) = \mathbf{F}_{\boldsymbol{\theta}}(n) \boldsymbol{\theta}(n) + \mathbf{w}(n), \quad n = 0, \dots, N_T - 1, \quad (5.41)$$

donde las mismas notaciones y asunciones sobre el modelo que se describieron en la Sección 5.4.1 sirven también ahora. En particular,  $\mathbf{w}(n)$  es ruido de media  $\mathbf{0}$ , con muestras incorreladas y cuya matriz de covarianza en el instante  $n$  se denota por  $\mathbf{Q}(n)$ . El estado inicial  $\boldsymbol{\theta}(0)$  es incorrelado con  $\mathbf{w}(n)$  y su media y matriz de covarianza se denotan por  $\boldsymbol{\mu}_0$  y  $\boldsymbol{\Pi}_0$ , respectivamente.

La *ecuación de medida* responde a una expresión de la forma:

$$y_{\text{QT}}(n) = f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n)) + v(n), \quad n = 0, \dots, N_T - 1, \quad (5.42)$$

donde  $f$  es una función determinista escalar no lineal y  $v(n)$  es el *ruido de medida*. Para  $v(n)$  se hacen las mismas asunciones que en 5.4.1, esto es,  $v(n)$  es de media 0, sus muestras son incorreladas y su varianza en el instante  $n$  se denota por  $\sigma_v^2(n)$ . Además,  $v(n)$  se asume incorrelado con  $\mathbf{w}(n)$  y con el estado inicial  $\boldsymbol{\theta}(0)$ . Debe hacerse notar que la formulación que acaba de darse arriba para la ecuación de medida no es la más general posible. Por una parte, la *función de observación*  $f$  podría tener, a su vez, dependencia temporal con  $n$ , esto es, podríamos tener definidas funciones de observación distintas para cada instante temporal. Sin embargo, tal como se describió en la Sección 5.4.1, los casos que vamos a tratar en esta tesis corresponden siempre a modelos en los que la función  $f$  no cambia con  $n$ , sino que la dependencia con respecto a  $n$  de  $f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n))$  se genera sólo a través de  $\mathbf{x}_{\text{RR}}(n)$  y  $\boldsymbol{\theta}(n)$ . Por otra parte, el ruido  $v(n)$  podría ser no aditivo, esto es, podría ocurrir que el ruido entrase dentro de la función  $f$  de forma no lineal:  $f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n), v(n))$ . No obstante, ocurre también que todos los casos con los que debemos tratar en esta tesis responden a modelos con ruido aditivo.

Las asunciones sobre los procesos  $\mathbf{w}(n)$ ,  $v(n)$  y  $\boldsymbol{\theta}(0)$  del modelo estado-espacio no lineal descrito por (5.41) y (5.42) se resumen a través de las mismas ecuaciones (5.12) y (5.13) dadas en la sección previa. Las matrices  $\mathbf{F}_{\boldsymbol{\theta}}(n)$ ,  $\mathbf{Q}(n)$ ,  $\sigma_v^2(n)$ ,  $\boldsymbol{\mu}_0$  y  $\boldsymbol{\Pi}_0$  y la función  $f$  se consideran conocidas.

### 5.5.2 Filtro de Kalman extendido

Dada la representación estado-espacio no lineal del sistema que desea identificarse, se procede a realizar la búsqueda de una estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  del estado del sistema en cada instante temporal  $n$ , partiendo del conocimiento que se tiene de las observaciones  $\{y_{\text{QT}}(1), \dots, y_{\text{QT}}(n)\}$ . Considerando como criterio de optimalidad la minimización del error cuadrático medio, se estudia un procedimiento recursivo para obtener  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  denominado *filtro de Kalman extendido* o, abreviadamente, EKF. Para una función no lineal  $f$  cualquiera en la ecuación de medida, sólo puede afirmarse que las estimaciones proporcionadas por EKF son subóptimas. Esto es debido a que el procedimiento utilizado por EKF se basa en hacer un truncamiento hasta orden 1 del desarrollo de Taylor de  $f$ , lo cual implica, en general, una pérdida de precisión en las estimaciones (sólo no sería así en el caso particular de que  $f$  fuera lineal, donde EKF coincide con KF).

Focalizaremos nuestra atención en el caso en que las distribuciones de probabilidad de  $\mathbf{w}(n)$ ,  $v(n)$  y  $\boldsymbol{\theta}(0)$  son gaussianas y deduciremos las ecuaciones del filtro recursivo EKF. Para obtener tales ecuaciones, se realiza, en cada instante  $n$ , la linealización de los modelos de proceso y de medida de la formulación estado-espacio. En el caso que nos ocupa, como la ecuación de proceso es ya una ecuación lineal, basta proceder con la ecuación de medida. Se considera, pues, una aproximación de la forma:

$$y_{\text{QT}}(n) \approx f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}^*(n)) + \mathbf{J}_f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}^*(n)) (\boldsymbol{\theta}(n) - \boldsymbol{\theta}^*(n)) + v(n), \quad (5.43)$$

donde  $\boldsymbol{\theta}^*(n)$  es el punto en torno al cual se lleva a cabo la linealización y  $\mathbf{J}_f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}^*(n)) = \frac{\partial f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n))}{\partial \boldsymbol{\theta}(n)} \Big|_{\boldsymbol{\theta}(n)=\boldsymbol{\theta}^*(n)}$  es la matriz jacobiana de  $f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \cdot)$  evaluada en  $\boldsymbol{\theta}^*(n)$ . La ecuación (5.43) anterior puede reescribirse del siguiente modo:

$$y_{\text{QT}}(n) - f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}^*(n)) + \mathbf{J}_f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}^*(n))\boldsymbol{\theta}^*(n) \approx \mathbf{J}_f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}^*(n))\boldsymbol{\theta}(n) + v(n), \quad (5.44)$$

de donde, si se considera  $y_{\text{QT}}(n) - f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}^*(n)) + \mathbf{J}_f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}^*(n))\boldsymbol{\theta}^*(n)$  como la observación en el instante  $n$ , entonces se dispone de una ecuación de medida (aproximada) que es lineal. Para la elección del punto  $\boldsymbol{\theta}^*(n)$ , se considera la mejor predicción de  $\boldsymbol{\theta}(n)$  de la que se dispone cuando se realiza la aproximación. Dado que, tal como se desarrolló en la Sección 5.4.2, en el bloque de actualización en tiempo se obtiene una estimación a priori  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$  del estado del sistema y esta estimación está disponible para el bloque posterior de actualización en medida, es esta predicción la que se toma como punto de linealización:  $\boldsymbol{\theta}^*(n) = \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$ . Cabe asimismo observar que el comportamiento del filtro EKF que se presenta en esta sección será tanto más preciso cuanto mejor sea la aproximación que se hace en (5.43), esto es, más despreciables sean los términos de orden superior ( $\geq 2$ ) del desarrollo en serie de Taylor de  $f$ .

Una vez que se tiene la formulación estado-espacio descrita por las ecuaciones (5.41) y (5.44), puede aplicarse el filtro de Kalman y con ello obtener la solución (aproximada) al problema de estimación de estado que se había planteado inicialmente. La ecuaciones recursivas resultantes para el filtro EKF se resumen tal como sigue:

1) Inicializar con

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}(0) = E\{\boldsymbol{\theta}(0)\} = \boldsymbol{\mu}_0, \quad (5.45)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(0) = E\{(\boldsymbol{\theta}(0) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}(0))(\boldsymbol{\theta}(0) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}(0))^T\} = \boldsymbol{\Pi}_0. \quad (5.46)$$

2) Para  $n = 0, 1, \dots$ , calcular:

- Actualización en tiempo:

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1) = \mathbf{F}_\theta(n)\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n), \quad (5.47)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1) = \mathbf{F}_\theta(n)\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(n)\mathbf{F}_\theta^T(n) + \mathbf{Q}(n). \quad (5.48)$$

- Actualización en medida:

$$\begin{aligned} \mathbf{K}(n+1) &= \mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1)\mathbf{J}_f^T(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n+1), \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1)) \\ &(\mathbf{J}_f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n+1), \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1))\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1)\mathbf{J}_f^T(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n+1), \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1)) + \sigma_v^2(n+1))^{-1}, \end{aligned} \quad (5.49)$$

$$\gamma^-(n+1) = y_{\text{QT}}(n+1) - f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n+1), \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1)), \quad (5.50)$$

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n+1) = \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1) + \mathbf{K}(n+1)\gamma^-(n+1), \quad (5.51)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(n+1) = \mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\theta^-}}(n+1)(\mathbf{I} - \mathbf{J}_f^T(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n+1), \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1))\mathbf{K}^T(n+1)). \quad (5.52)$$

La implementación que acaba de presentarse para el filtro EKF se conoce también como forma de actualización en tiempo y en medida. Al igual que para el filtro de Kalman, en el primer bloque se proyectan las estimaciones del instante  $n$  para obtener predicciones en el paso  $n+1$ ; en el segundo bloque, tales predicciones se corrigen de acuerdo con la nueva información  $y_{\text{QT}}(n+1)$  llegada al sistema y se logran así estimaciones mejoradas del estado del sistema en el tiempo  $n+1$ .

Puede observarse que, puesto que el filtro EKF se basa en la linealización de la representación estado-espacio, entonces todas las densidades de probabilidad con las que se trata en el proceso de estimación son gaussianas. Esto es así debido a que se ha asumido que  $\mathbf{w}(n)$ ,  $v(n)$  y  $\boldsymbol{\theta}(0)$  están normalmente distribuidas, por lo que, tras realizar la aproximación lineal, cualquier otra fdp resulta ser una combinación lineal de variables con distribución normal. Sin embargo, esta forma de aproximar las distribuciones por gaussianas no es la más apropiada. Se verá en la sección siguiente que existe otra manera de aproximar cualquier distribución por una gaussiana que no requiere hacer un truncamiento de  $f$  de primer orden, proporcionando así resultados más precisos que los obtenidos con EKF.

### 5.5.3 Filtro de Kalman ‘unscented’

A diferencia del filtro EKF desarrollado en el apartado anterior, el *filtro de Kalman ‘unscented’*, que abreviadamente denotamos por UKF, no realiza una aproximación polinómica de grado 1 de los modelos de proceso y de medida, sino que mantiene las funciones no lineales de la formulación estado-espacio original y lo que hace es aproximar por gaussianas las distribuciones de probabilidad de los vectores aleatorios implicados.

Para llevar a cabo la aproximación gaussiana, en UKF se considera la definición de un conjunto de puntos elegidos de forma determinista. Estos puntos, denominados ‘*puntos sigma*’, capturan la media y la covarianza del vector aleatorio que se tiene antes de aplicar la transformación no lineal. Cuando estos ‘puntos sigma’ se propagan a través de la transformación no lineal, se obtiene un nuevo conjunto de puntos que se utilizan para estimar la media y la covarianza del vector aleatorio transformado. Puede garantizarse que, procediendo de este modo, la precisión que se alcanza es al menos hasta el segundo orden del desarrollo polinómico de la función no lineal, cualquiera que sea ésta [121, 141, 145]. En el caso de que los errores de proceso y de medida sean gaussianos y también la fdp previa del vector de estado lo sea, puede asegurarse la precisión incluso hasta tercer orden. En consecuencia, los resultados proporcionados por el filtro UKF pueden ser mejores que los conseguidos con EKF. Estas mejores prestaciones de UKF no son a expensas de un mayor coste computacional, que sigue siendo del mismo orden que el de EKF. Además, el filtro UKF puede aplicarse en un mayor número de situaciones que EKF, ya que, como se verá a continuación, no requiere del cálculo de las derivadas de la función no lineal con respecto al vector de estado y, por lo tanto, puede aplicarse también para funciones que no sean diferenciables.

La base en la que se apoya el filtro UKF es la denominada *transformación ‘unscented’*, o, más exactamente, una versión escalada de ésta, que denotamos por UT. Para explicar en qué consiste UT, consideremos el siguiente problema, que se formula utilizando notaciones genéricas:

$$\boldsymbol{\theta}_B = \mathbf{t}(\boldsymbol{\theta}_A) \quad (5.53)$$

donde  $\mathbf{t}$  es una función vectorial arbitraria y  $\boldsymbol{\theta}_A$  y  $\boldsymbol{\theta}_B$  son vectores aleatorios cualesquiera. Dada la media,  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_A}$ , y la matriz de covarianza,  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_A}$ , del vector  $\boldsymbol{\theta}_A$ , se desea determinar la media y la matriz de covarianza del vector transformado  $\boldsymbol{\theta}_B$ . Es claro que si  $\mathbf{t}$  es una transformación lineal con matriz asociada  $\mathcal{T}$ , entonces resulta  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_B} = \mathcal{T} \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_A}$  y  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_B} = \mathcal{T} \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_A} \mathcal{T}^T$ . Sin embargo, para una transformación no lineal  $\mathbf{t}$  arbitraria, la media y la covarianza no se mantienen por dicha transformación, por lo que se hace necesario utilizar otros procedimientos para el cálculo. UT es uno de tales procedimientos. Debe notarse que para problemas estado-espacio no lineales, que son los que tratamos de resolver en esta sección, UT podría aplicarse, en principio, tanto a la ecuación de proceso como a la ecuación de medida. Sin embargo, para una formulación estado-espacio como la que consideramos en esta tesis, descrita por las ecuaciones (5.41) y (5.42), la aplicación se realiza únicamente sobre la ecuación de medida, pues es la que contiene una función no lineal.

Para lograr el objetivo planteado, en el procedimiento UT se comienza por definir un conjunto de  $2M + 1$  ‘puntos sigma’, donde  $M$  es la dimensión del vector aleatorio  $\boldsymbol{\theta}_A$ . Las definiciones de cada uno de los ‘puntos sigma’ se justificaron en detalle en la Sección 3.7.4 y se recogen ahora aquí para facilitar la lectura:

$$(\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_A})_0 = \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_A}, \quad (5.54)$$

$$(\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_A})_j = \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_A} + \left( \sqrt{(M + \varsigma) \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_A}} \right)_j, \quad j = 1, \dots, M, \quad (5.55)$$

$$(\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_A})_{j+M} = \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_A} - \left( \sqrt{(M + \varsigma) \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_A}} \right)_j, \quad j = 1, \dots, M, \quad (5.56)$$

donde  $\left( \sqrt{(M + \varsigma) \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_A}} \right)_j$  denota la columna  $j$ -ésima de la raíz cuadrada de la matriz  $(M + \varsigma) \mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_A}$  y  $\varsigma$  es el mismo parámetro definido en la Sección 3.7.4. Estos ‘puntos sigma’ definidos arriba se propagan a través de la función  $t$ , dando lugar a un nuevo conjunto de puntos de la forma:

$$(\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_B})_j = t \left( (\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_A})_j \right), \quad j = 0, \dots, 2M. \quad (5.57)$$

Para determinar la media,  $\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_B}$ , y la covarianza,  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_B}$ , del vector aleatorio  $\boldsymbol{\theta}_B$ , se considera una ponderación del nuevo conjunto de puntos:

$$\boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_B} = \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(m)} (\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_A})_j, \quad (5.58)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_B} = \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(c)} \left( (\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_B})_j - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_B} \right) \left( (\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_B})_j - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_B} \right)^T, \quad (5.59)$$

donde los pesos  $w_j^{(m)}$  y  $w_j^{(c)}$ ,  $j = 0, \dots, 2M$ , son los definidos en las ecuaciones (3.178) - (3.180) de la Sección 3.7.4. Por último, cabe observar que también es posible con el procedimiento anterior calcular la covarianza cruzada entre  $\boldsymbol{\theta}_A$  y  $\boldsymbol{\theta}_B$ :

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\theta}_A \boldsymbol{\theta}_B} = \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(c)} \left( (\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_A})_j - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_A} \right) \left( (\boldsymbol{\chi}_{\boldsymbol{\theta}_B})_j - \boldsymbol{\mu}_{\boldsymbol{\theta}_B} \right)^T. \quad (5.60)$$

Basándose en la transformación ‘unscented’, es fácil obtener las ecuaciones recursivas del filtro UKF. Para deducir tales ecuaciones, puede procederse análogamente a como se implementó la forma de actualización en tiempo y en medida del filtro de Kalman, con la diferencia de que ahora, al propagar la media y la covarianza a través de una función no lineal, debe utilizarse la transformación ‘unscented’ en lugar de la propagación directa. El resultado para el problema estado-espacio definido por (5.41) y (5.42) es tal como se presenta a continuación.

1) Inicializar con

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}(0) = E \{ \boldsymbol{\theta}(0) \} = \boldsymbol{\mu}_0, \quad (5.61)$$

$$\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\theta}}}(0) = E \left\{ (\boldsymbol{\theta}(0) - \hat{\boldsymbol{\theta}}(0)) (\boldsymbol{\theta}(0) - \hat{\boldsymbol{\theta}}(0))^T \right\} = \boldsymbol{\Pi}_0. \quad (5.62)$$

2) Para  $n = 0, 1, \dots$ , calcular:

- ‘Puntos sigma’:

$$(\boldsymbol{\chi}_{\theta^-})_0(n+1) = \mathbf{F}_{\theta}(n)\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n), \quad (5.63)$$

$$\begin{aligned} (\boldsymbol{\chi}_{\theta^-})_j(n+1) &= \mathbf{F}_{\theta}(n)\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n) + \\ &+ \left( \sqrt{(M+\varsigma)\mathbf{F}_{\theta}(n)\mathbf{C}_{\epsilon_{\theta}}(n)\mathbf{F}_{\theta}^T(n)} \right)_j, \quad j = 1, \dots, M, \end{aligned} \quad (5.64)$$

$$\begin{aligned} (\boldsymbol{\chi}_{\theta^-})_{j+M}(n+1) &= \mathbf{F}_{\theta}(n)\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n) - \\ &- \left( \sqrt{(M+\varsigma)\mathbf{F}_{\theta}(n)\mathbf{C}_{\epsilon_{\theta}}(n)\mathbf{F}_{\theta}^T(n)} \right)_{j+M}, \quad j = 1, \dots, M. \end{aligned} \quad (5.65)$$

- Actualización en tiempo:

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1) = \mathbf{F}_{\theta}(n)\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n), \quad (5.66)$$

$$\mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}(n+1) = \mathbf{F}_{\theta}(n)\mathbf{C}_{\epsilon_{\theta}}(n)\mathbf{F}_{\theta}^T(n) + \mathbf{Q}(n), \quad (5.67)$$

$$\left( \chi_{y_{QT}^-} \right)_j(n+1) = f\left( \mathbf{x}_{RR}(n), (\boldsymbol{\chi}_{\theta^-})_j(n+1) \right), \quad j = 0, \dots, 2M, \quad (5.68)$$

$$\widehat{y}_{QT}^-(n+1) = \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(m)} (\chi_{y_{QT}^-})_j(n+1). \quad (5.69)$$

- Actualización en medida:

$$\begin{aligned} C_{y_{QT}^-}(n+1) &= \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(c)} \left( \left( \chi_{y_{QT}^-} \right)_j(n+1) - \widehat{y}_{QT}^-(n+1) \right) \\ &\left( \left( \chi_{y_{QT}^-} \right)_j(n+1) - \widehat{y}_{QT}^-(n+1) \right)^T + \sigma_v^2(n+1), \end{aligned} \quad (5.70)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_{\theta^-y_{QT}^-}(n+1) &= \sum_{j=0}^{2M} w_j^{(c)} \left( (\boldsymbol{\chi}_{\theta^-})_j(n+1) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1) \right) \\ &\left( \left( \chi_{y_{QT}^-} \right)_j(n+1) - \widehat{y}_{QT}^-(n+1) \right)^T, \end{aligned} \quad (5.71)$$

$$\mathbf{K}(n+1) = \mathbf{C}_{\theta^-y_{QT}^-}(n+1)C_{y_{QT}^-}^{-1}(n+1), \quad (5.72)$$

$$\gamma^-(n+1) = y_{QT}(n+1) - \widehat{y}_{QT}^-(n+1), \quad (5.73)$$

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n+1) = \widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n+1) + \mathbf{K}(n+1)\gamma^-(n+1), \quad (5.74)$$

$$\mathbf{C}_{\epsilon_{\theta}}(n+1) = \mathbf{C}_{\epsilon_{\theta^-}}(n+1) - \mathbf{K}(n+1)C_{y_{QT}^-}(n+1)\mathbf{K}^T(n+1). \quad (5.75)$$

## 5.6 Método VL-KF (Linealización por Volterra - Filtro de Kalman)

En esta sección y en la siguiente presentamos dos metodologías que proponemos para resolver el problema planteado en este capítulo acerca de la estimación dinámica de la relación entre los intervalos  $QT$  y  $RR$ . Estas metodologías se apoyan en la teoría desarrollada en las Secciones 5.4 y 5.5.

Tal como se formuló al inicio de este capítulo, el objetivo de nuestro estudio puede resumirse en la estimación simultánea de los vectores de parámetros  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  del sistema tiempo-variante de la figura 5.1. Puesto que el segundo de los subsistemas que componen el sistema

global es una función representada a través de un desarrollo en serie de Taylor de grado  $P$  y  $P$  puede tomar valor mayor que 1, el sistema completo resulta, en general, no lineal. En consecuencia, para estimar sus parámetros simultáneamente, una posibilidad es formular una representación estado-espacio no lineal y aplicar un filtro recursivo, como EKF ó UKF, para resolverla. Esta posibilidad se desarrolla en la Sección 5.7. Otra posible forma de abordar el problema en cuestión es considerar un desarrollo en *serie de Volterra* del sistema global que permita expresar la salida,  $y_{QT}(n)$ , como una combinación lineal de funciones conocidas de la señal de entrada,  $x_{RR}(n)$ . De esta forma, el problema se reduce a estimar los coeficientes de la serie de Volterra, para lo cual puede hacerse uso de un filtro lineal recursivo, como KF. Esta metodología se detalla a continuación.

### 5.6.1 Desarrollo en serie de Volterra

La salida  $y_{QT}(n)$  del sistema global de la figura (5.1) puede escribirse, siguiendo las expresiones presentadas en la Sección 5.2, de la forma siguiente:

$$y_{QT}(n) = g(z_{RR}(n), \mathbf{a}(n)) + v(n) = \sum_{k=0}^P a_k(n) \left( \sum_{i=0}^{N-1} h_i(n) x_{RR}(n-i) \right)^k + v(n), \quad (5.76)$$

donde  $h_i(n)$ ,  $i = 0, \dots, N-1$ , son los coeficientes del filtro lineal y  $a_k(n)$ ,  $k = 0, \dots, P$ , representan los coeficientes de la función no lineal.

Denotemos

$$m_0(n) = a_0(n) \quad (5.77)$$

$$m_k(i_1, i_2, \dots, i_k; n) = \frac{k!}{\prod_{q=0}^{N-1} l_q(i_1, i_2, \dots, i_k)!} a_k(n) \prod_{j=1}^k h_{i_j}(n), \quad k = 1, \dots, P, \quad (5.78)$$

donde  $l_q(i_1, i_2, \dots, i_k)$  cuenta el número de índices en  $\{i_1, i_2, \dots, i_k\}$  que son iguales a  $q$ ,  $q \in \{0, \dots, N-1\}$ . Utilizando estas notaciones, la expresión  $g(z_{RR}(n), \mathbf{a}(n))$  puede reescribirse como

$$g(z_{RR}(n), \mathbf{a}(n)) = m_0(n) + \sum_{k=1}^P \sum_{i_1=0}^{N-1} \sum_{i_2=i_1}^{N-1} \dots \sum_{i_k=i_{k-1}}^{N-1} m_k(i_1, i_2, \dots, i_k; n) \prod_{j=1}^k x_{RR}(n-i_j), \quad (5.79)$$

de donde resulta claro que la salida del sistema global (salvo por el ruido aditivo  $v(n)$ ) es una combinación lineal de funciones conocidas de la entrada. Para dar una expresión en forma vectorial de la ecuación anterior, se introduce la notación siguiente:

$$\boldsymbol{\theta}(n) = [\mathbf{m}_0^T(n) \quad \mathbf{m}_1^T(n) \quad \dots \quad \mathbf{m}_P^T(n)]^T, \quad (5.80)$$

donde

$$\mathbf{m}_0(n) = m_0(n) \quad (5.81)$$

$$\mathbf{m}_k(n) = [m_k(0, \dots, 0, 0; n) \dots m_k(i_1, \dots, i_j, \dots, i_k; n) \dots m_k(N-1, \dots, N-1, N-1; n)]^T, \quad (5.82)$$

con  $i_j \geq i_{j-1}$ ,  $1 \leq j \leq k$ ,  $1 \leq k \leq P$ . También se considera la notación siguiente referida a la señal de entrada  $x_{RR}(n)$ :

$$\mathbf{s}(n) = [\mathbf{s}_0^T(n) \quad \mathbf{s}_1^T(n) \quad \dots \quad \mathbf{s}_P^T(n)]^T, \quad (5.83)$$

donde

$$\mathbf{s}_0(n) = 1 \quad (5.84)$$

$$\mathbf{s}_k(n) = \left[ x_{\text{RR}}^k(n) \quad \dots \quad \prod_{j=1}^k x_{\text{RR}}(n - i_j) \quad \dots \quad x_{\text{RR}}^k(n - N + 1) \right]^T, \quad (5.85)$$

con  $i_j \geq i_{j-1}$ ,  $1 \leq j \leq k$ ,  $1 \leq k \leq P$ . Con estas notaciones, la salida del sistema queda expresada en forma vectorial mediante

$$y_{\text{QT}}(n) = \mathbf{s}^T(n) \boldsymbol{\theta}(n) + v(n), \quad (5.86)$$

donde  $\mathbf{s}(n)$  es el vector de observación conocido y  $\boldsymbol{\theta}(n)$  es el vector de parámetros que desea estimarse. Tanto  $\mathbf{s}(n)$  como  $\boldsymbol{\theta}(n)$  son vectores de tamaño  $M \times 1$ , con

$$M = \sum_{j=0}^P f_{\text{CR}}(N, j) = \binom{N+P}{N}, \quad (5.87)$$

donde  $f_{\text{CR}}(N, j)$  denota el número de combinaciones con repetición de  $N$  elementos tomados de  $j$  en  $j$  y  $\binom{N+P}{N}$  es el combinatorio  $N+P$  sobre  $N$ .

A modo de ejemplo, se presenta desarrollada la expresión de  $y_{\text{QT}}(n)$  para el caso particular  $N=3$ ,  $P=2$  (esto es, filtro lineal de orden 3 y función  $g$  cuadrática):

$$y_{\text{QT}}(n) = \mathbf{s}_0^T(n) \mathbf{m}_0(n) + \mathbf{s}_1^T(n) \mathbf{m}_1(n) + \mathbf{s}_2^T(n) \mathbf{m}_2(n) + v(n) \quad (5.88)$$

con

$$\mathbf{m}_0(n) = a_0(n), \quad (5.89)$$

$$\mathbf{m}_1(n) = a_1(n) [h_0(n) \quad h_1(n) \quad h_2(n)], \quad (5.90)$$

$$\mathbf{m}_2(n) = a_2(n) [h_0^2(n) \quad 2h_0(n)h_1(n) \quad 2h_0(n)h_2(n) \quad h_1^2(n) \quad 2h_1(n)h_2(n) \quad h_2^2(n)], \quad (5.91)$$

$$\mathbf{s}_0(n) = 1, \quad (5.92)$$

$$\mathbf{s}_1(n) = [x_{\text{RR}}(n) \quad x_{\text{RR}}(n-1) \quad x_{\text{RR}}(n-2)], \quad (5.93)$$

$$\mathbf{s}_2(n) = [x_{\text{RR}}^2(n) \quad x_{\text{RR}}(n)x_{\text{RR}}(n-1) \quad x_{\text{RR}}(n)x_{\text{RR}}(n-2) \quad x_{\text{RR}}^2(n-1) \quad x_{\text{RR}}(n-1)x_{\text{RR}}(n-2) \quad x_{\text{RR}}^2(n-2)]. \quad (5.94)$$

## 5.6.2 Formulación estado-espacio lineal

El modelo propuesto para relacionar dinámicamente los intervalos QT y RR, en la forma expresada después de aplicar el desarrollo en serie de Volterra, se formula a través de una representación estado-espacio. Esta formulación incluye, además de la ecuación de observación, dada en nuestro caso a través de la ecuación (5.86), también una ecuación de proceso, que describe la naturaleza tiempo-variante de las cantidades que desean estimarse. Para la ecuación de proceso, hemos elegido un modelo de la forma

$$\boldsymbol{\theta}(n+1) = \boldsymbol{\theta}(n) + \mathbf{w}(n), \quad n = 0, \dots, N_T - 1, \quad (5.95)$$

donde  $\mathbf{w}(n)$  se toma como ruido gaussiano de media  $\mathbf{0}$ , con muestras incorreladas y matriz de covarianza  $\mathbf{Q}(n)$ , que, para nuestros propósitos, es desconocida y debe estimarse antes de ser utilizada en las ecuaciones del filtro de Kalman. Asimismo, puede apreciarse a partir de la expresión (5.95) que el modelo propuesto para seguir la evolución del estado del sistema corresponde a la elección particular  $\mathbf{F}_\theta = \mathbf{I}$ , donde  $\mathbf{I}$  denota la matriz identidad de dimensión  $M$ . Un modelo de proceso de esta forma (esto es, cuya matriz de transición entre estados es la

identidad) se denomina ‘random-walk’ y suele utilizarse cuando no se dispone de información adicional acerca de la evolución temporal del sistema. Al considerar un modelo de esta forma se asume que el estado del sistema en un cierto instante sólo se diferencia del estado en el instante previo por un factor  $\mathbf{w}(n)$  de media  $\mathbf{0}$  y covarianza  $\mathbf{Q}(n)$ . El valor tomado por  $\mathbf{Q}(n)$  determina el grado de desviación que existe entre estados consecutivos.

El estado inicial  $\boldsymbol{\theta}(0)$  se considera que proviene de una distribución de probabilidad gaussiana de media  $\boldsymbol{\mu}_0$  y matriz de covarianza  $\boldsymbol{\Pi}_0$ :  $\boldsymbol{\theta}(0) \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\Pi}_0)$ . El valor de  $\boldsymbol{\mu}_0$  se define utilizando las expresiones (5.77), (5.78), (5.80), (5.81) y (5.82), donde se considera que los pesos del filtro están definidos según  $\boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{h}}$  y los coeficientes de la no linealidad según  $\boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{a}}$ , que se describen a continuación. El vector  $\boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{h}}$  se toma como una curva de pesos exponencial decreciente de factor  $\alpha(0)$ , normalizada de modo que la suma de todos sus elementos sea 1. El factor  $\alpha(0)$  se determina de entre un conjunto de posibles valores en el intervalo  $[0, 1]$  como aquél que lleva a un menor residuo del ajuste polinómico (por mínimos cuadrados) entre  $y_{QT}(n)$  y el correspondiente  $z_{RR}(n)$  construido para cada posible valor del factor y considerando las 100 muestras iniciales, esto es,  $n = 0, \dots, 99$ . El vector  $\boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{a}}$  se calcula ajustando (también según criterio de Mínimos Cuadrados) un polinomio de grado  $P$  a los datos  $[y_{QT}(n), z_{RR}(n)]$  correspondientes a las 100 muestras iniciales, donde  $z_{RR}(n)$  se ha definido a partir del  $\boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{h}}$  que acaba de determinarse. Por otra parte, la matriz de covarianza  $\boldsymbol{\Pi}_0$  se define como  $10^{-4}\mathbf{I}$ . Aunque las inicializaciones  $\boldsymbol{\mu}_0$  y  $\boldsymbol{\Pi}_0$  tienen efecto sólo al comienzo del proceso de estimación, se han elegido valores posibles de  $\boldsymbol{\mu}_0$  y  $\boldsymbol{\Pi}_0$  para hacer los resultados más consistentes. La elección de valores pequeños para la matriz  $\boldsymbol{\Pi}_0$  implica un mayor nivel de confianza en la inicialización  $\boldsymbol{\mu}_0$ .

En cuanto a la ecuación de medida, definida a través de la expresión  $y_{QT}(n) = \mathbf{s}^T(n)\boldsymbol{\theta}(n) + v(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , se asume que el ruido de observación  $v(n)$  es gaussiano de media 0, cuyas muestras son incorreladas y cuya varianza en el instante  $n$  se denota por  $\sigma_v^2(n)$ . También sucede que, en nuestra aplicación, no se dispone de información que permita conocer el valor de  $\sigma_v^2(n)$ , por lo que deberá realizarse una estimación de este valor antes de ser utilizado como parte del filtro KF. Este proceso de estimación de  $\sigma_v^2(n)$ , así como el de la covarianza  $\mathbf{Q}(n)$  del ruido  $\mathbf{w}(n)$ , se explica detalladamente en la Sección 5.6.5.

Por último, cabe señalar que se hace la asunción de que los ruidos del modelo  $\mathbf{w}(n)$  y  $v(n)$ , son incorrelados y también el estado inicial  $\boldsymbol{\theta}(0)$  es incorrelado con cada uno de estos ruidos.

### 5.6.3 Regularización

Tal como se razonó en la Sección 5.3.3, la resolución de problemas inversos no estacionarios, como los que se plantean en esta tesis, suele requerir la incorporación de condiciones de *regularización* que reduzcan la sensibilidad de las estimaciones ante perturbaciones de ruido que puedan existir en los datos observados. En nuestra aplicación al análisis de la relación  $QT/RR$ , es razonable asumir que el vector  $\mathbf{h}(n)$ , que expresa la dependencia del intervalo  $QT$  ( $y_{QT}(n)$ ) respecto de intervalos  $RR$  previos ( $\mathbf{x}_{RR}(n)$ ), sigue una curva con caída suave, ya que no es de esperar la aparición de picos pronunciados en el perfil de dependencia. En este estudio, tal condición va a satisfacerse de manera aproximada introduciendo un término de regularización que induce una forma exponencial para  $\mathbf{h}(n)$ . Esta elección está justificada de acuerdo con los resultados obtenidos en el Capítulo 4 cuando se estudió la relación tiempo-invariante entre  $QT$  y  $RR$  y se comprobó que los perfiles de adaptación seguían curvas aproximadamente exponenciales. La técnica adoptada en esta tesis para incorporar la regularización al problema de estimación de estado es la que se describe en [143]. Tal técnica puede entenderse como la extensión tiempo-variante de la regularización de Tikhonov descrita en el Capítulo 3. La forma de proceder es aumentando la ecuación de medida (5.86) de la representación estado-espacio original mediante la introducción de nuevas observaciones ficticias que aportan información a priori sobre la solución. De este modo, el nuevo problema estado-espacio que debe resolverse tiene la misma ecuación de

proceso (5.95), pero su ecuación de medida pasa a ser de la forma:

$$\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}}(n) = \tilde{\mathbf{s}}^T(n)\boldsymbol{\theta}(n) + \tilde{\mathbf{v}}(n), \quad (5.96)$$

donde se definen

$$\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}}(n) = \begin{bmatrix} y_{\text{QT}}(n) \\ \boldsymbol{\varphi}(n) \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{s}}^T(n) = \begin{bmatrix} \mathbf{s}^T(n) \\ \boldsymbol{\Phi}(n) \end{bmatrix} \quad y \quad \tilde{\mathbf{v}}(n) = \begin{bmatrix} v(n) \\ \mathbf{v}'(n) \end{bmatrix}. \quad (5.97)$$

El vector  $\boldsymbol{\varphi}(n)$  es el vector columna de ceros de longitud  $N^P$ :  $\boldsymbol{\varphi}(n) = \mathbf{0}$ .

La transformación  $\boldsymbol{\Phi}(n)$ , de dimensión  $N^P \times M$ , se calcula en bloques separados que se corresponden con cada uno de los vectores  $\mathbf{m}_0(n), \dots, \mathbf{m}_P(n)$ :

$$\boldsymbol{\Phi}(n) = \beta(n) \mathbf{D}(n), \quad (5.98)$$

donde  $\beta(n)$  es un parámetro que controla el grado de suavidad de las estimaciones (de acuerdo con el criterio que se establece mediante  $\mathbf{D}(n)$ ) y la matriz  $\mathbf{D}(n)$  está definida por

$$\mathbf{D}(n) = \begin{bmatrix} \mathbf{D}^0(n) & \mathbf{0} & \dots & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{D}^1(n) & \dots & \mathbf{0} \\ & & \ddots & \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{D}^P(n) \end{bmatrix}. \quad (5.99)$$

El propósito de elegir una estructura para  $\mathbf{D}(n)$  como la expresada en la ecuación anterior es forzar que las estimaciones de  $\boldsymbol{\theta}(n)$  satisfagan las condiciones siguientes:

$$\mathbf{D}^k(n) \mathbf{m}_k(n) = \mathbf{0}, \quad k = 0, \dots, P. \quad (5.100)$$

- El bloque  $\mathbf{D}^0(n)$  es un escalar definido como 0, ya que no se desea imponer ninguna condición sobre  $\mathbf{m}_0(n)$  ( $= a_0(n)$ ).
- El bloque  $\mathbf{D}^1(n)$  está dado por la matriz  $(N-1) \times N$  siguiente:

$$\mathbf{D}^1(n) = \begin{bmatrix} \alpha(n) & -1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha(n) & -1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \vdots & & & & \ddots & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \alpha(n) & -1 \end{bmatrix}, \quad (5.101)$$

que impone una relación exponencial sobre los pesos del vector  $\mathbf{h}(n)$  al forzar que  $\alpha(n)h_i(n) = h_{i+1}(n)$ . El factor  $\alpha(n)$  se determina en cada iteración  $n$  del filtro de Kalman que se aplica para resolver el problema estado-espacio. Puesto que la regularización interviene en el bloque de actualización en medida de KF, se dispone de una estimación a priori  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$  del estado del sistema, a partir de la cual puede deducirse la correspondiente estimación  $\hat{\mathbf{h}}^-(n)$  del vector de pesos. Utilizando este  $\hat{\mathbf{h}}^-(n)$ , es posible calcular un valor para  $\alpha(n)$  teniendo en cuenta que  $\hat{\mathbf{h}}^-(n)$  está normalizado para que todas sus componentes sumen 1. La condición  $(\hat{\mathbf{h}}^-(n))^T \mathbf{1} = 1$ , siendo  $\mathbf{1}$  el vector  $N \times 1$  de unos, junto con la condición que fuerza que cada vector de pesos sea exponencial, lleva a que

$$\hat{h}_i^-(n) \approx \kappa(n)\alpha^i(n), \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (5.102)$$

con

$$\kappa(n) = \frac{1}{\sum_{i=0}^{N-1} \alpha^i(n)} = \frac{1 - \alpha(n)}{1 - \alpha^N(n)}, \quad (5.103)$$

donde  $\alpha(n)$  es el valor que trata de determinarse. Como los pesos  $\widehat{h}_i^-(n)$  son todos positivos (pues es una de las restricciones que se incorporan al problema, tal como se verá en 5.6.6) y su suma es 1, puede concluirse que  $0 < \alpha(n) < 1$ . En consecuencia, se cumple que

$$1 - \left( \max_{0 \leq i \leq N-1} \{\widehat{h}_i^-(n)\} - \min_{0 \leq i \leq N-1} \{\widehat{h}_i^-(n)\} \right) = 1 - \frac{(1 - \alpha(n))(1 - \alpha^{N-1}(n))}{1 - \alpha^N(n)} \approx \alpha(n), \quad (5.104)$$

donde la aproximación es válida para  $N$  grande. Por tanto, tenemos una forma (término de la izquierda de (5.104)) de deducir el valor de  $\alpha(n)$  que define la matriz  $\mathbf{D}^1(n)$  sólo a partir de la estimación a priori  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$ , que se encuentra disponible en cada iteración  $n$ . Para valores de  $N$  pequeños, la aproximación dada en (5.104) no es apropiada y puede estimarse  $\alpha(n)$  como la media de los cocientes entre elementos consecutivos del vector  $\widehat{\mathbf{h}}^-(n)$ .

- El bloque  $\mathbf{D}^2(n)$  impone restricciones sobre los elementos de  $\mathbf{m}_2(n)$  equivalentes a las que se han impuesto sobre los elementos de  $\mathbf{m}_1(n)$  a través de  $\mathbf{D}^1(n)$ . El bloque  $\mathbf{D}^2(n)$  se determina como resultado de considerar el conjunto completo de relaciones establecidas en  $\mathbf{D}^1(n)$  y multiplicarlo por cada uno de los elementos  $h_0(n), \dots, h_{N-1}(n)$ , obteniendo así  $\mathbf{D}^2(n)$  como la matriz con las siguientes entradas:

$$D_{ij}^2(n) = \left\{ \begin{array}{ll} \Psi_{ij} D_{p_i \Omega_{ij}}^1(n) & , \text{ si } \Omega_{ij} \neq 0 \\ 0 & , \text{ si } \Omega_{ij} = 0 \end{array} \right\}, \quad i = 1, \dots, N(N-1), \quad j = 1, \dots, f_{\text{CR}}(N, 2). \quad (5.105)$$

Los elementos  $p_i$  del vector  $\mathbf{p}$  se definen mediante

$$p_i = \left\lceil \frac{i-1}{N} \right\rceil + 1, \quad i = 1, \dots, N(N-1), \quad (5.106)$$

donde  $\lceil \cdot \rceil$  denota la función que asigna a cada número real su parte entera. Para la definición de las matrices  $\boldsymbol{\Omega}$  y  $\boldsymbol{\Psi}$  que intervienen en la ecuación (5.105), se introduce la notación siguiente:  $[\sigma_j \quad \tau_j]$  es el vector  $1 \times 2$  que representa la fila  $j$ -ésima de la matriz cuyas filas son las varias combinaciones con repetición que pueden tomarse de los elementos del vector  $[1 \quad \dots \quad N]$  en subconjuntos de 2 elementos. Estas combinaciones se consideran ordenadas en sentido ascendente para  $\sigma_j$  primero y  $\tau_j$  después. Con esta notación, la matriz  $\boldsymbol{\Omega}$  se define recursivamente mediante

$$\Omega_{ij} = \left\{ \begin{array}{ll} 1 + \sum_{l=1}^{j-1} b(\Omega_{il}), & \left\{ \begin{array}{l} \text{si } (i-1)(\text{mod } N) + 1 = \sigma_j \\ \text{ó } (i-1)(\text{mod } N) + 1 = \tau_j \end{array} \right\} \\ 0, & \text{en otro caso} \end{array} \right\}, \quad (5.107)$$

para  $i = 1, \dots, N(N-1)$ ,  $j = 1, \dots, f_{\text{CR}}(N, 2)$ , y donde  $b : \mathbb{Z} \rightarrow \mathbb{Z}$  se define como

$$b(t) = \begin{cases} 1, & \text{si } t \neq 0 \\ 0, & \text{si } t = 0 \end{cases}, \quad t \in \mathbb{Z}. \quad (5.108)$$

Asimismo, la matriz  $\boldsymbol{\Psi}$  se define como la matriz cuyas entradas están dadas por

$$\Psi_{ij} = \left\{ \begin{array}{ll} 2, & \text{si } (i-1)(\text{mod } N) + 1 = \Omega_{ij} \\ 1, & \text{en otro caso} \end{array} \right\}, \quad (5.109)$$

para  $i = 1, \dots, N(N-1)$ ,  $j = 1, \dots, f_{\text{CR}}(N, 2)$ .

A modo de ejemplo, se presenta la matriz de regularización  $\mathbf{D}(n)$  para el caso particular de  $N=3$ ,  $P=2$ :

$$\mathbf{D}(n) = \left[ \begin{array}{c|c|c} \mathbf{D}^0(n) & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \hline \mathbf{0} & \mathbf{D}^1(n) & \mathbf{0} \\ \hline \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{D}^2(n) \end{array} \right], \quad (5.110)$$

con

$$\begin{aligned} \mathbf{D}^0(n) &= [0], & \mathbf{D}^1(n) &= \begin{bmatrix} \alpha(n) & -1 & 0 \\ 0 & \alpha(n) & -1 \end{bmatrix}, \\ \mathbf{D}^2(n) &= \begin{bmatrix} 2\alpha(n) & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha(n) & 0 & -2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha(n) & 0 & -1 & 0 \\ 0 & \alpha(n) & -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2\alpha(n) & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha(n) & -2 \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (5.111)$$

Para funciones no lineales  $g$  de orden mayor que 2, se consideran construcciones análogas a las de  $\mathbf{D}^2(n)$ , que llevan a establecer los valores de  $\mathbf{D}^3(n)$ ,  $\mathbf{D}^4(n)$ ,  $\dots$ . Cada una de estas  $\mathbf{D}^k(n)$  es el resultado de multiplicar las condiciones del bloque previo  $\mathbf{D}^{k-1}(n)$  por cada uno de los elementos  $h_0(n)$ ,  $\dots$ ,  $h_{N-1}(n)$ .

En la expresión (5.98), el factor  $\beta(n)$  es un escalar positivo denominado *parámetro de regularización*. Cuanto mayor sea el valor que toma  $\beta(n)$ , más fuerza tiene la condición de regularización en la estimación del vector de estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$ . No obstante, la selección de este factor supone siempre un compromiso, ya que un valor demasiado grande de  $\beta(n)$  puede llevar a soluciones sobrerregularizadas que se encuentren lejos del verdadero vector  $\boldsymbol{\theta}(n)$ . En este estudio, se procede a la identificación del valor óptimo de  $\beta(n)$  siguiendo el criterio *L-curve*. De acuerdo con este criterio, se consideran distintos posibles valores de  $\beta(n)$  y, para cada uno de ellos, se evalúa la correspondiente estimación  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  calculada usando KF con regularización. A continuación se representa  $\log(\|\mathbf{D}(n)\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)\|)$  versus  $\log(\|y_{\text{QT}}(n) - \mathbf{s}^T(n)\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)\|)$  para todos los valores de  $\beta(n)$  testeados y se elige aquél que está asociado con la esquina más próxima al  $(0, 0)$  en la representación. De esta forma, se garantiza un buen equilibrio entre la minimización del error de perturbación (esto es, el error en la señal estimada:  $y_{\text{QT}}(n) - \mathbf{s}^T(n)\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ ) y el error de regularización (esto es,  $\mathbf{D}(n)\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ ). Esto es debido a que, si el dibujo tiene forma de L (como suele ocurrir), la esquina corresponde al punto en el que se consigue la máxima regularización sin apenas perder precisión en la estimación de la señal de salida. Para más detalles del criterio L-curve, puede consultarse [146].

Finalmente,  $\mathbf{v}'(n)$  en la ecuación (5.97) es un ruido ficticio de media  $\mathbf{0}$ , incorrelado con  $\boldsymbol{\theta}(n)$  y  $v(n)$  y cuya matriz de covarianza, que se asume diagonal, se ha elegido como la matriz identidad en este estudio. En consecuencia, la matriz de covarianza  $\mathbf{R}_{\tilde{\mathbf{v}}}(n)$  del vector de ruido aumentado  $\tilde{\mathbf{v}}(n)$  es

$$\mathbf{R}_{\tilde{\mathbf{v}}}(n) = \begin{bmatrix} \sigma_v^2(n) & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I} \end{bmatrix}. \quad (5.112)$$

#### 5.6.4 Aplicación del filtro de Kalman

Para el modelo estado-espacio formulado a través de la ecuación de proceso (5.95) y la ecuación de medida aumentada (5.96), se considera la aplicación del filtro de Kalman. Con ello, se obtienen estimaciones  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  óptimas, en el sentido de menor error cuadrático medio Bayesiano, del vector de estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$ . La implementación elegida para KF es la de actualización en tiempo y en

medida, que es la que se presentó en la Sección 5.4.2. Únicamente debe observarse que, al considerar ahora la representación estado-espacio aumentada con las condiciones de regularización, la observación en el instante  $n$  es un vector,  $\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}}(n)$ , en lugar de un escalar, como era antes  $y_{\text{QT}}(n)$ . En consecuencia, las ecuaciones (5.34), (5.35) y (5.38) en la implementación de KF pasan ahora a ser vectoriales en lugar de escalares.

### 5.6.5 Estimación de las matrices de covarianza de los ruidos

En la aplicación del filtro de Kalman se requiere conocer la matriz de covarianza  $\mathbf{Q}(n)$  del ruido de proceso  $\mathbf{w}(n)$  y la varianza  $\sigma_v^2(n)$  del ruido de medida  $v(n)$ . Esta última,  $\sigma_v^2(n)$ , forma parte de la matriz de covarianza aumentada  $\mathbf{R}_{\tilde{\mathbf{y}}}(n)$  (ver ecuación (5.112)), que es la que se utiliza en las ecuaciones de KF. Dado que en este estudio no disponemos de información a priori a partir de la cual sea posible inferir los valores de estas matrices de covarianza, hemos diseñado un procedimiento que nos permite estimar sus valores en cada iteración del filtro recursivo. El método que proponemos puede verse como una extensión del método utilizado en [147] para tratar el caso de matrices que varían en el tiempo.

Consideramos en primer lugar la estimación de la matriz  $\mathbf{Q}(n)$ . Para ello, introducimos la notación  $\mathbf{R}_{\boldsymbol{\theta}}(n)$  para representar la autocorrelación del vector de estado desconocido  $\boldsymbol{\theta}(n)$ :

$$\mathbf{R}_{\boldsymbol{\theta}}(n) = E \{ \boldsymbol{\theta}(n) \boldsymbol{\theta}^T(n) \}. \quad (5.113)$$

Si trasponemos la ecuación de proceso (5.95) y la multiplicamos a izquierda por  $\boldsymbol{\theta}(n+1)$ , obtenemos:

$$\boldsymbol{\theta}(n+1) \boldsymbol{\theta}^T(n+1) = \boldsymbol{\theta}(n+1) \boldsymbol{\theta}^T(n) + \boldsymbol{\theta}(n+1) \mathbf{w}^T(n) \quad (5.114)$$

o, equivalentemente,

$$\boldsymbol{\theta}(n+1) \boldsymbol{\theta}^T(n+1) = \boldsymbol{\theta}(n) \boldsymbol{\theta}^T(n) + \mathbf{w}(n) \boldsymbol{\theta}^T(n) + \boldsymbol{\theta}(n) \mathbf{w}^T(n) + \mathbf{w}(n) \mathbf{w}^T(n). \quad (5.115)$$

Tomando esperanzas en esta última ecuación, se llega a:

$$\mathbf{R}_{\boldsymbol{\theta}}(n+1) = \mathbf{R}_{\boldsymbol{\theta}}(n) + E \{ \mathbf{w}(n) \boldsymbol{\theta}^T(n) \} + E \{ \boldsymbol{\theta}(n) \mathbf{w}^T(n) \} + \mathbf{Q}(n). \quad (5.116)$$

La asunción acerca de la incorrelación entre  $\mathbf{w}(n)$  y  $\boldsymbol{\theta}(0)$  junto con la forma recursiva de la evolución del sistema ( $\boldsymbol{\theta}(n+1) = \boldsymbol{\theta}(n) + \mathbf{w}(n)$ ) llevan fácilmente a comprobar que  $\mathbf{w}(n)$  y  $\boldsymbol{\theta}(n)$  son también incorrelados cualquiera que sea el valor de  $n$  ( $n = 0, \dots, N_T - 1$ ). Por tanto, resulta  $E \{ \mathbf{w}(n) \boldsymbol{\theta}^T(n) \} = \mathbf{0} = E \{ \boldsymbol{\theta}(n) \mathbf{w}^T(n) \}$  y, en consecuencia, puede concluirse que:

$$\mathbf{R}_{\boldsymbol{\theta}}(n+1) = \mathbf{R}_{\boldsymbol{\theta}}(n) + \mathbf{Q}(n). \quad (5.117)$$

A partir de la ecuación anterior,  $\mathbf{Q}(n)$  se despeja como

$$\mathbf{Q}(n) = \mathbf{R}_{\boldsymbol{\theta}}(n+1) - \mathbf{R}_{\boldsymbol{\theta}}(n). \quad (5.118)$$

Una vez obtenida la expresión teórica deseada para  $\mathbf{Q}(n)$ , se procede a la estimación de ésta en cada iteración del filtro de Kalman. Para ello, se asume que las componentes del vector de ruido  $\mathbf{w}(n)$  son incorreladas (esto es,  $E \{ w_i(n) w_j(n) \} = 0$ , si  $i \neq j$ ), de donde se concluye que la matriz  $\mathbf{Q}(n)$  es diagonal,  $\forall n = 0, \dots, N_T - 1$ . Se propone entonces estimar la entrada  $j$ ,  $j = 0, \dots, M - 1$ , de la diagonal de  $\mathbf{Q}(n)$ , que denotamos por  $Q_{jj}(n)$ , mediante

$$\hat{Q}_{jj}(n) = \left( \hat{\theta}_j^-(n+1) \right)^2 - \left( \hat{\theta}_j^-(n) \right)^2, \quad (5.119)$$

donde  $\hat{\theta}_j^-(n)$  es la estimación a priori del vector de estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$  obtenida en el bloque de actualización en tiempo del filtro de Kalman. La razón de utilizar  $\hat{\theta}_j^-(n+1)$  y  $\hat{\theta}_j^-(n)$  en la estimación

de la matriz  $\mathbf{Q}(n)$  se debe a que, cuando se necesita conocer  $\mathbf{Q}(n)$  en la iteración  $n + 1$  de KF, la mejor predicción que se tiene de  $\boldsymbol{\theta}(n + 1)$  es la que viene dada por  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n + 1)$ . Cabe asimismo observar que la expresión (5.119) no siempre proporciona cantidades positivas, por lo que se considera su valor como estimación de la entrada  $j$  de la diagonal de  $\mathbf{Q}(n)$  siempre que tal valor sea positivo y se define la estimación como 0 en otro caso. De este modo, podemos siempre garantizar que la matriz de covarianza es semidefinida positiva. Por último, al procedimiento de estimación descrito anteriormente se le incorpora un paso más que suaviza las estimaciones obtenidas. Para ello, se propone redefinir  $\hat{Q}_{jj}(n)$  utilizando un promediado móvil de la forma

$$\check{Q}_{jj}(n) = u_j(n) \hat{Q}_{jj}(n) + (1 - u_j(n)) \check{Q}_{jj}(n - 1), \quad (5.120)$$

donde, en el término de la derecha,  $\hat{Q}_{jj}(n)$  es el obtenido según (5.119),  $\check{Q}_{jj}(n - 1)$  es la estimación correspondiente a la iteración previa y  $u_j(n)$  es un factor que define la velocidad de actualización de las distintas componentes del vector  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ . En particular, en nuestro estudio  $u_j(n)$  se define inversamente proporcional al cuadrado de la diferencia  $\hat{\theta}_j^-(n + 1) - \hat{\theta}_j^-(n)$ .

Por otra parte, se considera la estimación de la varianza  $\sigma_v^2(n)$  del ruido de medida  $v(n)$ . A partir de la ecuación de medida (5.86), que es, a su vez, la primera fila de la ecuación de medida aumentada (5.96), puede despejarse  $v^2(n) = (y_{QT}(n) - \mathbf{s}^T(n) \boldsymbol{\theta}(n))^2$ . De modo análogo a como se procedió en la estimación de  $\mathbf{Q}(n)$ , se estima ahora  $\sigma_v^2(n)$  mediante  $(\gamma_0^-(n))^2$ , donde  $\gamma_0^-(n)$  es la primera componente del proceso de innovación que se calcula en las ecuaciones de KF. Esta componente  $\gamma_0^-(n)$  mide la diferencia entre la salida realmente observada y la estimada a priori:

$$\gamma_0^-(n) = y_{QT}(n) - \hat{y}_{QT}(n), \quad (5.121)$$

donde  $\hat{y}_{QT}(n) = \mathbf{s}^T(n) \hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$ . De nuevo, la justificación de utilizar  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$  en la estimación de  $\sigma_v^2(n)$  se debe a que, también en este caso, el vector  $\hat{\boldsymbol{\theta}}^-(n)$  es la mejor predicción que se tiene del vector de estado desconocido  $\boldsymbol{\theta}(n)$  en el momento en que se requiere conocer  $\sigma_v^2(n)$  en el filtro de Kalman.

### 5.6.6 Restricciones

Las estimaciones del vector de estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$  que se obtienen tras la aplicación del filtro de Kalman pueden no satisfacer ciertas restricciones que son deseables si posteriormente quieren realizarse interpretaciones fisiológicas de los resultados obtenidos. Una de las restricciones que desean imponerse sobre las estimaciones de las variables de estado es que éstas sean tales que, al derivar a partir de ellas la respuesta impulsional  $\hat{\mathbf{h}}(n)$  del filtro lineal, todas las componentes de este vector  $\hat{\mathbf{h}}(n)$  sean no negativas. De este modo, la dependencia del intervalo  $QT$  con respecto a cada uno de los intervalos  $RR$  que le preceden puede cuantificarse como un porcentaje de la dependencia total. La segunda restricción es que la estructura del vector  $\boldsymbol{\theta}(n)$  (ver ecuación (5.80)) se mantenga en las estimaciones obtenidas en cada instante temporal. Con ello se garantiza que los subsistemas lineal y no lineal que componen el sistema global pueden identificarse correctamente sólo a partir de la estimación de  $\boldsymbol{\theta}(n)$  y la consideración de que la respuesta impulsional  $\mathbf{h}(n)$  del filtro lineal esta normalizada ( $\mathbf{h}^T(n) \mathbf{1} = 1, \forall n$ ).

A continuación se presenta el método que utilizamos en esta tesis para incorporar tales restricciones al proceso de estimación. El método considerado se basa en las aproximaciones que se describen en [115, 116]. De acuerdo con las restricciones detalladas en el párrafo anterior y teniendo en cuenta la estructura del vector  $\boldsymbol{\theta}(n)$  dada en las ecuaciones (5.80)-(5.82), el primer requisito que se exige a la estimación con restricciones, que denotamos por  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ , es que todos los elementos de su bloque  $\hat{\mathbf{m}}_1(n)$  sean del mismo signo. La justificación de este hecho viene de la definición

$$\mathbf{m}_1(n) = a_1(n) \mathbf{h}(n). \quad (5.122)$$

Si se pide que todos los elementos de  $\widehat{\mathbf{m}}_1(n)$  sean del mismo signo, entonces al deducir  $\widehat{a}_1(n) = \widehat{\mathbf{m}}_1^T(n) \mathbf{1}$  y  $\widehat{\mathbf{h}}(n) = \frac{1}{\widehat{a}_1(n)} \widehat{\mathbf{m}}_1(n)$ , resulta claro que todos los pesos en  $\widehat{\mathbf{h}}(n)$  serán positivos. La forma de implementar la condición anterior es imponiendo que el valor absoluto de la suma de los elementos de  $\widehat{\mathbf{m}}_1(n)$  sea igual a la suma de sus valores absolutos.

El segundo requisito que se exige a  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  hace referencia a la estructura de este vector. En el caso  $P \leq 1$ , no hay condición. En el caso  $P=2$ , la forma de garantizar que  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  mantiene la misma estructura presentada para  $\boldsymbol{\theta}(n)$  en (5.80)-(5.82) es a través de la condición

$$\frac{\widehat{m}_2(i_1, i_2; n)}{\widehat{m}_1(i_1; n)\widehat{m}_1(i_2; n)} = \frac{2}{\prod_{q=0}^{N-1} l_q(i_1, i_2)!} \cdot \frac{\widehat{m}_2(0, 0; n)}{\widehat{m}_1(0; n)\widehat{m}_1(0; n)}. \quad (5.123)$$

En el caso  $P=3$  a la condición anterior hay que añadir además otra condición, que es análoga a la de (5.123) pero donde intervienen los elementos  $\widehat{m}_3(i_1, i_2, i_3; n)$ . Para funciones no lineales  $g$  de orden  $\geq 4$  se procede de la misma forma.

Para determinar las estimaciones con restricciones,  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ , se aplica el procedimiento que se describe a continuación. Denotamos por  $\Omega_c$  al conjunto de vectores en  $\mathbb{R}^{M \times 1}$  que satisfacen las condiciones exigidas a través de los dos requisitos antes mencionados. Si  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  representa la estimación de estado obtenida en la iteración  $n$  del filtro de Kalman, el problema que debe resolverse es:

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n) = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}(n) \in \Omega_c} \left\{ (\check{\boldsymbol{\theta}}(n) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}(n))^T \mathbf{W} (\check{\boldsymbol{\theta}}(n) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)) \right\}, \quad (5.124)$$

donde  $\mathbf{W}$  es una matriz de ponderación simétrica y definida positiva de dimensión  $M \times M$ . En el caso particular de que se elija  $\mathbf{W}$  como la inversa de la matriz de covarianza del error de estimación a posteriori,

$$\mathbf{W} = \mathbf{C}_{\epsilon_{\boldsymbol{\theta}}}^{-1}(n), \quad (5.125)$$

donde  $\mathbf{C}_{\epsilon_{\boldsymbol{\theta}}}(n)$  es la estimación de  $E \left\{ \left( \boldsymbol{\theta}(n) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}(n) \right) \left( \boldsymbol{\theta}(n) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}(n) \right)^T \right\}$  obtenida en las ecuaciones de KF, el vector  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  que se determina es el que maximiza la fdp gaussiana  $\mathcal{N}(\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n), \mathbf{C}_{\epsilon_{\boldsymbol{\theta}}}(n))$  entre los que satisfacen las restricciones deseadas [115]. Para tal elección de  $\mathbf{W}$  o cualquier otra que se haga, el problema (5.124) puede resolverse utilizando el método de Mínimos Cuadrados.

La estimación  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  que se alcanza con el método descrito en esta sección se toma como representación final del estado del sistema en el tiempo  $n$  y es la que se utiliza en las iteraciones siguientes de KF para calcular estimaciones de estado futuras. Para simplificar la notación, esta estimación que satisface las restricciones deseadas se denota en lo sucesivo por  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ .

## 5.7 Métodos N-EKF y N-UKF

Otra metodología, alternativa a la desarrollada en la Sección 5.6, para resolver el problema de identificación de sistemas planteado al inicio de este capítulo es la que se basa en utilizar filtros recursivos no lineales. Con ello, se consigue estimar el estado del sistema de la figura 5.1 en cada instante temporal formulando el problema en términos de una representación estado-espacio no lineal y haciendo uso de filtros como EKF ó UKF para su resolución. Dependiendo de cuál de estos dos filtros se utilice, el método lo denominamos N-EKF ó N-UKF.

### 5.7.1 Formulación estado-espacio no lineal

La salida  $y_{\text{QT}}(n)$  del sistema global se expresa ahora mediante

$$y_{\text{QT}}(n) = f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n)) + v(n), \quad (5.126)$$

donde

$$\boldsymbol{\theta}(n) = [\mathbf{a}^T(n) \quad \mathbf{h}^T(n)]^T, \quad (5.127)$$

y

$$f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n)) = \sum_{k=0}^P \theta_k(n) \left( \sum_{i=P+1}^{P+N} \theta_i(n) x_{\text{RR}}(n-i+P+1) \right)^k. \quad (5.128)$$

Puede observarse que  $\boldsymbol{\theta}(n)$  es un vector de dimensión  $M \times 1$ , donde ahora  $M$  se calcula como

$$M = P + N + 1. \quad (5.129)$$

La expresión (5.126) para  $y_{\text{QT}}(n)$  constituye la *ecuación de medida* de la formulación estado-espacio que planteamos para nuestro problema. Para el ruido de observación  $v(n)$  se asume que es gaussiano de media 0, con muestras incorreladas y varianza  $\sigma_v^2(n)$ , que se estimará en cada instante  $n$ .

En cuanto a la *ecuación de proceso*, se asume también un modelo ‘random-walk’ al no disponer de información a priori acerca de la evolución en el tiempo del estado del sistema:

$$\boldsymbol{\theta}(n+1) = \boldsymbol{\theta}(n) + \mathbf{w}(n), \quad n = 0, \dots, N_T - 1. \quad (5.130)$$

El ruido  $\mathbf{w}(n)$  se asume también que es un proceso gaussiano, de media  $\mathbf{0}$ , cuyas muestras temporales son incorreladas y cuya covarianza en el instante  $n$  denotamos por  $\mathbf{Q}(n)$ . Esta matriz de covarianza  $\mathbf{Q}(n)$  se estimará en cada iteración del filtro recursivo a la vez que se estima el estado del sistema. Asimismo, se considera que los dos procesos de ruido,  $\mathbf{w}(n)$  y  $v(n)$ , tienen entre sí correlación nula.

El estado inicial del sistema,  $\boldsymbol{\theta}(0)$ , se asume que se ha generado a partir de una distribución de probabilidad normal de media  $\boldsymbol{\mu}_0$  y covarianza  $\boldsymbol{\Pi}_0$ :  $\boldsymbol{\theta}(0) \sim \mathcal{N}(\boldsymbol{\mu}_0, \boldsymbol{\Pi}_0)$ . El valor de  $\boldsymbol{\mu}_0$  se calcula mediante

$$\boldsymbol{\mu}_0 = [\boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{a}}^T \quad \boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{h}}^T]^T, \quad (5.131)$$

donde  $\boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{a}}$  y  $\boldsymbol{\mu}_{0,\mathbf{h}}$  son los mismos que se definieron en la Sección 5.6.2. La matriz  $\boldsymbol{\Pi}_0$  se toma como  $10^{-4}\mathbf{I}$ . Se asume que  $\boldsymbol{\theta}(0)$  es incorrelado con  $\mathbf{w}(n)$  y  $v(n)$ .

### 5.7.2 Regularización

El proceso de regularización que se aplica sobre el problema estado-espacio que acaba de formularse en la sección anterior es totalmente análogo al que ya se describió en la Sección 5.6.3 cuando se consideró la regularización del problema lineal obtenido por desarrollo en serie de Volterra. Más específicamente, la ecuación de medida (5.126) se aumenta para dar lugar a las observaciones siguientes:

$$\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}}(n) = \tilde{\mathbf{f}}(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n)) + \tilde{\mathbf{v}}(n), \quad (5.132)$$

donde

$$\tilde{\mathbf{y}}_{\text{QT}}(n) = \begin{bmatrix} y_{\text{QT}}(n) \\ \boldsymbol{\varphi}(n) \end{bmatrix}, \quad \tilde{\mathbf{f}}(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n)) = \begin{bmatrix} f(\mathbf{x}_{\text{RR}}(n), \boldsymbol{\theta}(n)) \\ \boldsymbol{\Phi}(n)\boldsymbol{\theta}(n) \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad \tilde{\mathbf{v}}(n) = \begin{bmatrix} v(n) \\ \mathbf{v}'(n) \end{bmatrix}. \quad (5.133)$$

El vector  $\boldsymbol{\varphi}(n)$  es el vector columna de ceros de dimensión  $N - 1$ :  $\boldsymbol{\varphi}(n) = \mathbf{0}$ .

El operador  $\Phi(n)$  representa la transformación lineal que tiene por matriz asociada la matriz de dimensión  $(N - 1) \times M$  construida de la siguiente forma: en sus primeras  $P + 1$  columnas todos los elementos son 0 (pues son las que se corresponden con los coeficientes de la función no lineal  $g$  del modelo inicial) y en sus restantes  $N$  columnas (correspondientes a los pesos del filtro) contiene a la matriz  $\mathbf{D}^1(n)$ :

$$\Phi(n) = \beta(n) [\mathbf{0} \quad \mathbf{D}^1(n)]. \quad (5.134)$$

El factor multiplicativo  $\beta(n)$  que se incorpora en la definición del operador  $\Phi(n)$  se denomina *parámetro de regularización* y su misión es equilibrar la minimización del error en la señal estimada y la minimización del error de regularización. El valor de  $\beta(n)$  se determina siguiendo el mismo criterio *L-curve* que se describió en la Sección 5.6.3.

El ruido  $\mathbf{v}'(n)$  es un proceso aleatorio de media  $\mathbf{0}$  y matriz de covarianza la identidad de dimensión  $N - 1$ . Se asume que  $\mathbf{v}'(n)$  es incorrelado con  $\boldsymbol{\theta}(0)$  y  $v(n)$ , por lo que la matriz de covarianza del proceso de ruido aumentado  $\tilde{\mathbf{v}}(n)$  resulta:

$$\mathbf{R}_{\tilde{\mathbf{v}}}(n) = \begin{bmatrix} \sigma_v^2(n) & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I} \end{bmatrix}. \quad (5.135)$$

### 5.7.3 Aplicación de los filtros de Kalman extendido y ‘unscented’

Una vez formulada la representación estado-espacio, dada por las ecuaciones (5.130) y (5.132), se considera la aplicación de un filtro recursivo no lineal para obtener estimaciones  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  del estado del sistema  $\boldsymbol{\theta}(n)$  en cada instante  $n$ . El filtro recursivo puede ser el filtro de Kalman extendido, EKF, o el filtro de Kalman ‘unscented’, UKF, que se describieron en las Secciones 5.5.2 y 5.5.3, respectivamente. En la implementación de estos filtros es importante señalar que tanto la ecuación de proceso como la de medida son ahora ecuaciones vectoriales.

### 5.7.4 Estimación de las matrices de covarianza de los ruidos

A menos que se disponga de información previa que permita establecer los valores de las matrices de covarianza de los ruidos del modelo, es necesario realizar una estimación para poder utilizar tales valores en la implementación de EKF ó UKF. La metodología presentada en la Sección 5.6.5 se utiliza también ahora para el caso de la formulación estado-espacio no lineal. De manera más específica, las mismas expresiones presentadas para la estimación de  $\mathbf{Q}(n)$  sirven ahora sin modificación. En cuanto a la varianza  $\sigma_v^2(n)$ , ésta se estima mediante  $(\gamma_0^-(n))^2$ , con  $\gamma_0^-(n) = y_{\text{QT}}(n) - \hat{y}_{\text{QT}}(n)$ , donde la salida estimada a priori se calcula ahora a partir de la función  $f$ .

### 5.7.5 Restricciones

También ahora se desea que las estimaciones obtenidas para los vectores  $\mathbf{h}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , sean tales que sus elementos sean no negativos y que la suma de todos ellos valga 1 ( $\mathbf{h}^T(n)\mathbf{1} = 1, \forall n = 0, \dots, N_T - 1$ ). De acuerdo con la definición de  $\boldsymbol{\theta}$  dada en (5.127) y denotando  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  a la estimación con restricciones, las condiciones arriba mencionadas deben ahora imponerse sobre los elementos  $\hat{\theta}_{P+1}(n), \dots, \hat{\theta}_{P+N}(n)$ , que representan la respuesta impulsional estimada del filtro lineal. Definimos  $\Omega_c$  como el conjunto de vectores  $\check{\boldsymbol{\theta}}(n)$  que satisfacen que  $\check{\theta}_i(n) \geq 0$ ,  $i = P + 1, \dots, P + N$ , y  $\check{\theta}_{P+1}(n) + \dots + \check{\theta}_{P+N}(n) = 1$ . Si  $\hat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  denota la estimación del estado

$\boldsymbol{\theta}(n)$  obtenida en la iteración  $n$  de EKF (respectivamente, UKF), el problema que debe resolverse para hallar la estimación deseada  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  es el siguiente:

$$\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n) = \arg \min_{\boldsymbol{\theta}(n) \in \Omega_c} \left\{ (\check{\boldsymbol{\theta}}(n) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}(n))^T \mathbf{W} (\check{\boldsymbol{\theta}}(n) - \widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)) \right\}, \quad (5.136)$$

donde  $\mathbf{W}$  es una matriz de ponderación simétrica y definida positiva de dimensión  $M \times M$ . Los mismos comentarios para la resolución de (5.136) que se hicieron en 5.6.6 son también de aplicación ahora.

La estimación  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$  resultante, así como los vectores derivados a partir de ella, son los que se utilizan como representación del estado del sistema en el instante  $n$ . Además, para la estimación de estados futuros se considera esta estimación, que se incorpora a las ecuaciones recursivas de EKF ó UKF. Para simplificar la notación, la estimación con restricciones pasa a denotarse en lo que sigue por  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ .

## 5.8 Modelado tiempo-variante de la relación $QT/RR$

En esta sección se evalúan las prestaciones de los métodos VL-KF, N-EKF y N-UKF, descritos en las secciones 5.6 y 5.7, para la identificación del sistema tiempo-variante de la figura 5.1 a partir del conocimiento de la señal de entrada  $x_{RR}(n)$ , de la señal de salida  $y_{QT}(n)$  generada artificialmente y del modelo formulado.

### 5.8.1 Planteamiento

Los datos utilizados en las simulaciones que se plantean en esta sección se generan a partir del modelo

$$y_{QT}(n) = \mathbf{a}^T(n) \mathbf{z}_{RR}(n) + v(n), \quad (5.137)$$

donde  $\mathbf{z}_{RR}(n) = [1 \quad z_{RR}(n) \quad \dots \quad z_{RR}^P(n)]^T$  y  $z_{RR}(n) = \mathbf{h}^T(n) \mathbf{x}_{RR}(n)$ . Los vectores de parámetros  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  y el ruido de observación  $v(n)$  se definen tal como se describe en el apartado siguiente.

El propósito final es determinar  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  conociendo  $x_{RR}(n)$ ,  $y_{QT}(n)$  y el modelo considerado. Según el método utilizado para la estimación, el vector  $\boldsymbol{\theta}(n)$  que agrupa los parámetros que deben estimarse se define como en (5.80), si el método es VL-KF, o como en (5.127), si el método es N-EKF ó N-UKF. En el primer caso, una vez obtenida la estimación  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ , se determinan las estimaciones de  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  mediante

$$\widehat{a}_0(n) = \widehat{\theta}_0(n), \quad (5.138)$$

$$\widehat{a}_k(n) = \sum_{i=\binom{N+k-1}{N}}^{\binom{N+k}{N}-1} \widehat{\theta}_i(n), \quad k = 1, \dots, P, \quad (5.139)$$

$$\widehat{h}_i(n) = \frac{1}{\widehat{a}_1(n)} \widehat{\theta}_{i+1}(n), \quad i = 0, \dots, N-1. \quad (5.140)$$

En el caso de que el método empleado sea N-EKF ó N-UKF, las estimaciones de  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  se deducen mediante

$$\widehat{a}_k(n) = \widehat{\theta}_k(n), \quad k = 0, \dots, P, \quad (5.141)$$

$$\widehat{h}_i(n) = \widehat{\theta}_{P+1+i}(n), \quad i = 0, \dots, N-1. \quad (5.142)$$

### 5.8.2 Simulaciones

La señal de entrada al sistema se extrae de la serie de intervalos  $RR$  de un registro de la base de datos de BPC, que se describe en la Sección 6.2.1. Sobre tal señal se aplica un preprocesado (descrito en la Sección 6.2.2) que elimina posible outliers y posteriormente se realiza una interpolación con frecuencia de muestreo de 1 Hz. Esta señal se repite tres veces para disponer de un número suficiente de muestras. El número de observaciones  $N_T$  se fija en  $N_T = 15000$  y el orden del filtro lineal para la simulación se elige como  $N=7$ . Para el orden  $P$  del polinomio de Taylor  $g$  se toman como posibles valores  $P=1$  y  $P=2$ . No se estudian órdenes mayores para la función  $g$ , ya que para la aplicación al análisis dinámico QT/RR basta con considerar funciones lineales o cuadráticas, tal como se señaló al inicio del capítulo. La señal de entrada al sistema global,  $x_{RR}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , se define como la que contiene los primeros  $N_T$  valores de la serie de  $RR$  interpolada, empezando a partir de la muestra  $N$ , de modo que quede bien definido el vector  $\mathbf{x}_{RR}(n)$  en cada instante  $n$ . Para el proceso de ruido  $v(n)$ , se construye éste a partir de distribuciones gaussianas independientes de media 0 y varianza  $\sigma_v^2(n)$ , donde  $\sigma_v(n)$  se toma como 1.8 ms,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ . Con este valor para la varianza, la relación señal a ruido es de aproximadamente 15 dB.

En lo que sigue, se proponen tres tipos diferentes de simulación según la naturaleza de los parámetros a estimar. A su vez, cada uno de tales tipos de simulación se lleva a cabo para el caso en que el orden  $P$  de la función  $g$  sea  $P=1$  ó  $P=2$ . En total, se proponen, pues, 6 tests de simulación distintos. Éstos se describen a continuación.

En el primer tipo de simulación (tipo I), los parámetros del sistema contenidos en los vectores  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  se consideran invariantes en el tiempo.

- para el test I.1, se define la respuesta impulsional del filtro lineal como  $\mathbf{h}(n) = [0.2531 \ 0.2025 \ 0.1620 \ 0.1296 \ 0.1037 \ 0.0829 \ 0.0663]^T$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , y los coeficientes del polinomio de Taylor de primer orden se definen como  $\mathbf{a}(n) = [0.3 \ 0.14]^T$ . Debe observarse que estas definiciones corresponden al caso particular en que los parámetros del sistema son tiempo-invariantes y, además, deterministas.
- para el test I.2, se define la misma respuesta impulsional  $\mathbf{h}(n)$  que en el test I.1 y se considera el vector  $\mathbf{a}(n)$  definido por  $\mathbf{a}(n) = [0.3 \ 0.14 \ -0.08]^T$ .

En el segundo tipo de simulación (tipo II), se considera que  $\mathbf{h}(n)$  varía en el tiempo, mientras que  $\mathbf{a}(n)$  sigue siendo tiempo-invariante.

- en el test II.1, el vector  $\mathbf{a}(n)$  se define mediante  $\mathbf{a}(n) = [0.3 \ 0.14]^T$  y los pesos del filtro lineal se generan a partir de un modelo de Markov de orden 1 de la forma siguiente:

$$\mathbf{h}(n+1) = \mathbf{h}(n) + \mathbf{w}_h(n), \quad (5.143)$$

donde  $\mathbf{w}_h(n)$  se considera un proceso aleatorio cuyas muestras se obtienen de distribuciones gaussianas independientes de media 0 y matriz de covarianza  $\sigma_h^2 \mathbf{I}$ , con  $\sigma_h = 3.2 \cdot 10^{-4}$  e  $\mathbf{I}$  la matriz identidad de orden  $N$ . El vector  $\mathbf{h}(0)$  se define tal como se describió en el test I.1. Para garantizar que la respuesta impulsional definida cumple las restricciones que se asumen sobre el modelo, se descartan valores negativos que pueda tomar  $\mathbf{h}(n)$  (asignándoles valor 0) y posteriormente se realiza un escalado que permite asegurar que  $\mathbf{h}^T(n) \mathbf{1} = 1$ .

- el test II.2 se define de la misma forma que se definió el test II.1, pero en este caso el vector  $\mathbf{a}(n)$  toma valores  $\mathbf{a}(n) = [0.3 \ 0.14 \ -0.08]^T$ .

El tercer tipo de simulación (tipo III) trata con el caso más general en el que tanto el subsistema lineal como el no lineal que componen el sistema global pueden ser variantes en el tiempo.

- para el test III.1,  $\mathbf{h}(n)$  se define tal como se describió en el test II.1 y  $\mathbf{a}(n)$  se obtiene también a partir de un modelo de Markov de orden 1:

$$\mathbf{a}(n+1) = \mathbf{a}(n) + \mathbf{w}_a(n), \quad (5.144)$$

donde  $\mathbf{w}_a(n)$  se genera a partir de distribuciones gaussianas independientes  $\mathcal{N}(0, \sigma_a^2 \mathbf{I})$ , con  $\sigma_a = 3.2 \cdot 10^{-4}$  e  $\mathbf{I}$  la matriz identidad de orden 2. El vector inicial  $\mathbf{a}(0)$  se define como se definió  $\mathbf{a}(n)$  en el test I.1.

- para el test III.2, los vectores  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  se definen sobre la misma base que en el test III.1, con la diferencia de que ahora cada  $\mathbf{a}(n)$  es vector en  $\mathbb{R}^{3 \times 1}$  y su inicialización  $\mathbf{a}(0)$  se toma de la definición de  $\mathbf{a}(n)$  en el test I.2.

En la figura 5.2 se presentan realizaciones particulares de los vectores  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  utilizados en cada uno de los 6 tests de simulación que acaban de describirse. Sólo en algunos casos, aquéllos en los que el vector contiene parámetros deterministas (tests I.1 y I.2), se muestran los valores exactos.

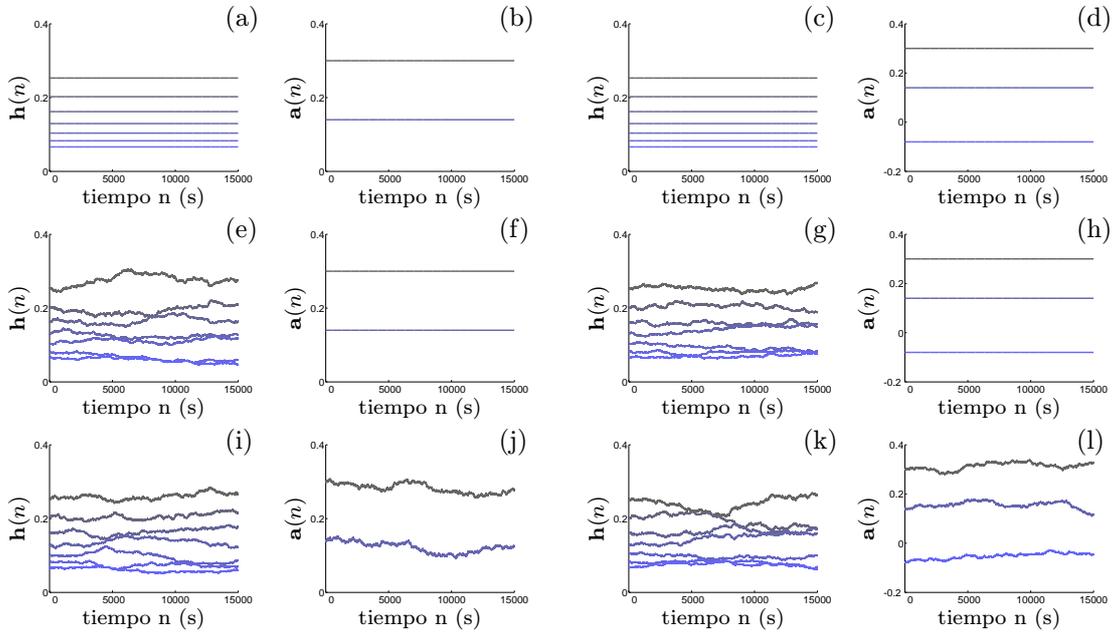


Figura 5.2: Vectores de pesos  $\mathbf{h}(n)$  y de coeficientes  $\mathbf{a}(n)$  utilizados en los tests de simulación descritos en la Sección 5.8.2. Los paneles (a) y (b) corresponden al test I.1, (c) y (d) al test I.2, (e) y (f) al II.1, (g) y (h) al II.2, (i) y (j) al III.1 y (k) y (l) al III.2.

Para cada uno de los tests de simulación, se evalúa la actuación de los métodos propuestos (VL-KF, N-EKF y N-UKF) mediante la consideración de simulaciones de Monte Carlo. Para ello, se define un número  $N_{\text{rea}}$  de realizaciones distintas de los datos generados a partir del modelo (5.137). En esta tesis, se ha elegido  $N_{\text{rea}}=50$ . Para cada repetición  $j = 1, \dots, N_{\text{rea}}$ , se genera una realización distinta de los vectores de parámetros,  $\mathbf{h}^{(j)}(n)$  y  $\mathbf{a}^{(j)}(n)$  (salvo en el caso de parámetros deterministas, en donde  $\mathbf{h}^{(j)}(n)$  y  $\mathbf{a}^{(j)}(n)$  toman siempre el mismo valor para todas las realizaciones), y se genera también una realización  $v^{(j)}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , del ruido de observación. Utilizando tales valores, se construye  $y_{\text{QT}}^{(j)}(n)$  de acuerdo con la expresión siguiente:

$$y_{\text{QT}}^{(j)}(n) = \left( \mathbf{a}^{(j)}(n) \right)^T \mathbf{z}_{\text{RR}}^{(j)}(n) + v^{(j)}(n), \quad (5.145)$$

donde  $\mathbf{z}_{\text{RR}}^{(j)}(n)$  contiene las potencias 0 a  $P$  de  $z_{\text{RR}}^{(j)}(n)$ , con  $z_{\text{RR}}^{(j)}(n) = \left( \mathbf{h}^{(j)}(n) \right)^T \mathbf{x}_{\text{RR}}(n)$ .

A partir de los datos  $y_{QT}^{(j)}(n)$  y del modelo planteado, se procede a obtener estimaciones  $\mathbf{h}^{(j)}(n)$  y  $\mathbf{a}^{(j)}(n)$  utilizando cada uno de los métodos propuestos. Con los valores obtenidos, se calcula el error cometido en la identificación de cada peso del filtro lineal y cada coeficiente del polinomio de Taylor:

$$\epsilon_{h_i}^{(j)}(n) = h_i^{(j)}(n) - \widehat{h}_i^{(j)}(n), \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (5.146)$$

$$\epsilon_{a_k}^{(j)}(n) = a_k^{(j)}(n) - \widehat{a}_k^{(j)}(n), \quad k = 0, \dots, P. \quad (5.147)$$

Considerando los errores calculados para todas las repeticiones de MC, podemos evaluar su media y su varianza según las expresiones siguientes:

- la media se estima mediante

$$E\{\widehat{\epsilon_{h_i}(n)}\} = \frac{1}{N_{\text{rea}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{rea}}} \epsilon_{h_i}^{(j)}(n), \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (5.148)$$

$$E\{\widehat{\epsilon_{a_k}(n)}\} = \frac{1}{N_{\text{rea}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{rea}}} \epsilon_{a_k}^{(j)}(n), \quad k = 0, \dots, P, \quad (5.149)$$

- la varianza se estima mediante

$$\text{var}\{\widehat{\epsilon_{h_i}(n)}\} = \frac{1}{N_{\text{rea}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{rea}}} \left( \epsilon_{h_i}^{(j)}(n) - E\{\widehat{\epsilon_{h_i}(n)}\} \right)^2, \quad i = 0, \dots, N-1, \quad (5.150)$$

$$\text{var}\{\widehat{\epsilon_{a_k}(n)}\} = \frac{1}{N_{\text{rea}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{rea}}} \left( \epsilon_{a_k}^{(j)}(n) - E\{\widehat{\epsilon_{a_k}(n)}\} \right)^2, \quad k = 0, \dots, P. \quad (5.151)$$

Debe hacerse notar que los procedimientos recursivos empleados en el proceso de estimación (KF, EKF ó UKF) proporcionan medidas de su propia evolución, pues además de calcular  $\widehat{\boldsymbol{\theta}}(n)$ , que es una estimación de la esperanza del estado  $\boldsymbol{\theta}(n)$  del sistema, también calculan  $\mathbf{C}_{\boldsymbol{\epsilon}_\theta}(n)$ , que es una estimación de la matriz de covarianza del error  $\boldsymbol{\epsilon}_\theta(n)$  cometido en la estimación de los parámetros. Sin embargo, dado que en las metodologías propuestas en esta tesis se añade un paso final en cada iteración del filtro, en la cual se modifican las estimaciones para introducir las restricciones deseadas, es necesario volver a calcular la media y la varianza del error a partir de estas nuevas estimaciones.

### 5.8.3 Estimación del modelo con los métodos VL-KF, N-EKF y N-UKF

Los problemas inversos planteados en los tests de simulación descritos en el apartado anterior se resuelven considerando en el proceso de estimación los mismos órdenes  $N$  y  $P$  utilizados para simular los datos.

Los resultados para el test de simulación I.1 se muestran en la figura 5.3. La media estimada del error en la identificación del primer peso del filtro lineal,  $E\{\widehat{\epsilon_{h_0}(n)}\}$ , se presenta en la figura 5.3(a), calculada para cada uno de los métodos analizados. Puesto que en este test el orden del segundo subsistema es  $P=1$ , las metodologías N-EKF y N-UKF proporcionan los mismos resultados. Así, en la figura 5.3 se muestra en verde la actuación de VL-KF y en rosa la de N-EKF y N-UKF. Debe observarse que, por ser el polinomio  $g$  de orden  $P=1$ , las aproximaciones N-EKF y N-UKF coinciden también teóricamente con VL-KF. Sin embargo, el planteamiento difiere debido a que el vector de parámetros estimado por los filtros es diferente en uno y otro caso. Esto afecta a la estimación de las matrices de covarianza y justifica así las diferencias encontradas

en los resultados obtenidos con el método VL-KF y los conseguidos con N-EKF y N-UKF. La varianza estimada,  $\widehat{\text{var}}\{\epsilon_{h_0}(n)\}$ , se utiliza para calcular la desviación estándar, que se presenta en la figura 5.3(a) sumada y restada a los valores de  $E\{\epsilon_{h_0}(n)\}$ . Los resultados correspondientes a la identificación del último peso  $h_{N-1}(n)$  se muestran en la figura 5.3(b). Puede apreciarse cómo los tres métodos proporcionan resultados prácticamente idénticos, convergiendo a los verdaderos valores de  $h_0(n)$  y  $h_{N-1}(n)$  utilizados en la simulación. Esta misma afirmación es válida para la estimación de los restantes pesos intermedios, para los que se comprueba que la media del error en su estimación queda siempre por debajo de  $6 \cdot 10^{-3}$  y la varianza por debajo de  $10^{-3}$ . En cuanto a la estimación de los coeficientes  $a_k(n)$ ,  $k = 0, 1$ , del polinomio de Taylor  $g$ , se presentan los resultados relativos a la media y desviación estándar del error en la figura 5.3(c) para  $a_0(n)$  y en la figura 5.3(d) para  $a_1(n)$ . Puede también comprobarse en este caso la convergencia de los métodos propuestos a los valores de  $a_0(n)$  y  $a_1(n)$  utilizados en la simulación de los datos.

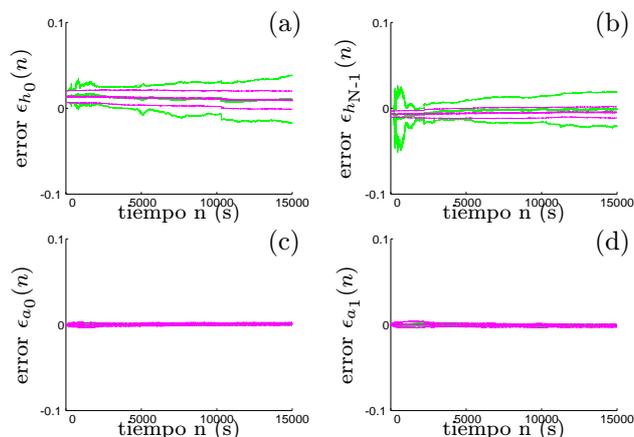


Figura 5.3: En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test I.1. En (c) y (d) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$  y  $\epsilon_{a_1}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, mientras que la rosa corresponde a los métodos N-EKF y N-UKF.

Para el test I.2, los resultados se presentan en la figura 5.4. En este caso, el método VL-KF se presenta en verde, N-EKF en celeste y N-UKF en rosa. En la figura 5.4(a) se muestra la media y la desviación estándar del error correspondientes al peso  $h_0(n)$ , mientras que los resultados para  $h_{N-1}(n)$  se muestran en la figura 5.4(b). Para los restantes pesos  $h_i(n)$ , el error presenta una media inferior a 0.019 y varianza inferior a  $1.8 \cdot 10^{-4}$ . Puede también en este caso observarse un alto grado de coincidencia entre los valores a los que convergen las estimaciones y los verdaderos valores  $h_i(n)$  definidos en la simulación, siendo este resultado aplicable a cualquiera de los tres métodos analizados. Los resultados de la estimación de los coeficientes  $a_k(n)$ ,  $k = 0, 1, 2$ , se presentan en las figura 5.4(c) y 5.4(d). Los tres métodos son capaces de identificar tales coeficientes.

En el test II.1, puede afirmarse que los métodos propuestos son capaces de seguir las variaciones temporales simuladas para los pesos  $h_i(n)$  del filtro lineal a la vez que llevan a una rápida convergencia en la identificación de los coeficientes de la función  $g$ . Esto se ilustra en la figura 5.5. En las figuras 5.5(a) y 5.5(b), donde se muestran la media y desviación estándar de los errores  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, puede apreciarse que los resultados proporcionados por el método VL-KF son levemente mejores que los de N-EKF y N-UKF. En cuanto a los coeficientes  $a_k(n)$ ,  $k = 0, 1$ , los métodos propuestos convergen a los verdaderos valores teóricos, tal como puede comprobarse a partir de las figuras 5.5(c) y 5.5(d).

Para el test II.2, los resultados relativos a la estimación de los pesos  $h_0(n)$  y  $h_{N-1}(n)$  se

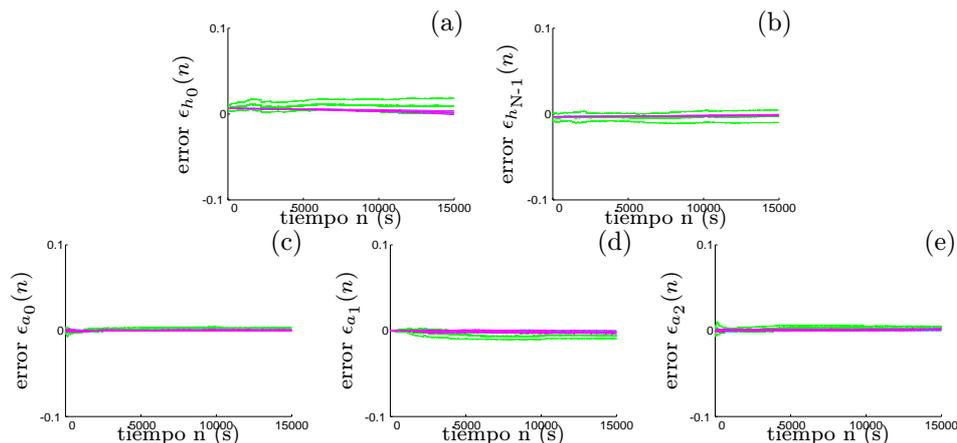


Figura 5.4: En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test I.2. En (c), (d) y (e) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$ ,  $\epsilon_{a_1}(n)$  y  $\epsilon_{a_2}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, la celeste a N-EKF y la rosa a N-UKF.

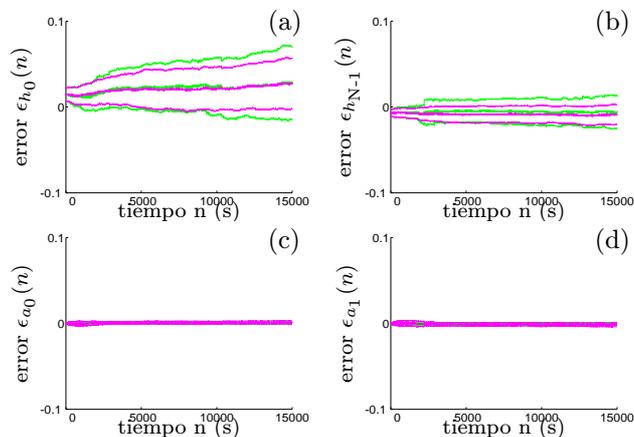


Figura 5.5: En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test II.1. En (c) y (d) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$  y  $\epsilon_{a_1}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, mientras que la rosa corresponde a los métodos N-EKF y N-UKF.

presentan en las figuras 5.6(a) y 5.6(b). En este caso, el comportamiento del método VL-KF está algo por debajo de los de los otros dos métodos, aunque resulta inapreciable a la vista de la gráfica. El método N-UKF es sólo ligeramente mejor que N-EKF. Por otra parte, se muestran en las figuras 5.6(c)–5.6(e) las medias y desviaciones estándar de los errores en la estimación de los coeficientes  $a_k(n)$ ,  $k = 0, 1, 2$ . Puede comprobarse que los tres métodos acaban convergiendo a los valores verdaderos utilizados en la simulación de los datos.

El test III.1 confirma que los métodos propuestos son capaces de seguir a la vez variaciones temporales lentas de la respuesta impulsional  $\mathbf{h}(n)$  y del vector de coeficientes  $\mathbf{a}(n)$  de la función polinómica  $g$ , aunque en este caso los errores son mayores que en los anteriores tests. En las figuras 5.7(a) y 5.7(b) se presentan los resultados relativos a la estimación de  $\mathbf{h}(n)$  y en las figuras 5.7(c) y 5.7(d) los relativos a  $\mathbf{a}(n)$ . De los métodos testeados, el que proporciona una mejor aproximación a los valores verdaderos utilizados para simular es VL-KF, si bien las diferencias no son sustanciales.

Para el test III.2, los resultados se muestran en la figura 5.8. El método N-UKF es el que mejor

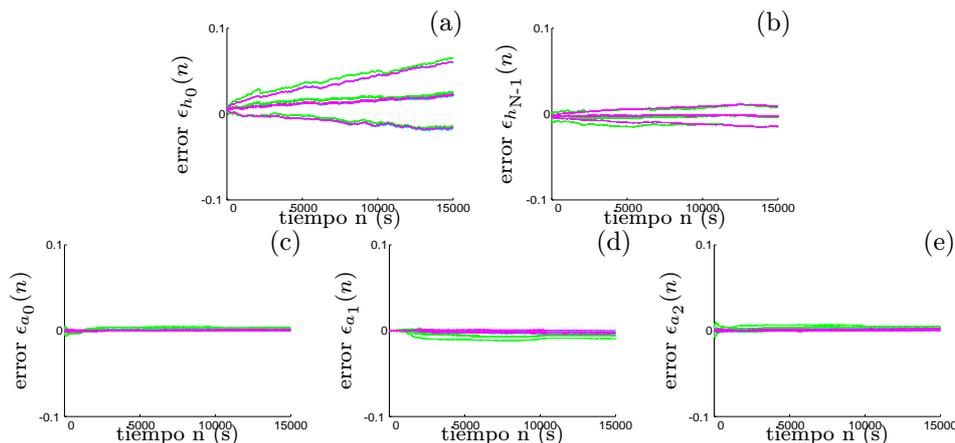


Figura 5.6: En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test II.2. En (c), (d) y (e) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$ ,  $\epsilon_{a_1}(n)$  y  $\epsilon_{a_2}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, la celeste a N-EKF y la rosa a N-UKF.

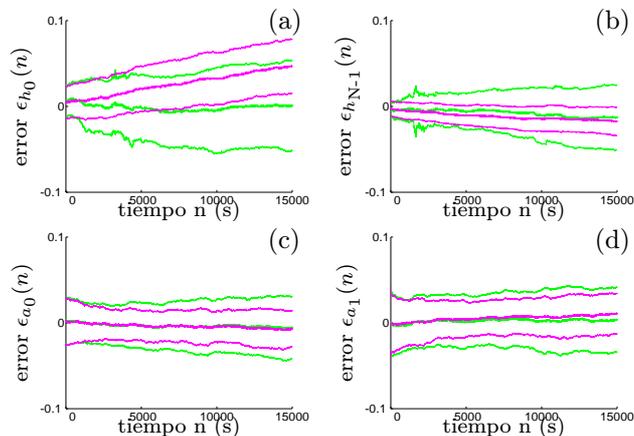


Figura 5.7: En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test III.1. En (c) y (d) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$  y  $\epsilon_{a_1}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, mientras que la rosa corresponde a los métodos N-EKF y N-UKF.

sigue las variaciones en el tiempo de los pesos del vector  $\mathbf{h}(n)$ , mientras que en la estimación de los coeficientes del vector  $\mathbf{a}(n)$  es más preciso VL-KF.

Como conclusión del estudio de simulación planteado en esta sección puede extraerse que, para el tipo de variaciones de los parámetros que se han simulado, los tres métodos propuestos (VL-KF, N-EKF y N-UKF) son capaces de realizar una buena estimación. En los casos en los que el orden del segundo subsistema es  $P=2$  se observa que el método N-UKF es ligeramente superior al método N-EKF. A este respecto hay que señalar que cabría esperar diferencias mayores entre ambos métodos si se hubieran simulado funciones altamente no lineales. Los vectores  $\mathbf{h}(n)$  y  $\mathbf{a}(n)$  que se han generado en cada uno de los seis tests diseñados toman valores dentro del rango de los que pueden encontrarse en el análisis de la relación  $QT/RR$  sobre registros reales, que es el propósito del estudio que se realiza en el Capítulo 6. Considerando la actuación del método N-UKF en el estudio de simulación propuesto y contrastándola con la de VL-KF, puede aseverarse que, aun siendo ambos muy similares, se recomienda la utilización de VL-KF cuando el orden del sistema es  $P=1$ , mientras que N-UKF resulta más apropiado cuando se trata de estimar

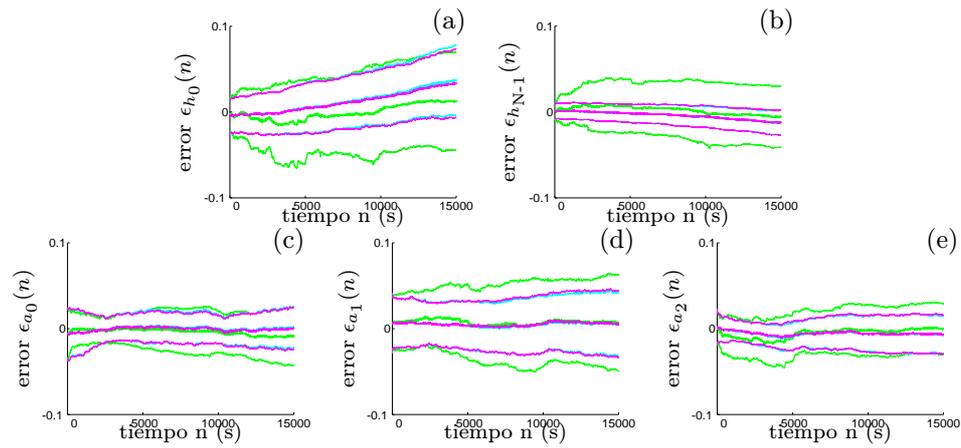


Figura 5.8: En (a) y (b) se presentan media  $\pm$  desviación estándar de los errores de estimación  $\epsilon_{h_0}(n)$  y  $\epsilon_{h_{N-1}}(n)$ , respectivamente, para el test III.2. En (c), (d) y (e) se muestran los resultados correspondientes a  $\epsilon_{a_0}(n)$ ,  $\epsilon_{a_1}(n)$  y  $\epsilon_{a_2}(n)$ , respectivamente. En cada una de las gráficas, la curva de color verde es la asociada al método VL-KF, la celeste a N-EKF y la rosa a N-UKF.

sistemas de orden  $P=2$ , más si cabe teniendo en cuenta que el número de parámetros que deben estimarse en este caso es sustancialmente menor si se utiliza N-UKF que si se opta por VL-KF.



## Capítulo 6

# Modelado $QT/RR$ tiempo-variante. Respuesta a cambios súbitos del ritmo cardiaco

### 6.1 Objetivos

En este capítulo se analiza dinámicamente la dependencia del intervalo  $QT$  respecto del intervalo  $RR$  sobre registros ECG que presentan cambios muy marcados en el ritmo cardiaco. Los registros se obtienen de sujetos sanos mientras éstos realizan una serie de cambios posturales. Cada uno de estos cambios provoca una alteración muy sustancial de la frecuencia cardiaca, en algunas ocasiones aumentándola y en otras disminuyéndola. Se dispone, por tanto, de un escenario muy apropiado donde evaluar la respuesta de la repolarización. Para investigar la dependencia  $QT/RR$ , se considera un modelo como el descrito en la Sección 5.2 (ver figura 5.1), que es capaz de seguir la evolución temporal de la adaptación del intervalo  $QT$  a lo largo del registro. Además, dado que el modelo propuesto es general, ya que no considera funciones específicas de la relación entre el  $QT$  y el  $RR$ , el mismo modelo puede aplicarse también para estudiar la dependencia de otros índices de la repolarización con respecto al ritmo cardiaco. En particular, en este estudio analizamos también el índice  $T_a$  [148], que mide la amplitud de la onda T. Este índice, que ya se describió en la Sección 2.4.6, es dependiente del ritmo cardiaco y sus valores se hacen cada vez mayores según el ritmo se acelera, indicando así que la onda T se vuelve más alta [100]. El interés de investigar los cambios en la morfología de la onda T según varía el ritmo cardiaco ha quedado puesto de manifiesto en diversos trabajos [100, 148], por lo que consideramos también en nuestro estudio el análisis dinámico  $T_a/RR$ , además del ya mencionado análisis  $QT/RR$ .

A partir del modelo de la figura 5.1, se detallan los objetivos de este capítulo tal como se expone a continuación. En la descripción de cada uno de estos objetivos se hace referencia sólo al intervalo  $QT$ , pero el mismo análisis se aplica también considerando como señal de salida del sistema propuesto la serie de medidas de  $T_a$ :  $y_{T_a}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ . Los objetivos son:

- Identificación, para cada registro analizado y cada instante temporal  $n$ , del perfil óptimo de histéresis, que representa la dependencia del intervalo  $y_{QT}(n)$  respecto de la historia  $\mathbf{x}_{RR}(n)$  de intervalos  $RR$  previos. Este perfil viene dado por la respuesta impulsional  $\mathbf{h}(n)$  del subsistema lineal de la figura 5.1.
- Evaluación de la medida de  $RR$  promedio,  $z_{\overline{RR}}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ , con la que se relaciona de manera óptima cada intervalo  $QT$ ,  $y_{QT}(n)$ ,  $n = 0, \dots, N_T - 1$ . Esta medida se corresponde con la salida del subsistema lineal y es la entrada al subsistema no lineal de la figura 5.1.

- Cálculo de la función polinómica que modela la relación entre el intervalo  $QT$  y el intervalo  $RR$  promedio,  $\overline{RR}$ , en un entorno de cada medida  $\overline{RR}$ . Esta función  $g(\cdot, \mathbf{a}(n))$  es la representada en el segundo subsistema de la figura 5.1.
- Investigación de las diferencias en la adaptación del intervalo  $QT$  ante aceleraciones y deceleraciones del ritmo cardiaco.

## 6.2 Datos

### 6.2.1 Población de estudio

En este estudio se evalúan registros ECG de 33 sujetos sanos, todos ellos varones, con una media de edad de  $33.00 \pm 7.62$  años. Los registros se recogieron en el hospital Saint George's (Londres, U.K.) y se grabaron mientras los sujetos seguían un protocolo establecido de cambios posturales (de posición supina a sentado, de sentado a levantado, ...). Las duraciones de los registros oscilan entre 50 minutos y 2 horas.

### 6.2.2 Medidas electrocardiográficas

Todos los registros analizados corresponden a ECGs continuos de 12 derivaciones digitalizados con frecuencia de muestreo de 500 Hz. Para cada registro se selecciona la derivación que presenta mayor relación señal a ruido y sobre ella se miden los índices  $RR$ ,  $QT$  y  $T_a$ . Para llevar a cabo las mediciones, se utiliza el sistema de delineación automática basado en la transformada wavelet que se describe en [149]. Para eliminar posibles *outliers* de las series de  $RR$ ,  $QT$  y  $T_a$  obtenidas, se hace uso de un filtro MAD (Desviación Absoluta Media) [124]. Por último, las series se interpolan con frecuencia de muestreo de 1 Hz y se filtran utilizando un filtro paso-bajo con frecuencia de corte 0.05 Hz, de modo que se eliminan las componentes de baja y alta frecuencia debidas a las influencias de las dos ramas (simpático y parasimpático) del SNA [125].

## 6.3 Análisis de la adaptación $QT/RR$ y $T_a/RR$

### 6.3.1 Selección de los órdenes del modelo

Para investigar la adaptación latido a latido de los índices  $QT$  y  $T_a$  a los cambios en el ritmo cardiaco se consideran las metodologías introducidas en las Secciones 5.6 y 5.7. La aplicación de dichas metodologías para la identificación del sistema propuesto requiere, en primer lugar, establecer el orden  $N$  del subsistema lineal, representado por  $\mathbf{h}(n)$ , y el orden  $P$  de la función polinómica  $g(\cdot, \mathbf{a}(n))$ . En lo que sigue vemos cómo se eligen los valores de  $N$  y  $P$  en el análisis de cada uno de los índices  $QT$  y  $T_a$ .

**Intervalo  $QT$ :** Para el orden  $N$ , una elección apropiada es  $N=50$ , tal como ya se justificó en el Capítulo 5 sobre la base de los resultados obtenidos en el Capítulo 4.

En cuanto al orden  $P$  del segundo subsistema, dado que en el análisis de registros reales sólo puede valorarse la actuación de las distintas metodologías de estimación mediante el cálculo del error a la salida del sistema, procedemos de la forma siguiente. Tomamos la serie  $x_{RR}(n)$  como señal de entrada al sistema y la serie  $y_{QT}(n)$  como salida del mismo. Cada una de estas señales se repite tres veces y, una vez realizado el procesamiento correspondiente, se considera el análisis sobre la última repetición, evitando así considerar la parte transitoria inicial del algoritmo. A partir de las señales de entrada y salida, procedemos a la estimación de los vectores de parámetros  $\mathbf{h}(n)$

y  $\mathbf{a}(n)$  considerando como posibles órdenes del subsistema no lineal  $P=1$  ó  $2$ . De acuerdo con los resultados de las simulaciones presentados en la Sección 5.8, en el caso de  $P=1$  utilizamos la metodología VL-KF, mientras que si  $P=2$  empleamos N-UKF. Aplicando cada una de estas dos metodologías, obtenemos las correspondientes señales estimadas a la salida del sistema, que denotamos por  $\hat{y}_{QT,P}(n)$ , donde  $P=1$  ó  $2$ . Evaluamos el error cuadrático medio a través de

$$\epsilon_{QT,P} = \left( \frac{1}{N_T} \sum_{n=0}^{N_T-1} (y_{QT}(n) - \hat{y}_{QT,P}(n))^2 \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (6.1)$$

Los resultados del análisis muestran que las diferencias entre la utilización de  $P=1$  y  $P=2$  son mínimas, quedando éstas siempre por debajo de 1 ms. En consecuencia, puede concluirse que para modelar localmente la relación entre el intervalo  $QT$  y el intervalo  $RR$ , basta considerar un desarrollo de Taylor de primer orden. La metodología utilizada para el análisis es VL-KF.

**Índice  $T_a$ :** Para la determinación del orden  $N$  indicativo del tiempo de memoria del índice  $T_a$  se realiza un estudio previo siguiendo los mismos pasos que se detallaron en las Secciones 4.3.1 y 4.3.2 para el intervalo  $QT$ . Procediendo de este modo sobre los registros de la base de datos analizada en el presente capítulo, comprobamos que el tiempo necesario para cubrir el 90% de la adaptación de  $T_a$  es inferior a 1 minuto en todos los registros analizados excepto uno. Más aún, observando los perfiles de adaptación obtenidos es posible apreciar que, al igual que ocurría con el intervalo  $QT$ , el proceso comprende dos fases claramente diferenciadas: una primera fase de adaptación muy rápida y una segunda fase mucho más lenta que tarda bastante más tiempo en completarse. En el caso de  $T_a$ , la fase rápida tiene lugar en menos de 10 s y con ella se cubre más del 50% del proceso total de adaptación. En cualquier caso, para el análisis tiempo-variante de la relación  $T_a/RR$  que se desarrolla en este capítulo, se considera el mismo orden  $N=50$  que se utilizó para el intervalo  $QT$  y se espera corroborar que, efectivamente, la adaptación de  $T_a$  es más rápida.

Con respecto al orden  $P$  del segundo subsistema, se calcula el error  $\epsilon_{T_a,P}$  de modo análogo a como se hizo para el intervalo  $QT$ . Pueden ahora observarse mayores diferencias según que el orden elegido para el segundo subsistema sea  $P=1$  ó  $P=2$ . En particular, las diferencias entre los dos órdenes son de entre 50 y 150  $\mu V$  en la mayoría de los registros analizados, siendo la elección  $P=2$  más favorable. Esto implica que, para modelar localmente la relación entre  $T_a$  y  $RR$ , resulta más conveniente utilizar un polinomio cuadrático que uno lineal. La metodología N-UKF es, en este caso, la seleccionada para el análisis.

### 6.3.2 Promediado del $RR$ con perfil individualizado dinámico

Con los valores establecidos en la sección anterior para los órdenes  $N$  y  $P$  del sistema que modela la relación  $QT/RR$  y, análogamente, la relación  $T_a/RR$ , procedemos ahora a determinar de manera individualizada el estado de dicho sistema a lo largo del tiempo de registro. La metodología de estimación empleada para tal fin es VL-KF en el caso del análisis  $QT/RR$ , y N-UKF para el análisis  $T_a/RR$ . El uso de estas dos diferentes metodologías ha quedado justificado en la Sección 6.3.1 y es consecuencia del orden  $P$  elegido como óptimo en cada uno de los casos. Tal como se detalló en las Secciones 5.6 (para la metodología VL-KF) y 5.7 (para N-UKF), está garantizado que las soluciones  $\hat{\mathbf{h}}(n)$  y  $\hat{\mathbf{a}}(n)$  obtenidas cumplen con las restricciones deseadas, por lo que, en cada instante  $n$ , el vector  $\hat{\mathbf{h}}(n)$  representa un verdadero perfil de histéresis en el que se cuantifica porcentualmente la influencia que sobre el intervalo  $y_{QT}(n)$  (análogamente  $y_{T_a}(n)$ ) ejercen cada uno de los 50 intervalos  $RR$  que le preceden, contenidos en  $\mathbf{x}_{RR}(n)$ . Asimismo, el vector  $\hat{\mathbf{a}}(n)$  obtenido de la estimación proporciona la forma óptima de relacionar localmente el intervalo  $QT$ , o el índice  $T_a$ , con la historia de intervalos  $RR$  previos, siendo tal relación lineal en el caso de  $QT$  y cuadrática en el caso de  $T_a$ .

### 6.3.3 Determinación de la memoria efectiva

A partir del perfil de pesos dinámico  $\widehat{\mathbf{h}}(n)$  derivado en la sección anterior, se propone una medida cuantitativa del tiempo que requiere cada uno de los índices analizados,  $QT$  ó  $T_a$ , para seguir los cambios que se producen en el ritmo cardiaco. Dicha medida, que se actualiza en cada instante temporal  $n$ , se denota por  $L_{90}^T(n)$  y se calcula, para cada perfil  $\widehat{\mathbf{h}}(n)$ , a partir del modelo exponencial que lo aproxima. A este respecto cabe señalar que, en cada tiempo  $n$ , se dispone de una tal aproximación exponencial, que es la que se utiliza cuando se incorpora la regularización dinámica en las metodologías VL-KF y N-UKF (ver expresiones (5.97) y (5.133)). La definición de  $L_{90}^T(n)$  considera que el modelo exponencial de aproximación, que se ha estimado a partir de los  $N$  intervalos  $RR$  inmediatamente precedentes, puede extenderse hasta definir una curva de 300 pesos, como las tratadas en el Capítulo 4 para el análisis  $QT/RR$  tiempo-invariante. Para esta curva, se calcula su suma acumulada y se determina la duración en segundos de la ventana que cubre un 90% de la adaptación del intervalo  $QT$  y del índice  $T_a$ , respectivamente. De esta forma, la medida dinámica  $L_{90}^T(n)$  también representa la duración de la ventana en la que quedan recogidos todos aquellos ciclos cardiacos previos que tienen una influencia notable sobre la medida de la repolarización correspondiente al instante  $n$ . Si el modelo exponencial se expresa mediante:

$$\widehat{h}_i^-(n) \approx \kappa(n)\alpha^i(n), \quad i = 0, \dots, N - 1, \quad (6.2)$$

consideramos su extensión hasta completar una longitud  $\check{N}=300$ :

$$\check{h}_i(n) = \check{\kappa}(n)\alpha^i(n), \quad i = 0, \dots, \check{N} - 1, \quad (6.3)$$

donde  $\kappa(n)$  en la expresión (6.2) y  $\check{\kappa}(n)$  en (6.3) son constantes de normalización. A continuación definimos el vector  $\check{\mathbf{h}}$  que representa la suma acumulada de  $\check{\mathbf{h}}$ :

$$\check{h}_i(n) = \sum_{j=i}^{\check{N}-1} \check{h}_j(n), \quad i = 0, \dots, \check{N} - 1. \quad (6.4)$$

Estableciendo el umbral  $\eta=0.1$ , determinamos el primer índice  $i_0$  para el cual  $\check{h}_{i_0}(n) < \eta$ , resultando:

$$i_0 = \left\lceil \log_{\alpha(n)} \left( \eta + \alpha^{\check{N}}(n)(1 - \eta) \right) \right\rceil \quad (6.5)$$

donde  $\lceil \cdot \rceil$  denota la función parte entera. Puede observarse que para  $0 < \alpha(n) < 1$  y  $\check{N}$  grande (en este caso,  $\check{N} = 300$ ), se tiene que  $\alpha^{\check{N}}(n)$  es muy próximo a 0, por lo que puede aproximarse  $i_0$  mediante:

$$i_0 \approx \left\lceil \log_{\alpha(n)} \eta \right\rceil = \left\lceil \frac{\ln \eta}{\ln \alpha(n)} \right\rceil. \quad (6.6)$$

La medida  $L_{90}^T(n) = i_0$ , para  $i_0$  definido en (6.6), resulta sólo dependiente del valor de  $\alpha(n)$  que se determina en la iteración  $n$  del algoritmo adaptativo empleado para la estimación.

Esta medida del tiempo de adaptación supone una generalización para el análisis tiempo-variante de la medida  $L_{90}^T$  definida en la Sección 4.3.3 para el análisis tiempo-invariante. Puede apreciarse que, dado que  $L_{90}^T(n)$ , según se ha definido en este capítulo, varía con  $n$ , resulta ahora posible detectar aquellos episodios del registro donde la adaptación de la repolarización es anormalmente lenta, si es que esto ocurre. Por tanto, desde el punto de vista clínico, se dispone de una técnica con la cual evaluar posibles heterogeneidades temporales en la repolarización ventricular.

### 6.3.4 Relación $QT/RR$ y $T_a/RR$ en aceleraciones y deceleraciones del ritmo cardiaco

En cada registro se evalúan los valores que toma la variable  $L_{90}^T(n)$  separadamente en periodos de ritmo cardiaco estable e inestable. Específicamente, se considera la técnica descrita en la Sección 4.3.5, mediante la cual se determinan aquellos segmentos del registro donde la serie de  $RR$  presenta transiciones muy abruptas. Se denota por  $G_{DA}$  al conjunto que contiene los índices de cada uno de estos segmentos y se define  $n_e^j$  como el instante final del segmento  $j$ -ésimo,  $j \in G_{DA}$ . Puesto que puede ser útil, desde el punto de vista clínico, distinguir las aceleraciones de las deceleraciones del ritmo cardiaco, se considera la partición  $G_{DA} = G_D \cup G_A$ , donde  $G_D$  contiene los índices de episodios donde el ritmo cardiaco disminuye y  $G_A$  aquéllos donde el ritmo aumenta. Los cardinales de cada uno de estos tres conjuntos se denotan por  $J_{DA}$ ,  $J_D$  y  $J_A$ , respectivamente. Se calcula el tiempo medio de adaptación en periodos de deceleración y aceleración mediante:

$$s_D = \frac{1}{J_D} \sum_{j \in G_D} L_{90}^T(n_e^j), \quad (6.7)$$

$$s_A = \frac{1}{J_A} \sum_{j \in G_A} L_{90}^T(n_e^j). \quad (6.8)$$

Para poder establecer una comparación con el tiempo de adaptación medido en periodos de ritmo cardiaco estable, se procede asimismo a determinar aquellos periodos del registro que presentan tal condición. Para ello, se utiliza la misma técnica descrita en la Sección 4.3.5, pero en este caso se seleccionan aquellos índices  $j$  de segmentos para los cuales  $\sigma_{RR}^2(j) < 0.5 \bar{\sigma}_{RR}^2$ , garantizando así que las variaciones del  $RR$  en tales segmentos son de magnitud muy pequeña. Se denota por  $G_S$  al conjunto de los índices seleccionados, con cardinal  $J_S$ , y se evalúa el tiempo medio de adaptación mediante:

$$s_S = \frac{1}{J_S} \sum_{j \in G_S} L_{90}^T(n_e^j), \quad (6.9)$$

donde ahora  $n_e^j$  indica el instante final de un segmento de ritmo estable.

En el caso de la relación  $QT/RR$ , que se ha comprobado que queda adecuadamente modelada por un polinomio de Taylor de primer grado en un entorno de cada punto, resulta de interés investigar las variaciones del coeficiente  $\hat{a}_1(n)$  con respecto a los valores de  $\overline{RR}$  obtenidos a la salida del subsistema lineal. La evaluación de dichas variaciones se lleva a cabo calculando el coeficiente de correlación de Pearson entre  $\hat{a}_1(n)$  y  $z_{\overline{RR}}(n)$  separadamente en situaciones de cambios abruptos del ritmo cardiaco ( $\rho^j$ ,  $j \in G_{DA} = G_D \cup G_A$ ) y en situaciones de ritmo estable ( $\rho^j$ ,  $j \in G_S$ ). Los valores medios  $\rho_{DA}$  y  $\rho_S$  se calculan mediante:

$$\rho_{DA} = \frac{1}{J_{DA}} \sum_{j \in G_{DA}} \rho^j, \quad \rho_S = \frac{1}{J_S} \sum_{j \in G_S} \rho^j. \quad (6.10)$$

## 6.4 Resultados

### 6.4.1 Adaptación del $QT$ a cambios en el $RR$

**Seguimiento temporal de la histéresis:** Con la metodología utilizada en este capítulo es posible evaluar dinámicamente la dependencia del intervalo  $QT$  respecto de intervalos  $RR$  previos. En la figura 6.1 se muestran, a modo de ejemplo, los resultados del análisis para uno de los registros de la población de estudio descrita en 6.2.1. En las figuras 6.1(a) y 6.1(b) se presentan las series de intervalos  $RR$  y  $QT$  correspondientes al registro analizado. En la figura 6.1(c) se muestra la contribución de los 10 intervalos  $RR$  inmediatamente precedentes a cada medida de

$QT$ , que viene expresada a través de  $\sum_{i=0}^9 h_i(n)$ . En la figura 6.1(d) se muestra la contribución de los restantes intervalos  $RR$  contenidos en la ventana de duración  $N=50$  segundos, esto es, se representa  $\sum_{i=10}^{N-1} h_i(n)$ .

A partir de la observación de estas gráficas es posible apreciar diferencias en la adaptación del intervalo  $QT$  según se trate de episodios de ritmo cardiaco estable o inestable. En particular, puede comprobarse que, ante cambios bruscos en la frecuencia cardiaca, se hace más notable la influencia de intervalos  $RR$  lejanos, lo que indica un mayor grado de memoria en la adaptación del  $QT$ . Para profundizar más en este tipo de situaciones, se ha seleccionado un fragmento del registro completo de la figura 6.1 caracterizado por contener una transición muy marcada del ritmo cardiaco. Las series de  $RR$  y  $QT$  de tal fragmento se presentan en las gráficas 6.2(a) y 6.2(b), donde son claramente visibles los segmentos correspondientes a estabilidad, deceleración y aceleración del ritmo. En la gráfica 6.2(c) se muestra el tiempo de adaptación del  $QT$  medido según la variable  $L_{90}^T(n)$  descrita en la Sección 6.3.3. Puede observarse que, en algunos instantes,  $L_{90}^T(n)$  alcanza valores cercanos a los dos minutos, especialmente tras producirse una deceleración del ritmo. Junto con esta última gráfica se acompañan los perfiles de adaptación  $\hat{h}(n)$  extraídos para ciertos instantes representativos dentro del fragmento analizado. La velocidad de caída de cada una de dichas curvas evidencia que la adaptación es más lenta en episodios de inestabilidad del ritmo cardiaco y todavía más tras una deceleración que tras una aceleración del mismo.

**Seguimiento temporal de la regresión  $QT/\overline{RR}$ :** En las gráficas 6.1(e) y 6.1(f) se muestra la evolución de los coeficientes  $\hat{a}_0(n)$  y  $\hat{a}_1(n)$  de la función polinómica  $g$  que modela la relación entre  $QT$  y  $\overline{RR}$  para el registro cuyas series se han mostrado como ejemplo en 6.1(a) y 6.1(b). Las variaciones de la pendiente  $\hat{a}_1(n)$  reflejan cómo la relación  $QT/\overline{RR}$  se hace más/menos acusada al producirse una deceleración/aceleración en el ritmo cardiaco. Para el fragmento de registro presentado en la figura 6.2, se muestran en los paneles 6.2(d), 6.2(e) y 6.2(f) tres dibujos en los que el intervalo  $QT$  se enfrenta al intervalo  $\overline{RR}$ , donde este último se ha calculado en cada caso para un valor de  $N$  distinto. El primero de estos dibujos corresponde a  $N=1$ , el segundo a  $N=30$  y el tercero a  $N=50$ . En el primer caso ( $N=1$ ), en el que sólo se considera la dependencia del  $QT$  respecto del  $RR$  inmediatamente anterior, el ‘loop’  $QT/\overline{RR}$  es mucho más ancho que en el segundo caso ( $N=30$ ) y la diferencia es aún más pronunciada si se compara con el tercer caso ( $N=50$ ), para el cual el ‘loop’ prácticamente se ha cerrado. Este hecho nos da una idea de la importancia de tener en cuenta el tiempo de adaptación del intervalo  $QT$  si desea darse una expresión analítica de la relación entre  $QT$  y  $RR$ .

**Comparación deceleraciones / aceleraciones / periodos estables del ritmo cardiaco:**

Los resultados cualitativos presentados para un determinado sujeto de la población de estudio pueden cuantificarse para todos los sujetos examinados utilizando las variables  $s_D$ ,  $s_A$  y  $s_S$ , que miden el tiempo medio de adaptación al final de periodos de deceleración, aceleración y estabilidad de la frecuencia cardiaca, respectivamente. Si promediamos los valores de estas variables entre todos los registros, se obtienen las siguientes medias y desviaciones estándar:  $s_D=48.40\pm 25.70$  s,  $s_A=34.79\pm 13.63$  s y  $s_S=27.38\pm 15.14$  s. El  $p$ -valor en la comparación de  $s_D$  vs  $s_S$  es  $p=2.2\cdot 10^{-4}$ , mientras que el de  $s_A$  vs  $s_S$  es  $p=4.4\cdot 10^{-2}$ . Pueden apreciarse diferencias significativas entre las tres condiciones evaluadas. Por otra parte, la forma de dependencia  $QT/\overline{RR}$  también presenta características distintas según las condiciones en las que se lleva a cabo la evaluación. Así, tras un cambio brusco en los valores de  $z_{\overline{RR}}(n)$ , puede observarse un cambio en la pendiente  $\hat{a}_1(n)$  del modelo lineal tiempo-variante que relaciona  $z_{\overline{RR}}(n)$  con  $y_{QT}(n)$ . Esto queda reflejado a través de una elevada correlación  $\rho_{DA}$  encontrada para muchos de los registros

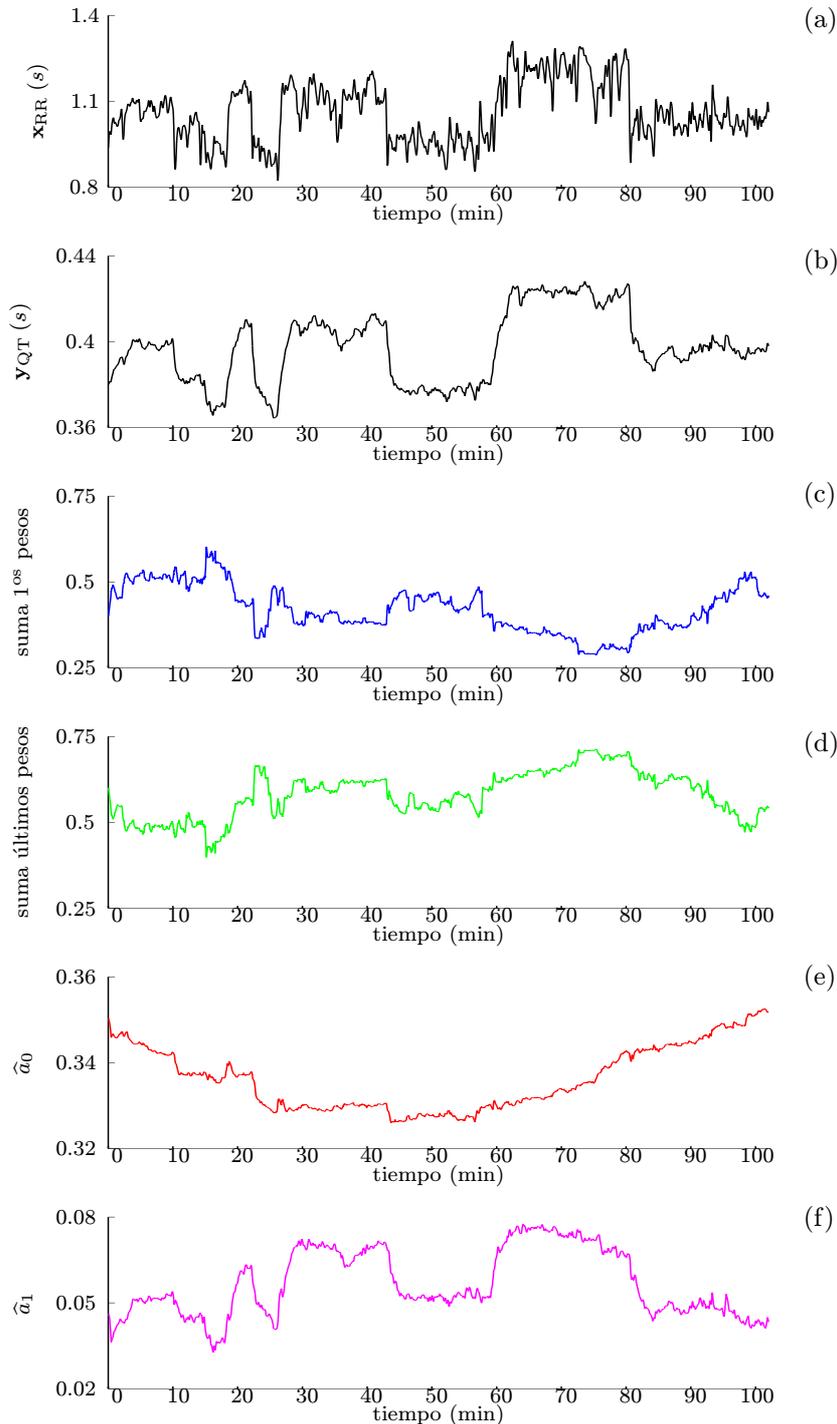


Figura 6.1: En (a) y (b) se muestran las series de intervalos  $RR$  y  $QT$  de uno de los registros analizados en este estudio. En (c) y (d) se presenta la evolución temporal de los pesos del filtro lineal obtenidos a partir de las series mostradas en (a) y (b). En concreto, la figura (c) muestra la contribución de los diez primeros pesos del subsistema lineal, mientras que la figura (d) recoge la contribución de los restantes pesos hasta completar los 50 del filtro FIR lineal empleado. En (e) y (f) se presenta la evolución temporal de los coeficientes de la no-linealidad obtenidos a partir de las series de (a) y (b).

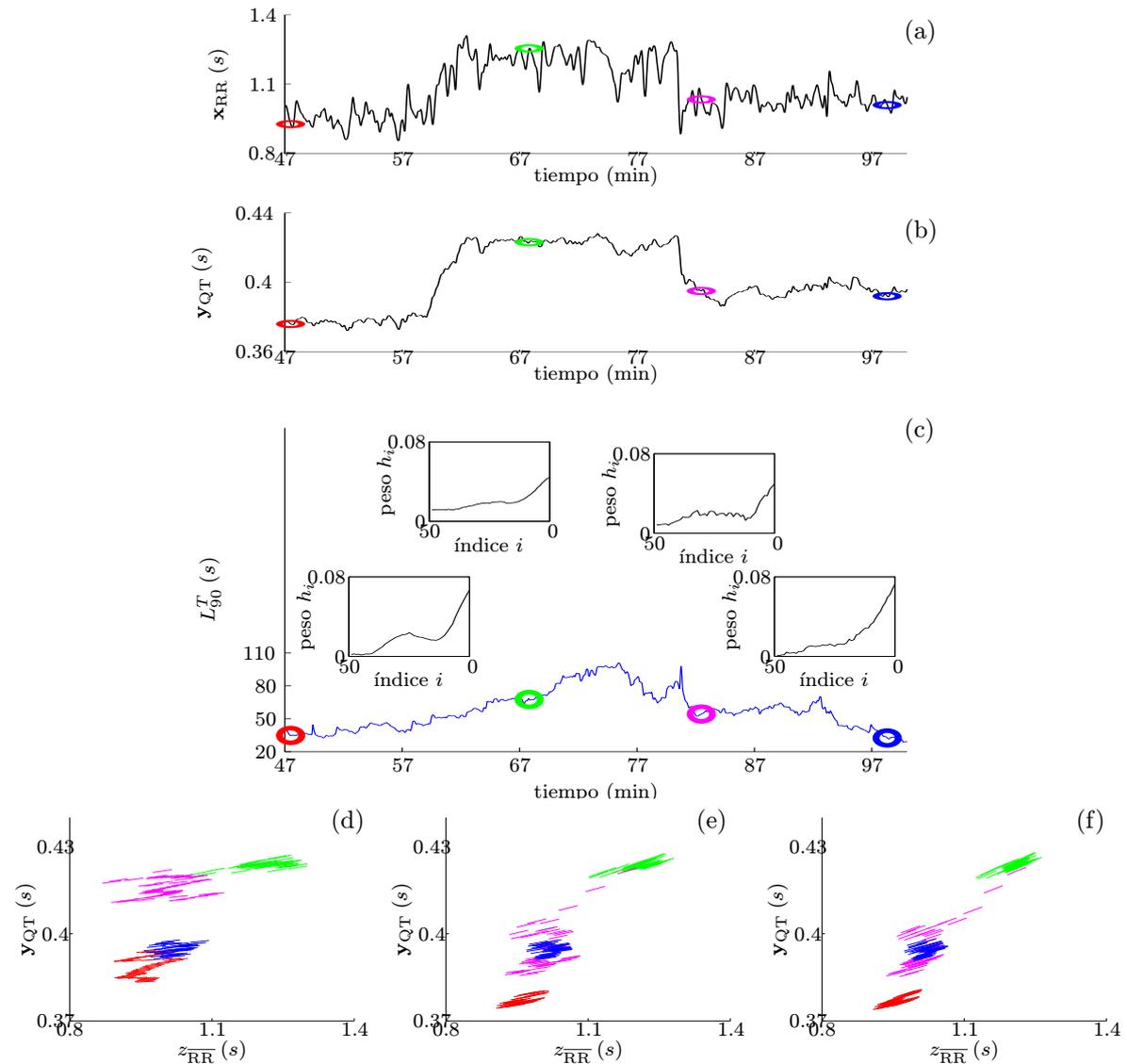


Figura 6.2: Las gráficas (a) y (b) muestran las series de intervalos  $RR$  y  $QT$  de un segmento seleccionado de la figura 6.1 que presenta un cambio notable en el ritmo cardiaco. Los círculos indican los puntos seleccionados para el análisis posterior. La figura (c) representa el tiempo de adaptación medido a través de la variable  $L_{90}^T(n)$  (definida en la Sección 6.3.3) para el segmento considerado, así como los perfiles óptimos de pesos de la adaptación  $QT/RR$  correspondientes a los puntos marcados con un círculo. En (d), (e) y (f) se muestra la no-linealidad en un entorno de cada valor de  $RR$  para ciertos instantes alrededor de los puntos seleccionados. En la gráfica (d) se considera un filtro lineal de orden  $N=1$ , en la gráfica (e) de orden  $N=30$  y en la (f) de orden  $N=50$ .

analizados, siendo la media y desviación entre registros  $0.62 \pm 0.23$ . En segmentos donde el ritmo cardiaco se muestra estable, la correlación  $\rho_s$  resulta significativamente menor, siendo su media y desviación entre registros  $0.32 \pm 0.41$ . El  $p$ -valor en la comparación  $\rho_{DA}$  vs  $\rho_s$  es  $p=8.3 \cdot 10^{-4}$ .

### 6.4.2 Adaptación del $T_a$ a cambios en el $RR$

**Seguimiento temporal de la histéresis:** En la figura 6.3 se muestran los resultados del análisis  $T_a/RR$  para el mismo registro que se presentó en la figura 6.1. En 6.3(a) y 6.3(b) se presentan las series de  $RR$  y  $T_a$ , mientras que en 6.3(c) y 6.3(d) se presentan las contribuciones de los primeros y de los últimos intervalos  $RR$  en la determinación de cada medida de  $T_a$ . Los resultados obtenidos en este caso están en la misma línea que los encontrados para el análisis del intervalo  $QT$ . Sin embargo, puede apreciarse cómo la adaptación de  $T_a$  es más rápida que la del  $QT$ , quedando reducido el efecto de memoria a tan sólo unos pocos segundos. Se considera también ahora el análisis de un fragmento del registro con un cambio muy marcado del ritmo cardiaco y se presenta para este fragmento el tiempo de adaptación  $L_{90}^T(n)$ , así como los perfiles de adaptación  $T_a/RR$  evaluados en determinados instantes (ver figura 6.4). Puede comprobarse que el valor máximo alcanzado por  $L_{90}^T(n)$  es ahora inferior a medio minuto, en contraste con los casi dos minutos alcanzados en el caso del intervalo  $QT$ . Esto se refleja en perfiles de adaptación con caída muy rápida, incluso tras un cambio abrupto en el  $RR$ .

**Seguimiento temporal de la regresión  $T_a/RR$ :** En las gráficas 6.3(e), 6.3(f) y 6.3(g) se muestra la evolución de los coeficientes  $\hat{a}_0(n)$ ,  $\hat{a}_1(n)$  y  $\hat{a}_2(n)$ , respectivamente, a lo largo del tiempo de registro. Puede observarse cómo estos coeficientes cambian súbitamente de valor al producirse una alteración sustancial del ritmo cardiaco. No obstante, dado que ahora la función utilizada para relacionar  $T_a$  y  $\overline{RR}$  es un polinomio de orden 2, no resulta evidente evaluar si tal relación se hace más o menos acusada con las aceleraciones o deceleraciones del ritmo, ya que es necesario considerar la contribución conjunta de  $\hat{a}_1(n)$  y  $\hat{a}_2(n)$ .

### Comparación deceleraciones / aceleraciones / periodos estables del ritmo cardiaco:

El análisis  $T_a/RR$  arroja los siguientes resultados relativos al tiempo medio de adaptación evaluados en periodos de deceleración, aceleración y estabilidad del ritmo cardiaco:  $s_D=19.52 \pm 7.53s$ ,  $s_A=20.29 \pm 10.43s$  y  $s_S=19.54 \pm 8.61s$ . El  $p$ -valor en la comparación  $s_D$  vs  $s_S$  es  $p=0.99$  y para  $s_A$  vs  $s_S$  es  $p=0.76$ . En este caso no existen diferencias significativas entre las tres condiciones evaluadas.

## 6.5 Discusión

### 6.5.1 Interpretación de resultados y relación con estudios previos

**Tiempo y perfil de la adaptación:** El análisis dinámico de la relación  $QT/RR$  llevado a cabo en este capítulo ha permitido comprobar que el intervalo  $QT$  presenta distintas respuestas ante cambios en el ritmo cardiaco en función de la forma de dichos cambios. Cuando se produce una deceleración en el ritmo cardiaco inducida por un cambio postural forzado, se observa que la adaptación del intervalo  $QT$  es considerablemente más lenta que cuando se produce una aceleración. Este resultado, que en algunos casos es evidente a partir de la observación de las series de intervalos  $QT$  y  $RR$ , queda cuantificado en nuestro estudio a partir de la variable  $L_{90}^T(n)$ , a través de la cual puede realizarse un análisis automatizado de la adaptación con vistas a la posterior aplicación clínica. La razón que puede explicar las diferentes respuestas del intervalo  $QT$  ante cambios en el ritmo cardiaco es que, en el caso de las aceleraciones, el intervalo  $QT$

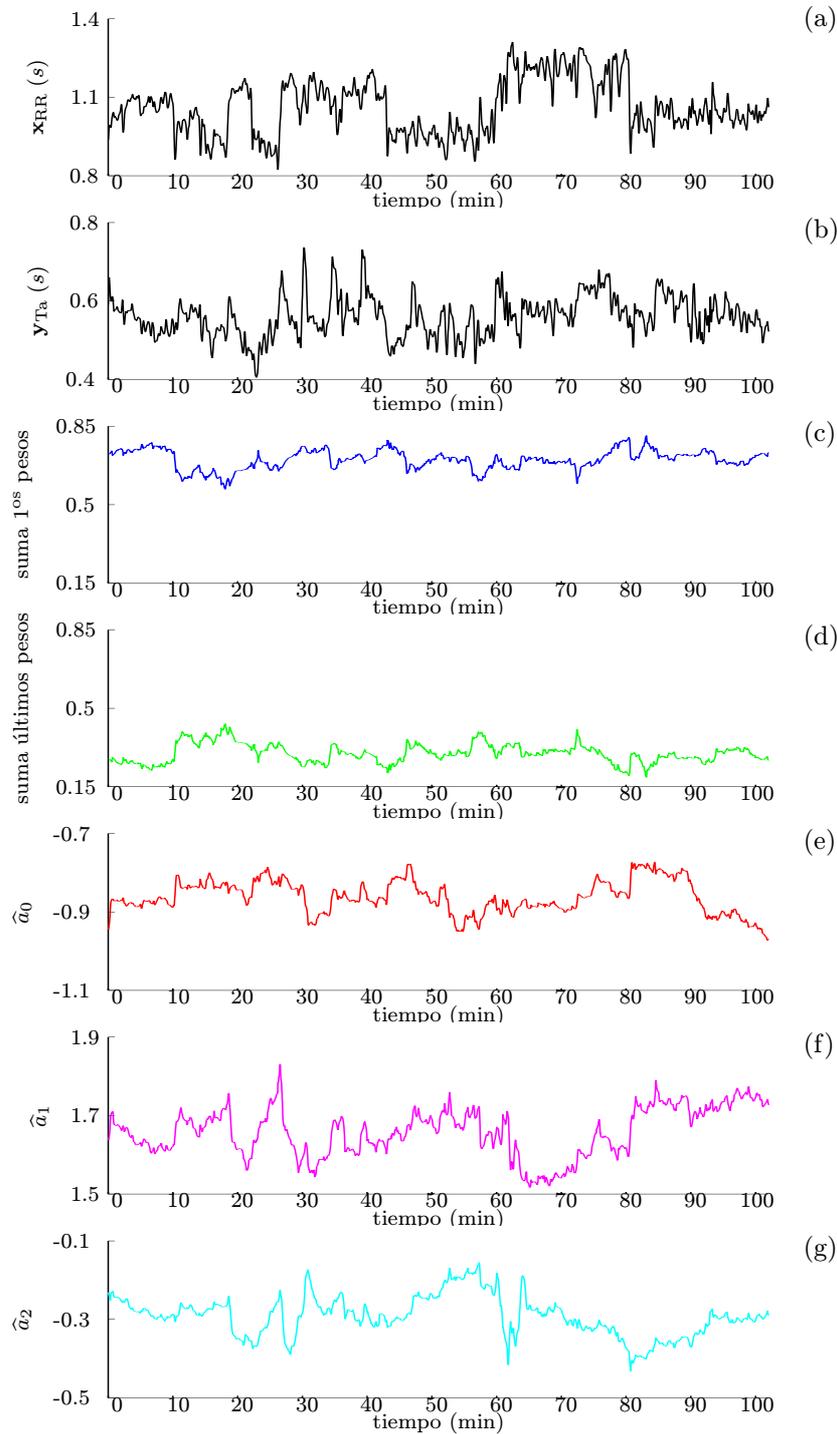


Figura 6.3: En (a) y (b) se muestran las series de intervalos  $RR$  y  $T_a$  de uno de los registros analizados en este estudio. En (c) y (d) se presenta la evolución temporal de los pesos del filtro lineal obtenidos a partir de las series mostradas en (a) y (b). En concreto, la figura (c) muestra la contribución de los diez primeros pesos del subsistema lineal, mientras que la figura (d) recoge la contribución de los restantes pesos del filtro FIR lineal empleado. En (e), (f) y (g) se presenta la evolución temporal de los coeficientes de la no-linealidad.

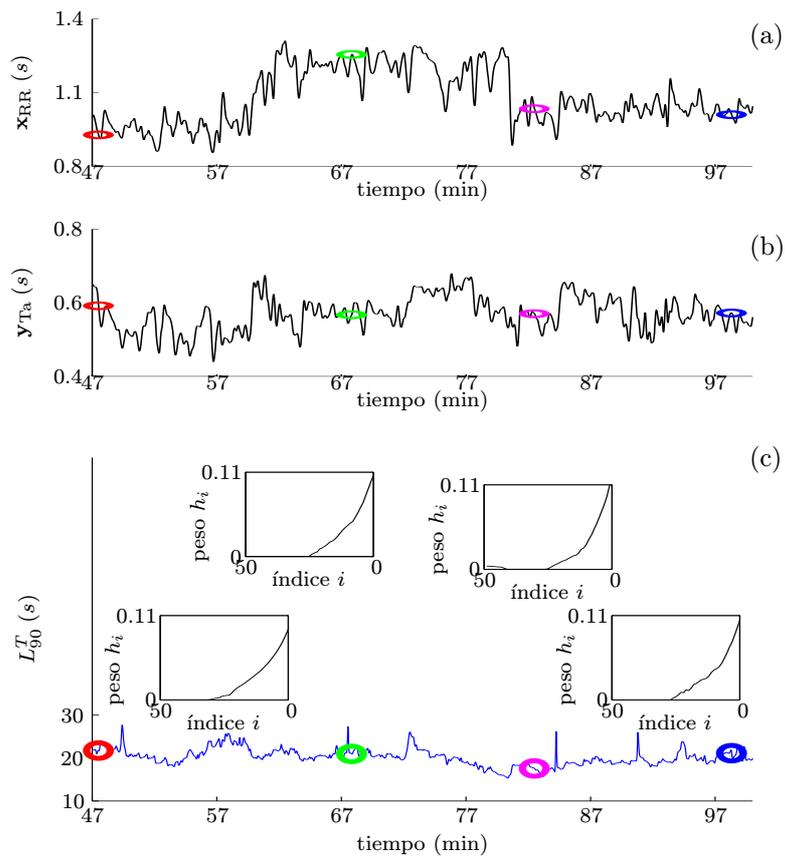


Figura 6.4: Las gráficas (a) y (b) muestran las series de intervalos  $RR$  y  $T_a$  de un segmento seleccionado de la figura 6.3 que presenta un cambio notable en el ritmo cardiaco. Los círculos indican los puntos seleccionados para el análisis posterior. La figura (c) representa el tiempo de adaptación medido a través de la variable  $L_{90}^T(n)$  (definida en la Sección 6.3.3) para el segmento considerado, así como los perfiles óptimos de pesos de la adaptación  $T_a/RR$  correspondientes a los puntos marcados con un círculo.

debe adaptarse tan rápido como sea necesario para evitar el solapamiento entre latidos. Sin embargo, en el caso de las deceleraciones, no existe ningún mecanismo que fuerce la velocidad de adaptación de la repolarización, por lo que ésta puede tardar más tiempo en completarse. Asimismo, se ha observado en este estudio que en periodos donde el ritmo se muestra estable, el retardo en la respuesta del  $QT$  es significativamente menor que en los episodios de cambios notables.

Los resultados obtenidos en este capítulo a partir de la investigación sobre registros de cambios posturales se han contrastado con los descritos en el Capítulo 4 cuando se analizó la dependencia  $QT/RR$  sobre registros de pacientes post-infarto de miocardio. En el Capítulo 4 se concluyó que el tiempo medio de respuesta del intervalo  $QT$  ante cambios muy marcados en el ritmo cardiaco era superior a los 2.5 minutos. En el análisis realizado en el presente capítulo sobre sujetos sanos realizando una serie de cambios posturales se ha comprobado que el tiempo medio de adaptación del intervalo  $QT$  tras una aceleración brusca del ritmo cardiaco es de algo más de medio minuto, mientras que tras una deceleración se requiere casi un minuto. Debe notarse que los tiempos de adaptación obtenidos del análisis dinámico llevado a cabo sobre registros de sujetos sanos son considerablemente inferiores a los encontrados sobre pacientes post-infarto, lo cual responde a la idea intuitiva de que el deterioro en la fisiología cardiaca se corresponde con una respuesta más lenta de la repolarización ante cambios en el ritmo cardiaco. La ventaja de la metodología dinámica utilizada en este capítulo es que puede evaluarse la dependencia  $QT/RR$  a lo largo del registro, por lo que pueden detectarse heterogeneidades en la adaptación ante determinados cambios de ritmo, aunque el tiempo medio de respuesta se encuentre dentro de unos límites normales. Asimismo, los resultados de nuestro estudio guardan también una estrecha relación con los presentados en [74], donde se evalúa la histéresis del intervalo  $QT$  en respuesta a cambios en el  $RR$  controlados por marcapaseado ventricular. En dicho estudio se describe que el tiempo requerido por el  $QT$  para completar el 90% de su adaptación es de 2.27 minutos cuando el ritmo cardiaco aumenta y de 3.15 minutos cuando disminuye, encontrándose que tales tiempos son independientes de la magnitud de cambio (entre 20 y 60 lpm) y del nivel inicial del ritmo a partir del cual se produce el cambio. Las conclusiones de nuestra investigación expuestas en la Sección 6.4.1 están en la misma línea de estos resultados en lo referente a las diferencias en los tiempos de respuesta frente a aceleraciones o deceleraciones del ritmo cardiaco. Es importante señalar que, aunque el entorno en el que se lleva a cabo el análisis en [74] es claramente diferente al de nuestro estudio, en ambos trabajos se ha tratado de considerar exclusivamente la relación entre  $QT$  y  $RR$ , minimizando la influencia de otros factores fisiológicos sobre el intervalo  $QT$  (en [74] a través del control por marcapaseado ventricular y en nuestro estudio filtrando las series de  $RR$  y  $QT$  para eliminar las componentes de baja y alta frecuencia debidas a la actividad simpática y parasimpática del SNA).

En cuanto al índice  $T_a$ , los resultados presentados en la Sección 6.4.2 indican que la adaptación es considerablemente más rápida que la del intervalo  $QT$ . Existen trabajos en la literatura en los que se cuantifican las variaciones de  $T_a$  en relación al ritmo cardiaco [99, 100], pero en ninguno de ellos se evalúa la dependencia de este índice con respecto a otros ciclos cardiacos previos más allá del inmediatamente anterior.

**Modelado local de la relación entre la repolarización y el ritmo cardiaco:** Teniendo en cuenta la influencia de la historia de intervalos  $RR$  previos sobre cada medida de  $QT$ , se dispone de la serie  $\overline{RR}$  en la que se ha compensado el efecto del retardo en la adaptación de la repolarización. En este estudio se ha encontrado que la relación entre el  $QT$  y esta medida  $\overline{RR}$  puede modelarse localmente por un polinomio de Taylor de grado 1. La consideración de polinomios de grado superior no reduce apenas el residuo del ajuste  $QT/\overline{RR}$ , por lo que puede concluirse que tal relación es esencialmente lineal en un entorno de cada medida  $\overline{RR}$ . Aunque en diversos trabajos [104] se ha cuestionado la asunción de linealidad de la relación entre los

intervalos  $QT$  y  $RR$ , debe observarse que en nuestro estudio la función de regresión  $g$  se considera variante en el tiempo, por lo que su carácter lineal sólo se refiere a pequeños entornos en los que se realiza el ajuste de los datos y no al registro completo. La consideración de que la pendiente  $\hat{a}_1(n)$  pueda variar en el tiempo ha permitido comprobar que sus cambios están altamente correlados con los cambios en  $\overline{RR}$ . Esto conlleva que para ritmos cardiacos decrecientes la relación entre  $QT$  y  $\overline{RR}$  se vuelva más acusada (mayor tasa de variación relativa) que para ritmos cardiacos crecientes.

En el caso del índice  $T_a$ , existen diferencias más significativas según que el orden de la función  $g$  utilizada para modelar la relación  $T_a/\overline{RR}$  sea  $P=1$  ó  $P=2$ . En este caso, no es posible concluir que la utilización de funciones lineales es suficiente para modelar localmente tal relación.

### 6.5.2 Limitaciones del estudio y extensiones futuras

Como ya se puso de manifiesto en la Sección 4.6.2, la medición del intervalo  $QT$  es siempre una tarea problemática dada la dificultad de determinar con precisión el final de la onda T. La metodología que hemos utilizado para delinear los registros de nuestra población de estudio es la que se describe en [149], que ha sido validada en bases de datos anotadas, confirmando sus buenas prestaciones. Además, para evitar que posibles medidas erróneas proporcionadas por el delineador afecten al análisis posterior, se ha aplicado un método que rechaza todos aquellos valores que pueden considerarse *outliers*, tal como se describe en 6.2.2.

La aplicación de los filtros de tipo Kalman (KF, EKF, UKF) conlleva la descripción de las matrices de covarianza de los ruidos de proceso y de observación, que en este estudio se han denotado por  $\mathbf{Q}(n)$  y  $\sigma_v^2(n)$ . En la práctica, no suele tenerse conocimiento de estas matrices, como sucede en nuestra aplicación para el análisis de la relación  $QT/RR$ , por lo que se hace necesario estimar sus valores para poder ser utilizados en la implementación del filtro. En este estudio hemos desarrollado un método, basado en la autocorrelación del vector de estado, que nos permite llevar a cabo tal estimación. Otros métodos han sido propuestos en la literatura para tal efecto [150, 151, 152], aunque algunos de ellos se han aplicado sólo para representaciones estado-espacio lineales y otros requieren hacer asunciones tales como que las matrices de covarianza se mantengan constantes a lo largo del tiempo. A este respecto cabe señalar que siempre que el modelo de proceso utilizado para representar la evolución del sistema sea un modelo ‘random-walk’ y la matriz de covarianza  $\mathbf{Q}(n)$  del ruido de proceso sea constante, ocurre que la varianza de cada componente del vector de estado crece con el tiempo  $n$ . De hecho, para  $n \rightarrow +\infty$ , la varianza crecería hacia infinito. Sin embargo, es cierto que para periodos de tiempo limitados y si la varianza del ruido de proceso es pequeña, tal efecto de crecimiento es prácticamente inapreciable, tal como sucede en los ejemplos de simulación propuestos en el Capítulo 5. Dichos ejemplos fueron diseñados de forma que en ellos se simulan tipos de variaciones de los parámetros que pueden darse en situaciones reales cuando se analiza la dependencia  $QT/RR$ . Los resultados de las simulaciones realizadas apoyan la conveniencia de la metodología empleada para el análisis de registros reales que se ha desarrollado en este capítulo.

La metodología dinámica para la caracterización de la adaptación latido a latido del intervalo  $QT$  se ha aplicado sólo sobre registros de cambios posturales. Aunque este tipo de registros suponen un modelo muy adecuado donde investigar la respuesta de la repolarización a los cambios en el ritmo cardiaco, el objetivo final es utilizar esta metodología sobre la base de datos EMIAT descrita en la Sección 4.2.2. Con ello se pretende comprobar si el análisis dinámico es capaz de mejorar los resultados de estratificación de riesgo descritos en el Capítulo 4. El hecho de que el análisis latido a latido permita detectar heterogeneidades en la adaptación, aunque éstas sucedan sólo en determinados instantes del registro, sugiere que dicha mejora puede alcanzarse.



## Capítulo 7

# Análisis de amplitudes, pendientes y alta frecuencia del QRS

### 7.1 Introducción

El objeto de nuestra investigación es ahondar en el estudio de los cambios inducidos por la isquemia en el periodo de depolarización ventricular. Como ya se ha comentado en la Sección ??, distintos trabajos han documentado alteraciones en las componentes de alta frecuencia del complejo QRS durante episodios isquémicos. Sin embargo, los parámetros propuestos en la literatura para cuantificar tal información presentan el inconveniente de que o bien adolecen de capacidad para distinguir entre sujetos sanos y pacientes con enfermedad coronaria o bien no tienen una interpretación clara del fenómeno fisiológico que representan. Es por ello que en nuestro trabajo nos proponemos profundizar en esta cuestión con el objetivo de proporcionar marcadores que, por una parte, sean capaces de reflejar tales cambios isquémicos y, a la vez, sean útiles en el diagnóstico clínico.

Es conocido que, en una fase avanzada de la isquemia, las propiedades electrofisiológicas de las células de los ventrículos se ven sustancialmente alteradas, reduciéndose tanto la velocidad de la fase 0 como la amplitud de sus potenciales de acción debido a un aumento en el nivel de potasio del espacio extracelular [153, 154, 155]. Tales modificaciones a nivel celular pueden manifestarse en el ECG de superficie a través de un ensanchamiento del QRS y un decrecimiento de su amplitud. En concordancia con esto, hipotetizamos en esta tesis que la evaluación de las pendientes de subida y de bajada del QRS puede proporcionar indicadores sensibles de las alteraciones inducidas por la isquemia. Esta aproximación que proponemos evita los problemas asociados con el filtrado, que distorsiona la señal y puede enmascarar la verdadera naturaleza de las componentes de alta frecuencia del QRS. Además, el hecho de que los índices de pendiente que aquí se proponen no requieran que se realice un promediado de la señal para su evaluación, sino que se miden directamente sobre cada latido del ECG estándar, sugiere que las medidas proporcionadas pueden ser más robustas. Para investigar esta cuestión, medimos las pendientes del QRS y su contenido de alta frecuencia en registros grabados antes y después de una intervención de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). Asimismo, para completar el estudio, proponemos también calcular las amplitudes de cada una de las ondas que componen el complejo QRS. Todos estos índices, así como otros índices tradicionales derivados del ECG, entre los que se encuentra la anchura del QRS, se comparan entre sí con el objetivo de determinar cuál de ellos muestra una mayor capacidad para la detección de la isquemia. Junto con el análisis de registros reales se lleva a cabo también un estudio de simulación para tratar de explicar los cambios observados como consecuencia de la oclusión coronaria.

## 7.2 Preprocesado

Previo a la evaluación de los distintos índices a partir de la señal ECG, se realiza un preprocesado de la misma que incluye: detección de QRS, con el fin de determinar el tiempo de ocurrencia de los distintos latidos, y posterior selección de latidos considerados como normales, utilizando para ello el método que se describe en [156]; atenuación de las variaciones de línea de base mediante la técnica de interpolación con ‘splines’ cúbicas [157]; y, finalmente, delineación de las ondas del electrocardiograma usando el método que se propone en [149], validado en bases de datos anotadas. En lo que sigue, denotamos por  $x_i(n)$ ,  $n = 0, \dots, \mathfrak{N} - 1$ , al latido  $i$ -ésimo de la derivación bajo análisis.

Los índices que miden las pendientes y las amplitudes del complejo QRS, así como el resto de índices locales que se evalúan en este estudio, pueden calcularse directamente sobre cada latido de la señal ECG estándar. Sin embargo, los índices de alta frecuencia del QRS requieren de un promediado que garantice que la medición se realiza en condiciones de bajo nivel de ruido. Antes de promediar distintos latidos es necesario proceder al alineamiento de los mismos para evitar la distorsión en la señal resultante del promediado. En este estudio, el alineamiento se lleva a cabo desplazando cada latido individual el número de muestras necesario para conseguir la máxima correlación cruzada con un latido patrón. El patrón se construye tal como se describe a continuación. Inicialmente se toma el primer complejo QRS del registro como latido patrón. Si la correlación cruzada entre el patrón y el segundo QRS del registro es mayor de 0.97 (para el desplazamiento con el que se alcanza el máximo valor), entonces los dos primeros latidos se promedian para construir un mejor patrón. En caso de no superar el umbral, se descarta el primer latido y se utiliza el segundo como patrón. Este procedimiento se repite hasta encontrar diez latidos consecutivos con correlación cruzada entre ellos superior a 0.97. El promediado de estos diez latidos define el patrón, con el cual se van comparando cada uno de los latidos posteriores del registro. Para aceptar uno de tales latidos individuales de modo que entre a formar parte de los que se utilizan en la definición de la señal promediada se sigue el criterio de que la correlación cruzada con el patrón quede por encima de 0.97.

Para el registro de control, se lleva a cabo el promediado en bloques de 10 segundos sin solapamiento entre ellos y la forma de promediar es la estándar (esto es, se les asigna el mismo peso a todos los latidos del segmento). El latido promedio resultante se denota por  $\bar{x}_j(n)$ , donde  $j$  indica el índice del bloque.

Para el registro de PTCA, se utiliza un promediado exponencial que permite seguir los cambios morfológicos de la señal ECG durante la oclusión coronaria a la vez que reduce el nivel de ruido. El latido  $\bar{x}_i(n)$  resultante del promediado exponencial se obtiene de acuerdo con la expresión

$$\bar{x}_i(n) = (1 - \alpha_i) \bar{x}_{i-1}(n) + \alpha_i x_i(n), \quad (7.1)$$

donde el peso  $\alpha_i$  se define inversamente proporcional al nivel de ruido de  $x_i(n)$ . Este nivel de ruido se calcula a partir del valor RMS de la señal que resulta de filtrar paso-banda (150–250 Hz) el latido  $x_i(n)$  en el intervalo de 100 ms de duración que tiene su inicio 100 ms después del final del complejo QRS. De entre todos los latidos promedio construidos según (7.1), se selecciona para el análisis posterior uno tomado cada 10 segundos desde el inicio de la oclusión. A cada uno de los latidos seleccionados se le denota por  $\bar{x}_j(n)$ , con  $j$  el índice correspondiente. Aquellas derivaciones para las cuales no es posible obtener un latido promedio en los últimos 30 segundos de inflado (debido a una pobre correlación con el patrón) se descartan para el análisis subsiguiente.

Una vez que se dispone de los latidos promedio correspondientes al registro de control y al de PTCA, se calcula el nivel de ruido de cada uno de éstos utilizando la misma definición que se ha dado en el párrafo anterior cuando se evaluaba el ruido sobre los latidos individuales del registro. Se proponen dos criterios distintos para el rechazo de derivaciones consideradas como

ruidosas: el primer criterio elimina derivaciones para las que el nivel de ruido medido al final de la oclusión es superior a  $0.75 \mu\text{V}$ ; el segundo criterio las elimina si la diferencia entre el nivel de ruido medido durante el control y al final de la oclusión es mayor de  $0.35 \mu\text{V}$ .

## 7.3 Índices analizados

### 7.3.1 Amplitudes del QRS ( $Q_a$ , $R_a$ y $S_a$ )

Sobre cada latido de cada derivación de la señal ECG preprocesada se miden las amplitudes de las ondas Q, R y S, que denotamos por  $Q_a$ ,  $R_a$  y  $S_a$ , respectivamente. Estas medidas se determinan utilizando el delineador [149].

### 7.3.2 Pendientes del QRS ( $\mathcal{I}_{US}$ e $\mathcal{I}_{DS}$ )

Otros dos índices que proponemos en este estudio para cuantificar cambios isquémicos en el QRS, también medidos sobre cada latido individual, son los siguientes:

- $\mathcal{I}_{US}$ : pendiente de subida del complejo QRS.
- $\mathcal{I}_{DS}$ : pendiente de bajada del complejo QRS.

Para el cálculo de  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  se aplica un procedimiento en tres etapas. Primero, se determinan las localizaciones temporales de los picos de las ondas Q, R y S utilizando [149]. Estas posiciones se denotan por  $n_Q$ ,  $n_R$ , y  $n_S$ , respectivamente. Para aquellos latidos en los cuales el delineador es capaz de proporcionar el valor de  $n_R$  pero no puede determinar  $n_Q$  ó  $n_S$ , se realiza una segunda búsqueda. En el caso de la onda Q se examina el intervalo que cubre desde 2 ms después del inicio del QRS hasta 2 ms antes de  $n_R$  y se identifica  $n_Q$  como el instante temporal asociado con la amplitud más baja de la señal en dicho intervalo. Análogamente,  $n_S$  se determina a partir del intervalo que comienza 2 ms después de  $n_R$  y termina 2 ms antes del final del QRS. Debe hacerse notar que la determinación de  $n_Q$ ,  $n_R$ , y  $n_S$  no es un punto crítico en la medición de las pendientes, ya que tales posiciones sólo se utilizan para delimitar el intervalo sobre el cual se evalúan las pendientes.

El segundo paso en el cálculo de  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  es la determinación del instante  $n_U$  asociado con la máxima pendiente de la señal ECG entre  $n_Q$  y  $n_R$  (esto es, el máximo global de la derivada entre  $n_Q$  y  $n_R$ ) y, análogamente, del instante  $n_D$  que lleva a mínima pendiente entre  $n_R$  y  $n_S$ .

Finalmente, se ajustan un par de rectas, siguiendo el criterio de mínimos cuadrados, a la señal ECG en ventanas de 15 ms de duración centradas alrededor de  $n_U$  y  $n_D$ , respectivamente; las pendientes resultantes se denotan por  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$ . En la figura 7.1 se muestra un ejemplo del procedimiento que acaba de describirse.

### 7.3.3 Índices de alta frecuencia ( $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$ )

Se consideran en esta tesis índices de alta frecuencia que miden la energía de la señal ECG en bandas frecuenciales por encima de 50 Hz. Cada uno de los índices considerados se denota por  $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$  y se determina, para cada latido promedio, a partir de la señal que resulta de filtrar paso-banda el latido utilizando un filtro de Butterworth con banda de paso entre  $f_0$  y  $f_1$  Hz. En cada caso, el filtrado que se requiere para la definición de  $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$  se realiza procesando la señal tanto hacia delante (*forward*) como hacia atrás (*backward*) para evitar la distorsión en la fase.

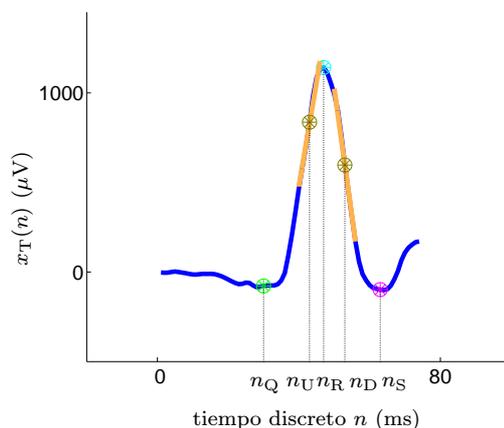


Figura 7.1: Latido patrón utilizado en el estudio de simulación. La gráfica muestra asimismo la forma de medir la pendiente de subida  $\mathcal{I}_{US}$  y la pendiente de bajada  $\mathcal{I}_{DS}$  del complejo QRS.

Con todo ello, se define el índice  $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$  como el valor RMS de la señal filtrada ( $f_0$ – $f_1$  Hz) calculado en el periodo temporal comprendido por el complejo QRS, donde el inicio y el final del mismo se identifican a partir del latido promedio sin filtrar utilizando el delineador descrito en [149]. En este estudio medimos  $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$  para diferentes valores de  $f_0$  tomados entre 50 y 250 Hz cada 25 Hz y valores de  $f_1$  que van desde 100 hasta 300 Hz también tomados cada 25 Hz. El índice  $\mathcal{I}_{HF}(150, 250)$  es el habitualmente empleado en la literatura [158, 159, 160].

### 7.3.4 Otros índices locales del ECG

Consideramos también en este estudio varios índices, tradicionalmente utilizados para el diagnóstico clínico, que se miden en un punto específico del ECG o a partir de dos puntos si se trata de duraciones de intervalos. Estos índices se evalúan sobre cada latido de cada derivación del registro. Entre los índices considerados se encuentran los siguientes:

- $QRS_a$ , que mide la duración del complejo QRS.
- $QT$ , que representa la duración del intervalo  $QT$ .
- $ST$ , que mide el nivel del segmento ST y se estima como la diferencia entre la amplitud de la señal medida 60 ms tras el final del QRS y la amplitud promedio de la señal en un segmento isoelectrico de 10 ms que cubre hasta 15 ms antes del inicio del QRS.
- $T_a$ , que representa la amplitud del máximo de la onda T, o mínimo si se trata de una onda invertida. Se calcula como la diferencia entre la amplitud máxima (o mínima) y la amplitud medida en el segmento isoelectrico descrito anteriormente.
- $T_p$ , que indica la posición del pico de la onda T respecto del punto fiducial del complejo QRS.

## 7.4 Cuantificación de cambios isquémicos

En este estudio proponemos caracterizar la capacidad de un cierto índice  $\mathcal{I}$  para seguir los cambios inducidos por la isquemia haciendo uso del parámetro  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ , que se definió originalmente en [161]. Este parámetro se define como el cociente entre el cambio observado durante el registro

de PTCA, que denotamos por  $\Delta_{\mathcal{I}}(t_j)$ , y las fluctuaciones normales del índice observadas durante el registro de control, que se miden a través de la desviación estándar  $\sigma_{\mathcal{I}}$ :

$$\mathcal{R}_{\mathcal{I}}(t_j) = \frac{\Delta_{\mathcal{I}}(t_j)}{\sigma_{\mathcal{I}}}. \quad (7.2)$$

El cambio  $\Delta_{\mathcal{I}}(t_j)$  se calcula ajustando por Mínimos Cuadrados un polinomio lineal a los valores de  $\mathcal{I}$  desde el comienzo de la oclusión (esto es,  $t=0$ ) hasta  $t=t_j$ , donde los instantes temporales  $t_j$  se toman en incrementos de 10 s desde  $t=0$ . Esta estrategia de ajuste reduce el efecto que pudieran tener sobre  $\Delta_{\mathcal{I}}$  medidas del índice  $\mathcal{I}$  consideradas como *outliers*. En nuestro trabajo, el parámetro  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  se calcula para cada uno de los índices en el conjunto siguiente:  $\{Q_a, R_a, S_a, \mathcal{I}_{US}, \mathcal{I}_{DS}, \mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1), QRS_d, QT, ST, T_a, T_p\}$ .

## 7.5 Datos reales

La población de estudio está constituida por 108 pacientes de la base de datos STAFF-III, sometidos a una intervención de PTCA en una de sus arterias coronarias principales [158, 161]. Todos los registros se grabaron en el Charleston Area Medical Center (West Virginia, USA). Del grupo total de pacientes, 25 fueron excluidos para el análisis posterior por uno de los motivos siguientes: tuvieron taquicardia ventricular, sufrieron un procedimiento de emergencia durante la intervención o presentaron pérdida de señal durante la adquisición del ECG. Para los 83 pacientes (55 hombres, 28 mujeres) que forman parte de nuestro estudio, la localización de las oclusiones se distribuye de la siguiente forma: arteria descendente anterior izquierda (LAD) en 27 pacientes, arteria coronaria derecha (RCA) en 38 pacientes y arteria circunfleja izquierda (LCX) en 18 pacientes.

Se registraron nueve derivaciones estándar (V1–V6, I, II y III) utilizando un equipo de Siemens-Elema AB (Solna, Suecia). Estas derivaciones fueron digitalizadas con una frecuencia de muestreo de 1 kHz y una resolución en amplitud de  $0.6 \mu V$ . Se generaron, además, derivaciones aumentadas aVR, aVL y aVF a partir de las bipolares (I, II y III), de modo que el análisis puede llevarse a cabo sobre las doce derivaciones estándar.

Para cada paciente, se analizan dos electrocardiogramas: el ECG de control, grabado justo antes de la oclusión coronaria, y el ECG de PTCA, grabado durante la oclusión. La duración del registro de control es de alrededor de 5 minutos, mientras que el ECG de PTCA tiene una duración que oscila desde 1 min 30 s hasta 7 min 17 s, con una media de 4 min 26 s. Debe notarse que el periodo de oclusión es considerablemente más largo que el de los procedimientos de PTCA habituales, ya que el protocolo consistió en una única oclusión prolongada en lugar de una serie de oclusiones breves.

## 7.6 Datos simulados

En este trabajo se han diseñado varios tests en los que se simulan cambios en el complejo QRS con el objetivo de evaluar la actuación de  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  y contrastarla con la de  $\mathcal{I}_{HF}(150, 250)$ . Hemos elegido estos tres índices porque en la literatura se ha sugerido que  $\mathcal{I}_{HF}(150, 250)$  es un muy buen marcador de los cambios isquémicos ocurridos en el ECG como consecuencia de la oclusión coronaria producida por PTCA, atribuyéndose tales cambios a una ralentización de la velocidad de conducción en el miocardio [158, 162]. En nuestro estudio partimos de la hipótesis de que los mismos mecanismos que causan tal ralentización pueden también ser responsables de la reducción en las pendientes del QRS. Es por ello que consideramos de interés analizar cuáles son los cambios en el QRS que hacen que se modifiquen los índices  $\mathcal{I}_{US}$ ,  $\mathcal{I}_{DS}$  e  $\mathcal{I}_{HF}(150, 250)$  y estudiar en qué medida tienen lugar tales modificaciones.

Todos los cambios que simulamos se generan aplicando transformaciones sucesivas a un complejo QRS patrón, que se obtiene de promediar varios latidos alineados correspondientes a un periodo de 10 s de uno de los registros de control considerados en el estudio. El registro se ha elegido porque presenta una SNR alta y todos los latidos del periodo de 10 s seleccionado tienen entre sí una elevada correlación (superior a 0.97). El complejo QRS promedio, que se muestra en la figura 7.1, se utiliza como patrón para todos los tests de simulación y se denota por  $x_T(n)$ ,  $n = 0, \dots, \mathfrak{N} - 1$ .

Tomando el QRS patrón como punto de partida, se proponen cinco tests diferentes. Cada uno de los tests comienza con un periodo de control al que le sigue un periodo de cambio que intenta reproducir la fase de oclusión coronaria. El periodo de control, que es común a los cinco tests, se define mediante una sucesión de  $L_c = 100$  complejos QRS, cada uno de los cuales se denota por  $x_i(n)$ ,  $i = 1, \dots, L_c$ . La forma de construir  $x_i(n)$  es añadiendo al patrón  $x_T(n)$  una señal  $v_i(n)$  obtenida de un latido particular:

$$x_i(n) = x_T(n) + v_i(n), \quad i = 1, \dots, L_c. \quad (7.3)$$

El mismo registro utilizado para generar el patrón se considera también para extraer las señales  $v_i(n)$  como resultado de restar a cada complejo QRS individual el correspondiente complejo QRS promedio. Estos QRS promedio que se restan se calculan en bloques de 10 s, tal como se describió en la Sección 7.2. Puesto que la señal  $v_i(n)$  puede tener una duración diferente a la del patrón  $x_T(n)$ , antes de realizar la suma en la expresión (7.3), se procede a recortar o ensanchar  $v_i(n)$  mediante interpolación lineal. Por la forma en que se han simulado los complejos  $x_i(n)$  del periodo de control, puede observarse que la variabilidad introducida en dicho periodo es similar a la de los registros ECG reales grabados antes de la angioplastia.

A continuación se describen los periodos de transformación de cada uno de los cinco tests propuestos en este estudio. En cada uno de ellos, se crea una secuencia de  $L_t = 30$  complejos QRS. La razón por la que sólo se simulan 30 complejos QRS es que desea tratarse en todo momento con patrones QRS fisiológicamente plausibles. Al aplicar las distintas transformaciones sólo puede garantizarse que la duración de los QRS generados queda por debajo de 135 ms si el número  $L_t$  de complejos simulados es menor o igual que 30.

Test 1: Las señales simuladas se forman ensanchando gradualmente el QRS patrón de tal modo que tanto la serie de duraciones de pico de la onda Q a pico de la onda R como la de duraciones de pico de R a pico de S siguen ambas una relación lineal. Explícitamente, denotamos por  $n_Q$ ,  $n_R$  y  $n_S$  a las localizaciones temporales de los picos de las ondas Q, R y S, respectivamente, dentro del complejo patrón  $x_T(n)$  (ver figura 7.1). Denotamos por  $\mathfrak{N}_U$  a la longitud del intervalo de subida del QRS y por  $\mathfrak{N}_D$  a la del de bajada. Generamos la fase de subida del  $i$ -ésimo complejo QRS interpolando linealmente en  $\mathfrak{N}_U + i - 1$  instantes temporales equiespaciados la parte del complejo patrón  $x_T(n)$  que va desde  $n_Q$  hasta  $n_R$ . Análogamente, se simula la fase de bajada interpolando linealmente en  $\mathfrak{N}_D + i - 1$  instantes la parte de  $x_T(n)$  desde  $n_R$  hasta  $n_S$ . Finalmente, se añade la señal  $v_i(n)$  al generar  $x_i(n)$  de manera que también se tiene variabilidad en el periodo de transformación. Debe observarse que, como el patrón  $x_T(n)$  se va ensanchando gradualmente, los complejos QRS generados,  $x_i(n)$ ,  $i = 1, \dots, L_t$ , tienen longitudes  $\mathfrak{N}_i$  cada vez mayores. En consecuencia, las señales  $v_i(n)$  que se añaden en su generación deben ajustarse para hacer coincidir su longitud con el correspondiente valor  $\mathfrak{N}_i$ . Esto se consigue interpolando linealmente  $v_i(n)$  en  $\mathfrak{N}_i$  instantes temporales equiespaciados. En la figura 7.2(a) se muestran el primer y el último complejos QRS simulados en este test 1. En la figura 7.2(b) se muestra el resultado de filtrar cada uno de éstos con un filtro paso-banda que sólo deja pasar las componentes frecuenciales entre 150 y 250 Hz.

Test 2: La secuencia de complejos QRS simulados se obtiene en este caso como resultado de acortar las amplitudes de pico a pico del complejo QRS siguiendo una ley inversamente lineal.

Para ello, se consideran escalados del patrón  $x_T(n)$  por factores  $m_i$  cada vez menores:

$$m_i = \frac{n_R - n_Q}{n_R - n_Q + i - 1} + \frac{x_T(n_Q)}{x_T(n_R)} \cdot \frac{i - 1}{n_R - n_Q + i - 1}. \quad (7.4)$$

Puesto que  $x_T(n)$  toma valores tanto negativos como positivos, previo a realizar el escalado para generar  $x_i(n)$ , se sustrae el valor mínimo alcanzado por  $x_T(n)$  y, tras el escalado, vuelve a sumarse esa misma cantidad. Así, si denotamos

$$m = \min_{0 \leq n \leq \mathfrak{N}-1} x_T(n), \quad (7.5)$$

entonces el  $i$ -ésimo complejo QRS simulado se obtiene mediante:

$$x_i(n) = m_i \cdot (x_T(n) - m) + m + v_i(n). \quad (7.6)$$

Las señales  $v_i(n)$  son las mismas que se describieron en el control. Puede apreciarse que, tal como se han generado los complejos  $x_i(n)$  en este test 2, sus pendientes de subida van a coincidir con las simuladas en el test 1. Sin embargo, las pendientes de bajada no tienen por qué coincidir en los dos tests. Esto es debido a que se utiliza el mismo factor de escalado  $m_i$  para la fase de subida y la de bajada con el propósito de que el complejo  $x_i(n)$  definido tenga una forma adecuada. En la figura 7.2(c) se presentan el primer y el último complejos QRS simulados en el test 2, mientras que la figura 7.2(d) contiene sus respectivas versiones filtradas.

Test 3: Las señales simuladas se generan añadiendo al patrón  $x_T(n)$  señales de alta frecuencia. Cada una de estas señales  $s_i(n)$  se obtiene como resultado de multiplicar una señal fuente  $s(n)$  por un factor  $\beta_i$ :

$$s_i(n) = \beta_i \cdot s(n), i = 1, \dots, L_t. \quad (7.7)$$

La señal  $s(n)$  se crea restando el patrón  $x_T(n)$  al último complejo QRS individual del segmento de 10 s a partir del cual se obtuvo dicho patrón. El residuo que queda de la resta se filtra entre 150 y 250 Hz para garantizar que la señal  $s(n)$  resultante sólo tiene componentes frecuenciales en esa banda. Los factores  $\beta_i$  se eligen tales que  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  decrece de modo inversamente lineal según  $i$  varía desde 1 hasta  $L_t$ . Al último factor  $\beta_{L_t}$  se le fuerza a que tome valor 0 de forma que el último complejo simulado coincide con el patrón  $x_T(n)$ , mientras que el primer factor  $\beta_1$  se elige para que la caída relativa del índice  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  durante el periodo de transformación sea del mismo orden que la impuesta sobre las pendientes  $\mathcal{I}_{\text{US}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$  en el test 1. Así, pues, en este tercer test los complejos  $x_i(n)$  quedan definidos por:

$$x_i(n) = x_T(n) + \beta_i \cdot s(n) + v_i(n), \quad (7.8)$$

donde los factores  $\beta_i$  se determinan tal como se describe en el párrafo siguiente y las señales  $v_i(n)$  son idénticas a las utilizadas en el control. El primer y último complejos QRS simulados se presentan en la figura 7.2(e), junto con sus versiones filtradas, que se muestran en la figura 7.2(f).

Para determinar los factores  $\beta_i$  que aparecen en la expresión (7.8), empezamos introduciendo las notaciones siguientes:

$$K_1 = \sum_{n=0}^{\mathfrak{N}-1} y_T^2(n), \quad K_2 = \sum_{n=0}^{\mathfrak{N}-1} s^2(n), \quad K = \sum_{n=0}^{\mathfrak{N}-1} y_T(n)s(n), \quad (7.9)$$

donde  $y_T(n)$  denota el resultado de filtrar paso-banda el patrón  $x_T(n)$  entre 150 y 250 Hz y  $s(n)$  es la señal fuente descrita anteriormente. El índice  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  medido sobre el complejo  $x_i(n)$  antes de añadirle el ruido  $v_i(n)$  toma un valor igual a  $\sqrt{\frac{K_1 + \beta_i^2 K_2 + 2\beta_i K}{\mathfrak{N}}}$ . Como desea establecerse

una caída inversamente lineal para la serie de valores de  $\mathcal{I}_{HF(150, 250)}$ , debe satisfacerse la relación siguiente:

$$\sqrt{\frac{K_1 + \beta_i^2 K_2 + 2\beta_i K}{\mathfrak{N}}} = \frac{1}{ai + b}, \quad i = 1, \dots, L_t, \quad (7.10)$$

para ciertos números reales  $a$  y  $b$ , con  $a > 0$ , determinados a partir de las imposiciones que se detallan a continuación. Por una parte, se desea forzar que

$$\beta_{L_t} = 0 \quad (7.11)$$

y, por otra, que

$$\sqrt{\frac{K_1 + \beta_1^2 K_2 + 2\beta_1 K}{\mathfrak{N}}} - \sqrt{\frac{K_1}{\mathfrak{N}}} = \mu, \quad (7.12)$$

siendo  $\mu = \lambda \cdot \sigma_{\mathcal{I}_{HF(150,250)}}$ , donde  $\lambda$  es el valor tomado por el parámetro  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{US}}$  en el instante final del test 1 (medido sin haber incorporado las señales aditivas  $v_i(n)$ ) y  $\sigma_{\mathcal{I}_{HF(150,250)}}$  es la desviación estándar de  $\mathcal{I}_{HF(150, 250)}$  en el periodo de control. Procediendo de esta manera queda garantizado que la magnitud relativa de cambio alcanzada por  $\mathcal{I}_{HF(150, 250)}$  en este tercer test coincide con la de la pendiente de subida  $\mathcal{I}_{US}$  en el test 1. La única causa que puede hacer que finalmente tales magnitudes de cambio no coincidan es la diferente forma en que la adición de las señales  $v_i(n)$  afecta a cada uno de los índices.

Una vez planteado el problema (7.10) con las condiciones adicionales impuestas en (7.11) y (7.12), ya pueden calcularse los factores  $\beta_i$ ,  $i = 1, \dots, L_t$ . Para ello, determinamos en primer lugar los parámetros  $a$  y  $b$  que definen la caída inversamente lineal despejando de las ecuaciones (7.11) y (7.12):

$$a = \frac{1}{L_t - 1} \left( \sqrt{\frac{\mathfrak{N}}{K_1}} - F \right), \quad b = F - a, \quad \text{con } F = \frac{\sqrt{\mathfrak{N}}}{\sqrt{K_1} + \mu\sqrt{\mathfrak{N}}}. \quad (7.13)$$

Con los valores obtenidos para  $a$  y  $b$  volvemos a la ecuación (7.10) y elevamos al cuadrado cada uno de los términos a ambos lados de la igualdad. Quedan así planteados los siguientes problemas, uno para cada valor de  $i$ :

$$\frac{K_1 + \beta_i^2 K_2 + 2\beta_i K}{\mathfrak{N}} = \frac{1}{(ai + b)^2}, \quad i = 1, \dots, L_t. \quad (7.14)$$

Puede observarse que se trata, pues, de encontrar las raíces de cada uno de los siguientes polinomios de segundo orden, que denotamos por  $P_i(\beta)$ :

$$P_i(\beta) = A\beta^2 + B\beta + C_i, \quad i = 1, \dots, L_t, \quad (7.15)$$

con

$$A = K_2, \quad B = 2K, \quad C_i = K_1 - \frac{\mathfrak{N}}{(ai + b)^2}, \quad (7.16)$$

siendo  $a$  y  $b$  los obtenidos en (7.13). Resulta sencillo comprobar que cada polinomio  $P_i(\beta)$  tiene una única raíz positiva, que es la que identificamos como  $\beta_i$ . Además, puede también corroborarse que tales raíces  $\beta_i$  satisfacen la relación siguiente:

$$0 \leq \beta_i < \beta_{i-1}, \quad i = 2, \dots, L_t. \quad (7.17)$$

En consecuencia, hemos encontrado la solución buscada y hemos comprobado que cumple todas las condiciones que se le exigían para la simulación del test 3.

Test 4: El periodo de transformación de este test combina los cambios absolutos en el QRS que se describen en los tests 1 y 3. Así, la secuencia de complejos  $x_i(n)$ ,  $i = 1, \dots, L_t$ , introduce perturbaciones de la misma magnitud relativa para las pendientes  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  (según se incorporan en el test 1) y para  $\mathcal{I}_{HF(150, 250)}$  (según se incorporan en el test 3). Puesto que en el test 1 los complejos simulados tienen una anchura cada vez mayor, es necesario ajustar las longitudes de las señales que van a sumarse a ellos. Así, en la construcción del  $i$ -ésimo complejo simulado en este test 4, se realiza una interpolación lineal de la señal fuente  $s(n)$ , previamente a su filtrado, para que su longitud coincida con la de  $x_i(n)$ . Asimismo, se interpola linealmente la señal  $v_i(n)$  con el mismo objetivo. En la figura 7.2(g) se presentan el primer y el último complejos QRS del periodo de transformación y en la figura 7.2(h), sus versiones filtradas.

Test 5: En este test las señales simuladas en el periodo de transformación recogen los cambios descritos en los tests 2 y 3. No se requiere interpolación lineal de las señales que se suman en este caso, ya que todos los complejos tienen la misma longitud. En la figura 7.2(i) se muestran el primer y último complejos generados y en 7.2(j), sus versiones filtradas.

## 7.7 Resultados

### 7.7.1 Resultados sobre registros reales

De las 996 derivaciones examinadas (83 pacientes, 12 derivaciones por paciente), 800 cumplieron con los criterios de aceptación descritos en la Sección 7.2 y fueron aceptadas para el análisis posterior. Este número representa un porcentaje del 80 %.

#### 7.7.1.1 Alteraciones en las amplitudes del QRS

Las amplitudes de las ondas del complejo QRS se ven alteradas como consecuencia de la isquemia inducida por la angioplastia. Como ejemplo, se muestran en las figuras 7.3(a), 7.3(b) y 7.3(c) las series de  $Q_a$ ,  $R_a$  y  $S_a$  obtenidas para uno de los pacientes de la población de estudio, tanto en el periodo de control como en el de PTCA. Puede observarse en este ejemplo que los tres índices tienden a reducir su valor absoluto durante el tiempo de inflado.

En la figura 7.4 se presentan las variaciones absolutas de estos tres índices en promedio entre todos los pacientes del estudio durante cinco minutos de oclusión. La representación, que se hace en términos de los parámetros  $\Delta_{Q_a}$ ,  $\Delta_{R_a}$  y  $\Delta_{S_a}$  definidos en la Sección 7.4, se muestra para dos derivaciones particulares, V3 y -aVR. Debe notarse que las curvas que se muestran se calculan para un número de pacientes que es cada vez menor según avanza el tiempo, ya que la duración de la oclusión no es igual para todos los pacientes. Puede observarse a partir de la figura 7.4 que las amplitudes absolutas del QRS se ven disminuidas durante el inflado, siendo este efecto más notable en el caso de las ondas R y S.

#### 7.7.1.2 Alteraciones en las pendientes del QRS

El análisis de las pendientes de subida y de bajada del QRS indica que éstas se ven alteradas durante PTCA, tal como se muestra en el ejemplo presentado en la figura 7.5 para otro de los registros examinados en este estudio. En la figura 7.5(a) se muestra  $\mathcal{I}_{US}$  durante el periodo de control y el de PTCA, mientras que en 7.5(b) se muestran los valores de  $\mathcal{I}_{DS}$ . Puede apreciarse que  $\mathcal{I}_{US}$ , que es bastante estable durante el control, muestra una reducción progresiva durante el

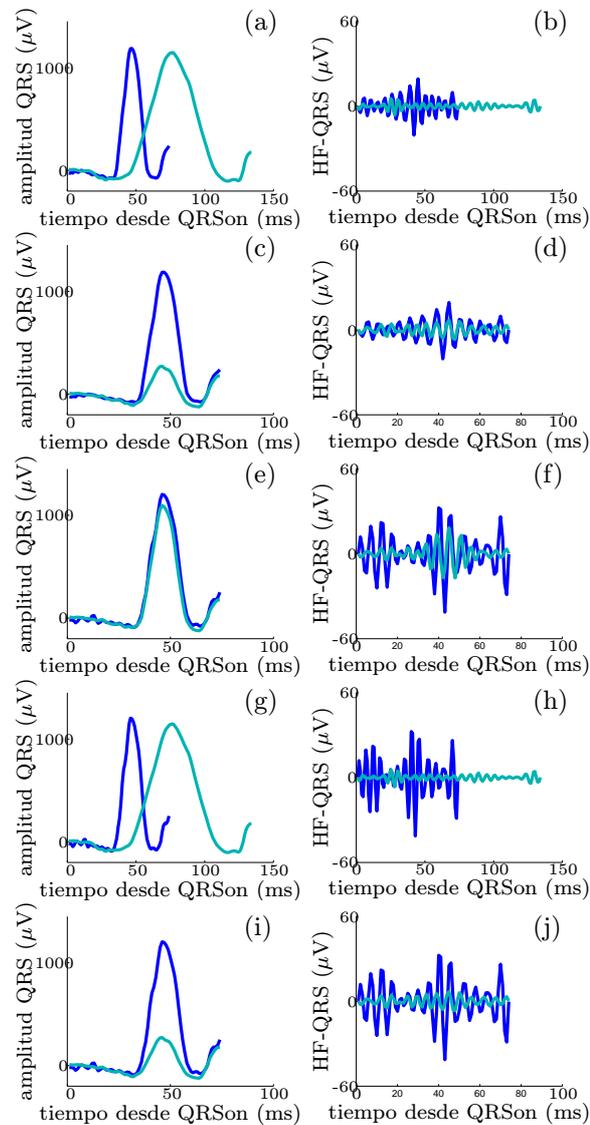


Figura 7.2: Las gráficas (a), (c), (e), (g) e (i) muestran el primer y último complejos QRS simulados en los tests 1, 2, 3, 4 y 5, respectivamente. Las gráficas (b), (d), (f) (h) y (j) representan sus versiones filtradas en la banda 150–250 Hz.

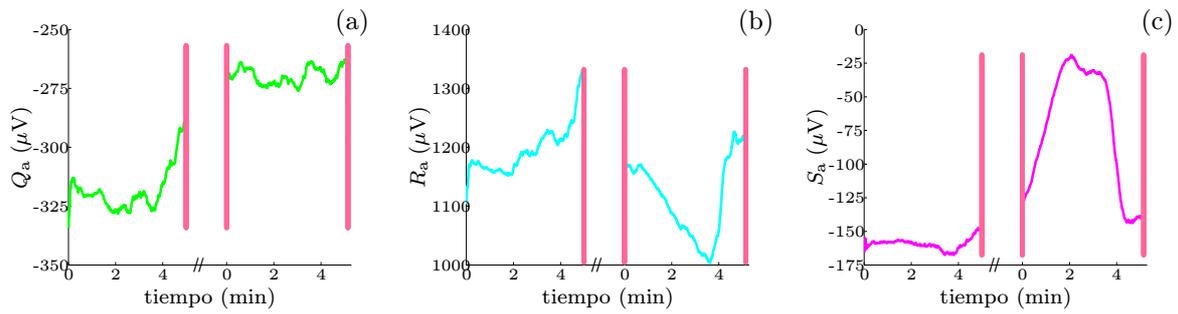


Figura 7.3: Evolución de las amplitudes de las ondas Q, R y S durante control y PTCA medidas en la derivación V6 para uno de los pacientes del estudio. Las líneas verticales indican el final del registro de control, el principio del de oclusión y el final del de oclusión, respectivamente. El tiempo transcurrido entre el control y la oclusión aparece señalado como //.

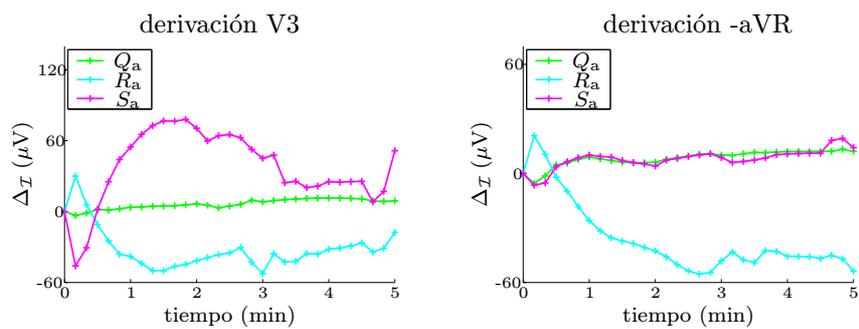


Figura 7.4: Evolución temporal de las variaciones absolutas de  $Q_a$ ,  $R_a$  y  $S_a$ , en promedio entre pacientes durante cinco minutos de oclusión.

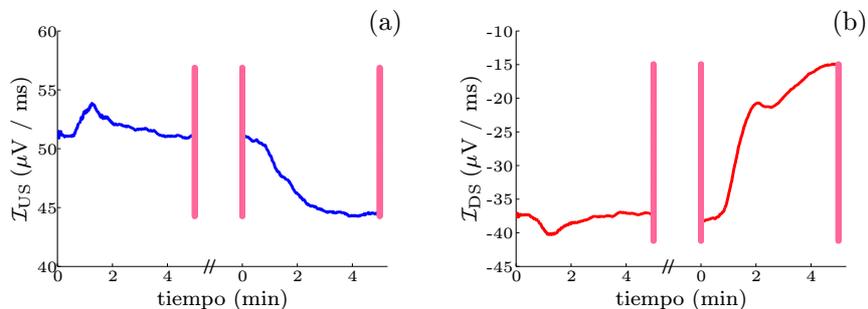


Figura 7.5: Evolución de las pendientes de subida y bajada del QRS medidas en la derivación V6 para uno de los pacientes del estudio. Las líneas verticales indican el final del registro de control, el principio del de oclusión y el final del de oclusión, respectivamente. El tiempo transcurrido entre el control y la oclusión aparece señalado como //.

inflado. De la misma forma,  $\mathcal{I}_{DS}$  muestra una variación sustancial desde el comienzo del inflado, haciéndose cada vez menos acusada.

La figura 7.6 contiene las variaciones absolutas de las dos pendientes,  $\Delta\mathcal{I}_{US}$  y  $\Delta\mathcal{I}_{DS}$ , promediadas entre pacientes durante cinco minutos de oclusión, para las derivaciones V3 y -aVR. Puede concluirse de las figuras 7.6(a) y 7.6(b) que tanto la pendiente de subida como la de bajada son menos acusadas según avanza la oclusión, lo cual se manifiesta mediante valores negativos decrecientes de  $\Delta\mathcal{I}_{US}$  y valores positivos crecientes de  $\Delta\mathcal{I}_{DS}$ .

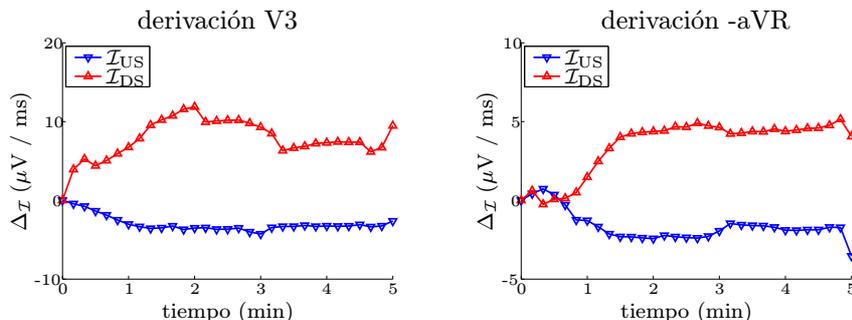


Figura 7.6: Evolución temporal de las variaciones absolutas de  $\mathcal{I}_{US}$  (con  $\nabla$ ) e  $\mathcal{I}_{DS}$  (con  $\Delta$ ), en promedio entre pacientes durante cinco minutos de oclusión.

### 7.7.1.3 Comparación de $\mathcal{I}_{US}$ , $\mathcal{I}_{DS}$ e índices de alta frecuencia

Se consideran los índices  $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$  evaluados en cada derivación de cada registro analizado para todos los posibles valores de  $f_0$  y  $f_1$  que se describieron en la Sección 7.3.3. Para cada uno de estos índices, se calcula el parámetro  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)}$  y se promedia entre pacientes durante el tiempo de inflado. El resultado se promedia entre derivaciones, quedando así sólo la dependencia con respecto al tiempo. Se determina entonces el máximo valor alcanzado durante el tiempo de inflado. La representación de tal valor máximo en función de  $f_0$  y  $f_1$  se muestra en la figura 7.7. Puede deducirse de esta figura que la mejor banda de frecuencia para la detección de cambios isquémicos es la que cubre 125–175 Hz.

Se considera el índice frecuencial óptimo,  $\mathcal{I}_{HF}(125, 175)$ , así como el habitualmente empleado en la literatura,  $\mathcal{I}_{HF}(150, 250)$ , y se realiza la comparación entre estos índices y las dos pendientes

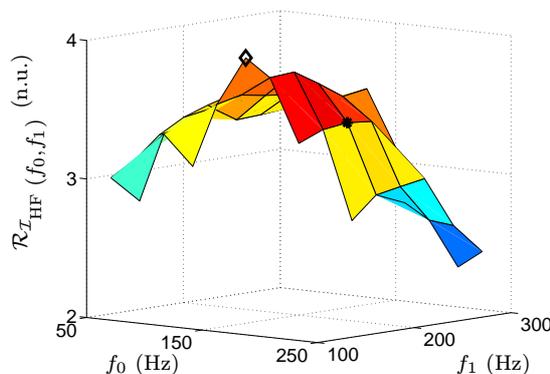


Figura 7.7:  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  para el índice  $\mathcal{I}_{HF}(f_0, f_1)$ . Notar que  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  se calcula sólo para  $f_1 > f_0$ . El máximo valor alcanzado por  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  aparece señalado con  $\diamond$ , mientras que el asociado con  $\mathcal{I}_{HF}(150, 250)$  se marca con  $\bullet$ .

del QRS,  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$ . En la figura 7.8 se muestra la evolución temporal de los cuatro índices, evaluada a través de los correspondientes valores absolutos de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  promediados entre pacientes durante cinco minutos de oclusión. La gráfica 7.8(a) corresponde a la derivación V3, mientras que 7.8(b) corresponde a la derivación -aVR. Puede observarse que  $\mathcal{I}_{HF(125,175)}$  tiene una actuación mejor que  $\mathcal{I}_{HF(150,250)}$ , aunque, en cualquier caso, sus factores de cambio quedan lejos de los alcanzados por  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$ , especialmente de los de este último.

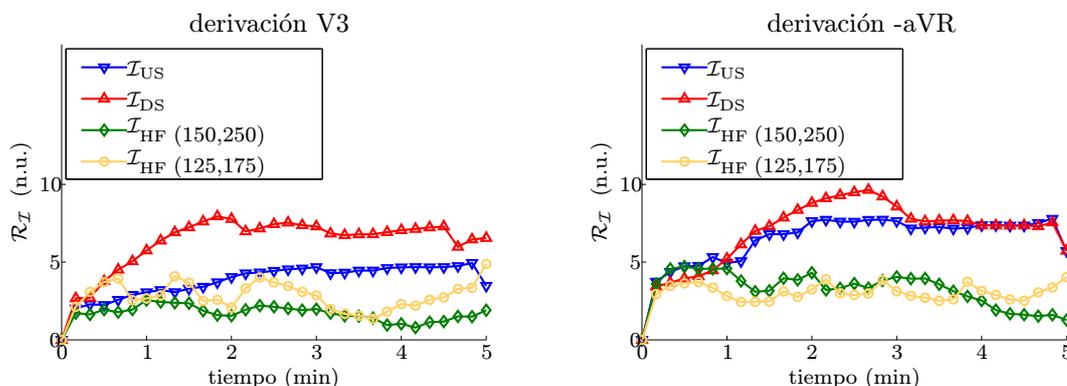


Figura 7.8: Evolución temporal de los valores absolutos de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ , en promedio entre pacientes durante cinco minutos de oclusión.

#### 7.7.1.4 Comparación con otros índices locales del ECG

La capacidad para detectar cambios isquémicos de los tres índices de amplitud  $Q_a$ ,  $R_a$  y  $S_a$ , y de los dos índices de pendiente,  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$ , se compara con la de otros índices medidos en puntos específicos del ECG, entre los que se encuentran:  $QRS_d$ ,  $QT$ ,  $ST$ ,  $T_a$  y  $T_p$ . A partir de los resultados que se muestran en la figura 7.9 puede concluirse que los índices que presentan variaciones relativas de mayor magnitud son  $\mathcal{I}_{DS}$ ,  $S_a$  y  $ST$ . En particular, se observa que en aquellas derivaciones donde la proyección del complejo ST-T es elevada, por ejemplo V2–V4, la capacidad del índice  $ST$ , representativo del periodo de repolarización, es claramente superior a la de los índices de la depolarización. Por el contrario, en derivaciones con complejos ST-T de baja amplitud, tales como V1, V6, aVF o -aVR, el índice  $ST$  muestra valores de  $\mathcal{R}_{ST}$  sustancialmente menores que los hallados en otras derivaciones y, en tales casos, los índices de la depolarización  $\mathcal{I}_{DS}$ ,  $\mathcal{I}_{US}$  y  $S_a$  presentan variaciones relativas de mayor magnitud que las de  $ST$ .

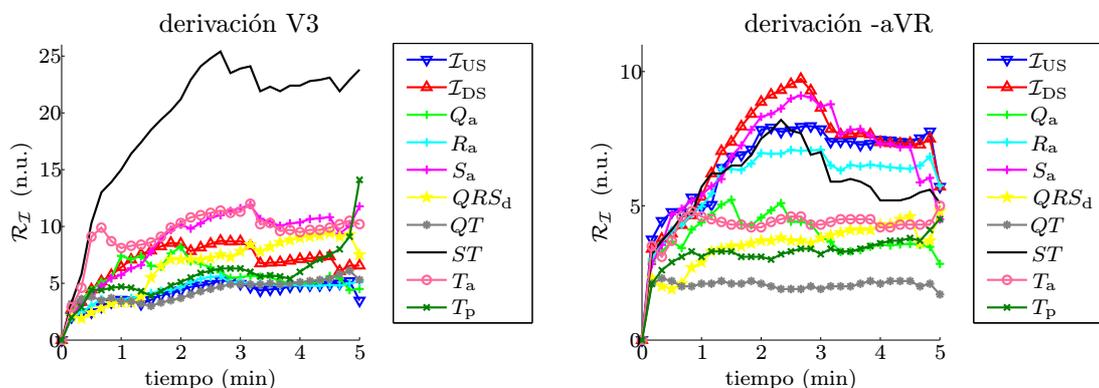


Figura 7.9: Evolución temporal de los valores absolutos de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ , en promedio entre pacientes durante cinco minutos de oclusión.

Para los índices de depolarización se observa que, aun en aquellas derivaciones donde sus

prestaciones son mejores que las de los índices de la repolarización, su respuesta a la isquemia inducida no es rápida sino que sus correspondientes  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  alcanzan valores más significativos sólo a partir del segundo minuto de oclusión.

## 7.7.2 Resultados de simulación

El resultado de medir los índices  $\mathcal{I}_{\text{US}}$ ,  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  en el test 1 de simulación se presenta en las figuras 7.10(a)–(c). En la figura 7.10(d) se presenta, para cada uno de estos tres índices, el valor absoluto del parámetro  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  calculado de acuerdo con la expresión (7.2). Puede apreciarse a partir de las figuras 7.10(a) y (b) que las pendientes del QRS decrecen en valor absoluto siguiendo esencialmente una curva de carácter inversamente lineal. También  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  decrece de forma inversamente lineal (ver figura 7.10(c)), aunque su grado de reducción calculado a través de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)}$  es considerablemente menor que el alcanzado por  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{\text{US}}}$  y  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{\text{DS}}}$ , tal como se comprueba a partir de la figura 7.10(d).

Para el test 2, la evolución de los índices  $\mathcal{I}_{\text{US}}$ ,  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  se presenta en las figuras 7.10(e)–(g). Las variaciones relativas cuantificadas a través de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  expresado en valor absoluto se muestran en la figura 7.10(h). También en este caso puede observarse el decrecimiento inversamente lineal de las pendientes en valor absoluto. El índice  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  tiene una reducción menor que la de estos dos índices de pendiente.

Los resultados del test 3 se presentan en las figuras 7.10(i)–(l) para  $\mathcal{I}_{\text{US}}$ ,  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ . Puede observarse que  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  decrece de modo inversamente lineal y su factor de cambio relativo es ligeramente superior al alcanzado por las pendientes en el test 1. La razón por la que no coinciden exactamente se debe a que el efecto de añadir las señales de ruido  $v_i(n)$  no se contabiliza en la determinación de los factores  $\beta_i$  que definen el test 3. La caída de las pendientes del QRS en valor absoluto es inferior en este caso a la de  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ , aunque la pendiente de subida se ve más alterada por la perturbación inducida que la pendiente de bajada.

Las figuras 7.10(m)–(o) muestran la evolución de  $\mathcal{I}_{\text{US}}$ ,  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  durante los periodos de control y transformación del test 4. En la figura 7.10(p) se presenta el valor absoluto de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  para los tres índices, pudiendo comprobarse que  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$  es mayor para  $\mathcal{I}_{\text{US}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$  que para  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ . Además, puede observarse que los tres índices presentan variaciones relativas de magnitud más elevada que las encontradas para ellos en los tests 1 y 3, debido a la combinación de efectos inducidos por ambos tests.

Finalmente, los resultados del test 5 se recogen en las figuras 7.10(q)–(t). También en este caso se observa que los resultados de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{\text{US}}}$  y  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{\text{DS}}}$  son superiores a los de  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)}$  y todos ellos, a su vez, mayores que sus correspondientes en los tests 2 y 3.

Debe notarse que los saltos que hay en la separación de los valores de los índices representados durante los periodos de control y de transformación en las figuras 7.10(i)–(k), 7.10(m)–(o) y 7.10(q)–(s) no afectan a la evaluación del cociente que define  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}}$ , ya que el numerador y el denominador se calculan separadamente a partir de cada uno de los dos periodos.

## 7.8 Discusión

### 7.8.1 Interpretación de resultados y relación con estudios previos

**Trabajos previos sobre alta frecuencia del QRS.** En este estudio se proponen varios índices para cuantificar los cambios isquémicos durante la depolarización. Por una parte, se sugiere la medición de las amplitudes de cada una de las ondas (Q, R y S) que forman el complejo QRS. Por otra parte, se propone la evaluación de las pendientes de este complejo, tanto de subida

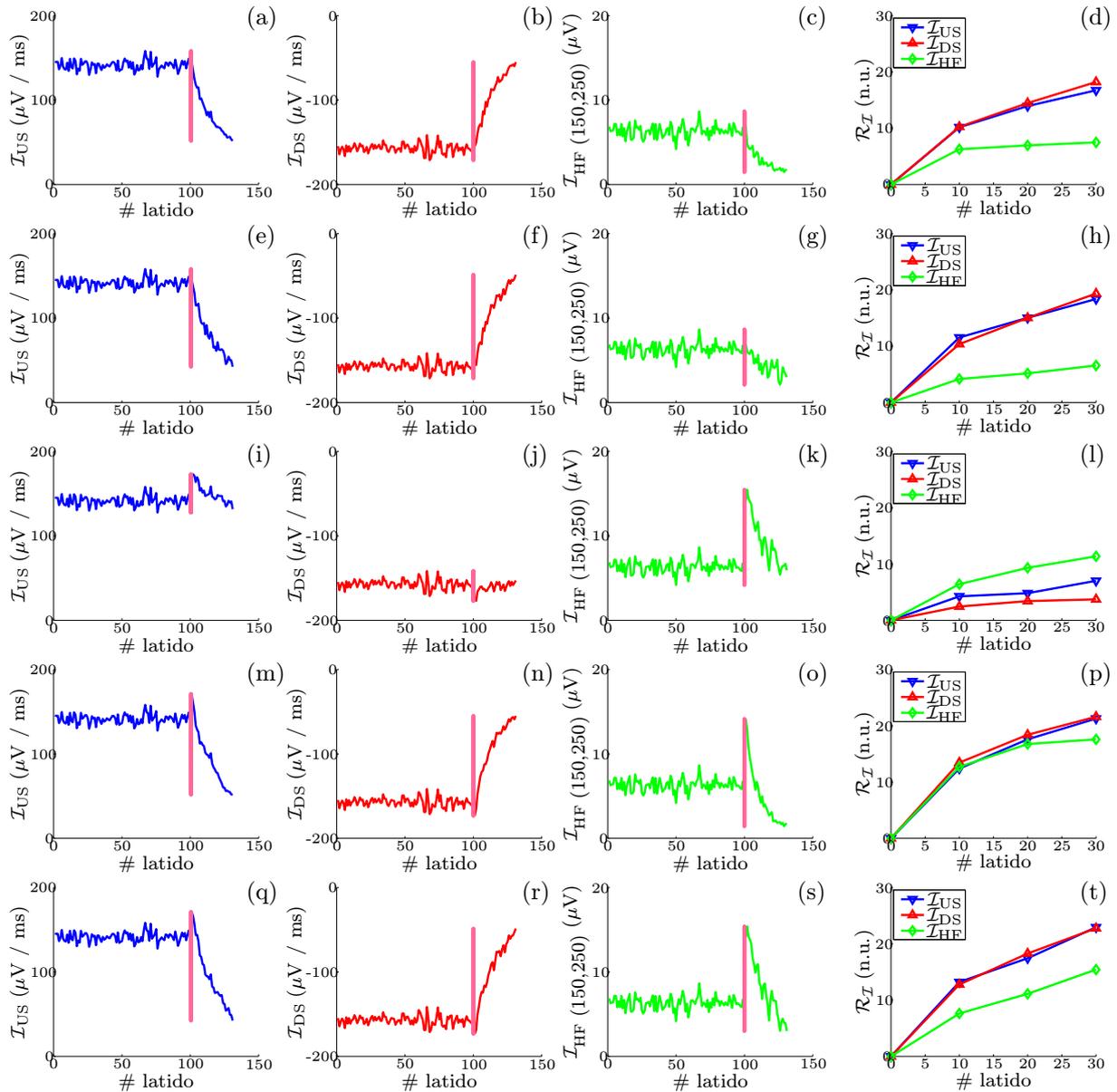


Figura 7.10: En la fila de arriba se muestran los resultados del test de simulación 1. Las gráficas (a), (b) y (c) representan la evaluación de  $\mathcal{I}_{US}$ ,  $\mathcal{I}_{DS}$  e  $\mathcal{I}_{HF}$  (150, 250), mientras que la gráfica (d) contiene los correspondientes valores absolutos de  $\mathcal{R}_I$ . Análogamente, en la segunda fila se muestran los resultados del test de simulación 2 (gráficas (e), (f), (g) y (h)); en la fila tercera los correspondientes al test 3 (gráficas (i), (j), (k) y (l)); en la fila cuarta los del test 4 (gráficas (m), (n), (o) y (p)) y en la última fila los relativos al test de simulación 5 (gráficas (q), (r), (s) y (t)).

(entre Q y R) como de bajada (entre R y S). Los trabajos más recientes en la literatura en los que se trata la detección de la isquemia a partir del análisis de la depolarización consideran habitualmente el índice  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ . En varios estudios se ha documentado que  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  toma valores más reducidos en pacientes con cierto tipo de patologías cardiacas tal como se describió en la Sección ???. Sin embargo, a pesar de la capacidad de  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  para mostrar diferencias entre pacientes con cardiopatía isquémica y sujetos sanos y para reflejar anomalías en la conducción, este índice no es capaz de identificar individuos con y sin enfermedad coronaria [163]. Esta limitación se debe a la elevada variabilidad entre sujetos que presenta  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ , el cual, sin embargo, permanece prácticamente inalterado en registros consecutivos de un mismo individuo [164, 165]. En consecuencia, la utilización de  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  queda restringida al análisis de la isquemia a lo largo del tiempo en un individuo específico. Dos posibles razones pueden explicar la limitación asociada a este índice de alta frecuencia. La primera tiene que ver con el propio fenómeno fisiológico que trata de cuantificarse a través de  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ . La segunda se debe a la forma de evaluar el índice mediante el filtrado paso-banda del complejo QRS, que puede introducir distorsión (*smearing*). Por tanto, resulta esencial desarrollar índices alternativos, obtenidos directamente del ECG estándar, que superen este inconveniente.

**Trabajos previos sobre el QRS en el ECG estándar.** En diversos trabajos se ha tratado de cuantificar cambios adversos en el complejo QRS de la señal ECG estándar y, en algunas ocasiones, se han comparado con los cambios observados en  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ . En [165], se midió la amplitud pico a pico del QRS estándar en derivaciones ECG promedio de pacientes con cardiopatía isquémica, y se calculó también  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ . Se encontró que la variación espacial de las componentes de alta frecuencia depende de otros factores además de la amplitud pico a pico del QRS. En otro estudio teórico, se desarrolló un modelo de las células cardiacas y se simuló isquemia [166]. Pudo comprobarse que durante la fase avanzada de la isquemia, el complejo QRS se ensanchaba considerablemente y, al mismo tiempo, su amplitud decrecía.

**Estudio de simulación.** Basándonos en las observaciones realizadas en [166] y en los resultados obtenidos en [165], proponemos en esta tesis un estudio de simulación para tratar de averiguar cómo la prolongación de la duración del QRS, el decrecimiento de sus amplitudes y la adición de señales de alta frecuencia (150-250 Hz) afectan al comportamiento de  $\mathcal{I}_{\text{US}}$ ,  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$ , e  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ . Se demuestra que cualquiera de las condiciones simuladas altera claramente las medidas de los tres índices. En consecuencia, podemos subrayar que las transformaciones generadas en los tests 1 y 2, que implican directamente una reducción de las pendientes del QRS, causan también una disminución de su contenido de alta frecuencia. Recíprocamente, la alteración de las componentes de alta frecuencia del QRS simulada en el test 3 supone asimismo una modificación de las dos pendientes del QRS. Por tanto, es claro que, aunque no representan necesariamente el mismo fenómeno fisiológico, parte de la información proporcionada por  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  es común a la de  $\mathcal{I}_{\text{US}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$ . Cuando en los tests se simula también una situación de control en la que se introduce variabilidad comparable a la de registros ECG, se comprueba que los cambios relativos de  $\mathcal{I}_{\text{US}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$  son, en general, mayores que los de  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$ .

**Estudio sobre registros PTCA.** En la presente tesis, los índices propuestos,  $Q_a$ ,  $R_a$ ,  $S_a$ ,  $\mathcal{I}_{\text{US}}$  e  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$ , se han evaluado sobre ECGs obtenidos de pacientes antes y durante PTCA. Como se hipotetizaba, se demuestra que las amplitudes del QRS decrecen y sus pendientes se hacen menos acusadas durante la isquemia inducida, siendo este efecto especialmente notable para  $S_a$  e  $\mathcal{I}_{\text{DS}}$ . La justificación de que sean estos dos índices los que se muestran más sensibles a los cambios isquémicos tiene que ver con el hecho de que, tras varios minutos de oclusión coronaria, la isquemia lleva a un incremento en el tiempo de activación ventricular, que resulta indicativo de la ralentización de la velocidad de conducción. Así, según avanza el tiempo, algunos potenciales

de acción empiezan con retraso a la vez que otros ya han completado la depolarización. Esto tiene un efecto muy marcado sobre la parte de bajada del QRS, la cual reduce su amplitud y su velocidad de caída.

En nuestro estudio, se demuestra que  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  tienen mejores prestaciones para detectar la isquemia que  $\mathcal{I}_{HF(150,250)}$ . De hecho, puede concluirse a partir de las figuras 7.8(a) y (b) que el factor de cambio asociado a  $\mathcal{I}_{DS}$  es más del doble que el de  $\mathcal{I}_{HF(150,250)}$ . Comparando estos resultados con los obtenidos en los tests de simulación (figuras 7.10), se aprecia que los resultados encontrados en el análisis de registros ECG son similares a los obtenidos en los tests de simulación 1 y 2, cuando la evaluación se realiza a través del cociente  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{DS}} / \mathcal{R}_{\mathcal{I}_{HF(150,250)}}$ . Sin embargo, tales resultados son claramente diferentes a los obtenidos en los tests 3, 4 y 5. En consecuencia, podemos avalar la hipótesis de que los cambios en las pendientes observados durante PTCA son principalmente debidos a un ensanchamiento del QRS o a una disminución de sus amplitudes más que a una reducción en su contenido de alta frecuencia (150-250 Hz) exclusivamente o a una combinación de estos efectos. Con respecto a la duración del QRS durante PTCA, puede observarse en la figura 7.9 que el factor de cambio  $\mathcal{R}_{QRS_d}$  alcanza un valor máximo que se encuentra entre 4 y 8 unidades, dependiendo de la derivación. De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, la capacidad de  $\mathcal{I}_{DS}$  para reflejar cambios isquémicos es, en media entre derivaciones, superior a la de  $QRS_d$ . Este hecho puede explicarse porque  $\mathcal{I}_{DS}$  se ve también alterado por las modificaciones en las amplitudes del QRS y porque la variabilidad en el periodo de control es proporcionalmente mayor para  $QRS_d$  que para  $\mathcal{I}_{DS}$ , probablemente debido a que las pendientes resultan menos sensibles a imprecisiones en la medición. Por otra parte, la comparación entre los índices propuestos y el índice  $ST$  ha mostrado que los resultados dependen en gran medida de la derivación que se analice. En derivaciones con baja proyección del complejo ST-T, la amplitud  $S_a$  y la pendiente  $\mathcal{I}_{DS}$  presentan tasas de variación mayores, lo que indica que estos índices pueden aportar información complementaria a la proporcionada por el nivel de  $ST$ .

También en esta tesis se ha hecho un análisis de otras bandas frecuenciales distintas de la habitualmente utilizada en la literatura. Nuestros resultados revelan que la banda de frecuencias 125-175 Hz resulta la más sensible a los cambios isquémicos, si bien es cierto que resultados similares se alcanzan con otras bandas alrededor de ésta, ya que la gráfica 7.7, donde se representa  $\mathcal{R}_{\mathcal{I}_{HF(f_0,f_1)}}$  como función de  $f_0$  y  $f_1$ , es bastante plana alrededor del óptimo. En cualquier caso, aunque existan bandas de frecuencias más bajas con mejores prestaciones para la detección de la isquemia, su comportamiento queda todavía lejos del de  $\mathcal{I}_{DS}$ , pudiendo comprobarse que las variaciones de este último son hasta dos veces mayores que las de los índices de frecuencia. Además, los índices de pendiente tienen la gran ventaja de ser más fáciles de calcular, ya que no requieren realizar un promediado de señal sino que pueden obtenerse directamente del ECG. Por todas estas razones que se han ido exponiendo, sugerimos la consideración de  $\mathcal{I}_{DS}$ , y también de  $S_a$ , para cuantificar cambios isquémicos. Aun así, se requieren más estudios clínicos para evaluar la actuación de  $\mathcal{I}_{DS}$  en otros escenarios distintos.

### 7.8.2 Limitaciones del estudio y extensiones futuras

Los índices  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  se han propuesto como alternativa al tradicionalmente empleado  $\mathcal{I}_{HF(150,250)}$  y se ha comprobado que aportan mayor información para la detección de isquemia. Sin embargo,  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  no se han comparado en esta tesis con el índice RAZ que describe la morfología de las componentes de alta frecuencia del QRS. Puede resultar interesante llevar a cabo esta comparación, ya que el índice RAZ ha mostrado capacidad para la identificación de pacientes con enfermedad coronaria.

En este trabajo se ha realizado un análisis de la evolución temporal de distintos índices con el propósito de caracterizar los cambios inducidos por la isquemia. Además de este análisis

temporal, se desea en un futuro completar el trabajo llevando a cabo un análisis espacial que permita relacionar los cambios observados con la localización de la isquemia. Asimismo, otra línea futura que desea añadirse al trabajo se refiere al estudio de la correlación entre la magnitud de los cambios en los índices examinados y el grado de severidad de la isquemia.

Las amplitudes y pendientes del QRS propuestas en esta tesis han mostrado una gran capacidad para la detección de cambios isquémicos a través de la comparación entre los registros de control y de PTCA de cada paciente analizado. Sin embargo, queda pendiente por demostrar el valor de estos índices para discriminar pacientes con y sin enfermedad coronaria utilizando un sólo registro, por ejemplo obtenido a través de la prueba de esfuerzo. La utilidad clínica de estos índices queda, por tanto, condicionada a los resultados que se obtengan de este otro análisis.

# Capítulo 8

## Conclusiones y extensiones futuras

A continuación se presenta un resumen de las aportaciones más importantes realizadas en esta tesis, así como una descripción de posibles líneas futuras de la misma.

### 8.1 Conclusiones

#### 8.1.1 Contribución al estudio de la repolarización

**Interés de investigar la repolarización cardiaca.** En diversos estudios experimentales se ha puesto de manifiesto la estrecha relación que existe entre las heterogeneidades de la repolarización ventricular y la génesis de arritmias. Esto ha contribuido a que se hayan publicado en la literatura muy diversas formas para cuantificar tales heterogeneidades a partir de la señal electrocardiográfica. Sin embargo, no se ha establecido hasta la fecha un método robusto que permita estratificar pacientes de acuerdo con su riesgo de sufrir procesos arrítmicos malignos y, a partir de ello, determinar el tratamiento más indicado en cada caso. En esta tesis, investigamos la repolarización cardiaca a partir del análisis de la relación entre dos intervalos de la señal ECG: el intervalo  $QT$  y el intervalo  $RR$ , y proponemos una serie de marcadores clínicos para la estratificación del riesgo.

**Análisis tiempo-invariante de la relación  $QT/RR$ .** En primer lugar se ha propuesto un modelo tiempo-invariante para describir la relación  $QT/RR$  en el que la serie temporal de intervalos  $RR$  se considera como señal de entrada a un sistema, la serie de intervalos  $QT$  es la salida del mismo y dicho sistema se asume compuesto de dos bloques. El primer bloque es un filtro FIR invariante en el tiempo y el segundo es una función no lineal biparamétrica, también tiempo-invariante, que responde a uno de entre diez posibles modelos de regresión considerados para representar un amplio espectro de los patrones  $QT/RR$  fisiológicamente plausibles. Este modelo se apoya en la hipótesis de partida de nuestro trabajo, según la cual el intervalo  $QT$  está influenciado por una historia de intervalos  $RR$  previos y tal dependencia puede modelarse a través de un promediado ponderado de tales intervalos. Así, el primer subsistema del modelo que proponemos representa la ‘memoria’ o histéresis del intervalo  $QT$  con respecto al  $RR$ . El segundo subsistema indica cómo evoluciona el  $QT$  en función de la medida ponderada  $\overline{RR}$  obtenida a la salida del primer subsistema.

Se ha planteado como objetivo la identificación de cada uno de los subsistemas del modelo propuesto sólo a partir del conocimiento de las señales de entrada ( $RR$ ) y de salida ( $QT$ ). Se han analizado las características del problema inverso planteado y se ha mostrado la necesidad de incorporar restricciones al mismo, tal como que la suma de los pesos del filtro lineal sea 1. Además de ésta, se añaden otras restricciones adicionales para poder posteriormente interpretar los

resultados adecuadamente. Asimismo, se ha estudiado la condición de ‘ill-posed’ del problema y se ha propuesto la incorporación de condiciones de regularización para estabilizar su solución. Se ha contemplado la resolución del problema de identificación desde la perspectiva determinista (asumiendo que los parámetros de cada uno de los subsistemas son desconocidos pero deterministas) y desde la perspectiva Bayesiana (asumiendo que los parámetros son aleatorios y están definidos a través de una cierta función de densidad de probabilidad). Se han revisado diferentes estimadores dentro de cada una de estas categorías y se han resaltado sus características en relación al tipo de problemas que nos atañen en esta tesis.

La evaluación de prestaciones de los distintos estimadores examinados se ha realizado a través de datos simulados. Se han considerado diferentes tests de simulación, dependiendo de las características de los parámetros del sistema generado y de si el modelo de regresión utilizado para definir la relación  $QT/RR$  tiene o no la propiedad de ser lineal. Cada test planteado se ha resuelto utilizando estimadores deterministas y Bayesianos y, en la evaluación de éstos, se ha tratado de determinar bajo qué condiciones (del operador de regularización en el caso determinista y de la matriz de covarianza a priori en el caso probabilístico) hay coincidencia entre unos y otros estimadores. Como conclusión, se sugiere que, para la resolución de problemas con parámetros deterministas y conteniendo, en general, funciones no lineales, el estimador de Mínimos Cuadrados ofrece buenas prestaciones siempre que se considere el problema regularizado con condiciones extraídas a partir de los datos observados. Ésta es la estrategia que se adopta para la aplicación al análisis de registros reales cuando, conociendo sólo las series de  $RR$  y  $QT$ , desea identificarse el modelo que los relaciona.

**Adaptación del intervalo  $QT$  a cambios en el  $RR$  y riesgo de muerte arrítmica.** Las características de la relación  $QT/RR$  se han determinado para pacientes que han sufrido infarto de miocardio y a los que se les ha realizado un seguimiento clínico posterior durante 2 años. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían recibido tratamiento con amiodarona (un fármaco antiarrítmico) y los restantes habían recibido placebo.

Para cada paciente se ha analizado un registro ambulatorio de 24 horas, a partir del cual se ha extraído lo que en esta tesis denominamos perfil de histéresis, esto es, una curva de pesos normalizada en la que cada peso indica la influencia que sobre cada medida de  $QT$  ejerce cada uno de los intervalos  $RR$  previos. Con el perfil de histéresis obtenido, hemos cuantificado el tiempo de adaptación requerido por el  $QT$  individualmente para cada registro. Se ha comprobado que el tiempo medio de adaptación para la población de estudio investigada es de casi dos minutos y medio, si bien existen grandes diferencias entre individuos tanto en el tiempo como en el perfil de adaptación.

Asimismo, se ha determinado para cada paciente el modelo de regresión que resulta óptimo para modelar sus datos de  $QT$  y  $RR$  y, a partir de dicho modelo, se ha propuesto una fórmula para corregir el intervalo  $QT$  por los efectos del ritmo cardiaco. Esto nos ha permitido comparar intervalos  $QT$  de distintos pacientes.

Para robustecer la evaluación de la histéresis en la relación  $QT/RR$ , se ha propuesto focalizar el análisis en episodios del registro donde el ritmo cardiaco presenta cambios muy marcados. Se ha comprobado que la adaptación en dichos episodios es más lenta. Por otra parte, se ha considerado el análisis de la relación entre  $QT$  y  $RR$  separadamente en horas diurnas y horas nocturnas. Se ha observado que la adaptación tiende a ser más rápida durante la noche, lo cual puede explicarse debido a la menor variabilidad del ritmo cardiaco en esa franja del día.

Finalmente, se han propuesto una serie de marcadores de riesgo derivados del análisis realizado, entre los que se encuentran el tiempo de adaptación, la pendiente del ajuste parabólico  $QT/\overline{RR}$ , el intervalo  $QT$  corregido medio en las 24 horas de registro, el residuo del ajuste óptimo  $QT/\overline{RR}$  y una medida de la variabilidad del ritmo cardiaco. Utilizando estos marcadores

se ha comprobado que la amiodarona modifica sustancialmente todo el proceso de adaptación del intervalo  $QT$ . Además, en el grupo de pacientes tratados con este fármaco, se han apreciado diferencias significativas entre aquéllos que sobrevivieron y los que sufrieron muerte arrítmica durante el seguimiento clínico. En particular, se ha observado que los supervivientes tratados con amiodarona tienen intervalos  $QT$  corregidos más prolongados, pendiente del ajuste parabólico  $QT/\overline{RR}$  más acusadas y también mayores valores del residuo en la relación  $QT/RR$ . Por contra, las víctimas en el grupo de amiodarona presentan valores de los marcadores de riesgo muy similares a los encontrados para todos los pacientes en el grupo de placebo. Las conclusiones de nuestro estudio apuntan que las características de la relación entre los intervalos  $QT$  y  $RR$  pueden utilizarse para evaluar prospectivamente la eficacia del tratamiento con amiodarona y con ello identificar a los pacientes que, aun con riesgo arrítmico alto, no se estén beneficiando de la terapia y para los cuales sería recomendable la implantación de un desfibrilador.

**Análisis tiempo-variante de la relación  $QT/RR$ .** Se ha generalizado el modelado de la relación  $QT/RR$  al caso en que dicha relación varía a lo largo del tiempo de registro. Se ha considerado que el patrón de histéresis (filtro FIR que define el primer subsistema del modelo propuesto) ya no es único por registro sino que, además, tiene dependencia temporal. También la función (no lineal) que relaciona  $QT$  con la medida  $RR$  promedio ( $\overline{RR}$ ) a la salida del filtro puede tener dependencia temporal y se asume que está representada, en un entorno de cada punto, por un polinomio de Taylor de un cierto grado  $P$ ,  $P > 0$ . Se justifica la generalización tiempo-variante, por su importancia, desde el punto de vista clínico, para detectar heterogeneidades en la repolarización que puedan aparecer sólo en instantes puntuales del registro.

Para el problema inverso planteado, ahora con la característica de ser no estacionario, se ha discutido acerca de la necesidad de incluir restricciones que garanticen que su solución es única, de forma análoga a como se procedió en el caso tiempo-invariante. Se ha estudiado también el carácter ‘ill-posed’ del problema inverso y se ha puesto énfasis en la necesidad de incorporar regularización, ya que, en este caso, si no se añadieran condiciones de regularización, el vector de parámetros del sistema global se estimaría a partir de una única observación a la salida del sistema. Se han revisado los fundamentos de la teoría de la estimación basada en representaciones estado-espacio, tanto lineales como no lineales, y se han deducido las implementaciones de algunos filtros de tipo Kalman que pueden utilizarse para la resolución de problemas inversos no estacionarios.

Se han propuesto dos estrategias esencialmente diferentes para la resolución del problema planteado en nuestra tesis. Como la estimación se realiza en entornos no estacionarios, las dos estrategias propuestas consideran la estimación simultánea de todos los parámetros del sistema, de modo que la estimación actual de cada uno de los parámetros pueda ser tenida en cuenta para la estimación futura de los restantes. La primera de las estrategias propuestas, que denominamos VL-KF, se basa en linealizar el problema mediante la consideración de una serie de Volterra. Con ello, se está en disposición de formular una representación estado-espacio lineal para el problema, que se resuelve aplicando el filtro de Kalman. A la hora de aplicar este filtro, se incorpora una regularización a través de condiciones deducidas de las observaciones, se realiza una estimación de las matrices de covarianza que intervienen en la implementación y se incluyen las restricciones que garantizan que la solución cumple con los requisitos deseados. La segunda estrategia propuesta trata directamente con el problema no lineal planteado originalmente y, en consecuencia, la representación estado-espacio que se formula es no lineal. Esta estrategia tiene, a su vez, dos versiones, que denominamos N-EKF y N-UKF. El desarrollo del procedimiento para cada una de estas versiones es análogo al de la primera estrategia (VL-KF), con la diferencia de que el filtro aplicado es ahora el filtro de Kalman extendido (para N-EKF) o el filtro de Kalman ‘unscented’ (para N-UKF).

Para comprobar cuál de las tres metodologías descritas resulta más apropiada para la re-

solución de problemas como los que se plantean al tratar de modelar la relación  $QT/RR$  con un sistema tiempo-variante, se propone un estudio de simulación. En dicho estudio se diseñan diversos tests en los que se trata la estimación bajo distintas circunstancias, dependiendo del orden  $P$  del subsistema no lineal y del tipo de variaciones de los parámetros simulados. Se ha observado que las tres metodologías tienen buenas prestaciones, presentando únicamente pequeñas diferencias entre ellas. Como conclusión, se sugiere utilizar el método VL-KF cuando el orden del subsistema no lineal es  $P=1$  y el método N-UKF cuando sea  $P>1$ .

**Adaptación latido a latido del intervalo  $QT$  y de la amplitud de la onda T a cambios abruptos en el  $RR$ .** Se ha aplicado el análisis tiempo-variante de la relación  $QT/RR$  al estudio de registros obtenidos de sujetos sanos mientras éstos realizan una serie de cambios posturales. Cada uno de estos cambios conlleva generalmente un cambio muy marcado del ritmo cardiaco, donde resulta de interés analizar la respuesta del intervalo  $QT$ . El mismo modelo tiempo-variante propuesto para describir la relación  $QT/RR$ , se considera también para el estudio de la relación  $T_a/RR$ , donde  $T_a$  denota la amplitud de la onda T. Este índice  $T_a$  se ha documentado que crece con el ritmo cardiaco y se ha sugerido que el estudio de sus variaciones puede aportar información clínica relevante.

A partir de los resultados derivados de nuestro estudio se ha comprobado que la adaptación del intervalo  $QT$  es muy diferente tras una aceleración o una deceleración del ritmo cardiaco. Mientras que el tiempo medio de adaptación tras una aceleración es sólo de algo más de medio minuto, en el caso de las deceleraciones es cercano a un minuto. Para la amplitud de la onda T, se ha observado que su respuesta es mucho más rápida, completándose el proceso de acomodación en apenas unos segundos y sin encontrarse diferencias entre aceleraciones y deceleraciones.

### 8.1.2 Contribución al estudio de la depolarización

**Interés de investigar la depolarización cardiaca.** Estudios recientes sugieren que la reducción en el contenido de alta frecuencia, entre 150 y 250 Hz, del complejo QRS (representativo del periodo de depolarización ventricular en la señal electrocardiográfica) puede ser un buen marcador de isquemia, superando las prestaciones del tradicionalmente empleado nivel de ST. La detección de la isquemia tiene un alto interés clínico, ya que muchos pacientes isquémicos pueden acabar desarrollando procesos arrítmicos malignos que finalmente podrían desembocar en muerte súbita cardiaca. En esta tesis abordamos el estudio de la depolarización cardiaca a partir del análisis de las amplitudes y las pendientes del QRS, bajo la idea de que, al poder evaluarse estos índices directamente sobre la señal ECG, sin necesidad de filtrar y promediar, pueden proporcionar medidas más robustas que las relacionadas con la alta frecuencia del QRS.

**Análisis de amplitudes, pendientes y alta frecuencia del complejo QRS.** En esta tesis se proponen los siguientes índices para la detección y caracterización de la isquemia de miocardio: por una parte,  $Q_a$ ,  $R_a$  y  $S_a$ , que denotan las amplitudes de las ondas Q, R y S, respectivamente; por otra parte, las pendientes del QRS, tanto de subida como de bajada, que denotamos por  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$ . Estos índices se han evaluado sobre registros obtenidos antes y durante una intervención de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA). Durante esta intervención, se genera una isquemia controlada que dura varios minutos. Se ha comprobado que las amplitudes del QRS disminuyen en valor absoluto durante la oclusión coronaria, siendo este efecto más notable para  $S_a$ . Al mismo tiempo, las pendientes  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  se hacen menos acusadas, confirmando así la hipótesis de partida de nuestro estudio, según la cual las pendientes se reducen debido a una disminución de la velocidad de conducción en el miocardio.

Se han comparado los índices propuestos en esta tesis con el índice  $\mathcal{I}_{HF(150, 250)}$  habitualmente empleado en la literatura, que mide la energía de las componentes del complejo QRS en la banda

150–250 Hz. Se ha observado que los índices de pendiente  $\mathcal{I}_{US}$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  resultan mucho más sensibles a los cambios isquémicos. Se ha propuesto también en nuestro estudio la evaluación de otras bandas frecuenciales, alternativas a la estándar 150–250 Hz, y se ha comprobado que la banda más idónea para caracterizar los cambios inducidos por la isquemia es la que cubre el rango 125–175 Hz. En cualquier caso, se ha visto que las prestaciones del índice de frecuencia medido sobre esta banda siguen quedando muy por debajo de las de los índices de pendiente.

Se ha contrastado también la actuación de los índices propuestos con la de otros índices tradicionales medidos en puntos específicos del ECG, tales como  $ST$ ,  $QT$ ,  $QRS_d$ ,  $T_a$  ó  $T_p$ . Se ha observado que los resultados son altamente dependientes de la derivación analizada. En derivaciones con elevada proyección del complejo ST-T, por ejemplo V2–V4, el índice  $ST$  es mucho más sensible a la isquemia que cualquiera de los restantes índices evaluados. Sin embargo, en derivaciones con baja proyección del complejo ST-T, tales como V1, V6, aVF ó -aVR, los índices de la depolarización  $S_a$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  muestran mayor capacidad para reflejar los cambios debidos a la isquemia. Se sugiere que una combinación de los índices  $ST$  e  $\mathcal{I}_{DS}$  puede proporcionar una herramienta robusta para el diagnóstico de la isquemia.

Para finalizar el análisis de la depolarización, se ha propuesto un estudio de simulación en el que se construyen secuencias de complejos QRS obtenidas de aplicar sucesivas transformaciones sobre un QRS patrón. Entre estas transformaciones se incluyen: ensanchamiento del QRS, reducción de sus amplitudes, adición de señales de alta frecuencia y combinaciones de éstas. Se ha comprobado que los cambios observados en los registros de PTCA pueden explicarse a través del ensanchamiento del QRS y la reducción de sus amplitudes, pero no a través de la modificación de su contenido de alta frecuencia o el efecto conjunto de ésta y las otras causas.

## 8.2 Extensiones futuras

En el desarrollo de esta tesis se han encontrado líneas de investigación que no han podido ser abordadas, bien por alejarse de los objetivos marcados o por falta de tiempo. A continuación se describen algunas de estas líneas.

### Extensiones futuras del análisis de la repolarización

- El análisis de la relación  $QT/RR$  sobre registros reales, tanto en el caso tiempo-invariante como en el caso tiempo-variante, se ha desarrollado considerando únicamente las series de intervalos medidas sobre una derivación, aquella seleccionada por presentar mejores características para la medición. Aunque los intervalos medidos automáticamente han sido sometidos posteriormente a un proceso de verificación en el que los errores detectados han sido corregidos, la evaluación del intervalo  $QT$  suele ser una tarea problemática, dada la dificultad de determinar con precisión el final de la onda T. Para robustecer las medidas de intervalos  $QT$  utilizadas en nuestro análisis, podría utilizarse información obtenida de varias derivaciones. En [48] se ha propuesto una aproximación con la que, a partir de tres derivaciones ortogonales, se genera una nueva dirección donde proyectar la información de las tres derivaciones caracterizada por ser aquella en la cual la porción terminal de la onda T presenta una mayor energía.
- La metodología de análisis dinámico de la relación  $QT/RR$  se ha evaluado sobre la base de datos de cambios posturales descrita en la Sección 6.2.1. Las conclusiones extraídas de esta evaluación pretenden establecer las bases para la propuesta de nuevos índices que puedan ser utilizados en la estratificación del riesgo. La comprobación de que la respuesta del intervalo  $QT$  varía a lo largo del tiempo de registro en función de los cambios en el ritmo cardiaco, siendo además diferente ante aceleraciones o deceleraciones de éste, sugiere que

los marcadores extraídos del análisis tiempo-variante pueden aportar información clínica adicional a la de los índices derivados del análisis tiempo-invariante. La extensión del trabajo desarrollado en esta tesis pasa por la aplicación de la metodología de análisis dinámico de la relación  $QT/RR$  sobre la base de datos EMIAT, que se describió en la Sección 4.2.1.

- Además del intervalo  $QT$  existen otros índices derivados del electrocardiograma que tienen una fuerte dependencia del ritmo cardiaco y cuyo análisis puede ser interesante desde el punto de vista clínico. En el Capítulo 6 se extendió el análisis para considerar también la relación  $T_a/RR$ , donde  $T_a$  representa la amplitud de la onda T. En una extensión futura de este estudio pretende desarrollarse también el análisis considerando índices relacionados con la dispersión de la repolarización así como otros descriptores de la morfología de la onda T. Aunque se han publicado algunos trabajos en la literatura en los que se ha documentado que estos índices morfológicos varían con el ritmo cardiaco, no existe ningún estudio en el que se cuantifique el tiempo de adaptación de estos índices o se dé una expresión matemática de su relación con el  $RR$ . Se trata, por tanto, de un campo en el que seguir investigando para mejorar en la estratificación del riesgo.
- En esta tesis se ha modelado la dependencia del intervalo  $QT$  respecto del  $RR$ . Además del ritmo cardiaco existen otros factores que afectan al intervalo  $QT$ , siendo de gran importancia la influencia directa que sobre él ejerce el sistema nervioso autónomo. En este estudio, se ha realizado un paso previo al análisis en el que las series de  $QT$  y  $RR$  se filtran (ver Secciones 4.2.2 y 6.2.2) para eliminar las influencias de las ramas simpática y parasimpática del SNA, justificando así un modelo en el que el intervalo  $QT$  depende esencialmente de un factor, que es el  $RR$ . Una ampliación del estudio consistiría en la formulación de un modelo en el que la salida seguiría siendo la serie temporal de  $QT$ , pero que contaría ahora con más de una entrada, de modo que pudieran tenerse en cuenta las influencias de los sistemas simpático y parasimpático sobre el intervalo  $QT$ , tanto de forma directa como a través del  $RR$ . De este estudio ampliado podrían extraerse conclusiones referidas tanto a la fracción de dependencia del  $QT$  con respecto al  $RR$  como a la fracción relativa a otros factores no correlados con el ritmo cardiaco.

### Extensiones futuras del análisis de la depolarización

- Puesto que el análisis temporal de los cambios en el ECG durante la isquemia inducida por PTCA ha revelado que existen alteraciones sustanciales en las amplitudes y pendientes del QRS, podría llevarse a cabo también un análisis espacial en el que se estudiara la distribución por derivaciones de tales alteraciones separadamente en cada uno de los grupos de oclusión. Este análisis podría servir para localizar la región afectada por la isquemia y ayudar a identificar la arteria ocluida.
- Algunos de los registros de la base de datos STAFF-III descrita en la Sección 7.5 se acompañan de imágenes de escintigrafía de miocardio antes y durante el periodo de oclusión coronaria, obtenidas inyectando al paciente  $99mTc$ -sestamibi. Con estas imágenes puede construirse un mapa de perfusión con el que cuantificar la severidad y extensión de la isquemia. A partir de esta cuantificación, puede investigarse la correlación existente entre los índices de amplitud y pendiente del QRS y el grado de severidad y/o extensión de la isquemia.
- La comparación de los índices propuestos en esta tesis y el habitualmente empleado en la literatura  $\mathcal{I}_{HF} (150, 250)$  podría extenderse para contrastar también nuestros índices con una medida de la morfología de las componentes de alta frecuencia comúnmente denominada RAZ. Esta comparación podría ser relevante, ya que el índice RAZ se ha mostrado capaz

de identificar pacientes con enfermedad coronaria en situaciones donde  $\mathcal{I}_{\text{HF}}(150, 250)$  no lo era.

- La sensibilidad a los cambios isquémicos de las amplitudes y pendientes del complejo QRS se ha evaluado a través del análisis comparativo de dos registros por cada paciente: uno grabado previo a la oclusión coronaria y otro durante la oclusión. El siguiente paso es estudiar si estos índices son capaces de discriminar pacientes con y sin enfermedad coronaria a partir de un sólo registro de cada uno de ellos, obtenido, por ejemplo, durante prueba de esfuerzo. Con este otro estudio podrán extraerse conclusiones claras acerca de la utilidad clínica de los índices propuestos.



# Publicaciones derivadas de la tesis

## Capítulo de libro

- P. Smetana, **E. Pueyo**, K. Hnatkova, M. Malik, “Circadian patterns of QTc interval,” cap. 33, en *Dynamic Electrocardiography, Blackwell Futura*, pp. 315–325, 2004.

## Artículos en revista

- **E. Pueyo**, P. Smetana, P. Laguna, M. Malik, “Estimation of the QT/RR hysteresis lag,” *J Electrocardiol*, vol. 36, pp. 187–190, 2003.
- P. Smetana, **E. Pueyo**, K. Hnatkova, V. Batchvarov, A. J. Camm, M. Malik, “Effect of amiodarone on the descending limb of the T wave,” *Am J Cardiol*, vol. 92(6), pp. 742–746, 2003.
- **E. Pueyo**, P. Smetana, P. Caminal, A. Bayés de Luna, M. Malik, P. Laguna, “Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51(9), pp. 1511–1520, 2004.
- **E. Pueyo**, P. Smetana, P. Laguna, M. Malik, “Assessment of the individual QT/RR relationship and hysteresis in post-infarction patients,” *Ital Heart J*, vol. 5(1), pp. 165–168, 2004.
- P. Smetana, **E. Pueyo**, K. Hnatkova, V. Batchvarov, P. Laguna, M. Malik, “Individual patterns of dynamic QT/RR relationship in survivors of acute myocardial infarction and their relationship to antiarrhythmic efficacy of amiodarone,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 15(10), pp. 1147–1154, 2004.
- **E. Pueyo**, M. Malik, P. Laguna, “A dynamic model to characterize beat-to-beat adaptation of repolarization to heart rate changes,” *To be submitted*, 2006.
- **E. Pueyo**, J. García, G. Wagner, R. Bailón, L. Sörnmo, P. Laguna, “Time course of ECG depolarization and repolarization changes during ischemia in PTCA recordings,” *Methods Inf Med*, vol. 43(1), pp. 43–46, 2004.
- **E. Pueyo**, L. Sörnmo, P. Laguna, “QRS slopes for detection and characterization of myocardial ischemia,” *IEEE Trans Biomed Eng*, *Submitted*, 2006.

*Contribuciones a congresos internacionales*

- **E. Pueyo**, P. Smetana, K. Hnatkova, P. Laguna, M. Malik, "Time for QT Adaptation to RR changes and relation to arrhythmic mortality reduction in amiodarone-treated patients," en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 29, pp. 565–568, IEEE Press, 2002.
- **E. Pueyo**, V. Batchvarov, P. Smetana, M. Malik, "Modification of QT/RR adaptation by amiodarone is related to reduction in arrhythmic mortality in post-myocardial infarction patients," en *American Heart Association Scientific Sessions*, Chicago, 2002.
- **E. Pueyo**, P. Smetana, P. Laguna, M. Malik, "QT/RR adaptation and relation to arrhythmic death," *Jos Willems Young Investigator Competition at the ISCE'03 Annual Meeting*, Salt Lake City, 2003.
- **E. Pueyo**, V. Batchvarov, P. Smetana, M. Malik, "Modification of QT/RR adaptation by amiodarone is related to reduction in arrhythmic mortality in post-myocardial infarction patients," en *XII World Congress on Cardiac Pacing and Electrophysiology*, Hong Kong, 2003.
- **E. Pueyo**, P. Smetana, M. Malik, P. Laguna, "Evaluation of QT interval response to marked RR interval changes selected automatically in ambulatory recordings," en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 30, pp. 157–160, IEEE Press, 2003.
- R. Almeida, **E. Pueyo**, J. P. Martínez, A. P. Rocha, S. Olmos, P. Laguna, "A parametric model approach for quantification of short term QT variability uncorrelated with heart rate variability," en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 30, pp. 165–168, IEEE Press, 2003.
- P. Smetana, **E. Pueyo**, K. Hnatkova, M. Malik, "Amiodarone increases transmural heterogeneity of repolarization in patients with cardiac death," en *American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session*, Chicago, 2003.
- P. Smetana, **E. Pueyo**, K. Hnatkova, M. Malik, "Lack of QT prolongation with amiodarone increases arrhythmic risk," en *American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session*, Chicago, 2003.
- P. Smetana, **E. Pueyo**, K. Hnatkova, V. Batchvarov, A. J. Camm, M. Malik, "Antiarrhythmic efficacy of amiodarone is predicted by changes in the QT/RR relationship," en *25th Congress of the European Society of Cardiology*, Viena, 2003.
- **E. Pueyo**, K. Hnatkova, P. Laguna, M. Malik, "A novel combined methodology to accurately determine the QT interval limits," *ISCE'04 Annual Meeting*, Hutchinson Island, 2004.
- R. Almeida, **E. Pueyo**, J. P. Martínez, A. P. Rocha, P. Laguna, "Quantification of the QT variability related to HRV: robustness study facing automatic delineation and noise on the ECG," en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 31, pp. 769–772, IEEE Press, 2004.
- R. Almeida, A. P. Rocha, **E. Pueyo**, J. P. Martínez, P. Laguna, "Modelling short Term QT variability interactions in ECG: QT versus RR," en *COMPSTAT*, Varsovia, 2004.
- **E. Pueyo**, M. Malik, P. Laguna, "QT/RR hysteresis in ECG recordings," *Proc. 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. (EMBS05)*, Shanghai, IEEE Press, 2005.

- **E. Pueyo**, J. García, G. Wagner, R. Bailón, L. Sörnmo, P. Laguna, “Time course of ECG depolarization and repolarization changes during ischemia in PTCA recordings,” en *Proc. IV International Workshop on Biosignal Interpretation*, pp. 115–118, IEEE Computer Society, 2002.
- **E. Pueyo**, A. Arciniega, P. Laguna, “High-frequency signature of the QRS complex across ischemia quantified by QRS slopes,” en *Proc. Computers in Cardiology*, vol. 32, pp. 659–662, IEEE Press, 2005.

Conferencia invitada

- **E. Pueyo**, M. Malik, P. Laguna, “QT/RR hysteresis in ECG recordings,” *5th International Conference on Bioelectromagnetism and the 5th International Symposium on Noninvasive Functional Source*, Minnesota, 2005.



# Bibliografía

- [1] World Health Organization, "World health report 2003. Shaping the future," *Geneva, World Health Organization*, 2003.
- [2] American Heart Association, "Heart disease and stroke statistics-2005 update," *Dallas: American Heart Association*, 2005.
- [3] Instituto Nacional de Estadística, *Defunciones según la causa de muerte. Año 2004*. INE. CD-ROM (datos disponibles en <http://www.ine.es/inebase>), 2006.
- [4] L. Sörnmo and P. Laguna, *ECG Signal Processing*. Biomedical Engineering Encyclopedia, Wiley, 2006.
- [5] A. Bayés, *Tratado de Electrocardiografía Clínica*. Ed. Científico-Técnica, Barcelona, Spain, 1992.
- [6] N. V. Thakor, J. G. Webster, and W. J. Tompkins, "Estimation of QRS complex power spectrum for design of a QRS filter," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 31(11), pp. 702–706, 1984.
- [7] P. Gomis, D. L. Jones, P. Caminal, E. J. Berbari, and P. Lander, "Analysis of abnormal signals within the QRS complex of the high-resolution electrocardiogram," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 44, pp. 681–693, 1997.
- [8] J. G. Webster, *Medical Instrumentation. Application and Design*. Houghton Mifflin, Boston, 1992.
- [9] ———, *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. John Wiley & Sons, New York, 1988.
- [10] G. E. Dower, H. B. Machado, and J. A. Osborne, "On deriving the electrocardiogram from vectorcardiographic leads," *Clin Cardiol*, vol. 3, pp. 87–95, 1980.
- [11] L. Edenbrant and O. Pahlm, "Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix," *J Electrocardiol*, vol. 21, pp. 361–367, 1988.
- [12] F. Bellavere, M. Ferri, G. Bax, A. Piccoli, C. Cardone, and D. Fedele, "Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death?" *Br Heart J*, vol. 59, pp. 379–383, 1988.
- [13] E. G. Schouten, J. M. Dekker, P. Meppelink, F. J. Kok, J. P. Vandenbroucke, and J. Pool, "QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population," *Circulation*, vol. 84, pp. 1516–1523, 1991.
- [14] S. Ahnve, E. Gilpin, E. B. Madsen, V. Froelicher, H. Henning, and J. Ross Jr, "Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction: a multicenter study of 865 patients," *Am Heart J*, vol. 108, pp. 395–400, 1984.

- [15] G. Romano, G. Gemine, and R. Ponggiglione, "Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica QT interval," *Clin Pediatr*, vol. 45, pp. 656–664, 1963.
- [16] A. Pathak, D. Curnier, J. Fourcade, J. Roncalli, P. K. Stein, P. Hermant, M. Bousquet, P. Massabuau, J. M. Senard, J. L. Montastruc, and M. Galinier, "QT dynamicity: a prognostic factor for sudden cardiac death in chronic heart failure," *Eur J Heart Fail*, vol. 7(2), pp. 269–275, 2005.
- [17] P. Chevalier, H. Burri, P. Adeleine, G. Kirkorian, M. Lopez, A. Leizorovicz, X. Andre-Fouet, P. Chapon, P. Rubel, and P. Touboul, "QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 14(3), pp. 227–233, 2003.
- [18] N. J. Linker, A. J. Camm, and D. E. Ward, "Dynamics of ventricular repolarisation in the congenital long QT syndromes," *Br Heart J*, vol. 66(3), pp. 230–237, 1991.
- [19] J. Han and G. K. Moe, "Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle," *Circ Res*, vol. 14, pp. 44–54, 1964.
- [20] C. S. Kuo, K. Munakata, and P. Reddy, "Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations," *Circulation*, vol. 67, pp. 1356–1367, 1983.
- [21] L. Fei, A. K. Slade, A. A. Grace, M. Malik, A. J. Camm, and W. J. McKenna, "Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on ambulatory assessment of the QT interval in patients with hypertrophic cardiomyopathy: risk stratification and effect of low dose amiodarone," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 17(11 Pt 2), pp. 2222–2227, 1994.
- [22] E. Pueyo, P. Smetana, P. Caminal, A. B. de Luna, M. Malik, and P. Laguna, "Characterization of QT interval adaptation to RR interval changes and its use as a risk-stratifier of arrhythmic mortality in amiodarone-treated survivors of acute myocardial infarction," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51(9), pp. 1511–1520, 2004.
- [23] P. Smetana, E. Pueyo, K. Hnatkova, and M. Malik, "Circadian patterns of QTc interval," in *Dynamic Electrocardiography*, M. Malik and A. Camm, Eds. Blackwell Futura, 2004, pp. 315–325.
- [24] M. Galinier, J. C. Vialette, J. Fourcade, P. Cabrol, B. Dongay, P. Massabuau, S. Boveda, J. P. Doazan, J. M. Fauvel, and J. P. Bounhoure, "QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure: importance of aetiology," *Eur Heart J*, vol. 19(7), pp. 1054–1062, 1998.
- [25] B. Acar, G. Yi, K. Hnatkova, and M. Malik, "Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T wave morphology," *Am Heart J*, vol. 37, pp. 574–584, 1999.
- [26] F. Extramiana, P. Maison-Blanche, F. Badilini, J. Pinoteau, T. Deseo, and P. Coumel, "Circadian modulation of QT rate dependence in healthy volunteers: gender and age differences," *J Electrocardiol*, vol. 32, pp. 33–43, 1999.
- [27] A. D. Waller, "A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beats," *J Physiol*, vol. 14, pp. 371–377, 1987.
- [28] E. Thurston, "The length of the systole of the heart, as estimated from sphygmographic tracings," *Journal of Anatomy and Physiology*, vol. 10, pp. 494–501, 1876.
- [29] A. H. Garrod, "On cardiograph tracings from the human chest-wall," *Journal of Anatomical Physiology*, vol. 5, pp. 2–27, 1871.

- [30] J. C. Bazett, "An analysis of time relations of electrocardiograms," *Heart*, vol. 7, pp. 353–370, 1920.
- [31] L. S. Fridericia, "Die systolendauer im elektrokarogramm bei normalen menschen und bei herzkranken," *Acta Med Scand*, vol. 53, pp. 469–486, 1920.
- [32] M. Hodges, "Rate correction of the QT interval," *Card Electrophysiol Rev*, vol. 1, pp. 360–363, 1997.
- [33] M. Kawataki, T. Kashima, H. Toda, and H. Tanaka, "Relation between QT interval and heart rate. Applications and limitations of Bazett's Formula," *J Electrocardiol*, vol. 17(4), pp. 371–375, 1984.
- [34] J. Karjalainen, M. Viitasalo, M. Manttari, and V. Manninen, "Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values," *J Am Coll Cardiol*, vol. 23(7), pp. 1547–1553, 1994.
- [35] S. Ahnve and H. Vallin, "Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval," *Circulation*, vol. 65(3), pp. 435–439, 1982.
- [36] P. Davey and J. Bateman, "Heart rate and catecholamine contribution to QT interval shortening on exercise," *Clin Cardiol*, vol. 22, pp. 513–518, 1999.
- [37] P. Davey, "QT interval and mortality from coronary artery disease," *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 42, pp. 359–384, 2000.
- [38] K. F. Browne, D. P. Zipes, J. J. Heger, and E. N. Prystowsky, "Influence of the autonomic nervous system on the Q-T interval in man," *Am J of Cardiol*, vol. 50(5), pp. 1099–1103, Nov. 1982.
- [39] W. Shimizu, Y. Tsuchioka, S. Karakawa, K. Nagata, J. Mukai, T. Yamagata, H. Matsuura, G. Kajiyama, and Y. Matsuura, "Differential effect of pharmacological autonomic blockade on some electrophysiological properties of the human ventricle and atrium," *Br Heart J*, vol. 71, pp. 34–37, 1994.
- [40] M. Zabel, M. R. Franz, T. Klinghenben, B. Mansion, H. P. Schultheiss, and S. H. Hohnloser, "Rate-dependence of QT dispersion and the QT interval: comparison of atrial pacing and exercise testing," *J Am Coll Cardiol*, vol. 36, pp. 1654–1658, 2000.
- [41] A. R. Magnano, S. Holleran, R. Ramakrishnan, J. A. Reiffel, and D. M. Bloomfield, "Autonomic nervous system influences on QT interval in normal subjects," *J Am Coll Cardiol*, vol. 39(11), pp. 1820–1826, 2002.
- [42] E. N. Prystowsky, W. M. Jackman, R. Rinkenberger, J. Heger, and D. Zipes, "Effect of autonomic blockade on ventricular refractoriness and atrioventricular nodal conduction in humans. Evidence supporting a direct cholinergic action on ventricular muscle refractoriness," *Circ Res*, vol. 49, pp. 511–518, 1981.
- [43] R. Cappato, P. Alboni, P. Pedroni, G. Gilli, and G. E. Antonioli, "Sympathetic and vagal influences on rate-dependent changes of QT interval in healthy subjects," *Am J Cardiol*, vol. 68, pp. 1188–1193, 1991.
- [44] B. Lecocq, V. Lecocq, and P. Jaillon, "Physiologic relation between cardiac cycle and QT duration in healthy volunteers," *Am J Cardiol*, vol. 64(8), pp. 481–486, 1989.

- [45] A. Diedrich, J. Jordan, J. R. Shannon, D. Robertson, and I. Biaggioni, "Modulation of QT interval during autonomic nervous system blockade in humans," *Circulation*, vol. 106, pp. 2238–2243, 2002.
- [46] P. Kowallic, C. Braun, and M. Meesmann, "Independent autonomic modulation of sinus node and ventricular myocardium in healthy young men during sleep," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 11, pp. 1063–1070, 2000.
- [47] J. S. Sarma, N. Singh, M. P. Schoenbaum, K. Venkataraman, and B. N. Singh, "Circadian and power spectral changes of RR and QT intervals during treatment with nadolol providing evidence for differential autonomic modulation of heart rate and ventricular repolarization," *Am J Cardiol*, vol. 74, pp. 131–136, 1994.
- [48] R. Almeida, S. Gouveia, A. P. Rocha, E. Pueyo, J. P. Martínez, and P. Laguna, "QT variability and HRV interactions in ECG: quantification and reliability," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. In press, 2006.
- [49] A. Porta, G. Baselli, E. Caiani, A. Malliani, F. Lombardi, and S. Cerutti, "Quantifying electrocardiogram RT-RR variability interactions," *Med Biol Eng Comput*, vol. 36, pp. 27–34, 1998.
- [50] R. D. Berger, E. K. Kasper, K. L. Baughman, E. Marban, H. Calkins, and G. F. Tomaselli, "Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy," *Circulation*, vol. 96(5), pp. 1557–1565, 1997.
- [51] R. D. Berger, "QT variability," *J Electrocardiol*, vol. 36(5), pp. 83–87, 2003.
- [52] W. L. Atiga, L. Fananapazir, D. McAreavey, H. Calkins, and R. D. Berger, "Temporal repolarization lability in hypertrophic cardiomyopathy caused by beta-myosin heavy-chain gene mutations," *Circulation*, vol. 101(11), pp. 1237–1242, 2000.
- [53] M. L. Atiga, H. Calkins, J. H. Lawrence, G. F. Tomaselli, J. M. Smith, and R. D. Berger, "Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 9(9), pp. 899–908, 1998.
- [54] T. Murabayashi, B. Fetcs, D. Kass, E. Nevo, B. Gramatikov, and R. D. Berger, "Beat-to-beat QT interval variability associated with acute myocardial ischemia," *J Electrocardiol*, vol. 35(1), pp. 19–25, 2002.
- [55] V. K. Yeragani, S. Adiga, N. Desai, and R. D. Berger, "Beat-to-beat QT interval variability in atrial fibrillation with and without congestive cardiac failure," *Ann Noninvasive Electrocardiol*, vol. 9, pp. 304–305, 2004.
- [56] P. J. Schwartz and S. Wolf, "QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction," *Circulation*, vol. 57, pp. 1074–1077, 1978.
- [57] H. Elming, E. Holm, and L. Jun, "The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality in a population of danish citizens," *Eur Heart J*, vol. 19, pp. 1391–1400, 1998.
- [58] M. C. De Bruyne, A. W. Hoes, J. A. Hofman, J. H. van Bommel, and D. E. Grobbee, "Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The rotterdam study," *Eur Heart J*, vol. 20, pp. 278–284, 1999.
- [59] P. M. Okin, R. B. Devereux, B. V. Howard, R. R. Fabsitz, E. T. Lee, and T. K. Welty, "Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause mortality in american indians. The strong heart study," *Circulation*, vol. 101, pp. 61–66, 2000.

- [60] O. Ljung, "A simple formula for clinical interpretation of the QT interval data," *Acta Med Scand*, vol. CXXXIV, pp. 79–86, 1950.
- [61] M. Hodges, D. Salerno, and D. Erlien, "Bazett's QT correction reviewed: evidence that a linear QT correction for heart rate is better," *J Am Coll Cardiol*, vol. 1(2), p. 694, 1983.
- [62] P. M. Rautaharju, J. W. Warren, and H. P. Calhoun, "Estimation of QT prolongation. A persistent, avoidable error in computer electrocardiography," *J Electrocardiol*, vol. 23(Suppl.), pp. 111–117, 1990.
- [63] K. Aytimir, N. Maarouf, M. M. Gallagher, Y. G. Yap, J. E. P. Waktare, and M. Malik, "Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise electrocardiograms," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 22, pp. 1397–1401, 1999.
- [64] M. Malik, "Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval changes," *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 12, pp. 411–420, 2001.
- [65] ———, "The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug-induced QT interval changes," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 25, pp. 209–216, 2002.
- [66] I. Mayeda, "On time relation between systolic duration of heart and pulse rate," *Acta Sch Med Univ Kioto*, vol. 17, pp. 53–55, 1934.
- [67] B. Wohlfart and O. Pahlm, "Normal values for QT interval in ECG during ramp exercise on bicycle," *Clin Physiol*, vol. 14, pp. 371–377, 1994.
- [68] J. Molnar, J. Weiss, F. Zhang, and J. E. Rosenthal, "Evaluation of five QT correction formulas using a software assisted method of continuous QT measurement from 24-Holter recordings," *Heart*, vol. 78, pp. 920–926, 1996.
- [69] P. Davey, "A new physiological method for heart rate correction of the QT interval," *Heart*, vol. 82, pp. 183–186, 1999.
- [70] M. Malik, P. Färholm, V. Batchvarov, K. Hnatkova, and A. J. Camm, "Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval," *Heart*, vol. 87, pp. 220–228, 2002.
- [71] V. N. Batchvarov, P. Smetana, A. Ghuran, K. Hnatkova, A. J. Camm, and M. Malik, "QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 282, pp. 2356–2363, 2002.
- [72] M. R. Franz, C. D. Swerdlow, L. B. Liem, and J. Schaeffer, "Cycle length dependence of human ventricular action potential duration in steady and non-steady state," in *Clinical aspects of ventricular repolarization*, G. S. Butrous and P. J. Schwartz, Eds. London: Farrand Press, 1989, pp. 163–174.
- [73] R. M. Gulrajani, "Computer simulation of action potential duration changes in cardiac tissue," in *Proc. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press*, 1987, pp. 629–632.
- [74] C. P. Lau, A. R. Freedman, S. Flemming, M. Malik, A. J. Camm, and D. E. Ward, "Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate," *Cardiovasc Res*, vol. 22(2), pp. 67–72, 1988.
- [75] A. Zaza, G. Malfatto, and P. J. Schwartz, "Sympathetic modulation of the relation between ventricular repolarization and cycle length," *Circ Res*, vol. 68(5), pp. 1191–1203, 1991.

- [76] G. Malfatto, M. Facchini, and A. Zaza, "Characterization of the non-linear rate-dependency of QT interval in humans," *Europace*, vol. 5(2), pp. 163–170, 2003.
- [77] L. Toivonen, K. Helenius, and M. Viitasalo, "Electrocardiographic repolarization during stress from awakening on alarm call," *J Am Coll Cardiol*, vol. 30(3), pp. 774–779, 1997.
- [78] R. L. Lux and P. R. Ershler, "Cycle length sequence dependent repolarization dynamics," *J Electrocardiol*, vol. 36(Suppl.), pp. 205–208, 2003.
- [79] M. J. Lewis and A. L. Short, "Hysteresis of electrocardiographic depolarization-repolarization intervals during dynamic physical exercise and subsequent recovery," *Physiol Meas*, vol. 27(2), pp. 191–201, 2006.
- [80] J. S. Sarma, S. K. Venkataraman, D. R. Samant, and U. Gadgil, "Hysteresis in the human RR-QT relationship during exercise and recovery," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 10(3), pp. 485–491, 1987.
- [81] A. D. Krahn, R. Yee, V. Chauhan, A. C. Skanes, J. Wang, R. A. Hegele, and G. Klein, "Beta blockers normalize QT hysteresis in long QT syndrome," *Am Heart J*, vol. 143, pp. 528–534, 2002.
- [82] B. D. Walker, A. D. Krahn, G. J. Klein, A. C. Skanes, R. Yee, J. Wang, and R. A. Hegele, "Effect of change in posture and exercise on repolarization in patients with long QT syndrome with HERG channel mutations," *Can J Cardiol*, vol. 21(1), pp. 33–38, 2005.
- [83] A. D. Krahn, G. J. Klein, R. Yee, B. D. Walker, and A. C. Skanes, "QT adaptation to graded exercise in long QT syndrome: impact of beta blockers," in *Canadian Cardiovascular Congress*, 2001.
- [84] R. Padrini, G. Speranza, G. Nollo, S. Bova, D. Piovan, R. Antolini, and M. Ferrari, "Adaptation of the QT interval to heart rate changes in isolated perfused guinea pig heart: influence of amiodarone and D-sotalol," *Pharmacol Res*, vol. 35(5), pp. 409–416, 1997.
- [85] F. Roche, J. C. Barthelemy, M. Garet, D. Duverney, V. Pichot, and E. Sforza, "Continuous positive airway pressure treatment improves the QT rate dependence adaptation of obstructive sleep apnea patients," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 28(8), pp. 819–825, 2005.
- [86] T. S. Faber, A. Grom, M. Schopflin, M. Brunner, C. Bode, and M. Zehender, "Beat-to-beat assessment of QT/RR interval ratio in severe heart failure and over myocardial ischemia: a measure of electrical integrity in diseased hearts," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 26(4), pp. 836–842, 2003.
- [87] C. J. Wiggers, "The mechanism and nature of ventricular fibrillation," *Am Heart J*, vol. 20, p. 399, 1940.
- [88] M. A. Allesie, F. I. Bonke, and F. J. Schopman, "Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. II. The role of nonuniform recovery of excitability in the occurrence of unidirectional block, as studied with multiple microelectrodes," *Circ Res*, vol. 39, pp. 168–177, 1976.
- [89] W. Shimizu and C. Antzelevitch, "Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsades de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome," *Circulation*, vol. 96, pp. 2038–2047, 1997.

- [90] ———, “Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome. effects of  $\beta$ -adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsades de pointes,” *Circulation*, vol. 98, pp. 2314–2322, 1998.
- [91] F. N. Wilson, A. G. Macleod, and P. S. Barker, “The T deflection of the electrocardiogram,” *Trans Assoc Am Physicians*, vol. 46, pp. 29–38, 1931.
- [92] F. N. Wilson, A. G. Macleod, P. S. Barker, and F. S. Johnston, “The determination and the significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram,” *Am Heart J*, vol. 10, pp. 46–61, 1934.
- [93] R. Ashman and E. Byer, “The normal human ventricular gradient. II. Factors which affect its manifest area and its relationship to the manifest area of the QRS complex,” *Am Heart J*, vol. 25, pp. 36–57, 1943.
- [94] R. Plonsey, “A contemporary view of the ventricular gradient of Wilson,” *J Electrocardiol*, vol. 12(4), pp. 337–341, 1979.
- [95] J. A. Abildskov, A. K. Evans, R. L. Lux, and M. J. Burgess, “Ventricular recovery properties and QRST deflection area in cardiac electrograms,” *Am J Physiol*, vol. 239(2), pp. 227–231, 1980.
- [96] D. M. Mirvis, “Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 5(3), pp. 625–631, 1985.
- [97] C. P. Day, J. M. McComb, and R. W. F. Campbell, “QT dispersion: an indication of arrhythmias risk in patients with long QT intervals,” *Br Heart J*, vol. 63, pp. 342–344, 1990.
- [98] P. D. Arini, E. R. Valverde, G. C. Bertran, and P. Laguna, “Quantification of ventricular repolarization dispersion on the electrocardiogram by means of T wave duration,” in *Proc. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press*, 2004, pp. 757–760.
- [99] D. di Bernardo and A. Murray, “Explaining the T wave shape in the ECG,” *Nature*, vol. 403, p. 40, 2000.
- [100] P. Langley, D. di Bernardo, and A. Murray, “Quantification of T wave shape changes following exercise,” *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 25(8), pp. 1230–1234, 2002.
- [101] D. di Bernado and A. Murray, “Computer model for study of cardiac repolarization,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 11, pp. 895–899, 2000.
- [102] M. Zabel, P. R. Lichtlen, A. Haverich, and M. R. Franz, “Comparison of ECG variables of dispersion of ventricular repolarization with direct myocardial repolarization measurements in the human heart,” *J Cardiovasc Electrophysiol*, vol. 9, pp. 1279–1284, 1998.
- [103] M. J. Goldman, *Principles of Clinical Electrocardiography*. Los Altos, California, Lange Medical Publications, 1979.
- [104] V. N. Batchvarov, A. Ghuran, P. Smetana, K. Hnatkova, M. Harries, P. Dilaveris, A. J. Camm, and M. Malik, “QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial inter-subject variability and high intrasubject stability,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 282(6), pp. 2356–2363, 2002.

- [105] E. Pueyo, P. Smetana, K. Hnatkova, P. Laguna, and M. Malik, "Time for QT adaptation to RR changes and relation to arrhythmic mortality reduction in amiodarone-treated patients," in *Proc. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press*, 2002, pp. 565–568.
- [106] V. Kolehmainen, *Novel approaches to image reconstruction in diffusion tomography*. Kuopio University Publications C. Natural and Environmental Sciences, 2001.
- [107] P. Hansen, "Rank-deficient and discrete ill-posed problems. Numerical aspects of linear inversion," *SIAM*, 1998.
- [108] ———, "Numerical tools for analysis and solution of Fredholm integral equations of the first kind," *Inv Probl*, vol. 8, pp. 849–872, 1992.
- [109] S. M. Kay, *Fundamentals of statistical signal processing I - Estimation theory*. Prentice Hall, 1993.
- [110] J. M. Mendel, *Lessons In Digital Estimation Theory*. Prentice Hall, 1987.
- [111] J. L. Melsa and D. L. Cohn, *Decision And Estimation Theory*. McGraw-Hill, 1978.
- [112] D. G. Lainiotis, *Estimation Theory*. American Elsevier, 1974.
- [113] D. R. Jones, *The DIRECT global optimization algorithm*. Kluwer Academic, 2001.
- [114] D. R. Jones, C. D. Perttunen, and B. E. Stuckman, "Lipschitzian optimization without the Lipschitz constant," *Journal of Optimization Theory and Applications*, vol. 79(1), pp. 157–181, 1993.
- [115] A. Voutilainen, *Statistical inversion methods for the reconstruction of aerosol size distributions*. University of Kuopio, 2001.
- [116] D. Simon and D. L. Simon, "Aircraft Turbofan Engine Health Estimation Using Constrained Kalman Filtering," *SME Journal of Engineering for Gas Turbines and Power*, vol. 127(2), pp. 323–328, Apr. 2005.
- [117] D. Madurasinghe, "A new DOA estimator in nonuniform noise," *Signal Processing Letters, IEEE*, vol. 12(4), pp. 337–339, 2005.
- [118] J. M. Gablonsky, *Modifications of the DIRECT Algorithm*. North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, 2001.
- [119] D. Gamerman, *Markov chain Monte Carlo: Stochastic simulation for Bayesian inference*. Chapman & Hall, 1997.
- [120] S. J. Julier, "The scaled unscented transformation," in *Proc. American Control Conference*, 2002, pp. 4555–4559.
- [121] S. J. Julier and J. K. Uhlmann, "Unscented filtering and nonlinear estimation," *Proc. IEEE*, vol. 92(3), pp. 401–422, 2004.
- [122] D. G. Julian, A. J. Camm, G. Frangin, M. J. Janse, A. Muñoz, P. J. Schwartz, and P. Simon, "Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators," *Lancet*, vol. 349(9053), pp. 667–674, 1997.
- [123] J. Mateo and P. Laguna, "Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 50(3), pp. 334–343, 2003.

- [124] F. Hampel, E. Ronchetti, P. Rousseeuw, and W. Stahel, *Robust statistics*. John Wiley and Sons, New York, USA, 1986.
- [125] R. E. Dajani, M. Miquel, P. Maison-Blanche, and P. Rubel, "Time series prediction using parametric models and multilayer perceptrons: case study on heart signals," in *Proc. IEEE Conf on Acoustics, Speech and Signal Processing*, vol. II, 2003.
- [126] D. E. Finkel, *DIRECT Optimization Algorithm User Guide*. Center for Research in Scientific Computation, North Carolina State University, Raleigh, 2003.
- [127] H. Walser, P. Hilton, and J. Pedersen, *The Golden Section*. The Mathematical Association of America, 2001.
- [128] ESC/NASPE, "Task Force on Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use," *Circulation*, vol. 93, pp. 1043–1065, 1996.
- [129] N. R. Draper and H. Smith, *Applied Regression Analysis (3rd Edition)*. Wiley, 1998.
- [130] F. Badilini, P. Maison-Blanche, R. Childers, and P. Coumel, "QT interval analysis on ambulatory electrocardiogram recordings: a selective beat averaging approach," *Med Biol Eng Comput*, vol. 37, pp. 71–79, 1999.
- [131] G. Lande, C. Funck-Brentano, M. Ghadanfar, and D. Escande, "Steady-state versus non-steady-state QT-RR relationships in 24-hour Holter recordings," *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 23(3), pp. 293–302, 2000.
- [132] P. Kligfield, K. G. Lax, and P. M. Okin, "QT interval-heart rate relation during exercise in normal men and women: definition by linear regression analysis," *J Am Coll Cardiol*, vol. 28(6), pp. 1547–1555, 1996.
- [133] G. Yi, X. H. Guo, M. Reardon, M. M. Gallagher, K. Hnatkova, A. J. Camm, and M. Malik, "Circadian variation of the QT interval in patients with sudden cardiac death after myocardial infarction," *Am J Cardiol*, vol. 81, pp. 950–956, 1988.
- [134] J. W. Mason, "Amiodarone," *N Engl J Med*, vol. 316(8), pp. 455–466, 1987.
- [135] V. Torres, D. Tepper, D. Flowers, J. Wynn, S. Lam, D. Keefe, D. S. Miura, and J. C. Somberg, "QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone," *J Am Coll Cardiol*, vol. 7, pp. 142–147, 1986.
- [136] C. I. Haffajee, J. C. Love, A. T. Canada, L. J. Lesko, G. Asdourian, and J. S. Alpert, "Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias," *Circulation*, vol. 67, pp. 1347–1355, 1983.
- [137] M. L. Greenberg, B. B. Lerman, J. R. Shipe, D. L. Kaiser, and J. P. Di Marco, "Relation between amiodarone and desethylamiodarone plasma concentrations and electrophysiologic effects, efficacy and toxicity," *J Am Coll Cardiol*, vol. 9, pp. 1148–1155, 1987.
- [138] G. V. Naccarelli, N. S. Fineberg, D. P. Zipes, J. J. Heger, G. Duncan, and E. N. Prystowsky, "Amiodarone: risk factors for recurrence of symptomatic ventricular tachycardia identified at electrophysiologic study," *J Am Coll Cardiol*, vol. 6, pp. 814–821, 1985.
- [139] K. F. Browne, E. N. Prystowsky, J. J. Heger, D. A. Chilson, and D. P. Zipes, "Prolongation of the Q-T interval in man during sleep," *Am J Cardiol*, vol. 52, pp. 55–59, 1983.

- [140] M. Malik, A. J. Camm, M. J. Janse, D. G. Julian, G. A. Frangin, and P. J. Schwartz, "Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with amiodarone: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodarone Trial)," *J Am Coll Cardiol*, vol. 35, pp. 1263–1275, 2000.
- [141] S. Haykin, *Adaptive filter theory*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2002.
- [142] A. Doucet, N. de Freitas, and N. Gordon, *Sequential Monte Carlo methods in practice*. Springer, 2001.
- [143] A. Voutilainen and J. Kaipio, "Estimation of non-stationary aerosol size distributions using the state space approach," *J Aerosol Sci*, vol. 32, pp. 631–648, 2001.
- [144] T. Kailath, "The innovations approach to detection and estimation theory," *Proc. IEEE*, vol. 58, pp. 680–695, 1970.
- [145] R. van der Merwe, N. de Freitas, A. Doucet, and E. Wan, "The Unscented Particle Filter," *Advances in Neural Information Processing Systems*, vol. 13, pp. 680–695, 2001.
- [146] G. H. Golub, P. C. Hansen, and D. P. O'Leary, "Tikhonov regularization and total least squares," *SIAM J. Matrix Anal. Appl.*, vol. 21(1), pp. 185–194, 1999.
- [147] Y. Yang and H. Lev-Ari, "Identification of linear time-variant systems without using prior information," in *Proc. IEEE Conf on Acoustics, Speech and Signal Processing*, 2002, pp. 1741–1744.
- [148] D. di Bernardo and A. Murray, "Computer modeling of cardiac repolarisation for the analysis of the electrocardiogram," in *Proc. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press*, 2001, pp. 1–4.
- [149] J. P. Martínez, R. Almeida, S. Olmos, A. P. Rocha, and P. Laguna, "A wavelet-based ECG delineator: evaluation on standard databases," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, pp. 570–581, 2004.
- [150] R. K. Mehra, "On the identification of variances and adaptive Kalman filtering," *IEEE Trans Automat Contr*, vol. 15(2), pp. 175–184, 1970.
- [151] T. D. Powell, "Automated tuning of an extended Kalman filter using the downhill simplex algorithm," *J Guid Control Dyn*, vol. 25(5), pp. 901–908, 2002.
- [152] A. Sage and G. Husa, "Adaptive filtering with unknown prior statistics," in *Proc. Joint Automat Control Conf*, 1969, pp. 760–769.
- [153] R. P. Holland and H. Brooks, "The QRS complex during myocardial ischemia: an experimental analysis in the porcine heart," *J Clin Invest*, vol. 57, pp. 541–550, 1976.
- [154] R. L. Hamlin, F. S. Pipers, H. K. Hellerstein, and C. R. Smith, "Alterations in the QRS during ischemia of the left ventricular free-wall in goats," *J Electrocardiol*, vol. 2, pp. 223–228, 1969.
- [155] ———, "QRS alterations immediately following production of left ventricular free-wall ischemia in dogs," *Am J Physiol*, vol. 215, pp. 1032–1040, 1968.
- [156] G. B. Moody and R. G. Mark, "Development and evaluation of a 2-lead ECG analysis program," in *Proc. Computers in Cardiology, IEEE Computer Society Press*, 1982, pp. 39–44.

- [157] C. R. Meyer and H. N. Keiser, "Electrocardiogram baseline noise estimation and removal using cubic splines and state-space computation techniques," *Comput Biomed Res*, vol. 10, pp. 459–470, 1977.
- [158] J. Pettersson, O. Pahlm, E. Carro, L. Edenbrandt, M. Ringborn, L. Sörnmo, S. G. Warren, and G. S. Wagner, "Changes in high-frequency QRS components are more sensitive than ST-segment deviation for detecting acute coronary artery occlusion," *J Am Coll Cardiol*, vol. 36, pp. 1827–1834, 2000.
- [159] T. T. Schlegel, W. B. Kulecz, J. L. DePalma, A. H. Feiveson, J. S. Wilson, M. A. Rahman, and M. W. Bungo, "Real-time 12-lead high-frequency QRS electrocardiography for enhanced detection of myocardial ischemia and coronary artery disease," *J Electrocardiol*, vol. 79, pp. 339–350, 2004.
- [160] S. Abboud, "High-frequency electrocardiogram analysis of the entire QRS in the diagnosis and assessment of coronary artery disease," *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 35(5), pp. 311–328, 1993.
- [161] J. García, G. Wagner, L. Sörnmo, S. Olmos, P. Lander, and P. Laguna, "Temporal evolution of traditional versus transformed ECG-based indexes in patients with induced myocardial ischemia," *J Electrocardiol*, vol. 33, pp. 37–47, 2000.
- [162] E. Trägårdh, O. Pahlm, G. S. Wagner, and J. Pettersson, "Reduced high-frequency QRS components in patients with ischemic heart disease compared to normal subjects," *J Electrocardiol*, vol. 37, pp. 157–162, 2004.
- [163] S. Abboud, B. Belhassen, H. I. Miller, D. Sadeh, and S. Laniado, "High frequency electrocardiography using an advanced method of signal averaging for non-invasive detection of coronary artery disease in patients with normal conventional electrocardiogram," *J Electrocardiol*, vol. 19(4), pp. 371–380, 1986.
- [164] N. J. Batford, A. H. Feiveson, and T. T. Schlegel, "Month-to-month and year-to-year reproducibility of high frequency QRS ECG signals," *J Electrocardiol*, vol. 37, pp. 289–296, 2004.
- [165] J. Pettersson, E. Carro, L. Edenbrandt, C. Maynard, O. Pahlm, M. Ringborn, L. Sörnmo, S. G. Warren, and G. S. Wagner, "Spatial, individual, and temporal variation of the high-frequency QRS amplitudes in the 12 standard electrocardiographic leads," *Am Heart J*, vol. 139, pp. 352–358, 2000.
- [166] A. Cimponeriu, C. F. Starmer, and A. Bezerianos, "A theoretical analysis of acute ischemia and infarction using ECG reconstruction on a 2-D model of myocardium," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 48(1), pp. 41–54, 2001.