



REVISTA MEXICANA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA

UAM - Iztapalapa, Edificio AT-212, Av. Michoacán y Purísima, México, D.F., 09340. Tel./fax: (52) 5804-6421

Fundador: Carlos García Moreira †

CONSEJO EDITORIAL

EDITOR EN JEFE:

Emilio Sacristán Rock, UAM - Iztapalapa

EDITORES ASOCIADOS

Jaime García Ruiz, Fac. de Ciencias UNAM

Santiago Jesús Pérez Ruíz, Centro de Instrumentos UNAM

Pablo Hernández, CINVESTAV-IPN

Joaquín Azpiroz Leehan, UAM - Iztapalapa

Ruth Mayagoitia Hill, Univ. Iberoamericana

Ernesto Suaste Gómez, CINVESTAV-IPN

Fernando Prieto Hernández, Hospital General

COORDINADOR EDITORIAL

Raúl Narvaéz Sánchez



SOCIEDAD MEXICANA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA

Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F., 14001, D.F. Fax: (52) 5573-0926

AFILIADA A:

INTERNATIONAL FEDERATION OF MEDICAL AND BIOLOGICAL ENGINEERING (IFMBE)

FEDERACIÓN DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS DE MÉXICO A.C. (FESOCIME)

CONSEJO REGIONAL DE ING. BIOMÉDICA PARA AMÉRICA LATINA (CORAL)

MESA DIRECTIVA-SOMIB

PRESIDENTE:

Oscar Infante Vázquez, Instituto Nacional de Cardiología

VICEPRESIDENTE:

Oscar Yañez Suárez, UAM-Iztapalapa

SECRETARIO:

Jaime García Ruiz, Fac. de Ciencias UNAM

TESORERO:

Victoria Eugenia González Gutiérrez, Hospital ABC

VOCALES:

Comisiones de Educación Continua:

Joaquín Azpiroz Leehan

Isaías Castro Bedolla

Proveedores:

Ricardo Turullols Bonilla

Asuntos Estudiantiles:

Ricardo Ayala Ramírez

Julieta Estrada

Ingeniería Clínica:

Omar Bracho Molina

Mariana Trejo

Asuntos Internacionales:

Adriana Velázquez Berumen

Roberto Ayala Perdomo

Se autoriza la reproducción parcial o total de cualquier artículo a condición de hacer referencia bibliográfica a la Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica y enviar una copia a la redacción de la misma.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

POLÍTICA EDITORIAL

La Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica se publica trimestralmente y tiene como objetivo proporcionar un foro en español, con difusión a toda Latinoamérica, con contenido de alta calidad científica y relevancia para la profesión en general. Se pretende publicar una revista de interés no sólo para miembros del ámbito académico, sino también para profesionistas clínicos, alumnos y proveedores de equipo y servicios biomédicos.

La Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica publica artículos desde un enfoque de ingeniería y tecnología aplicada a la medicina, fisiología, odontología, veterinaria, biología, bio-tecnología, salud pública o administración hospitalaria.

El material se caracteriza por el énfasis en los aspectos cuantitativos, en los procesos fisicoquímicos y su modelaje, en el uso racional de instrumentación y visualización gráfica, en el análisis estadístico y en el diseño de nuevos sistemas, métodos y aparatos.

Los artículos publicados son sometidos a un arbitraje estricto y anónimo por miembros de un distinguido comité internacional de arbitraje. Todos los autores deben autorizar la

publicación del artículo, responsabilizarse por su contenido, y garantizar su originalidad.

Excepcionalmente se publica un artículo anteriormente publicado en otro idioma, si su relevancia para nuestros lectores lo justifica y sólo con el permiso explícito y por escrito de la publicación original. En este caso el artículo aparecerá con una nota citando la publicación original y justificando su re-producción.

Adicionalmente se incluye regularmente una sección de información para miembros de la Sociedad Mexicana de Ingeniería Biomédica (SOMIB) dirigido a los distintos capítulos de la sociedad o a la sociedad en general, miembros de la SOMIB pueden enviar un comunicado breve para su publicación en este espacio, el cual es sometido a revisión editorial pero no a arbitraje externo.

Para facilitar la difusión de nuestro trabajo a la comunidad científica internacional, los resúmenes de todos los artículos publicados se reproducen en inglés. En el último número de cada volumen se publica un índice temático y por autor de todos los artículos publicados en el año.

TIPOS DE ARTÍCULO

Los artículos publicados pertenecen a uno de los siguientes tipos y son sometidos al mismo proceso de arbitraje:

- **Artículos originales de investigación y desarrollo:**

Presentación de un conocimiento original o el desarrollo de un dispositivo innovador, enmarcado dentro de un análisis crítico de la bibliografía actual, las técnicas existentes y la problemática en particular. Esta presentación incluye los métodos experimentales o de evaluación, los resultados obtenidos y una discusión de su significado

- **Artículos de divulgación o información:**

Presentación de un tema bien delimitado y de interés general, con una exposición clara y bien ilustrada y una discusión de los problemas y perspectivas apoyados firmemente en la

bibliografía existente. Los temas incluyen revisiones de actualización temática, análisis de reglamentos y disposiciones legales, discusión de casos extraordinarios o de soluciones a problemas específicos de instituciones de atención médica, de producción o mantenimiento de equipo, criterios de mantenimiento, control de calidad y licitación, descripción de instituciones afines y planes de estudio, etc.

- **Notas de información técnica:**

Presentación concisa centrada en la ilustración gráfica, con un enfoque práctico, de un método, maniobra, proceso o implementación instrumental de utilidad e interés general. Incluye referencias bibliográficas.

ENTREGA DE MANUSCRITOS Y ARBITRAJE

La recepción de artículos es continua y no existen convocatorias ni fechas límites para artículos en general, sin embargo, periódicamente se publican números especiales con un enfoque particular en un tema específico y con un editor invitado; éstos tendrán convocatorias específicas y fechas límite para ser incluidos en la publicación. Se recomienda que los manuscritos se apeguen a los "Requisitos uniformes para preparar manuscritos enviados a Revistas Biomédicas" o al "manual de preparación de manuscritos" publicados en el Vol. xix No. 1. Para cada artículo se debe entregar:

- Una copia completa del artículo incluyendo resumen, palabras claves, lista de autores e instituciones y el nombre, dirección, teléfono y fax del autor responsable.
- Una copia anónima del artículo, eliminando la lista de autores e instituciones para el proceso de arbitraje.
- Una hoja con el título, lista de autores, resumen y palabras clave, traducida al inglés.
- Archivo electrónico del texto del artículo y resumen, en formato de texto (ASCII) o Microsoft Word, en disco de 3.5".

- Archivo electrónico de las ilustraciones en formato gráfico (.tif, .pict, .bmp, .eps, etc.), en disco de 3.5", y/o copia de calidad para reproducción, tamaño carta, de cada ilustración.

Al recibir los artículos se emitirá una constancia de recibo que incluye la fecha de recepción y el número de control que se asignó al artículo. El proceso editorial y de arbitraje es responsabilidad del editor e incluye la revisión de por lo menos 2 árbitros expertos en forma anónima. Los dictámenes del arbitraje serán enviados al autor responsable. Una vez aceptado un artículo en su versión final, se solicitará a los autores una cuota de \$ 1,200.00 mn por artículo de 6 páginas (\$ 600.00 mn miembros somib) + \$ 200.00 por página adicional, para cubrir costos de formación gráfica, corrección de estilo y costos de reproducción. El artículo se publicará en el siguiente número de la revista y los autores recibirán 5 sobretiros libres de costo.

CONTENIDO

Artículos de Investigación Original

Un Modelo Logístico para Crecimiento Tumoral
en Presencia de Celulas Asesinas 61
Ortega, H.

Estudio de las Prestaciones de un Algoritmo LMS
Modificado: Aplicación en Ingeniería Biomédica. 69
Soria Olivas, E.
Francés Vllora, JV.
Serrano López, AJ.
Martinez Sober, M.
Calpe Maravilla, J.
Guerrero Martínez, J.

Suplemento

Programa de Actividades y Memorias del XXII Congreso
Nacional de Ingeniería Biomédica

CONTENTS

Original Research Articles (Abstracts in English)

A Logistic Model for Tumor Growth in the
Presence of Killer Cells 61
Ortega, H.

Performance Study of a Modified LMS Algorithm:
Aplication in Biomedical Engineering 69
Soria Olivas, E.
Francés Vllora, JV.
Serrano López, AJ.
Martinez Sober, M.
Calpe Maravilla, J.
Guerrero Martínez, J.

Supplement (spanish)

Proceedings and Activities Program for the Mexican
XX Biomedical Engineering National Conference

UN MODELO LOGÍSTICO PARA CRECIMIENTO TUMORAL EN PRESENCIA DE CELULAS ASESINAS

ORTEGA, H.^{1,2}

¹ Cátedra de Física, Universidad Experimental Antonio José de Sucre. Núcleo Luis Caballero Mejía, La Yaguara, Km 1, Caracas.

² Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, A.P. 47636, Los Chaguaramos, Caracas 1041-A.

RESUMEN:

Se estudia la estabilidad de un modelo modificado de Hiernaux-Lefever (1987) en el cual se incluye una población variable de células asesinas. Se obtiene un sistema de dos ecuaciones diferenciales acopladas con un conjunto mínimo de tres parámetros y varios puntos de equilibrio. La progresión y regresión tumoral dependen de valores particulares de esos parámetros y se encuentra explicación a situaciones paradójicas generadas por el modelo corriente de Hiernaux y Lefever en base de regiones de estabilidad variable en un espacio de parámetros extendido. La estructura de esas regiones provee una elegante descripción de la respuesta tumoral a cierto tipo de tratamientos.

ABSTRACT:

We study a modified Hiernaux-Lefever tumor model (1987) in order to include a variable killer cells population. We obtain a coupled two differential equations system with three independent parameters and several equilibria points. Tumor progression and regression depend on particular values of these parameters. We get an explanation to paradoxical situations generated by common Hiernaux-Lefever model by using variable stability regions on an extended parameters space. The structure of these regions provides an elegant description of the tumor response to a given treatment.

PALABRAS CLAVE:

Población tumoral, Población de equilibrio, Células citotóxicas, Sistema estable, Progresión, Regresión

KEYWORDS:

Tumor population, Equilibrium population, Cytotoxic cells, Stable system, Progression, Regression.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune constituye la defensa del organismo contra el ataque de sustancias reconocidas como extrañas, que se denominan antígenos. Los tumores cancerosos son capaces de generar una respuesta inmune mediada por células efectoras de diverso tipo [1,2]. Esta respuesta envuelve una competición entre la habilidad del sistema inmune en destruir las células tumorales y la del tumor en anular la acción de los efectores o simplemente matar el organismo. El comportamiento dinámico de organismos vivos bajo la acción de fuentes antigénicas presenta características no monótonas como: (a) Oscilaciones durante las cuales fases de crecimiento tumoral [3] y/o de las concentraciones de las células inmunes son seguidas por fases de regresión [4,5,6], (b) Existencia de estados de reposo durante los cuales el número de células cancerosas permanece bajo y casi constante [7,8], (c) Establecimiento de etapas de regresión o progresión del tumor que pueden envolver fenó-

menos de umbral [9,10,11,12]. Se acepta que el anterior comportamiento de tumores es debido a su interacción con el sistema inmune y en lo que sigue se intenta explicar (a), (b) y (c) introduciendo un modelo que incluye una población tumoral p en ausencia de otras interacciones controlada por una ley logística, y la respuesta del sistema inmune a la enfermedad, representada por una población genérica E , que designa indistintamente a células asesinas, linfocitos T citotóxicos y macrófagos asociados a tumores. Se modifica el modelo introducido por Hiernaux y Lefever [6] eliminando algunos términos de su ecuación para la población tumoral e introduciendo una ecuación adicional para las células asesinas. El equilibrio y estabilidad del sistema se estudia mediante los procedimientos usuales de linealización y posteriormente se efectúan algunas simulaciones numéricas que permiten caracterizar completamente al sistema.

Al proponer un modelo que intente explicar los comportamientos paradójicos antes descritos se ha tenido presente la observación de Nowak y Bangham [13]: "Se debería comenzar con el menor número de suposiciones posible y sus implicaciones surgirían de conclusiones rigurosamente lógicas. Un modelo ele-

Recepción del artículo en su primera versión: febrero /99

Aprobación del artículo en su versión final: octubre /99

Responsable:

Horacio Ortega

Facultad de Medicina,

Universidad Central de Venezuela, A.P. 47636,

Los Chaguaramos, Caracas 1041-A.

gante puede tener frecuentemente mayor valor intrínseco que uno exacto recargado de detalles”.

ANTECEDENTES

Existen muchos modelos que describen sistemas formados por componentes coexistentes que interactúan entre sí, uno de los más conocidos es el llamado de Lotka–Volterra o predador-presa. Entre sus factores resaltantes destaca la existencia de un punto de equilibrio alrededor del cual las poblaciones que interactúan oscilan. La estabilidad de este punto de equilibrio (que puede transformarse en ciclo límite bajo ciertas condiciones) depende de la forma explícita de las ecuaciones diferenciales que constituyen el modelo, y de los valores numéricos de sus coeficientes [14,15]. Hiernaux y Lefever [6] descomponen la interacción entre el tumor y el sistema inmune en etapas, en primer lugar un enlace entre las células tumorales y las efectoras y a continuación la formación de un complejo efectoras-células tumorales, después de lo cual ocurre lisis de estas últimas. La similitud de este proceso con las reacciones enzimáticas del tipo Michaelis-Menten es aprovechada para introducir una única ecuación que contiene además de términos logísticos, otros que toman en cuenta las propiedades de estado estacionario de las reacciones efector-célula blanco. La concentración de células citolíticas se considera un parámetro más de su ecuación. Esto parece constituir una seria limitación de su trabajo, además de que la ecuación resultante para las concentraciones de equilibrio es de tercer grado y requiere el uso de álgebra engorrosa y tratamientos casi exclusivamente numéricos. Otro de sus modelos [12] introduce etapas adicionales de la interacción células efectoras-tumor. Los autores afirman que no existen razones teóricas bien fundadas para incluir términos Michaelianos en sus ecuaciones, y que mediciones efectuadas en ciertas cepas de *mastocytoma* muestran que el proceso tumorogénico es francamente no Michaeliano (sin embargo conservan los términos mencionados). Sus resultados muestran la existencia de un parámetro de activación que gobierna la evolución progresión↔regresión del tumor. La razón (número de efectoras)/(número de blancos) es importante debido a que al desviarse de cierto valor óptimo la respuesta inmune tiende a estabilizar el estado tumoral. Kuznetsov *et al* [16] introducen varios tipos de células efectoras, tumorales, y complejos formados por estas. A continuación los autores utilizan datos experimentales para estimar los valores de los parámetros y variables definidos por ellos, y posteriormente efectúan algunas simplificaciones al sistema de ecuaciones diferenciales propuesto. Su modelo es rico en estados dinámicos y de equilibrio, y el tratamiento matemático efectuado en este trabajo es claro, profundo y detallado, y puede tomarse como paradigmático. Además hay buena concordancia entre la conducta predicha por el modelo y la dinámica corrientemente aceptada para el comportamiento del tumor. También se ha usado para modelación la ecuación de Gom-

pertz, aunque en términos de cinética del crecimiento esta ecuación diferencial es inaceptable [17]. Existe una vieja controversia curvas de Gompertz vs. curvas logísticas, y los defensores de cada una de ellas suelen alegar diversas razones para usarlas [17,18]. Las curvas de crecimiento de Gompertz pueden ser tanto simétricas como asimétricas mientras que las curvas logísticas describen solo crecimientos simétricos. Contra la ecuación de Gompertz es frecuente mencionar que exige valores muy grandes de sus variables (del orden de 10^{10^6}), y que sus puntos críticos no son físicamente realizables (esto puede comprobarse mediante simulaciones utilizando *Mathematica*, o cualquier otra rutina). Revisiones detalladas de esta polémica se encuentran en las referencias. Owen y Sherrat [19] han desarrollado un modelo que toma en cuenta la distribución espacial del tumor. Estos investigadores consideran la existencia de macrófagos, células normales, células mutantes (tumor), un complejo mutante-macrófago, y un regulador químico para modelar las diversas interacciones de su sistema, y consideran términos de difusión para cada una de sus variables. Sus resultados muestran la existencia de una solución en onda viajera que conecta los estados tumorales y los normales, que la interacción entre macrófagos y células tumorales es un mecanismo potencial para generar heterogeneidad espacial, y que aunque la actividad lítica de los macrófagos es insuficiente para eliminar tumores, puede tener sin embargo importantes implicaciones sobre su estructura. Wheldon *et al* [20] modelan mediante ecuaciones diferenciales procesos mutacionales de tumores, y su incidencia en el desarrollo de ciertas leucemias. Sus modelos pueden ser pavorosamente completos [21]. Chaplain y asociados presentan modelos que toman en cuenta la difusión de factores angiogénicos producidos por el tumor, así como la migración y difusión de células epiteliales. Sus trabajos predicen la formación de redes de capilares a través de los cuales el tumor obtiene nutrientes, la formación de anastomosis, etc. y parecen estar en buen acuerdo con observaciones realizadas *in vivo* [22,23]. Este modelo posee una solución en onda viajera, que describe el éxito o fracaso del tumor en conseguir neovascularización [24]. Interesantemente, la existencia de soluciones en onda viajera como las descritas en [19] y [24] parece constituir una característica común de los modelos difusivos predator-presa. Un estudio puramente matemático de estos modelos fue hecho por Dunbar [25]. Se apunta finalmente que Kuznetsov *et al* [16] han centrado su trabajo en consideraciones dinámicas, mientras que Owen *et al* [19], y Chaplain *et al* [22,23,24] hacen énfasis en las características espaciales y espacio-temporales del tumor. Estos trabajos presentan como característica común la presencia de ecuaciones con términos Michaelianos. Una tarea que queda planteada a los investigadores es construir un modelo definitivo de la evolución tumoral, basado en primeros principios, que globalice los enfoques parciales efectuados hasta ahora.

METODOLOGÍA

En lo que sigue se propone la existencia de poblaciones tumoral y de células inmunes espacialmente homogéneas, y que los procesos de interacción entre las células inmunes y las tumorales ocurren mucho más rápidamente que el tiempo de evolución tumoral. Esto equivale a efectuar una promediación tanto espacial como temporal sobre las regiones donde está radicado el tumor, y por lo tanto los mecanismos detallados de cómo se unen los efectores al tumor, en presencia de cuales mediadores, cuantos efectores pueden interactuar con una célula tumoral y viceversa no aparecen reflejados explícitamente en nuestras ecuaciones. La herramienta apropiada para consideraciones de tal tipo parece ser los automates celulares. Se define densidad tumoral, ρ , al cociente (número de células tumorales)/(número de células disponibles), similarmente la densidad de células inmunes, E , se define mediante (número de células inmunes)/(número de células disponibles), por lo tanto $\rho + E \leq 1$, y $\rho = 1$ se interpreta como la completa saturación de la cavidad o tejido que contiene al tumor. Se postula que las células tumorales en ausencia de otras interacciones evolucionan de acuerdo a una ley logística (para tomar en cuenta la saturación de cualquier volumen disponible debido a proliferación del tumor) y son destruidas por el ataque de las células efectoras, representadas por E , en una interacción de contacto aniquilatoria. Las células efectoras (así se llama indistintamente a las células asesinas [1], linfocitos T citotóxicos [26] y macrófagos asociados a tumores [19]) son creadas en los órganos hematopoyéticos a velocidad constante. Las células inmunes tienen un tiempo de vida media característico, pero además son removidas del sistema después de interactuar con el tumor, bien al perder su acción efectora, o al ser destruidas por este. Las ecuaciones que definen nuestro sistema son, por lo tanto:

$$\frac{d\rho}{dt} = a_1\rho(1-\rho) - a_2\rho E, \tag{1}$$

para las células tumorales, a_1 es el coeficiente de crecimiento cinético del tumor y a_2 la rata de destrucción del tumor por las células citolíticas. La población de células asesinas se describe mediante:

$$\frac{dE}{dt} = b_1 - b_2E - b_3\rho E, \tag{2}$$

b_1 es la velocidad de creación de las células citolíticas por el sistema inmune, $(b_2)^{-1}$ su tiempo de vida media y b_3 es el coeficiente dinámico que gobierna la acción del tumor sobre las células inmunes. Vale la pena destacar que en el presente trabajo no se hacen consideraciones sobre la estructura del tumor, ni tampoco sobre su posible migración a través de tejidos y por lo tanto no se incluyen términos que contengan dependencia espacial. A favor del modelo puede mencionarse entre otras cosas su sencillez, pues explica fenomenología reportada en la literatura con muy poco esfuerzo.

El sistema de ecuaciones (1) y (2) puede escribirse en forma adimensional mediante la introducción de las nuevas variables:

$$\tau = a_1 t, \quad \varepsilon = \frac{a_2}{b_3} E, \tag{3-a}$$

$$\zeta_1 = \frac{b_2}{a_1}, \quad \zeta_2 = \frac{b_3}{a_1}, \quad \beta = \frac{a_2 b_1}{b_3 a_1}, \tag{3-b}$$

Se obtiene como sistema fundamental a:

$$\frac{d\rho}{d\tau} = \rho(1-\rho) - \zeta_2\rho\varepsilon, \tag{4}$$

$$\frac{d\varepsilon}{d\tau} = \beta - \zeta_1\varepsilon - \zeta_2\rho\varepsilon, \tag{5}$$

β es proporcional al producto (destrucción tumoral / crecimiento tumoral) x (crecimiento células inmunes / destrucción células inmunes), y lo denominaremos en lo sucesivo "respuesta inmune"; ε será llamado "células efectoras". Adicionalmente se definirá la cantidad $\xi = \zeta_1 / \zeta_2 = b_2 / b_3$; (ξ^{-1}) es la probabilidad que tiene un efector de ser destruido durante su vida media por una célula tumoral. Es de esperar que $\xi \rightarrow 0$ implique tiempos de decaimiento largos para las células inmunes y buen control del tumor, que $\xi \rightarrow \infty$ implique decaimiento rápido de las células inmunes y persistencia tumoral. Sin embargo se mostrará que la razón β/ξ es más importante que los valores aislados de β ó ξ .

Los puntos de equilibrio del sistema de ecuaciones anterior se llamarán, punto de equilibrio nulo, dado por:

$$\rho_0 = 0; \varepsilon_0 = \frac{\beta}{\zeta_1}, \tag{6}$$

y punto de equilibrio general, aquel en el cual las poblaciones tumoral y de células asesinas son ambas distintas de cero:

$$\rho_{\pm} = \frac{1}{2} \left[(1-\xi) \pm \sqrt{(1+\xi)^2 - 4\beta} \right], \quad \varepsilon_{\pm} = \frac{(1-\rho_{\pm})}{\zeta_2} \tag{7}$$

Las ecuaciones (6) y (7) imponen que los parámetros ζ_1 y ζ_2 deben cumplir con:

$$\zeta_1 > 1 \quad \text{y} \quad \zeta_2 > 1, \tag{8}$$

solo tienen interés biológico los puntos de equilibrio positivos (primer cuadrante del diagrama de fases); esto está garantizado para el presente sistema debido a que en las rectas frontera, $\rho=0, \varepsilon=0$, se cumple que $d\rho/d\varepsilon \geq 0$. A continuación se particulariza nuestro sistema de ecuaciones con el fin de hacer más patente su comportamiento:

- a) $\rho=0$, ausencia de tumor. Entonces las células efectoras evolucionan hacia su población de equilibrio estable, $\varepsilon_0 = \beta/\zeta_1$. Esta situación puede ser estable o inestable, ver resultados, más adelante.
- b) $\varepsilon=0$, ausencia de efectores. Ahora la población tumoral persiste y satura finalmente al sistema, $\rho \rightarrow 1$.

- c) $\zeta_2 \rightarrow 0$, no existe ataque inmune a las células tumorales. Entonces las ecuaciones (6) y (7) se desacoplan una de otra y cada población evoluciona separadamente hacia su valor estable de equilibrio, $\rho=1$, y $\varepsilon=\beta/\zeta_2$.
- d) $\beta \rightarrow 0$, no hay creación de células efectoras. La población de células efectoras tiende trivialmente a cero y el tumor satura por completo el sistema.
- e) $\zeta_1 \rightarrow 0$, las células efectoras son inmortales y saturan el sistema. La población tumoral se anula.

RESULTADOS

Puesto que en los puntos de equilibrio no nulos se tiene que:

$$\rho^2 + \rho(\xi - 1) + \beta - \xi = 0, \tag{9}$$

se puede utilizar (8) y (9) para trazar toda una serie de curvas o superficies que ilustren la dependencia de la población tumoral (o de células citolíticas) de los parámetros inmunes. En la figura 1 se muestra a $\rho = \rho(\beta)$ para el valor particular $\xi=0.25$. Esta figura muestra una región ($0 < \beta < \xi$), donde existen dos poblaciones de equilibrio para ρ , la población nula, que se mostrará que es inestable, y otra distinta de cero, estable. En esta región la población migra de su valor inestable hacia el estable. Posteriormente existe una región paradójica ($\xi < \beta < \beta_x$), en la cual existen tres valores de equilibrio para ρ , y puede haber progresión o regresión del tumor. Para concluir existe una tercera región definida por $\beta > \beta_x$ en la cual solo está presente la población tumoral nula. Nótese que $\beta_x = ((1+\xi)/2)^2$ funciona como un umbral para la respuesta inmune, y por encima de este valor el tumor recede. Lo anterior puede expresarse en forma matemática diciendo que existen bifurcaciones en el valor $\beta = \xi$, donde aparece una variedad inestable para el tumor, mientras que la población nula se convierte en estable, y en $\beta = ((\xi+1)/2)^2$ donde desaparecen las poblaciones tumorales no nulas. Al efectuar un análisis de la ecuación (9) se encuentra tres regiones R_{\pm} , R_{\pm} , R_{\pm} y , clasificadas de acuerdo a la existencia de los valores posibles ρ .

- En R_{\pm} , $\beta > ((1+\xi)/2)^2$, o $\xi > 1$, $\beta > \xi$, solo existe ρ_0 ,
- en R_{\pm} , $\xi < \beta < ((1+\xi)/2)^2$, existen ρ_0 y ρ_{\pm} ,
- en R_{\pm} , $\xi < \beta < ((1+\xi)/2)^2$, $\xi < 1$, existen ρ_0 , ρ_{+} y ρ_{-} .

Estas consideraciones están resumidas en la figura 2. Es claro que en la figura 1 se muestra la evolución de ρ cuando β hace el recorrido $R_{\pm} \rightarrow R_{\pm} \rightarrow R_{\pm}$.

La matriz de linealización o matriz de Jordan asociada al sistema (4) y (5) es

$$\begin{bmatrix} 1-2\rho-\zeta_2\varepsilon & -\zeta_2\rho \\ -\zeta_2\rho & -\zeta_1-\zeta_2\rho \end{bmatrix}, \tag{10}$$

y sus autovalores tienen siempre parte real distinta de cero. Al usar el criterio de estabilidad lineal [27],

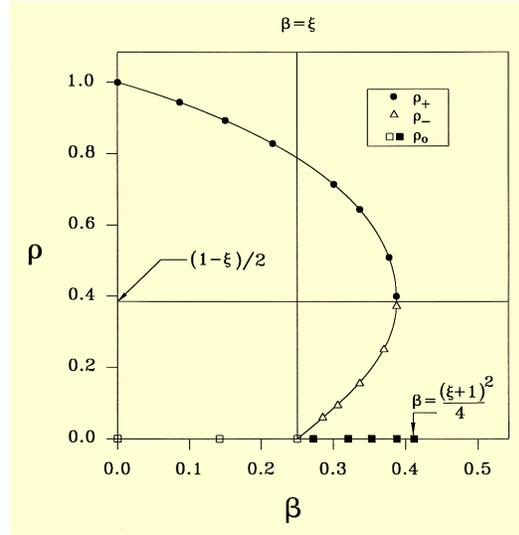


Figura 1.- La concentración tumoral de equilibrio como función de β tomando $\xi=0.25$ fijo. Para $0 \leq \beta \leq \xi$ existen dos poblaciones de equilibrio, $\rho=0$ y ρ_{+} . En $\xi \leq \beta \leq ((\xi+1)/2)^2 = \beta_x$ existen tres poblaciones de equilibrio, $\rho=0$, ρ_{+} y ρ_{-} . Si $\beta > ((\xi+1)/2)^2$ solo existe la población de equilibrio nula. Nótese que si $0 \leq \beta \leq \xi$ la población tumoral crece hasta alcanzar su valor estable de equilibrio; en $\xi \leq \beta \leq ((\xi+1)/2)^2 = \beta_x$ además de la población inestable (ρ_{-}) existen dos puntos estables (ρ_0 y ρ_{+}) y para establecer hacia cual de ellos evoluciona el sistema es necesario dibujar el diagrama de fases (ver la figura 3, más adelante). En $\beta = \beta_x$ el único valor posible para el tumor es $\rho = (1-\xi)/2$ cuyo valor puede ser arbitrariamente pequeño si $\xi=1$ (ver el comportamiento de la curva 4-c, más adelante). En todas las figuras de este trabajo las poblaciones inestables se representan con símbolos huecos, mientras que los estables con símbolos llenos.

se obtiene que el comportamiento del sistema coincide con el de su aproximación lineal en la vecindad de sus puntos de equilibrio. Similarmente el criterio negativo de Bendixon [28] aplicado al sistema garantiza que este carece de anomalías topológicas en la región de interés biológico. En cualquier caso el sistema evolucionará de sus puntos de equilibrio inestables hacia los estables. Si se evalúa el signo de los autovalores de (9) por medio del criterio de Routh-Hurwitz se obtiene que:

La población nula es estable si $\beta > \xi$, e inestable en el caso opuesto. Para la población general de equilibrio la estabilidad está acoplada a los valores de ρ . Resulta ser que ρ_{+} es siempre estable, mientras que ρ_{-} es siempre inestable. Vemos entonces que en la región R_{\pm} (respuesta inmune fuerte) hay control inmune sobre la enfermedad y el tumor desaparece siempre, en R_{\pm} la respuesta inmune es débil y el tumor persiste. El estudio de la región R_{\pm} amerita un poco más de cuidado. Al calcular explícitamente los autovalores μ de (9) se obtiene:

$$\mu = -\frac{\zeta_1 + (1+\zeta_2)}{2} \pm \frac{1}{2} \sqrt{[\zeta_1 + (1+\zeta_2)\rho]^2 + 4\zeta_1\rho(1-\rho)}, \tag{11}$$

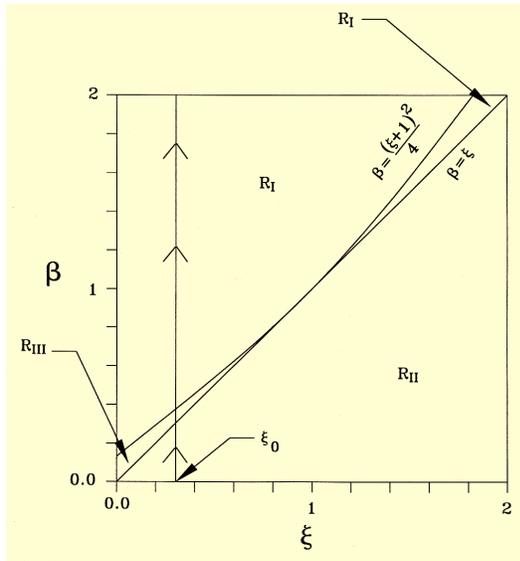


Figura 2.- Existencia y estabilidad de los valores de equilibrio de la densidad tumoral en el espacio de parámetros β , ξ . En R_I solo existe la población nula, y por lo tanto hay remisión del tumor en esta región. En R_{II} existe la población nula, además de ρ_+ . Puesto que la población ρ_+ es estable, cualquier tumor existente en R_{II} evoluciona fatalmente hacia la saturación. En R_{III} existen tres poblaciones de equilibrio, la población nula, ρ_+ y ρ_- . En esta región existe la posibilidad de que el tumor progrese o receda, dependiendo no solo de los valores de los parámetros inmunes, sino también de los valores instantáneos de $\rho(\tau)$ y $\varepsilon(\tau)$. La línea punteada vertical que se ha agregado en $\xi = \xi_0$ corresponde a un gráfico $\rho = \rho(\beta)$ como el que se muestra en la figura 1. Obsérvese en dicha figura que el sistema evoluciona a través de las regiones $R_{III} \rightarrow R_{II} \rightarrow R_I$.

de donde deducimos que ρ_- es un punto de ensilladura (punto inestable con un autovalor negativo), cuyas separatrices vienen dadas en la vecindad de ρ_- , por:

$$\rho_- = m_{\pm} \varepsilon + n, \tag{12}$$

con

$$m_{\pm} = \frac{A}{2B} \left[1 \pm \sqrt{1 - 4\zeta_2 \frac{B}{A^2} \rho_-} \right], \tag{13}$$

$$n_{\pm} = \rho_- \left(1 + \frac{m_{\pm}}{\zeta_2} \right) - \frac{m_{\pm}}{\zeta_2}, \tag{14}$$

$$A = \zeta_1 - \zeta_2(1 - \rho_-), \quad B = -1 + \rho_-, \tag{15}$$

La figura 3 muestra el diagrama de fases asociado al sistema en la región R_{III} . Nótese la presencia de separatrices en el punto de equilibrio inestable. Se ha introducido cuatro regiones designadas por S_{II} , S_I , S_{III} y S_{IV} , en el sentido de las agujas del reloj, limitadas cada una de ellas por las separatrices y los ejes de coordenadas. En las regiones S_I y S_{III} el comportamiento del tumor es inequívoco: crece francamente en S_I y decrece en S_{III} . En cambio S_{II} y S_{IV} describen

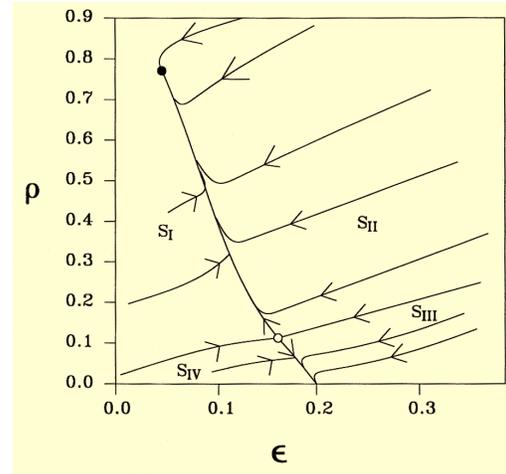


Figura 3.- Diagrama de fases que muestra las separatrices y algunas curvas ρ vs. ε , con $\zeta_1 = .09$, $\zeta_2 = .07$ y $\beta = .02$ (R_{III}). Las flechas indican el sentido del movimiento de las trayectorias de fase. El punto estable (círculo lleno), y el punto de ensilladura inestable (círculo vacío) son fácilmente identificables. El diagrama de fases se ha dividido en cuatro regiones, dos de ellas S_I y S_{III} con evolución favorable del tumor, y dos de ellas, S_{II} y S_{IV} , en las que ocurre persistencia y saturación de este. Nótese que:

- a) Una disminución arbitraria de $\rho(\tau)$ la densidad tumoral, no conduce necesariamente a remisión de la enfermedad, puesto que para que el tumor desaparezca es preciso que $\rho(\tau)$ cruce la separatriz entrante en ρ_- (de S_I a S_{III} por ejemplo).
- b) En esta región (y solo en esta) para determinar la evolución del tumor es necesario además de la razón β/ξ , los valores $\varepsilon(\tau_0)$, $\rho(\tau_0)$ en un instante particular τ_0 , para determinar la posición del tumor en el diagrama de fases.
- c) Una terapia que haga disminuir ρ y ε simultáneamente, esto es, que ataque el tumor, pero que como efecto colateral cause un debilitamiento del sistema inmune constituye un riesgo poco deseable, pues podría conducir al sistema hacia el punto de equilibrio estable diferente de cero y por lo tanto a persistencia del tumor.

comportamiento “paradójico” del tumor, en S_{II} aparente remisión antes de su implantación definitiva, mientras que en S_{IV} hay crecimiento transitorio antes de la remisión del tumor. Es claro que en R_{III} la evolución del tumor no viene determinado solo por el cociente β/ξ , sino además por los valores instantáneos de ρ y ε , que determinan la posición de su punto representativo en el diagrama de fases. Como nuestro sistema de ecuaciones es autónomo, las propiedades de su flujo asociado son las mismas cualquiera que sea el instante inicial considerado. Fijar condiciones iniciales (ablación del tumor, por ejemplo) determina el comportamiento del tumor en adelante (R_{III}). Los resultados de varias integraciones numéricas se muestran en la figura 4. Allí además del comportamiento regular del sistema (rechazo para la curva 4-a, y persistencia para la curva 4-b), también se muestra un estado de latencia (persistencia

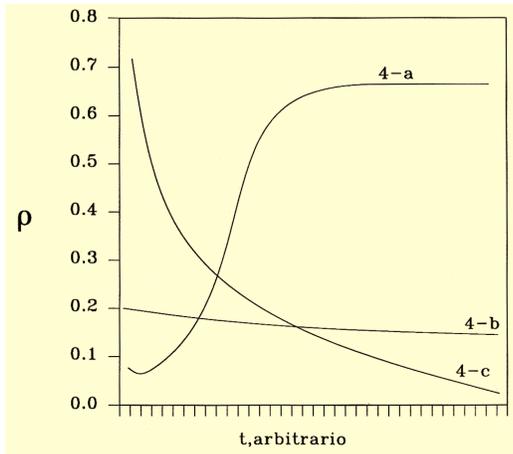


Figura 4.- Resultado de algunas simulaciones numéricas de nuestro modelo. Para la curva 4-a se tomó $\zeta_1=5$, $\zeta_2=6$ ($\xi=0.83$) y $\beta=0.9$, esto es, $\beta > ((\xi+1)/2)^2$. Esta situación corresponde a una respuesta inmune fuerte y el tumor es rechazado. Para la curva 4-b se tomó $\zeta_1=4$, $\zeta_2=5$ ($\xi=0.80$) y $\beta=0.5$, esto es, $\beta < \xi$. El tumor persiste puesto que ahora la respuesta inmune es débil. Para la curva 4-c se tomó $\zeta_1=3$, $\zeta_2=4$ ($\xi=0.75$) y $\beta=\beta_x \cong 0.7656$. Nótese que el tumor tiende asintóticamente hacia el valor $\rho = ((1-\xi)/2)$, esto es, hay persistencia de un valor moderado de la densidad tumoral.

66

indefinida de un valor moderado de la densidad tumoral, curva 4-c).

DISCUSIÓN

La existencia de las zonas R_x , R_x , R_m aquí descritas podría explicar el comportamiento del tumor en situaciones reales:

- 1) En R_x el tumor no persiste, ya sea debido a la ausencia absoluta de células tumorales o a la destrucción de estas por el sistema inmune. Esta situación describe a un individuo saludable. Nótese que en R_x la respuesta inmune es fuerte debido a que la tasa de producción de células inmunes es mayor que la tasa de destrucción de estas por el tumor ($\beta > \xi > 1$), o porque la concentración de células inmunes es tal que el tumor no es viable ($\beta > ((\xi+1)/2)^2$), este último valor podría constituir un umbral absoluto para la respuesta inmune
- 2) En R_x el tumor persiste en todas las circunstancias. Como consecuencia cualquier proceso que conduzca a disminución parcial del tumor (una extirpación parcial, por ejemplo) no produce su remisión definitiva, pues el sistema evoluciona a continuación hacia el reinicio de la enfermedad (recordar que la población de equilibrio es estable en esta región). Se insiste, ningún tratamiento que ocurra en esta zona conduce a remisión de la enfermedad. Esto es debido a que en R_x la respuesta inmune es débil, $\beta < \xi$.

- 3) El comportamiento contradictorio que presentan algunos tumores (que frente a idéntica terapia remiten algunas veces y otras no), puede explicarse suponiendo que estos tumores se encuentran en R_m . Allí la respuesta inmune y la acción tumoral sobre las células efectoras son comparables (β y ξ son menores que uno, pero ambas pueden ser débiles simultáneamente o viceversa). En esta región una extirpación, por ejemplo, al causar una disminución brusca de la concentración tumoral, podría conducirla por debajo de la separatriz correspondiente con la consiguiente remisión del tumor. Lo propio podría ocurrir para el caso de un aumento en la concentración de células inmunocompetentes ϵ . Alternativamente, la implantación o aparición espontánea de un tumor adicional podría causar (en R_m) un corrimiento vertical del punto que representa al tumor en el diagrama de fases con su consiguiente escape del control ejercido por el sistema inmune. Sin embargo un cambio en ρ (ó en ϵ) que no produzca una migración a través de la separatriz no cambia la evolución definitiva de la enfermedad. Hay que notar entonces que cualquier fenómeno de umbral debe analizarse usando las consideraciones hechas juntamente en los apartados 1), 2) y 3) precedentes.

- 4) La observación de la curva 4-c (ver figura 4) permite verificar que en R_m pueden existir poblaciones tumorales ρ_x , estables aunque pequeños, en acuerdo con la etapa de latencia mencionada en [7,8].
- 5) Ya se ha mencionado antes y el diagrama de fases así permite verificarlo, (o algunas simulaciones numéricas, en cuya base fue construido el mencionado diagrama) que el tumor puede experimentar evolución no monótona en el tiempo (ver figura 3), esto es regresión aparente antes de la saturación o crecimiento transitorio antes de remitir, como se menciona en [4,5,6].
- 6) Finalmente oscilaciones persistentes pueden deberse a variaciones en los valores de β ó ξ que hacen que el sistema fluctúe de R_x a R_x ó R_m y viceversa, con el consiguiente cambio transitorio de estabilidad, y en la dirección del flujo del tumor en el diagrama de fases, ver referencia [3].

CONCLUSIONES

El objetivo de este trabajo fue sugerir explicaciones para el comportamiento tumoral señalado en los apartados (a), (b) y (c) de la introducción, y en la sección anterior discutimos nuestra proposición. Adicionalmente se ha encontrado que la población nula de células tumorales puede ser estable o inestable, pero que si existe una población distinta de cero, esta es siempre estable (recordar que ρ_x siempre está acompañada por ρ_x). Este hecho

plantea una amenaza seria: el tumor, una vez establecido, persiste. Es importante en terapia, por lo tanto, fortalecer el sistema inmune. Cualquier procedimiento que olvide esta precaución conduce a una postergación, pero no a una solución del problema de las enfermedades tumorales.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue implementado en el Laboratorio de Física Molecular de la Universidad Central de Venezuela, gracias a una iniciativa de su director, el Dr. Miguel Martín Landrove. El Núcleo Luis Caballero Mejía de la UNEXPO Antonio José de Sucre proporcionó la ayuda financiera correspondiente.

REFERENCIAS

- 1.- Abbas A, Lichtman A, Pober J. Cellular and molecular immunology. Saunders (Philadelphia), 1997.
- 2.- Kuby J. Immunology. Freeman (New York), 1997.
- 3.- Britton S and Moller G. "Regulation of antibody synthesis against Escherichia coli endotoxin". Journal of Immunology 1968; 100: 1326-1334.
- 4.- Lawrence W. "Cyclization of T-Helper activity". Cellular Immunology 1980; 49:81-89.
- 5.- Hiernaux J, Baker P, Delisi C and Rudbach J. "Modulation of the immune response to lipopolysaccharide". Journal of Immunology; 1982; 128: 1054-1058.
- 6.- Hiernaux J and Lefever R. "Population dynamics of tumors attacked by immunocompetent cells": The proceedings of the Theoretical Immunology Workshop held in June 1987, Santa Fe, New Mexico; 1987; 3: 19-36.
- 7.- Wheelock E. "The tumor dormant state"; Advances in Cancer Research; 1982; 34:107-140.
- 8.- Hiernaux J, Lefever R, Uyttenhove C and Boon T. En Hoffmann, G, Levy J and Nepom G, editors. Paradoxes in Immunology, CRG Press (Boca Ratón) 1986: 95-106.
- 9.- Old L, Boyse E, Clarke E and Carnwell F. "Antigenic properties of chemically induced tumors". Annals of N.Y. Academy of Science; 1962; 101: 80-106.
- 10.- Klein E. "Tumor immunology : escape mechanisms"; 1972; 113: 593-602.
- 11.- Bonmassar E, Menconi E, Goldin A, Cudkowicz C. "Escape of small numbers of allogeneic lymphoma cells from immune surveillance". Journal of National Cancer Institute, USA; 1974; 53: 475-479.
- 12.- Lefever R , Hiernaux J, Urbain J and Meyers P. "On the kinetics and optimal specificity of cytotoxic reactions mediated by T-lymphocyte clones". Bulletin of Mathematical Biology, 1992; 54: 839-873.
- 13.- Nowak M, Bangham M. "Population dynamics of immune responses to persistent viruses". Science; 1996; 272: 74-79.
- 14.- Whittaker R. Communities and echosystems. Macmillan (New York), 1970: 22-37.
- 15.- Hutchinson E. An introduction to population ecology. Yale University Press (New Haven and London), 1978.
- 16.- Kuznetsov V, Makalkin I, Taylor M, Perelson A: "Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation values". Bulletin of Mathematical Biology". 1994; 56: 295-321.
- 17.- Kingsland S. Modeling Nature. The University of Chicago Press (Chicago), 1973.
- 18.- Peleg M. "Modeling microbial populations with the original and modified versions of the continuous and discrete logistic equations". Critical Review in Food Science and Nutrition; 1997; 37: 471-490.
- 19.- Owen M, Sherrat J. "Pattern formation and spatiotemporal irregularity in a model for macrophage-tumour interactions". Journal of Theoretical Biology; 1997; 189: 63-80.
- 20.- Wheldon T, Mairs R, Barret E, Wheldon E, Gibson E. "Alternative models for the onset of childhood leukemia". British Journal of Cancer, 1992, 66 (suppl. 18): 13-19.
- 21.- Wheldon E, Lindsay K, Wheldon K, Mao J. "A two stage model for childhood acute lymphoblastic leukemia: application to hereditary and nonhereditary leukogenesis". Mathematical Biosciences, 139: 1-24.
- 22.- Chaplain M. " The mathematical modelling of tumour angiogenesis and invasion". Acta Biotheoretica, 1995,43: 387-402.
- 23.- Anderson A, Chaplain M. "Continuous and discrete mathematical models of tumor induced angiogenesis". Society for Mathematical Biology, 1998: 857-899.
- 24.- Byrne H, Chaplain M. "Mathematical models for tumour angiogenesis: numerical simulations and nonlinear wave solutions". Bulletin of Mathematical Biology; 1995; 57: 461-486.
- 25.- Dumber S. "Traveling waves in diffusive predator-prey equations: periodic orbits and point to periodic heteroclinic orbits". SIAM Journal of Applied Mathematics; 1986; 46: 1057-1078.
- 26.- Young L, Liu C. "Multiple mechanisms of lymphocyte-mediated killing". Immunology today, 1988; 9:140-144.
- 27.- Britton N. Reaction-Diffusion equations and their applications to biology. Academic Press (London), 1986.
- 28.- Jordan D, Smith P. Non linear ordinary differential equations. Oxford University Press (Oxford), 1976.



ESTUDIO DE LAS PRESTACIONES DE UN ALGORITMO LMS MODIFICADO: APLICACIÓN EN INGENIERÍA BIOMÉDICA.

SORIA OLIVAS, E.
FRANCÉS VÍLLORA, JV.
SERRANO LÓPEZ, AJ.
MARTINEZ SOBER, M.
CALPE MARAVILLA, J.
GUERRERO MARTÍNEZ, J.

G.P.D.S.
GRUPO DE PROCESADO DIGITAL DE SEÑALES
Departamento de Informática y Electrónica.
Facultad de Físicas
C/ Dr Moliner, 50
46100 Burjassot, VALENCIA. ESPAÑA
e-mail: emilio.soria@uv.es

RESUMEN:

En este trabajo se plantea el estudio de un nuevo algoritmo adaptativo que presenta mejor comportamiento que el método de mínimos cuadrados clásico, LMS (Least Mean Square). Este algoritmo se basa en el aprovechamiento del tiempo muerto intermuestral para intercalar otro algoritmo de búsqueda. El algoritmo escogido es el de Fletcher-Reeves por su alta velocidad de convergencia. El procedimiento planteado ha demostrado su eficacia en un problema teórico como es la modelización de un sistema y en dos aplicaciones de ingeniería biomédica, la eliminación del ruido de red y la obtención del electrocardiograma (ECG) fetal.

PALABRAS CLAVE:

Filtrado adaptativo, LMS, Optimización.

ABSTRACT:

This work presents a new adaptive algorithm with improved performance over the classical Least Mean Square (LMS) method. This algorithm takes advantage of the lag time between samples to implement another search algorithm. The Fletcher-Reeves algorithm was chosen because of its high convergence rate. The proposed method has demonstrated its efficacy in a system modeling theoretical problem, and in two biomedical engineering applications: network noise filtering and fetal ECG extraction.

KEYWORDS:

Adaptive filtering, LMS, Optimization.

INTRODUCCIÓN.

Un sistema adaptativo intenta modelizar la diferencia que hay entre la salida del sistema y una señal que se considera como señal deseada, figura 1:

El algoritmo adaptativo LMS modifica los coeficientes del filtro para minimizar una función del error cometido que, normalmente, es la función cuadrática:

$$J_n = e_n^2$$

Existe un procedimiento iterativo para realizar esto. La superficie de error es un hiperparaboloide con un único mínimo que, lógicamente, es nuestro objetivo. Un posible procedimiento sería situarnos sobre un punto de esa superficie y movernos en la dirección del mínimo, es decir:

$$F_{n+1} = F_n + D_n$$

donde F_k es el vector de coeficientes del filtro en el instante k , $F_k = [F_k(1), \dots, F_k(L)]$ y D_k es la dirección

donde se encuentra el mínimo. Aplicando cálculo vectorial, esta dirección se corresponde con el gradiente de la superficie cambiado de signo, es decir:

$$D_n = -\alpha \cdot \nabla_n J$$

siendo α un parámetro conocido como constante de adaptación [1].

De acuerdo con las últimas expresiones se llega a:

$$F_{n+1} = F_n + \alpha \cdot e_n \cdot X_n$$

siendo e_k el error cometido y x_k el vector de entrada en el instante k , $X_n = [x(n), \dots, x(n-L+1)]$.

En este artículo se plantea un nuevo algoritmo para incrementar la velocidad de convergencia de los sistemas adaptativos basados en el algoritmo LMS y sus variantes con un moderado coste computacional.

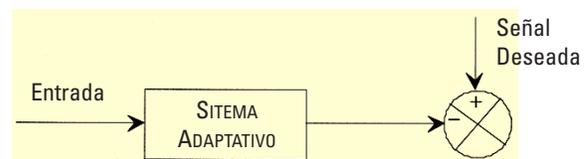


Figura 1: Esquema de un sistema adaptativo.

Recepción del artículo en su primera versión: marzo /99
Aprobación del artículo en su versión final: octubre /99
Responsable:
Emilio Soria Olivas
Dpto de Informática y Electrónica. Facultad de Físicas.
C/ Dr Moliner, 50
46100 Burjassot, VALENCIA. ESPAÑA
e-mail: emilio.soria@uv.es

Este intento de incrementar la velocidad de convergencia de este algoritmo no es nuevo así, en la literatura especializada sobre el tema, nos encontramos con diferentes aproximaciones:

LMS Normalizado.

Este algoritmo modifica la constante de adaptación del algoritmo LMS básico [2]:

$$a(n) = \frac{\mu}{b + \sum_{l=0}^{L-1} x^2(n-l)}$$

con L la longitud del filtro, b constante con un valor bajo y μ un parámetro. Con b igual a 0 y μ igual a uno se garantiza la minimización del error cuadrático medio en el instante $n+1$ a partir del cometido en el instante n [3].

Momentum LMS.

Este algoritmo incrementa la velocidad del LMS y al mismo tiempo reduce las posibles oscilaciones de éste agregando a la ecuación de adaptación de pesos un término que da idea de la distancia que separa al sistema adaptativo del óptimo. La ecuación de adaptación queda [4]:

$$F_{n+1} = F_n + a \cdot e_n \cdot X_n + \beta \cdot (F_n - F_{n-1})$$

siendo β una constante (constante de momento).

El principal problema de esta variante es su mal comportamiento cerca del mínimo.

LMS con constante de adaptación variable.

Existen muchas clases de este tipo de algoritmos, en algunos, la constante de adaptación varía según el signo del gradiente. Si este signo no cambia en un número dado de iteraciones la constante de adaptación se incrementa; sin embargo, si varía, la constante se decrementa [5,6]. Las razones son sencillas al analizar la superficie de error. Si el filtro adaptativo se encuentra lejos del mínimo se tendrá un conjunto de iteraciones para las que el gradiente *apuntará* en la misma dirección; por el contrario, si se encuentra cerca del mínimo es posible que a la siguiente iteración se sobrepase y, por tanto, la dirección del gradiente cambie.

Otro algoritmo de este tipo fue planteado por Kwong [7], aquí la constante de adaptación en el instante $n+1$ se determina a partir de la del instante n mediante la expresión:

$$\mu_{n+1} = a \cdot \mu_n + b \cdot e_n^2$$

siendo a y b parámetros a fijar. En este algoritmo, se fijan además unos valores máximo y mínimo para la constante de adaptación por razones de estabilidad.

Un tercer algoritmo con constante de adaptación variable lo plantean Mathews y Xie [8]. En este algoritmo la constante de adaptación se determina mediante un método de gradiente de la misma forma que se determinan los coeficientes del filtro adaptativo. La ecuación que da la constante de adaptación en el instante n viene dado por:

$$\mu_{n+1} = \mu_n + a \cdot e_{n+1} \cdot e_n \cdot X_{n+1}^T \cdot X_n$$

El problema de estos algoritmos es la dificultad para determinar las acotaciones de los diferentes parámetros del sistema para que éste sea estable.

Algoritmos en bloque.

En esta clase de algoritmos la adaptación de los pesos no se realiza cada iteración sino cada cierto número de ellas (longitud del bloque) por lo que la carga computacional, número de operaciones a realizar, se reduce si la longitud del bloque es lo suficientemente grande. Al igual que ocurría en el LMS, estos algoritmos dependen de una constante de adaptación. Mikhael y Wu plantean la optimización de esta constante; posteriormente se amplía este trabajo optimizando una constante para cada peso [9].

Aparte de las variantes mencionadas, existen otras muchas [10-14] y, de hecho, periódicamente aparecen en las revistas especializadas algoritmos que incrementan la velocidad del LMS actuando sobre la constante de adaptación, proponiendo métodos computacionales eficientes para la determinación de los términos que componen el algoritmo o variantes más sencillas que incrementan la velocidad de cálculo.

En este trabajo se introduce y se analiza un enfoque diferente para resolver el problema de la velocidad de convergencia del LMS, completándose este estudio con aplicaciones típicas de sistemas adaptativos: la modelización de sistemas, la eliminación del ruido de red en un ECG y la obtención del ECG fetal.

DESCRIPCIÓN DE LA SOLUCIÓN PROPUESTA.

Conforme los procesadores específicos de señal (DSP) han evolucionado, la velocidad de cómputo ha experimentado un espectacular aumento por lo que se originan tiempos muertos entre muestras que podrían ser aprovechados por un nuevo algoritmo para mejorar las prestaciones del sistema, lo cual resulta especialmente atractivo en el caso de los sistemas adaptativos.

Con este aumento de la velocidad de cómputo se posibilita la implementación de algoritmos con mejores características de funcionamiento pero con mayor coste computacional (p.ej. recursivos u otras variantes del LMS). Sin embargo, habitualmente se tiende a modificar lo menos posible el algoritmo ya implementado y contrastado ya que estas modificaciones suponen un coste añadido al sistema.

Estas son las razones que conducen a la solución propuesta, intercalar entre iteraciones del LMS otro algoritmo que aproveche el tiempo muerto del procesador, incrementando la velocidad de convergencia.

El algoritmo intercalado escogido ha sido el de Fletcher-Reeves [15] por dos razones fundamentalmente:

1. Es un algoritmo más rápido que el LMS ya que pertenece a la familia de los métodos de optimización de gradiente conjugado.
2. Tras unas simplificaciones, su expresión final es relativamente sencilla de analizar, estudiar e implementar.

Otros trabajos desarrollados por los autores han demostrado que la idea de encadenar algoritmos conduce siempre a incrementos en la velocidad del sistema adaptativo de partida por lo que el aprovechamiento de ese tiempo intermuestral abre un camino con enormes posibilidades para mejorar el algoritmo adaptativo [16]. En este trabajo se plantea el uso del algoritmo LMS por ser el más extendido en implementaciones *hardware*.

Antes de describir las modificaciones planteadas al algoritmo de Fletcher-Reeves se describirá brevemente el algoritmo.

Dado F_0 (coeficientes iniciales del sistema adaptativo) determínese g_0 como el gradiente de la función error para el instante 0;

- a) Tómesese d_0 igual a $-g_0$
- b) Para $k=0, 1, \dots, n-1$ (n es el número de iteraciones internas)
- c1) Hágase $F_{k+1} = F_k + \alpha_k d_k$
- c2) Calcúlese g_{k+1} igual al gradiente de la función error en el instante $k+1$.
- c3) Si k es diferente de $n-1$ tómesese

$$d_{k+1} = -g_{k+1} + \beta_k d_k \text{ donde:}$$

$$\beta_k = \frac{g_{k+1}' g_{k+1}}{g_k' g_k}$$

- d) Sustitúyase F_0 por F_n y vuélvase al paso a).

Como tenemos dos bucles, el correspondiente al LMS básico y el del algoritmo de Fletcher-Reeves encadenado, para distinguirlos el número de iteración del LMS se indicará como subíndice en el coeficiente del filtro mientras que el del Fletcher-Reeves aparecerá como superíndice.

La primera aproximación realizada sobre el algoritmo de Fletcher-Reeves, para reducir su carga computacional, es considerar que la constante de adaptación α_k no cambia con el tiempo. La segunda tiene que ver con la expresión de los coeficientes β_k ; estos coeficientes son iguales al cociente de las normas al cuadrado de los gradientes de la función de error en el instante $k+1$ y k . En el caso del LMS la expresión del gradiente en la iteración n es:

$$\nabla_n J = -2 \cdot e_n \cdot X_n$$

Donde e_n es el error cometido por el sistema adaptativo y x_n es el vector de entrada.

La simplificación anteriormente mencionada consiste en considerar solamente el cociente sin elevar al cuadrado. Es decir:

$$\beta_k = \frac{\|\nabla_{k+1} J\|}{\|\nabla_k J\|}$$

cumpliéndose:

$$\nabla_{k+1} J = -e_n^{k+1} \cdot X_n$$

Se llega a:

$$\beta_k = \frac{e_n^{k+1}}{e_n^k}$$

No se han incluido valores absolutos para no perder la información que sucesivos cambios de signo en el error nos pueden ofrecer. La aproximación realizada se puede justificar en cuanto que se cumplen las siguientes igualdades cerca de la convergencia:

$$e_n^{k+1} \cong e_n^k \Rightarrow \beta_k \cong \beta_k^2$$

En una implementación práctica los pasos a seguir usando el algoritmo LMS como algoritmo adaptativo principal serían:

- 1) Obtención de la salida del filtro en el instante n :

$$y(n) = F_n' \cdot X_n$$

- 2) Obtención del error:

$$e_n = d(n) - y(n)$$

- 3) Actualización de los coeficientes del filtro (algoritmo LMS):

$$F_{n+1} = F_n + \mu \cdot e_n \cdot X_n$$

los coeficientes del filtro recién calculados serán los iniciales en las iteraciones del algoritmo encadenado entre iteraciones (Fletcher-Reeves). Es decir:

$$F_n^0 = F_{n+1}$$

- 4) Determinación del gradiente cambiado de signo de la función error como dirección inicial (previamente se determinará el error del sistema con los nuevos pesos):

$$d_n^0 = e_n^0 \cdot X_n$$

- 5) Para $k=0, 1, \dots, N-1$,

- 5.1) Determinación de los coeficientes del filtro

$$F_n^{k+1} = F_n^k + \alpha \cdot d_n^k$$

- 5.2) Obtención del gradiente en el instante $k+1$:

$$g_n^{k+1} = -e_n^{k+1} \cdot X_n$$

- 5.4) Obtención de la constante β_k :

$$\beta_k = \frac{e_n^{k+1}}{e_n^k}$$

- 5.5) Determinación de la nueva dirección de búsqueda:

$$d^{k+1} = \beta_k d^k - g_{k+1}$$

- 6) Se realiza la asignación:

$$F_n^N = F_{n+1}$$

El algoritmo planteado es un *momentum-LMS* en el que la constante varía dependiendo de la evolución del error cometido por el sistema. En efecto, si se aplican de forma iterativa las ecuaciones anteriormente planteadas se llega a la siguiente expresión para la actualización de los pesos:

$$W_n^{k+1} = \beta_{k-1} \cdot W_n^k + \alpha \cdot e_n^k \cdot X_n$$

donde:

$$W_n^k = F_n^k - F_n^{k-1}$$

Si el error tiende a cero, el término de momento (factor con el incremento de pesos anterior) desaparece; se soluciona entonces el problema de convergencia cerca del mínimo.

En cuanto a la estabilidad del sistema, si se desarrolla la última expresión de actualización de los pesos aplicando la definición de β_k se llega a:

$$W_n^{k+1} = \alpha \cdot (k+1) \cdot e_k \cdot X_n$$

Vemos que el algoritmo planteado se puede entender como un LMS con una constante de adaptación creciente de forma lineal entre iteraciones. Podemos aplicar de forma aproximada la condición de estabilidad definida para un LMS [17], llegando en este caso a:

$$0 < \alpha < \frac{1}{(N+1) \cdot L \cdot E[x^2(n)]}$$

siendo L la longitud del filtro adaptativo, N el número de iteraciones internas y $E[x^2(n)]$ la energía de la señal de entrada.

RESULTADOS EXPERIMENTALES.

Las prestaciones del algoritmo propuesto se han verificado en una serie de simulaciones que dan idea de su buen comportamiento. La primera prueba realizada al algoritmo es la determinación de su velocidad de convergencia en un problema de modelización de sistemas. Para ello se implementó la estructura dada por la figura 2:

Para probar la bondad del algoritmo se representa el error al cuadrado cometido por un LMS clásico y el algoritmo planteado. En la figura 3 se representa, en decibelios, la norma al cuadrado de la diferencia entre el sistema desconocido y el sistema adaptativo. Como sistema desconocido se consideró uno con longitud 10 cuyos coeficientes se generaron de forma aleatoria sumándose un ruido normal de media cero y varianza 0.1, tomando como entrada al sistema ruido blanco de varianza 0.1 (SNR igual a 20 dB). En esta simulación se ha fijado el valor de la constante de adaptación de los algoritmos LMS en 0.01 (la misma constante que para el algoritmo Fletcher-Reeves), siendo el número de iteraciones internas de este algoritmo igual a 4. La gráfica muestra los resultados obtenidos promediando una serie de 25 experimentos. Por ello, no se da la respuesta impulsional del filtro desconocido ya que en cada uno de los experimentos se generaba éste de forma aleatoria.

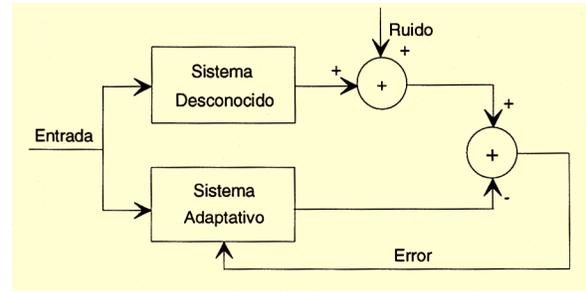


Figura 2: Esquema del sistema planteado.

Hay que destacar que en las simulaciones se fijó el número de iteraciones internas, escogiendo un valor pequeño para no incrementar excesivamente la carga computacional, y, a partir de ahí y mediante un sistema de prueba-error, se seleccionaron aquellas constantes que ofrecían un funcionamiento óptimo. Este procedimiento es el habitual a la hora de trabajar con sistemas adaptativos y redes neuronales [1].

En la figura 3 se observa que el algoritmo propuesto converge más rápido que el algoritmo LMS básico alcanzándose el mismo error en el estado estacionario.

Se podría comparar el algoritmo propuesto con otras variantes del LMS lo que daría lugar a un gran número de simulaciones. Para evitar este hecho se va a comparar con el algoritmo RLS (*Recursive Least Squares*) que presenta un coste computacional mayor que los de la familia LMS pero tiene una mayor velocidad de convergencia [1]. La simulación que se presenta a continuación es el promedio de 25 experimentos como el descrito anteriormente de modelización de sistemas. La constante de memoria para el RLS se escogió 0.99 porque era la que mejor resultado daba, tomando una constante de adaptación del LMS básico y del Fletcher-Reeves de 0.05 con 4 iteraciones internas.

En la figura 4 se aprecia que el algoritmo propuesto presenta una velocidad de convergencia parecida a la del RLS con un error en estado estacionario menor. Hay que destacar que el algoritmo RLS implica operaciones de inversión de matrices y, por tanto un alto coste computacional; en nuestro algoritmo este coste no es tan alto obteniéndose un mejor funcionamiento.

La Tabla 1 muestra la relación (en tanto por ciento) entre el número de iteraciones que el LMS y el algoritmo propuesto necesitan para converger al sistema óptimo con una precisión dada. La tabla muestra el promedio de 50 experimentos. En esta tabla se ha cambiado la constante de Fletcher-Reeves (fijando el número de iteraciones internas igual a 5) y el número de iteraciones internas (fijando la constante de Fletcher-Reeves y del LMS en 0.01).

Como se aprecia, la mejora en la velocidad de convergencia es relevante. Hay que hacer notar que este incremento no sigue una relación lineal con ninguna de las dos variables (constante del algoritmo o número de iteraciones internas).

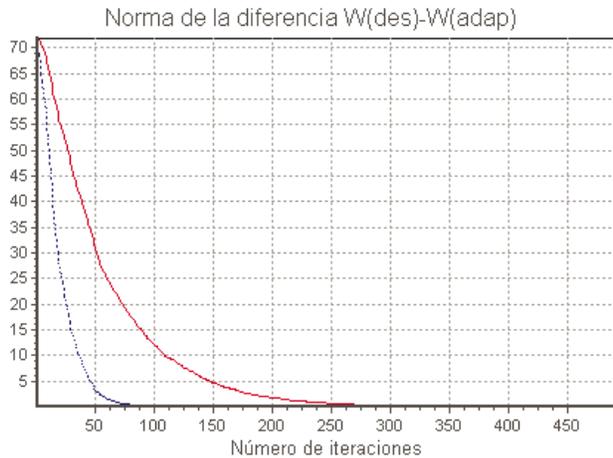


Figura 3: Resultados obtenidos con el LMS (línea continua) y el algoritmo propuesto (línea discontinua).

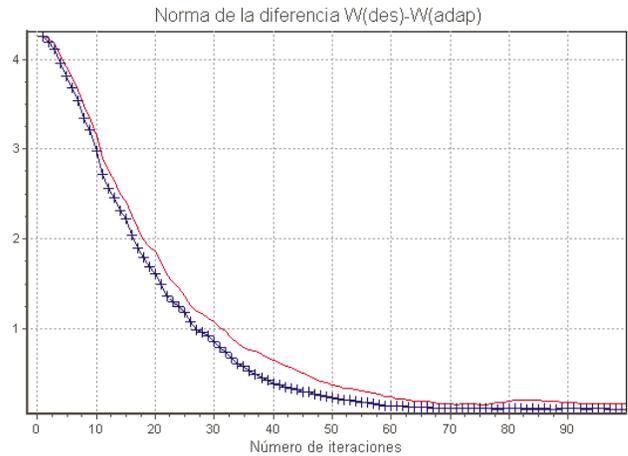


Figura 4: Resultados obtenidos con el RLS (-) y el algoritmo propuesto (+).

ITERACIONES FR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
REL. ITER. (%)	62,1	34,8	26,7	20,8	15,8	9,4	7,1	6,9	4,6	3,9
CONSTANTE FR	0.005	0.0095	0.014	0.0185	0.023	0.0275	0.032	0.0365	0.041	0.0455
REL. ITER. (%)	29,4	17,7	9,3	6,2	5,3	4,1	3,6	3,9	3,2	3,3

Tabla 1. Relación de convergencia entre el LMS y el algoritmo propuesto.

La siguiente simulación realizada sobre el algoritmo fue la eliminación de ruido de red usando el esquema clásico planteado por Widrow [18], figura 5.

En la figura 6 se muestra el ECG contaminado de ruido y el resultado obtenido por el LMS clásico y el algoritmo planteado. Los parámetros de los algoritmos usados han sido: constante de adaptación del LMS y del Fletcher-Reeves iguales a 0.01 y número de iteraciones internas igual a 4.

Como se demuestra en la figura 6, el algoritmo propuesto es más rápido que el LMS clásico. Sin embargo presenta un problema en esta aplicación, la distorsión al final del complejo QRS. Esta distorsión se produce por el valor que toma el parámetro β_k en el algoritmo de Fletcher-Reeves. Este parámetro se determina mediante el cociente entre errores consecutivos de tal manera que, si el denominador es muy pequeño, el parámetro β_k tomará un alto valor alto conduciendo a la inestabilidad del algoritmo. Se puede solucionar conmutando este parámetro a cero cuando esté por encima de un determinado valor.

Por último, el algoritmo propuesto se aplicó en la determinación del ECG fetal siguiendo el esquema clásico definido por Widrow [18] (figura 7).

Para simplificar el sistema sólo se ha utilizado un electrodo de referencia. En la figura 8 se muestra los resultados obtenidos cuando se aplica un LMS y el algoritmo propuesto en la determinación del ECG fetal. Los parámetros escogidos han sido: longitud del filtro 5, constantes para el LMS y el Fletcher-Reeves iguales a 0.01 y se han tomado 4 iteraciones internas. Al igual que en las simulaciones anteriores

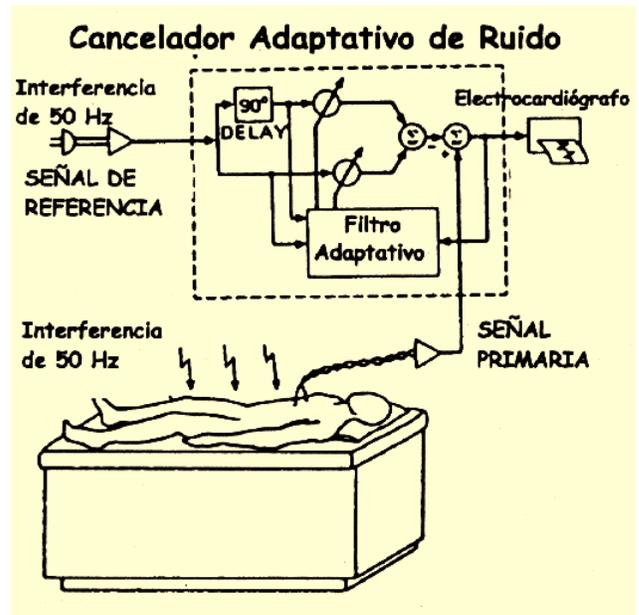


Figura 5: Esquema del cancelador del ruido de red.

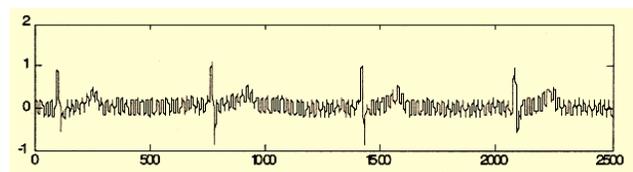


Figura 6: Aplicación del método propuesto a la eliminación del ruido de red.

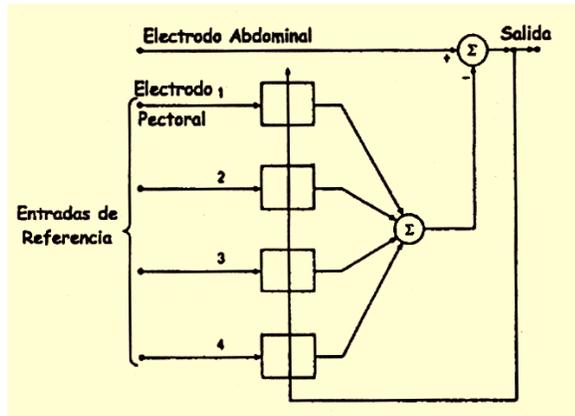


Figura 7: Esquema del sistema utilizado para determinar el ECG fetal

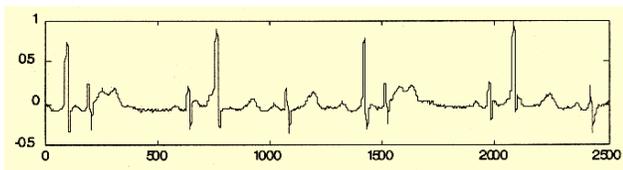


Figura 8: Aplicación del algoritmo propuesto al problema del ECG fetal

se han escogido estos parámetros mediante el procedimiento de prueba-error dentro de los límites establecidos para la estabilidad del sistema.

Como se aprecia claramente en la figura 8, el algoritmo propuesto elimina los complejos QRS maternos (los de mayor amplitud en la señal abdominal) de lo que es incapaz el algoritmo LMS clásico.

CONCLUSIONES.

En esta comunicación se ha presentado un algoritmo que incrementa la velocidad de convergencia de los sistemas adaptativos basados en el LMS usando en el aprovechamiento del tiempo muerto entre iteraciones por lo que no se requiere incrementar la potencia de cálculo del sistema. Otra ventaja de la solución propuesta es que el cambio en la programación es mínimo ya que la única operación a realizar es la inclusión del algoritmo enlazado, en nuestro caso un algoritmo de gradiente conjugado, al principal.

Este trabajo se completa con una serie de simulaciones que demuestran el buen funcionamiento del algoritmo frente al algoritmo LMS básico y el RLS que se caracteriza por su gran velocidad de convergencia. Asimismo se dan dos aplicaciones en ingeniería biomédica clásicas como son la eliminación del ruido de red y la obtención del ECG fetal.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Haykin S. Adaptive Filter Theory. Prentice-Hall, 1995.

- 2.- Slock, D.T.M. Slock, D.T.M. On the Convergence Behavior of the LMS and the Normalized LMS Algorithms. IEEE Transactions on Signal Processing, vol 41, n° 9, pp 2811-2825, Septiembre 1993.
- 3.- Soria, E., Calpe, J., Guerrero, J., Martínez, M., Espí, J. An Easy Demonstration of the Optimum Value of the Adaptation Constant in the LMS Algorithm. IEEE Transactions On Education, vol 41, n° 1, pp 81, Febrero 1998.
- 4.- Roy, S., Shynk, J.J. Analysis of the Momentum LMS Algorithm. IEEE Transactions on Acoustics, Speech and Signal Processing, vol 38, n° 12, pp 2088-2098, Diciembre 1990.
- 5.- Evans, J.B., Xue, P., Liu, B. Analysis and Implementation of Variable Step Size Adaptive Algorithms. IEEE Transactions on Signal Processing, vol 41, n° 8, pp 2517-2534, Agosto 1993.
- 6.- Farhang-Boroujeny, B. Variable-Step-Size LMS Algorithm: New Developments and Experiments. IEE Proceedings Visual, Image and Signal Processing, vol 141, n° 5, pp 311-317, Octubre 1995.
- 7.- Kwong, R.H., Johnston, E.W. A Variable Step Size Algorithm. IEEE Transactions on Signal Processing, vol 40, n° 7, pp 1633-1642, Julio 1992.
- 8.- Mathews, V.J., Xie, Z. A Stochastic Gradient Adaptive Filter with Gradient Adaptive Step Size. IEEE Transactions on Signal Processing, vol 41, n° 6, pp 2075-2087, Junio 1993.
- 9.- Mikhael, W.F., Wu, F.H. A Fast Block FIR Adaptive Digital Filtering Algorithm with Individual Adaptation of Parameters. IEEE Transactions on Circuits and Systems, vol 36, n° 1, pp 1-9, Enero 1989.
- 10.- Pritzker, Z., Feuer, A. Variable Length Stochastic Gradient Algorithm. IEEE Transactions on Signal Processing, vol 39, n° 4, pp 997-1000, Abril 1991.
- 11.- Diniz, P., Campos, M., Antoniou, A. Analysis of LMS-Newton Adaptive Filtering Algorithms with Variable Convergence Factor. IEEE Transactions on Signal Processing, vol 43, n° 3, pp 617-627, 1995.
- 12.- Davila, C.E. Line Search Algorithms for Adaptive Filtering. IEEE Transactions on Signal Processing, vol 41, n° 7, pp 2490-2494, Julio 1993.
- 13.- Chao, J., Pérez, H., Tsujii, S. A Fast Adaptive Filter Algorithm Using Eigenvalue Reciprocals as Stepsizes. IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing, vol 38, n° 8, pp 1343-1351, Agosto 1990.
- 14.- Benesty, J., Duhamel, P. A Fast Exact Least Mean Square Adaptive Algorithm. IEEE Transactions on Signal Processing, vol 40, n° 12, pp 2904-2920, Diciembre 1992.
- 15.- Jang, J.S.R., Sun, C.T., Mizutani, E. Neuro-Fuzzy & Soft Computing. Prentice-Hall, 1997.
- 16.- Soria E., Serrano, A.J., Herreros, A., Franés, J.V., Magdalena, R. Incremento de la velocidad de los sistemas adaptativos basados en el LMS implementados en DSP. Actas del 2º Congreso de Usuarios de Matlab, pp 261-266, Madrid, Septiembre 1996.
- 17.- Clarkson, P.M. Optimal and Adaptive Signal Processing. CRC Press, 1993.
- 18.- Widrow B., Glover, J.R., McCool, J.M., Kaunitz, J., Williams, C.S., Hearn, R.H., Zeidler, J.R., Dong, E., Goodlin, R.C. Adaptive Noise Cancelling: Principles and Applications. Proceedings IEE, vol 63, n° 12, pp 1692-1716, Diciembre 1975.