

Una mirada a los sistemas complejos desde la termodinámica

J. M. Nieto-Villar

Departamento de Química-Física,

Grupo A. Alzola de Termodinámica de los Sistemas Complejos de La Cátedra Lomonosov,

Universidad de La Habana, La Habana 10400 Cuba.

Miembro Correspondiente de la Academia Mexicana de Ciencias.

e-mail: nieto@fq.uh.cu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7214-1940>

Received 1 May 2020; accepted 10 June 2020

Se presenta una panorámica del formalismo termodinámico irreversible y su vinculación con los sistemas complejos. Se muestra como la velocidad de producción de entropía constituye per se una función natural de Lyapunov. Una extensión a los sistemas biofísico-químicos evidenció como la velocidad de producción de entropía representa una magnitud física para medir la complejidad y la robustez del cáncer.

Descriptores: Termodinámica irreversible; entropía termodinámica; sistemas complejos.

An overview of irreversible thermodynamic formalism and its link with complex systems is presented. It is shown how the rate of entropy production constitutes per se a natural function of Lyapunov. An extension to the biophysical-chemical systems showed how the rate of entropy production represents a physical quantity to measure the complexity and robustness of cancer.

Keywords: Irreversible thermodynamics; entropy thermodynamics; complex systems.

PACS: 05.70.Ln; 05.70.-a; 05.45.Pq

El advenimiento de la teoría del caos inicialmente [1], hoy llamada la teoría de la complejidad [2], ha cambiado drásticamente la visión de la ciencia. En particular la física teórica, y específicamente la termodinámica de los procesos irreversibles. Si bien en la llamada región lineal de los procesos irreversibles existe una teoría bien consolidada [3-6], en la región no lineal aún queda pendiente construir un formalismo para la misma. Una generalización en una teoría que unifique los fundamentos de los fenómenos complejos y los procesos irreversibles pudiera considerarse una quimera en este empeño.

Una primera aproximación en la dirección de vincular la termodinámica de los procesos irreversibles con la dinámica no lineal fue dada en el trabajo seminal de Prigogine y col. [7], acuñado bajo el nombre de las “estructuras disipativas”. En la década de los 90, Beck y Schlögl publicaron la obra titulada “Thermodynamics of chaotic systems” [8], en donde se hace una aproximación al tema, y si bien es cierto que en realidad aún se está lejos de ello, no es menos cierto que se han dado los primeros pasos en esta dirección.

En la actualidad, existe en la literatura una extensa lista de trabajos que abordan el tema de los fenómenos complejos desde la termodinámica, fundamentalmente liderados por la escuela de Bélgica [9]. Básicamente, un formalismo termodinámico de los fenómenos complejos debería ser capaz de dar respuestas a tres aspectos fundamentales, a decir:

1. Establecer un criterio evolutivo para los procesos macroscópicos de los sistemas naturales.
2. Ofrecer criterios extrémales para los fenómenos complejos a escala macroscópica.

3. Formalizar criterios desde la termodinámica para caracterizar la complejidad a nivel macroscópico.

Por lo cual, nuestro objetivo es ofrecer una panorámica unificadora, que aún lejos de constituir un formalismo acabado, sirva de punto de partida de lo que pudiese constituir las bases teóricas de la “termodinámica de los fenómenos complejos” [10].

El trabajo está estructurado de la siguiente manera: En el acápite I, se resumen los aspectos fundamentales del formalismo de la termodinámica clásica; una panorámica del formalismo de los procesos irreversibles en la región lineal se muestra en el acápite II; finalmente en el acápite III, se ofrece de manera introductoria los avances entre la termodinámica y los fenómenos complejos, particularmente una extensión a los sistemas biofísico-químicos.

1. Resumen del formalismo de la termodinámica clásica

Existe una extensa y valiosa obra de la llamada termodinámica clásica, por lo cual remitimos al lector interesado a revisar los aspectos generales que acá se tratan [11,12,13].

Básicamente, el formalismo clásico descansa sobre dos pilares fundamentales, la primera y la segunda Ley.

La Primera Ley, es la formulación cuantitativa de la Ley de conservación y transformación de la energía [11], la cual permite establecer un balance energético para los procesos macroscópicos naturales, tal que

$$dE = \delta Q - \delta W_T, \quad (1)$$

donde, dE es la variación de la energía interna del sistema, dQ es el variación infinitesimal de calor y δW_T es el

variación infinitesimal del trabajo total, el cual viene dado por

$$\delta W_T = \sum_k F_k dx_k, \quad (2)$$

donde, F_k y x_k son las fuerzas y los desplazamientos generalizados respectivamente.

La Segunda Ley, ofrece el marco formal para la formulación de un criterio evolutivo para los procesos macroscópicos de los sistemas naturales [14]. Así, de acuerdo con Th. De Donder [14], se tiene que

$$dS_S = \delta S_e + \delta S_i, \quad (3)$$

donde dS_S representa la variación de entropía del sistema, δS_e es el flujo de entropía, es decir, la entropía intercambiada con los alrededores y δS_i es la entropía creada durante la evolución del sistema.

Por lo tanto, el postulado fundamental de la Segunda Ley se formula como

$$\delta S_i \geq 0, \quad (4)$$

y expresa el criterio evolutivo, es decir, los sistemas naturales crean entropía durante su evolución [15].

Ya en la formulación clásica se da respuesta, en principio, al primero de los tres objetivos planteados al inicio de este trabajo. La principal limitación de dicha formulación, Ec. (4), es que adolece de no contener el tiempo dentro de su estructura formal, lo cual impone una restricción fundamental al formalismo clásico de la termodinámica.

En 1948, Shannon [16] definió empíricamente la entropía para un proceso de Markov discreto con probabilidades p_1, p_2, \dots, p_n como

$$S = -k \sum_n p_n \ln p_n, \quad (5)$$

donde k es una constante que determina las unidades de la entropía. Si k es igual a la constante de Boltzmann, $k_B = 1,3806 \cdot 10^{-23}$ J/K, las unidades son [J/K], si $k = 1/\ln 2$, entonces las unidades de la entropía es el *bit-binary digit*.

La Ec. (5) es estructuralmente semejante a la entropía de Gibbs-Boltzmann, definida en la termodinámica estadística [17].

Físicamente, la entropía de Shannon mide la complejidad de un sistema. Las bases teóricas de la entropía de Shannon fueron establecidas por Khinchin en 1957 [18].

De este postulado se derivan los siguientes corolarios sobre la entropía:

1. Es diferente de la energía y se crea durante la evolución de un sistema;
2. Tiene un carácter probabilístico;
3. Le impone un carácter irreversible a los procesos naturales, ya que se crea entropía durante el proceso, pero no se destruye;

4. Permite medir la complejidad de un sistema;

5. Proporciona un sentido físico al tiempo.

En el equilibrio, como caso particular de atractor del sistema, se cumple que $\delta S_i = 0$.

En 1961, Renyi [19] realizó una generalización de la ecuación de Shannon conocida como la entropía de Renyi,

$$S_q(R) = \frac{1}{(1-q)} \log_2 \left(\sum_{k=1}^n p_k^q \right), \quad (6)$$

donde q es un parámetro que está asociado con las características específicas del sistema bajo estudio. Por ejemplo, en la dinámica de fluidos está relacionado con el número de Reynolds y, en los *clusters* de percolación, con el umbral de percolación.

La entropía de Renyi tiene especial interés para la caracterización de patrones que exhiben multifractalidad. En el límite, cuando $q \rightarrow 1$, la entropía de Renyi se reduce a la de Shannon.

En este sentido, se observa cómo, ya desde lo que se pudiese denominar una formulación “generalizada del formalismo clásico”, la Ec. (6) muestra un vínculo natural entre la termodinámica y los sistemas complejos, objetivo tres mencionado al inicio.

2. Panorámica del formalismo termodinámico de los procesos irreversibles: región lineal

Ya desde los trabajos seminales de Onsager [20], de Groot-Mazur [3] y Prigogine [5], fueron establecidas las bases de la termodinámica de los procesos irreversibles.

Formalmente, la misma se divide en dos: región lineal, TIL y no lineal, TINL. Si bien el formalismo de la región lineal está sólidamente establecido [3-6], tanto en su fundamento teórico y su comprobación experimental, la región no lineal, tal como se mencionó al inicio, esta aún en cierne.

El formalismo de la TIL se establece sobre cuatro pilares fundamentales [3]:

1. Aceptar como postulado fundamental de que la producción de entropía por unidad de tiempo es definida positiva, es decir:

$$\frac{\delta S_i}{dt} \equiv \dot{S}_i \geq 0. \quad (7)$$

2. Validez del Principio de reciprocidad de Onsager [20].
3. Cumplimiento de la hipótesis del “equilibrio local”.
4. La existencia de relaciones lineales entre flujos y fuerzas.

El primer punto constituye una extensión fuera del equilibrio del postulado fundamental de la Segunda Ley, ver Ec. (4).

De esta forma podemos generalizar la expresión fundamental de la Segunda Ley, tomando la variación temporal de la Ec. (3), como

$$\frac{dS_S}{dt} = \frac{\delta S_e}{dt} + \frac{\delta S_i}{dt}, \quad (8)$$

donde $dS_S/dt \equiv \dot{S}_S$ es la velocidad de entropía del sistema, $\delta S_e/dt \equiv \dot{S}_e$ es el flujo de entropía y $\delta S_i/dt \equiv \dot{S}_i$ es la producción de entropía por unidad de tiempo. La igualdad, Ec. (8), se puede reescribir como

$$\dot{S}_S = \dot{S}_e + \dot{S}_i. \quad (9)$$

Así, el criterio evolutivo, objetivo #1, se puede generalizar como: $\dot{S}_i > 0$, que de hecho constituye uno de los postulado sobre el cual descansa el formalismo de los procesos irreversibles y la esencia de la Segunda Ley.

Formalmente, la producción de entropía por unidad de tiempo \dot{S}_i , puede ser evaluada como

$$\dot{S}_i = \sum_k J_k X_k, \quad (10)$$

donde J_k representa los flujos generalizados, por ejemplo, flujo de calor, de sustancia, etc., y X_k son las fuerzas generalizadas, es decir las causas que dan lugar a la aparición de los flujos, gradientes de temperatura, sustancia, etc.

Entre los flujos y las fuerzas generalizadas, se puede establecer una relación lineal, conocida como relación fenomenológica o constitutiva, que de hecho, fueron establecidas empíricamente mucho antes de que se estableciese formalmente la termodinámica de los procesos irreversibles. Así, tenemos que

$$J_k = L_{kk} X_k \quad (11)$$

donde L_{kk} se conoce como coeficiente fenomenológico directo, por ejemplo, el coeficiente de conductividad térmica, λ , el coeficiente de difusión, D , etc.

De hecho, la estructura formal de la TIL se basa en la existencia de la Ec. (11), es decir, la validez de las relaciones lineales entre fuerzas y flujos generalizados.

Es importante resaltar, el hecho de que no debe confundirse la linealidad de los sistemas dinámicos, con la existencia de la dependencia lineal entre flujos y fuerzas generalizadas, Ec. (11). Por ejemplo, un fenómeno como es la conducción del calor, típicamente no lineal, la ecuación fenomenológica que lo rige es la conocida ecuación de Fourier [3], en otras palabras, ya el formalismo de los procesos irreversibles lineal trata con fenómenos de la dinámica no lineal y que consecuentemente, dan origen a la complejidad.

Es conocido que los efectos cooperados de retroalimentación (procesos de feedback) en los sistemas dinámicos, dan origen a la aparición de comportamientos complejos

fuera del equilibrio termodinámico, es decir a la aparición de la complejidad [21].

Estos efectos cooperados, dentro del marco de la TIL, se conocen como fenómenos de interferencia [15]. En la gran mayoría de los procesos biológicos los mismos desempeñan un rol fundamental.

Para que dos o más procesos se puedan acoplar, deben cumplir con el teorema de Curie (adaptado por Prigogine) [15]: “*efectos macroscópicos siempre tienen mayor o igual elementos de simetría que las causas que lo provocan*”, es decir, que en un medio isótropo deben tener el mismo carácter tensorial.

Sean por ejemplo, dos procesos cualesquiera que se acoplan en virtud del Principio de Curie, tal que:

$$\begin{aligned} J_1 &= L_{11} X_1 + L_{12} X_2 \\ J_2 &= L_{21} X_1 + L_{22} X_2, \end{aligned} \quad (12)$$

donde L_{11} , J_{22} son los coeficientes fenomenológicos directos y L_{12} , J_{21} se conocen como coeficientes fenomenológicos cruzados.

Según mencionamos con anterioridad, en relación con el llamado principio de reciprocidad de Onsager [20], se cumple que

$$L_{12} = J_{21}. \quad (13)$$

En otras palabras, dicho principio establece que la matriz de los coeficientes fenomenológicos es simétrica.

Así teniendo en consideración las Ecs. (12) y (13) y sustituyéndolas en la Ec. (10) tenemos que la velocidad de producción de entropía para el acoplamiento viene dada por

$$\begin{aligned} \dot{S}_i &= L_{11} X_1^2 + (L_{12} + L_{21}) X_1 X_2 + L_{22} X_2^2 \\ &= L_{11} X_1^2 + 2L_{12} X_1 X_2 + L_{22} X_2^2 \geq 0. \end{aligned} \quad (14)$$

La Ec. (14) es una forma cuadrática definida semipositiva en virtud de la Segunda Ley.

Los estados estacionarios, también conocidos como puntos fijos [2,5], son considerados atractores de los sistemas dinámicos y revisten especial interés en el marco de la teoría de la complejidad.

Son estados dinámicos por los cuales transitan diferentes procesos, en particular los biológicos. El crecimiento y amplificación de las fluctuaciones a escala macroscópica conduce a la inestabilidad del estado estacionario y constituye el mecanismo fundamental de la aparición de la complejidad, consecuentemente de la auto-organización fuera del equilibrio [22].

Así, se puede definir un estado estacionario como aquel estado dinámico, atractor de un sistema, para el cual se cumple que, durante un tiempo finito, las variables de estado y los parámetros de control permanecen constantes, y se verifican flujos disipativos, $\dot{S} > 0$, tal que

$$\dot{S}_i = -\dot{S}_e. \quad (15)$$

Es decir, a la misma velocidad que se produce entropía \dot{S}_i , se intercambia con los alrededores \dot{S}_e , de forma que $\dot{S}_S = 0$. Los mismos se caracterizan por el número de fuerzas k que permanecen constantes, de ahí que se hace referencia a los estados estacionarios de orden k .

Por ejemplo, en el estado estacionario, ss para X_2 constante (ver Ec. (14)), es decir, de orden uno ($k = 1$) tenemos que se verifica el teorema de Prigogine [15] de *producción mínima de entropía*, el cual asegura la estabilidad del estado estacionario, tal que

$$\begin{aligned}\frac{\partial \dot{S}_i}{\partial X_1} &= 2L_{11}X_1 + 2L_{12} = 0, \\ \frac{\partial^2 \dot{S}_i}{\partial X_1^2} &= 2L_{11} > 0.\end{aligned}\quad (16)$$

Es decir, en el ss la velocidad de entropía es un mínimo, y garantiza de esta forma la estabilidad del estado estacionario, siempre y cuando, se cumplan las relaciones lineales, Ec. (11) entre los flujos y las fuerzas generalizadas. Esto es conocido como “Principio de producción mínima de entropía” o simplemente como Principio de Prigogine [23].

Una generalización del “Principio de mínima entropía”, fue realizada por Prigogine y col. [15,23], conocida como “criterio general de evolución”, demostrando como la velocidad de producción de entropía constituye desde la física una función natural de Lyapunov, $V(x)$ [24].

Así tenemos que, de acuerdo al procedimiento propuesto por Prigogine [15], la producción de entropía por unidad de tiempo, \dot{S}_i , se identifica como una función de Lyapunov $V(x)$, tal que,

$$\begin{aligned}\dot{S}_i &\equiv V(x), \\ \dot{S}_i &= \sum_k J_k X_k \geq 0.\end{aligned}\quad (17)$$

Tomando la derivada Euleriana de la Ec. (17), tenemos que

$$\frac{d\dot{S}_i}{dX_1} = \sum_k J_k \frac{dX_k}{dt} + \sum_k X_k \frac{dJ_k}{dt} = \frac{d_X(\dot{S}_i)}{dt} + \frac{d_J(\dot{S}_i)}{dt}.\quad (18)$$

Teniendo en consideración la Ec. (14) y sustituyendo en Ec. (18), se tiene que

$$\begin{aligned}\frac{d_X \dot{S}_i}{dt} &= J_1 \frac{dX_1}{dt} + J_2 \frac{dX_2}{dt}, \\ \frac{d_J \dot{S}_i}{dt} &= X_1 \frac{dJ_1}{dt} + X_2 \frac{dJ_2}{dt}.\end{aligned}\quad (19)$$

Teniendo en cuenta las Ecs. (12), (13) y (19) y sustituyendo en Ec. (18) se obtiene

$$\begin{aligned}\frac{d(\dot{S}_i)}{dt} &= 2J_1 \frac{dX_1}{dt} + 2J_2 \frac{dX_2}{dt}, = 2 \frac{d_X \dot{S}_i}{dt}, \\ \frac{1}{2} \frac{d(\dot{S}_i)}{dt} &< 0.\end{aligned}\quad (20)$$

De esta forma se demuestra (Ec. (20)) que la producción de entropía por unidad de tiempo es una magnitud física que constituye una función natural de Lyapunov, siempre y cuando, exista una dependencia lineal entre los flujos y las fuerzas generalizadas. En la literatura la Ec. (20) se conoce como “criterio general de evolución”, el cual, tal y como se ha dicho, está restringido a la región lineal de los procesos irreversibles.

No obstante vemos, por una parte, como el formalismo de la TIL permite establecer un vínculo natural con la complejidad dando respuesta al objetivo 3, y por otra, establece un criterio extremal para los fenómenos complejos, punto 2.

3. Procesos complejos: Extensión a los sistemas biofísico-químicos

El objetivo de este acápite es ofrecer una panorámica de cómo se puede articular el formalismo termodinámico irreversible con la dinámica no lineal, de forma tal que, nos permita ofrecer un enfoque termodinámico de los fenómenos complejos, ocurran estos en la región lineal o no lineal. Es bueno señalar, que los puntos 1 y 3 sobre los cuales se establece el formalismo de la TIL (acápites II), siguen siendo válidos.

La física siempre trata de encontrar una definición precisa y rigurosa de sus conceptos, por lo que la pregunta: ¿qué se entiende por complejidad? El físico Seth Lloyd recolectó en (2001) [25] 31 definiciones de este concepto, divididas en grupos según su génesis. Actualmente, esta lista incluye más de 45 definiciones, entre las cuales se encuentran: entropía de Shannon, entropía de Gibbs-Boltzmann, complejidad algorítmica (Chaitin, Solomonoff y Kolmogorov), entropía de Renyi, entropía de Tsallis, entropía de Kolmogorov, dimensión fractal, entre muchas otras.

De la complejidad exhibida por los sistemas dinámicos debemos resaltar los siguientes aspectos generales, esenciales para comprender este fenómeno:

1. Complejo, no debe verse como sinónimo de complicado, ya que un sistema descrito por pocos grados de libertad puede exhibir una alta complejidad durante su evolución; por el contrario, un sistema que requiere de muchos grados de libertad para poder describirse a sí mismo y que, por lo tanto, es complicado, puede o no exhibir un comportamiento complejo.
2. La complejidad se manifiesta a través de la aparición de propiedades emergentes [2]. Estas son observables macroscópicos que no siempre pueden deducirse de las reglas de interacción que rigen la evolución de los diferentes componentes de los sistemas.
3. La dimensión de los patrones, tanto temporales como espaciales, generalmente no es un número entero y es superior a su dimensión topológica; por lo tanto, se dice que tienen una dimensión fractal [26].

4. Los procesos complejos descritos por los sistemas dinámicos deterministas, en muchas ocasiones, muestran una dependencia sensible con respecto a las condiciones iniciales, un comportamiento que puede confundirse con procesos estocásticos y conocido como “caos determinista” [27]. La consecuencia más importante de esta propiedad es la imposibilidad de hacer predicciones sobre la evolución del sistema a largo plazo. En otras palabras, se derrumba el llamado determinismo Laplaciano.
5. Para que un sistema dinámico determinista exhiba un comportamiento complejo, debe cumplir con dos requisitos fundamentales: que sea no lineal y que existan procesos de retroalimentación (feedback).
6. El mecanismo fundamental que describe las propiedades emergentes y la complejidad de un sistema se basa en la ocurrencia de bifurcaciones [28].

Los fenómenos de transición lejos del equilibrio termodinámico son consecuencia de bifurcaciones y correlaciones, que pueden tener relevancia para el comportamiento macroscópico.

Las bifurcaciones en los sistemas dinámicos [28] son análogas a las transiciones de fase en la vecindad del equilibrio [29]. Estos resultan de la amplificación a niveles macroscópicos de fluctuaciones microscópicas. Es el mecanismo principal de auto-organización [7] y, en consecuencia, de la complejidad a nivel macroscópico [22].

Según se observa, la aparición de la complejidad, así como su cuantificación, están íntimamente relacionadas con la termodinámica.

En la actualidad existe en la literatura una gran controversia en relación al principio de producción de entropía. De acuerdo con Bruers [30], se pueden mencionar, al menos, seis principios:

1. Principio de mínima disipación cerca del equilibrio,
2. Principio de producción mínima de entropía cerca del equilibrio,
3. Principio de producción máxima de entropía cerca del equilibrio,
4. Principio no variacional lejos del equilibrio de máxima producción de entropía,
5. Principio variacional lejos del equilibrio de máxima producción de entropía.
6. Optimización del principio de producción mínima de entropía.

A primera vista, seis principios parecen demasiados en una ciencia como la termodinámica, que ha conservado su prístina pureza basada en dos principios fundamentales.

A continuación, mostraremos de forma sucinta cómo podemos generalizar, al menos para sistemas biofísico-químicos, el “criterio general de evolución” de Prigogine (Ec. (20)) demostrando como la velocidad de producción de entropía es una función de Lyapunov [31], independientemente se cumplan o no la relaciones lineales, Ec. (11).

A finales del siglo XIX, Lyapunov, paralelamente a Poincaré, desarrolló un método conocido como función de Lyapunov, que permite conocer la estabilidad global de la dinámica de un sistema [32]. Sea p un punto fijo, estado estacionario, de un flujo $dx/dt \equiv \dot{x} = f(x)$, una función $V(x)$ es llamada función de Lyapunov de p si para alguna vecindad N de p se cumplen las siguientes condiciones:

1. $V(x) > 0$ para todo $x \neq p$ en N y $V(p) = 0$;
2. La derivada Euleriana, $dV(x)/dt \leq 0$ para todo x en N .

De esta manera se puede afirmar que para todo $t \geq t_0$ el estado estacionario p es globalmente asintóticamente estable, es decir, el sistema evoluciona hacia un mínimo de la función $V(x)$.

Por un ansatz establecimos [33,34,35] que

$$\dot{S}_i = f(\Omega) > 0, \quad (21)$$

donde Ω es el vector de los parámetros de control. Se puede demostrar [32,35,36] que la derivada Euleriana de la Ec. (21) cumple con

$$\frac{d\dot{S}_i}{dt} = \frac{\partial \dot{S}_i}{\partial \Omega} \frac{d\Omega}{dt} \leq 0. \quad (22)$$

De esta forma podemos afirmar que la producción de entropía por unidad de tiempo como función de los parámetros de control satisface las condiciones de una función de Lyapunov y establece un vínculo natural con la dinámica no lineal, se establece así un criterio extremal para los fenómenos complejos y que no se restringe a si el sistema está “cerca” o “lejos” del equilibrio termodinámico.

Como nos planteamos al inicio, un formalismo termodinámico de los fenómenos complejos debería ser capaz de formalizar criterios que posibiliten caracterizar la complejidad de los sistemas dinámicos.

En el trabajo seminal de Nose-Hoover [37] y más recientemente [38], se mostró como la velocidad de producción de entropía \dot{S}_i está relacionada con el espectro de los exponentes de Lyapunov [38] $\lambda : j$ a través de la relación

$$\frac{d\dot{S}_i}{dt} \equiv \dot{S}_i \approx - \sum_j \lambda_j > 0. \quad (23)$$

La Ec. (23) establece per se un vínculo natural entre el formalismo de la termodinámica de los procesos irreversibles y la dinámica no lineal. Por otra parte, hemos demostrado que la velocidad de producción de entropía, representa una magnitud útil para cuantificar la robustez de la dinámica de un sistema, en particular la emergencia y evolución del cáncer [36,39,40].

Como es conocido, la dimensión fractal representa una vía para estimar la complejidad desde el punto de vista geométrico de un sistema dinámico, y constituye una de las propiedades más importante de un atractor [41]. Grassberger propuso una generalización de la dimensión fractal [42], la dimensión generalizada D_q como

$$D_q = \lim_{\varepsilon} \frac{S_q(R)}{\ln(1/\varepsilon)}, \quad (24)$$

donde $S_q(R)$ es la entropía de Renyi, Ec. (6). A partir de la Ec. (24) se obtienen, como casos particulares, tres dimensiones básicas: D_0, D_1, D_2 ; cada una de ellas representa la dimensión fractal de conteo de caja, la dimensión informacional ($D_1 = \lim_{q \rightarrow 1} D_q$) y la dimensión de correlación [1]. En el caso de los fractales, las tres dimensiones son aproximadamente iguales, mientras que en los multifractales se cumple que: $D_0 > D_1 > D_2$.

Una forma sencilla de computar la dimensión fractal de un sistema dinámico es a través del espectro de los exponentes de Lyapunov λ_j , conocida como dimensión de Lyapunov D_L o de Kaplan-York [43], como:

$$D_L = j + \frac{\sum_{i=1}^j \lambda_i}{|\lambda_{j+1}|}, \quad (25)$$

donde j es el mayor número entero para el cual se cumple que: $\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_j \geq 0$. Por un ansatz a la Ec. (25), establecimos la conjetura: la dimensión fractal de producción de entropía [36], definida como:

$$D_{\dot{S}_j} = j + \frac{\dot{S}_j}{\sum_{i=j+1}^n \lambda_i}, \quad (26)$$

donde la producción de entropía por unidad de tiempo \dot{S}_j , es evaluada a través de la Ec. (23) y n es el número de todos los exponentes de Lyapunov.

En trabajos anteriores hemos demostrado como la producción de entropía por unidad de tiempo \dot{S}_j , durante el crecimiento de un tumor, mide la robustez del cáncer [39,40]. De esta forma tenemos que \dot{S}_j , durante el crecimiento, de un tumor puede ser evaluada a través de las velocidades de mitosis ψ y apoptosis η respectivamente, como:

$$\dot{S}_j \approx R(\psi - \eta) \ln \frac{\psi}{\eta}. \quad (27)$$

La geometría fractal demuestra ser útil para describir la arquitectura patológica de los tumores y para proporcionar información sobre los mecanismos de crecimiento tumoral [44]. En trabajos anteriores [45,46,47], demostramos como la dimensión fractal de tumor d_f está relacionada con el cociente de las velocidades de mitosis ψ y apoptosis η respectivamente. La misma cuantifica la malignidad del tumor, en otras palabras, la capacidad del tumor de invadir e infiltrar el tejido sano [48]:

$$d_f = \left(\frac{5 - (\psi/\eta)}{1 + (\psi/\eta)} \right). \quad (28)$$

Sustituyendo la Ec. (28) en la Ec. (27) se obtiene una dependencia funcional de la entropía por unidad de tiempo de la dimensión fractal d_f [39] como:

$$\dot{S}_i = R\xi \ln \left(\frac{5 - d_f}{1 + d_f} \right). \quad (29)$$

La Ec. (29) incluye dos propiedades observada en los tumores: su velocidad de crecimiento $\xi = (\psi - \eta)$, asociada a su agresividad y otra, su malignidad relacionada con sus características morfológicas, es decir, la dimensión fractal; capacidad del tumor de invadir e infiltrar el tejido sano.

Finalmente, hemos demostrado cómo el desarrollo de un tumor primario desde un nivel microscópico, un crecimiento avascular, hasta un nivel macroscópico, fase vascular y la posterior aparición de metástasis, no es simplemente la acumulación de células malignas, sino que ocurre a través de bifurcaciones es lo que hemos denominado “transición de fase biológica” [49,50,51,52].

Esto conduce a que la emergencia y evolución del cáncer, aparezca como un proceso de auto-organización lejos del equilibrio termodinámico y muestre un alto grado de robustez, complejidad y jerarquía [53], a su vez, a la creación de nueva información y capacidad de aprendizaje.

4. Epílogo

En resumen, hemos visto en esta apretada síntesis que:

1. El formalismo acá presentado, tal y como se ha mencionado no está restringido al hecho del que el sistema dinámico evolucione “cerca” o “lejos” del equilibrio termodinámico, es decir incluye al formalismo de la TIL, como caso particular cuando se cumplan las relaciones lineales.
2. La velocidad de producción de entropía, como una generalización de la Segunda Ley de la termodinámica, representa per se el criterio evolutivo y constituye una función natural de Lyapunov, independientemente el sistema evolucione “cerca” o “lejos” del equilibrio termodinámico.
3. La velocidad de producción de entropía, en función de los parámetros de control, representa un criterio extremal de los sistemas dinámicos, al menos en sistemas biofísico-químicos.
4. A través de la velocidad de producción de entropía, se establece un vínculo natural entre la termodinámica y la dinámica no lineal, la cual representa per se, una vía física para medir la complejidad y la robustez de un sistema dinámico.
5. Mostramos como la evolución y emergencia del cáncer ocurre a través de lo que hemos denominado “transición de fase biológica” lo cual se sustenta a través del formalismo “termodinámico de los procesos complejos”.

Agradecimientos

Prof. Dr. Germinal Cocho and Prof. Dr. A. Alzola in memoriam. JMNV agradece al CEIICH y al IFUNAM de

la UNAM México por la cálida hospitalidad y el apoyo financiero recibido a través de PREI-DGAPA-2019. Finalmente, a los revisores anónimos por sus valiosos comentarios y recomendaciones.

1. H.G. Schuster and W. Just, “*Deterministic Chaos: An Introduction*”, (Wiley-VCH, Weinheim, 2006).
2. G. Nicolis and C. Nicolis, “*Foundations of Complex Systems. Nonlinear Dynamics. Statistical Physics. Information and Prediction*”, (World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, Singapore, 2007).
3. S.R. De Groot and P. Mazur, “*Non-Equilibrium Thermodynamics*”, (North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1962).
4. I. Prigogine, “*Étude Thermodynamique des Phénomènes irréversibles*”, Thésés d’agregation de l’Enseignement supérieur de l’Université Libre de Bruxelles, Dunod, Editeurs Paris y Editions Desoer Liege, (1947).
5. A. Katchalsky and P. Curran, “*Non-Equilibrium Thermodynamics in Biophysics*”, (Harvard University Press, Cambridge, 1965).
6. L. García-Colín y P. Goldstein Menache, “*Procesos irreversibles, Teoría y Aplicaciones*”, (El Colegio Nacional, México, 2013).
7. G. Nicolis and I. Prigogine, “*Self-Organization in Nonequilibrium systems*”, (Wiley, New York, 1977).
8. C. Beck and F. Schlögl, “*Thermodynamics of Chaotic Systems: An Introduction*”, (Cambridge University Press, New York, 1993).
9. P. Gaspard, M. Henneaux, and F. Lambert, Editors, “*From dynamical systems theory to nonequilibrium thermodynamics*”, Symposium Henri Poincaré, Proceedings International Solvay Institutes for Physics and Chemistry, Brussels, (2007) 97-119.
10. R. Mansilla, J.M. Nieto-Villar, “*La Termodinámica de los sistemas complejos*” (UNAM, México 2017).
11. I. Prigogine, and R. Defay, “*Chemical Thermodynamics*”, (Longman, London, 1967).
12. D. Kondepudi and I. Prigogine, “*Modern Thermodynamics, from Heat Engines to Dissipative Structures*”, (Wiley, New York, 1998).
13. I. Santamaría-Holek, “*Termodinámica moderna*”, (Trillas, México, 2014).
14. R.L. Quintana González, L. Giraldo Gutiérrez, J.C. Moreno Piraján y J.M. Nieto-Villar, “*Termodinámica*”, (Ediciones Unian-des, Universidad de Los Andes, Bogotá, 2005).
15. I. Prigogine, “*Introduction to Thermodynamics of Irreversible Processes*”, (Wiley, New York, 1961).
16. C.E. Shannon, “A Mathematical Theory of Communication”, *The Bell System Technical Journal*, **27** (1948) 623-656. <https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x>
17. Yu. L. Klimontovich, “*Statistical Physics*”, (Nauka, Moscow, 1982; Harwood Academic Publishers, New York, 1986).
18. A.I. Khinchin, “*Mathematical Foundations of Information Theory*”, (Dover Publications, Inc., New York, 1957).
19. A. Rényi, “*On measures of information and entropy*”, Proceedings of the fourth Berkeley Symposium on Mathematics, Statistics and Probability (1960) 547-561.
20. L. Onsager, “Reciprocal Relations in Irreversible Processes I”, *Phys. Rev.* **37** (1931a) 405-426; <http://www.doi.org/10.1103/PhysRev.37.405> “Reciprocal Relations in Irreversible Processes II”, *Phys. Rev.* **38** (1931b) 2265-2279. <http://www.doi.org/10.1103/PhysRev.38.2265>
21. J.M. Nieto-Villar, J. Betancourt-Mar, E. Izquierdo-Kulich, E. Tejera, “*Complejidad y Auto-organización en Patrones Naturales*”, (editorial UH, 2013).
22. G. Nicolis and D. Daems, “Probabilistic and thermodynamic aspects of dynamical systems”, *Chaos*, **8** (1998) 311-320. <https://doi.org/10.1063/1.166313>
23. P. Glansdorff and I. Prigogine, “*Thermodynamics of Structure, Stability and Fluctuations*”, (Wiley, New York, 1971).
24. S. Lloyd, “Measures of complexity: a nonexhaustive list”, *IEEE, Control Systems* **21** (2001) 7-8. <https://doi.org/10.1109/MCS.2001.939938>
25. B.B. Mandelbrot, “*The fractal geometry of Nature*”, (W.H. Freeman and Company, Nueva York, 1982).
26. V.S. Anishchenko, *et al.*, “*Nonlinear Dynamics of Chaotic and Stochastic Systems*”, (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007).
27. Y.A. Kuznetsov, “*Elements of applied bifurcation theory*”, **112**, (Springer Science and Business Media, 2013).
28. L.D. Landau, “*On the theory of phase transitions*”, *Ukr J Phys* **53** (2008) 25-35,.
29. S. Bruers, “*Classification and Discussion of Macroscopic Entropy Production Principles*”, (2013). <http://arxiv.org/abs/cond-mat/0604482>,
30. A. Andronov, A. Vit, and C. Chaitin, “*Theory of Oscillators*”, (Pergamon Press, Oxford, 1966).
31. J.M. Nieto-Villar, E. Izquierdo-Kulich, R. Quintana and J. Rieumont, “Una aproximación del criterio evolutivo de Prigogine a sistemas químicos”, *Rev. Mex. Fis.*, **59** (2013) 527.
32. J.M. Nieto-Villar, J.M. Garcia and J. Rieumont, “Entropy Production Rate as an Evolutive Criteria in Chemical Systems. I. Oscillating Reactions”, *Phys. Scr.*, **5** (1995) 30. <https://doi.org/10.1088/0031-8949/52/1/005>

33. J.M. García, J.M. Nieto-Villar and J. Rieumont, "Entropy Production Rate as an Evolutive Criteria in Chemical Systems. II. Chaotic Reactions", *Phys. Scr.* **53** (1996) 643. <https://doi.org/10.1088/0031-8949/53/6/002>
34. J.M. Nieto-Villar, R. Quintana and J. Rieumont, "Entropy Production Rate as a Lyapunov Function in Chemical Systems: Proof", *Phys. Scr.* **68** (2003) 163-165. <https://doi.org/10.1238/Physica.Regular.068a00163>
35. J. A. Betancourt-Mar, M. Rodríguez-Ricard, R. Mansilla, G. Cocho and J. M. Nieto-Villar, "Entropy production: evolution criteria, robustness and fractal dimension", *Rev. Mex. Fis.*, **62** (2016) 164-167.
36. W. G. Hoover and H.A. Posch, "Second-law irreversibility and phase-space dimensionality loss from time-reversible nonequilibrium steady-state Lyapunov spectra", *Phys. Rev. E*, **49** (1994) 1913.
37. P. Gaspard, "Time asymmetry in nonequilibrium statistical mechanics", *Adv. Chem. Phys.* **135** (2007) 83-134.
38. E. Izquierdo-Kulich, E. Alonso-Becerra and J.M. Nieto-Villar, "Entropy Production Rate for a Vascular Tumor Growth", *J. Mod. Phys.* (2011) 615-620. <http://dx.doi.org/10.4236/jmp.2011.226071>
39. E. Izquierdo-Kulich, I. Rebelo, E. Tejera and J.M. Nieto-Villar, "Phase transition in tumor growth: I avascular development", *Physica A*, **392** (2013) 6616-6623. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2013.08.010>
40. S.H. Strogatz, "*Nonlinear dynamics and chaos*", (Westview, 2000).
41. P. Grassberger, "Generalized Dimension of Strange Attractors", *Phys. Lett. A* **97A** (1983) 227-230. [https://doi.org/10.1016/0375-9601\(83\)90753-3](https://doi.org/10.1016/0375-9601(83)90753-3)
42. P. Frederickson, J.L. Kaplan, E.D. Yorke, and J.A. Yorke, "The Liapunov dimension of strange attractors", *J. Diff. Eqs.* **49** (1983) 185-207. [https://doi.org/10.1016/0022-0396\(83\)90011-6](https://doi.org/10.1016/0022-0396(83)90011-6)
43. E. Izquierdo-Kulich, E., and J.M. Nieto-Villar, "*Morphogenesis and complexity of the tumor patterns*", In *Without Bounds: A Scientific Canvas of Nonlinearity and Complex Dynamics* (Springer, Berlin, Heidelberg, 2013), pp. 657-691.
44. E. Izquierdo-Kulich, M. Amigo de Quesada, C.M. Perez Amor and J.M. Nieto-Villar, "Morphogenesis and Aggressiveness of Cervix Carcinoma", *Math. Biosci. Eng.* **8** (2011) 987-997. <http://dx.doi.org/10.3934/mbe.2011.8.987>
45. E. Izquierdo-Kulich, and J.M. Nieto-Villar, "Mesoscopic Model for Tumor Growth", *Math. Biosciences and Eng.* **4** (2007) 687-698. <https://doi.org/10.3934/mbe.2007.4.687>
46. E. Izquierdo-Kulich, and J.M. Nieto-Villar, "Morphogenesis of the Tumor Patterns", *Math. Biosci. Eng.* **5** (2008) 299-313. <https://doi.org/10.3934/mbe.2008.5.299>
47. L. Norton, "Conceptual and Practical Implications of Breast Tissue Geometry: Toward a More Effective, Less Toxic Therapy", *Oncologist* **10** (2005) 370-381. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-6-370>
48. J.A. Llanos-Pérez, J.A. Betancourt-Mar, M.P. De Miguel, E. Izquierdo-Kulich, M. Royuela-García, E. Tejera y J.M. Nieto-Villar, "Phase transitions in tumor growth: II prostate cancer cell lines". *Physica A*, **426** (2015) 88-92. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2015.01.038>
49. J.A. Llanos-Pérez, J.A. Betancourt-Mar, G. Cocho, R. Mansilla and J.M. Nieto-Villar, "Phase transitions in tumor growth: III vascular and metastasis behavior", *Physica A* **462** (2016) 560-568. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2016.06.086>
50. J.A. Betancourt-Mar, J.A. Llanos-Pérez, G. Cocho, R. Mansilla, R. Martin, S. Montero and J.M. Nieto-Villar, "Phase transitions in tumor growth: IV relationship between metabolic rate and fractal dimension of human tumor cells", *Physica A* **473** (2017) 344-351. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2016.12.089>
51. R.R. Martin, S. Montero, E. Silva, M. Bizzarri, G. Cocho, R. Mansilla and J.M. Nieto-Villar, "Phase transitions in tumor growth: V what can be expected from cancer glycolytic oscillations?", *Physica A* **486** (2017) 762-771. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2017.06.001>
52. S. Montero, R. Martin, R. Mansilla, G. Cocho, J. M. Nieto-Villar, Parameters Estimation in Phase-Space Landscape Reconstruction of Cell Fate: A Systems Biology Approach. *Systems Biology, Methods Mol. Biol.* **1702** (2018) 125-170. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7456-6_8