

PROYECTO FIN DE MASTER

MODELADO DE SUPERVIVENCIA
CELULAR A RADIACIÓN IONIZANTE
BASADO EN LA MAXIMIZACIÓN DE LA
ENTROPÍA DE TSALLIS



ALUMNO: *Miguel Ángel Sacristán Fernández*

TUTOR: *Jose Carlos Antoranz Callejo*

Departamento de Física Matemática y de
Fluidos
UNED

MASTER DE POSGRADO EN FÍSICA MÉDICA

Índice general

I	INTRODUCCIÓN	1
1.	Efectos Biológicos	3
1.1.	Efectos Químicos de la Radiación Ionizante.	5
1.1.1.	Radiólisis del Agua y Radicales Libres.	5
1.1.2.	Efecto Directo e Indirecto de la Radiación.	6
1.1.3.	Radiosensibilizadores y Radioprotectores. Efecto Oxígeno.	8
1.2.	Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante.	11
1.2.1.	Daño Biológico y Muerte Celular.	12
1.2.2.	Radiosensibilidad en Función de la Estructura y la Fase Celular.	15
1.2.3.	Daño al Material Genético.	19
1.2.4.	Mecanismos de Reparación del ADN.	24
1.3.	Curvas de Supervivencia Celular.	27
1.3.1.	Características de las Curvas de Supervivencia Celular.	28
1.3.2.	Factores que Afectan a las Curvas de Supervivencia.	30
2.	Modelos	33
2.1.	Modelos Interpretativos.	34
2.1.1.	Modelo de Objetivo.	35
2.1.2.	Modelo Multiobjetivo - Impacto Único.	38
2.1.3.	Modelo Molecular de Acción Radiativa.	41
2.1.4.	Modelo de la Doble Acción Radiativa.	44
2.1.5.	Modelo de Reparación - Reparación Errónea.	46
2.1.6.	Modelo Letal - Potencialmente Letal.	49
2.1.7.	Otros Modelos.	53
2.2.	El Formalismo Lineal-Cuadrático.	54
2.2.1.	El Factor de Lea-Catcheside.	55
2.2.2.	Parámetros del Modelo.	57
2.3.	Modelos de Control Tumoral e Isoefectos.	58
2.3.1.	Modelos de Probabilidad de Control Tumoral.	58
2.3.2.	Fraccionamiento de Dosis e Isoefectos.	61
3.	Entropía de Tsallis.	65
3.1.	Concepto Termodinámico de Entropía	65
3.1.1.	Entropía termodinámica y calor.	66
3.1.2.	Entropía del Sistema en Equilibrio.	70
3.1.3.	Entropía Fuera del Equilibrio.	71

3.2.	Entropía de Boltzmann-Gibbs.	74
3.2.1.	Espacio de las Fases y Conjuntos.	75
3.2.2.	Entropía de Boltzmann y Entropía de Boltzmann-Gibbs.	77
3.2.3.	Teoría de la Información.	82
3.2.4.	Propiedades de la Entropía de Boltzmann-Gibbs.	83
3.3.	Entropía de Tsallis.	86
3.3.1.	Generalización de la Entropía No-Aditiva.	89
3.3.2.	Propiedades de la Entropía de Tsallis.	91
3.3.3.	Aritmética Asociada a la Entropía de Tsallis.	95
4.	Principio de Máxima Entropía.	99
4.1.	Introducción al Principio de Máxima Entropía.	99
4.2.	Multiplicadores de Lagrange.	101
4.3.	PME con Entropía de Boltzmann-Gibbs.	102
4.3.1.	Probabilidades Normalizadas.	103
4.3.2.	Imponiendo un Valor Medio a la Variable.	104
4.3.3.	Imponiendo un Valor Medio al Cuadrado de la Variable.	105
4.3.4.	Imponiendo un Valor Medio y una Varianza a la Variable.	106
4.3.5.	Imponiendo un Valor Medio a una Magnitud Dependiente de la Variable.	107
4.4.	PME con Entropía de Tsallis.	107
4.4.1.	Probabilidades Normalizadas.	107
4.4.2.	Imponiendo un Valor Medio a la Variable.	108
4.4.3.	Imponiendo un Valor Medio al Cuadrado de la Variable.	109
4.4.4.	Imponiendo un Valor Medio a una Magnitud Dependiente de la Variable.	110
II	DESARROLLO DEL MODELO.	113
5.	Desarrollo y Discusión del Modelo.	115
5.1.	Deducción del Modelo.	116
5.1.1.	Aproximación Clásica.	117
5.1.2.	Aproximación Generalizada.	119
5.2.	Ajuste del Modelo a Curvas Experimentales.	122
5.3.	Discusión del Modelo.	125
5.3.1.	Propiedades del Modelo.	125
5.3.2.	Modelo Dinámico.	128
5.4.	Aplicación del Modelo a Radioterapia.	131
5.4.1.	TCP.	132
5.4.2.	Cálculo de Isoefectos.	133
III	CONCLUSIONES.	137
6.	Conclusiones.	139

Agradecimientos.

Los agradecimientos siempre se me han antojado como una de las partes más bipolares a la hora de escribir un proyecto. Por un lado se me hace fácil agradecer el apoyo y la ayuda que me han hecho llegar hasta aquí, y por otro siento el temor de olvidar o no saber expresar todo el apoyo que ciertas personas me han brindado.

Agradecer en primer lugar a mi familia todo lo que me han dado a lo largo de los años. A mis padres, Miguel Ángel y Justa, el haberme inculcado la importancia de formarse y aprender más que de estudiar, y de haberme dado ánimos cuando los míos fallaban. A mi hermana, Sara, por haber estado ahí para lo bueno y para lo malo desde que tengo memoria. Jamás podré expresar todo el apoyo y amor que he recibido de vosotros. Al resto de mi familia por saber que con ellos nunca estaré solo. Y también a la gata de la familia, Mika, que es un miembro más.

También quiero mostrar mi gratitud a los amigos que me han acompañado a lo largo de la vida. Doy gracias por mantener amigos tan antiguos que no tengo recuerdos de mi infancia sin ellos, gracias Hector, Jesus y Guiller. Gracias también a todos los miembros de mi peña, tanto los que seguimos como los que ya no están, por conformar esa pequeña familia de hermanos y hermanas de “leche”. A los amigos que hice en Valladolid, tanto los de la facultad como los demás. Gracias sobre todo a Leticia, por esa enorme amistad que hemos mantenido aún en la distancia, siempre has aparecido cuando necesitaba a alguien. Y a Vane, por hacerme compañía en Valladolid cuando mas solo me sentía. Por último, una mención los grandes amigos que hice en Alemania, gracias Andreas, Javi, Miguel, Diego y todos los demás, y sobre todo muchas gracias al gallinero: Ángela, Ariana, Elsa, María y de nuevo mi hermana.

Una mención especial se merecen mis jefes y compañeros de trabajo del Roca. A Pili, Carolina y Sebastian, fue un enorme placer trabajar y aprender de vosotros esos años, Laura, solo fueron unos meses pero tan intensos que ocupan mucho en mis recuerdos. Formábamos un gran equipo, y más que jefes y compañeros, siempre seréis amigos. Aunque en el futuro no pueda ganarme la vida con la investigación siempre le dedicaré algo de tiempo a la biofísica y la espectroscopía de fluorescencia.

Por último, y no menos importante, mostrar mi agradecimiento a los maestros y profesores que me han ayudado a llegar hasta aquí. Gracias a Jose Manuel por descubrirme la física y hacer que me dedicase a ella. Gracias a los profesores de la Universidad de Valladolid y de la UNED, por ayudarme a comprender los recovecos de esta gran ciencia. Gracias al profesor Antoranz por la infinita paciencia que ha mostrado conmigo durante el master, y en especial, con este proyecto fin de master.

Prefacio.

Este trabajo se presenta como proyecto fin de master para finalizar el Master Universitario en Física Médica por la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). El proyecto estará basado en el modelo que los doctores Sotolongo-Grau O., Rodriguez-Pérez D., Antoranz J.C. y Sotolongo-Costa O. desarrollaron en los artículos [31][32][33][34][27], que denominaremos modelo de Sotolongo et al. o de forma más general, en algunos casos, modelo entrópico. No pretende ser éste un trabajo de investigación, al ser únicamente un PFM no se dispone del tiempo necesario para poder desarrollar ideas innovadoras, por lo que el proyecto está enfocado principalmente en ordenar y detallar el trabajo desarrollado por los autores antes mencionados, y extender la base, tanto biológica como físico-matemática en la que se sustenta. No obstante, no nos resistimos a dejar un par de pinceladas originales con las ideas que han surgido al desarrollar el trabajo.

La parte de la ciencia que estudia la relación entre la radiación ionizante y la materia biológica, y los efectos que tiene la primera sobre la segunda, se denomina radiobiología. Una parte de la radiobiología se encarga de modelar el proceso de supervivencia celular a la radiación ionizante. De entre todos los modelos propuestos, en la actualidad el modelo lineal-cuadrático o modelo LQ se impone sobre el resto por su sencillez, exactitud de sus predicciones y aplicaciones prácticas que posee. Uno de los objetivos del proyecto es comprobar si el modelo de Sotolongo et al. puede competir con el modelo LQ, tanto a nivel predictivo como de aplicaciones. El modelo de Sotolongo et al aborda el problema de la supervivencia celular a la radiación ionizante desde una perspectiva totalmente novedosa en el campo de la radiobiología, a partir del principio de máxima entropía (o PME) enmarcado dentro de la teoría de la información. Además emplea la entropía de Tsallis para modelar el sistema, dicha entropía es una entropía no-aditiva (en general denominada, erróneamente, no-extensiva), desarrollada por Tsallis en los años 90 para expandir la física estadística clásica al ámbito no-extensivo. Para poder comprender en su totalidad el modelo será necesario, por lo tanto, conocer a fondo tanto la parte biológica en la que se enmarca como la parte matemática que se emplea para desarrollar el modelo en si.

El trabajo estará dividido en tres partes fundamentales. La primera es una introducción bastante amplia, que constará a su vez de dos bloques internos diferenciados. El primero de ellos, que ocupará los dos primeros temas, estará dedicado a introducir de forma resumida pero completa los conocimientos actuales en radiobiología. El primero de los temas abordará la descripción de los aspectos químicos y biológicos que desencadena la irradiación de material biológico con radiación ionizante, mientras que el segundo enumerará y desarrollará de forma sucinta los principales modelo de supervivencia celular, centrándose en el modelo LQ y sus aplicaciones a radioterapia.

El segundo bloque de la introducción estará conformado también por dos capítulos. El primero estará dedicado a repasar el concepto de entropía, describiendo tanto la entropía de Boltzmann-Gibbs como la entropía de Tsallis, y sus propiedades. El último tema de la introducción estará dedicado al principio de máxima entropía y su aplicación, tanto a sistemas aditivos mediante la entropía de Boltzmann-Gibbs como a sistemas no aditivos con la entropía de Tsallis. La segunda parte del trabajo será la principal, y en ella resumiremos y desarrollaremos el trabajo de los autores en los artículos antes mencionados. Al ser un trabajo meramente teórico sin parte experimental decidimos condensar todo en un único capítulo, que estará dividido en tres secciones principales: deducción del modelo, propiedades del modelo y aplicaciones prácticas del modelo a radioterapia. El último bloque del trabajo, también compuesto por un breve capítulo, estará dedicado a las conclusiones, resumiendo brevemente los principales aspectos desarrollados en el trabajo y estableciendo que, aunque el modelo aún adolece de falta de desarrollo y pruebas experimentales y clínicas que lo soporten, puede competir en sencillez, robustez y aplicabilidad con el modelo LQ.

Parte I
INTRODUCCIÓN

Capítulo 1

Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante.

El objetivo de este proyecto persigue modelar el proceso de supervivencia celular de material biológico tisular o celular bajo la exposición de radiación ionizante. El material biológico, aún en su escala más baja, la célula, conforma un sistema complejo; y la acción de la radiación ionizante sobre el mismo desencadena una amplia variedad de respuestas, que movilizan gran cantidad de moléculas y complejos biológicos, con el fin de reparar los daños ocasionados, atajar la posible pérdida de homeostasis celular, y en el caso de un daño irreparable, programar la muerte de la célula para ocasionar el menor daño al tejido circundante. El proceso de modelado de este tipo de sistemas biológicos es una tarea ardua y compleja, en la cual hay que llevar a cabo numerosas simplificaciones y suposiciones con el objetivo de que el modelo resultante sea a la vez preciso y simple. Para poder realizar dichas simplificaciones y suposiciones correctamente, de forma que nuestro modelo no pierda credibilidad, y para determinar el rango de validez del mismo, hay que conocer el trasfondo bioquímico subyacente de forma completa y profunda. En este capítulo resumiremos de forma sucinta los efectos químicos y biológicos que la radiación ionizante causa a nivel celular, así como la respuesta biológica a tal daño que puede ser capaz de reparar los defectos ocasionados, y que en el caso de no ser reparados correctamente pueden acarrear mutaciones o incluso la pérdida de la viabilidad celular y la muerte de la célula.

La parte de la ciencia que se ocupa de estudiar los efectos biológicos de la radiación ionizante se denomina radiobiología. Pero antes de introducirnos propiamente en dicho campo, hay que definir el concepto de radiación ionizante. En realidad no existe una definición formal de lo que es dicha radiación, pero suele considerarse radiación ionizante a cualquier tipo de radiación, ya sea electromagnética o de tipo material, suficientemente energética para ser capaz de producir pares de iones al interactuar con la materia. La energía de ionización es la menor cantidad de energía necesaria para ionizar un átomo en su estado fundamental, siendo el sodio el elemento con menor energía de ionización con tan solo 5,1 eV. Así pues, ya se puede considerar al ultravioleta cercano como radiación ionizante, aunque en radiobiología, en el espectro de la radiación electromagnética, solo se suelen considerar como tal a los rayos X y gamma. Además, las partículas altamente energéticas como la radiación alfa, electrones, protones, neutrones o núcleos ligeros cargados también

se consideran radiación ionizante.

Las consecuencias de la irradiación de material biológico con radiación ionizante pueden clasificarse como efectos físicos, efectos químicos y efectos biológicos, cada uno con un orden de tiempos diferentes como puede observarse en la figura 1.1.

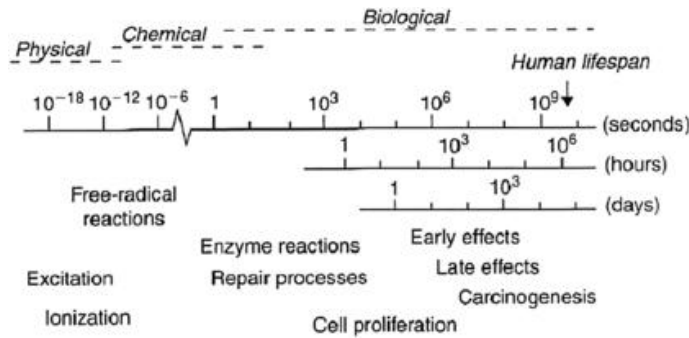


Figura 1.1: Escala de tiempos de los efectos de la radiación ionizante sobre un sistema biológico.

Los efectos físicos son los primeros en desencadenarse tras la interacción de la partícula con el tejido biológico y transcurre durante los primeros picosegundos. No entraremos a detallar en este capítulo los pormenores de los efectos físicos de la radiación ionizante, pero repasaremos un par de conceptos fundamentales para nuestro trabajo, el de dosis absorbida y el de LET. Se define dosis absorbida, o simplemente dosis, D , como la cantidad de energía absorbida por unidad de masa de cualquier tipo de radiación ionizante sobre cualquier medio, $D = dE_{abs}/dm$. Así pues tendrá dimensiones de energía entre masa, y en el sistema internacional tendrá unidades de julio entre kilogramo, que en radiofísica toma el nombre específico de gray (Gy). Antiguamente se usaba la unidad en el sistema CGS, el rad ($1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$). La tasa de dosis se definirá como la dosis impartida a un determinado medio por unidad de tiempo, $\dot{D} = dD/dt$, teniendo unidades de gray por segundo ($\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$). Por último abordaremos el concepto de LET (Linear Energy Transfer), que estrictamente hablando solo está relacionado con la radiación ionizante conformada por partículas cargadas, aunque en el ámbito de la radiobiología se suele asociar un LET a las partículas sin carga igual al LET de las partículas cargadas que generan (generalmente las partículas generadas tendrán una determinada distribución de energías y se suele tomar la LET de las más energéticas o de la media). En 1962 la ICRU definió LET como: $LET = -dE_L/dx$, donde dE_L es la “energía media localmente impartida” a un medio por una partícula cargada que atraviesa una determinada distancia dx . Como el concepto de energía impartida no fue convenientemente especificado la definición de LET puede variar ligeramente de un autor a otro. Sus unidades serán de julios por metro.

Tras los efectos físicos se desencadenan los efectos químicos producidos por la radiación ionizante, en los que los átomos y moléculas dañadas interactúan con otras moléculas, aumentando o disminuyendo el daño al tejido biológico. Los efectos químicos se extienden hasta los primeros segundos después de la interacción radiación-materia. En este tema la primera sección estará dedicada a los efectos químicos de la radiación.

Los efectos biológicos son los últimos en aparecer tras los efectos químicos, y se

extenderán hasta el final de la vida del organismo. En ellos los daños producidos a moléculas y estructuras biológicas tratan de ser reparados, y en el caso de no poder serlo a tiempo, o que la reparación sea defectuosa, derivarán en la muerte celular o en la aparición de modificaciones biológicas, como mutaciones genéticas. La segunda sección del capítulo se reservará a enumerar y describir de forma breve los conocimientos generales que se tienen sobre este tipo de efectos. Por último introduciremos el concepto de curva de supervivencia celular, que nos da la fracción de células que sobreviven a la exposición a la radiación ionizante en función de la dosis irradiada, y que será fundamental para desarrollar los modelos de supervivencia celular a la radiación que veremos en el próximo capítulo.

1.1. Efectos Químicos de la Radiación Ionizante.

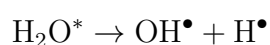
Ya vimos que la acción de la radiación ionizante sobre el material biológico se componía de tres etapas: los efectos físicos de la radiación, los efectos químicos y los biológicos. En esta parte del capítulo nos centraremos en los efectos químicos de la radiación ionizante, que desencadenarán los efectos biológicos subsiguientes. Además revisaremos los conceptos de radiosensibilizadores y radioprotectores, que son moléculas que aumentan o disminuyen la sensibilidad de las células a través de diferentes mecanismos.

Las partículas que conforman la radiación ionizante depositan energía en el medio de forma estocástica, tanto en la determinación de la molécula donde se deposita dicha energía como en la cantidad de energía depositada [3]. Dado el rango energético de la radiación ionizante que consideraremos en este trabajo la mayor parte de los eventos depositarán una energía mucho mayor que la energía de ligadura del electrón a la molécula, por lo que esta se verá ionizada, formándose una pareja de iones. En mucha menor medida también puede suceder que la energía transferida sea menor que la energía de ionización de la molécula, por lo que el electrón blanco promocionará a orbitales o bandas superiores, quedando la molécula o el átomo excitados. La última opción se da cuando la energía depositada ronda la de ionización de la molécula, donde el electrón es virtualmente libre, pero sin apenas energía cinética, por lo que queda asociado a la misma molécula.

1.1.1. Radiólisis del Agua y Radicales Libres.

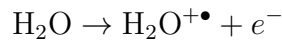
Dado que la mayor parte de los organismos vivos, sobre el 80 % en media de peso, está compuesta de agua, la sección eficaz molecular del agua con respecto al total es muy grande, y la probabilidad de que se produzca un evento sobre una molécula de agua será, por lo tanto, también muy elevada.

Si tras la interacción con la radiación la molécula de agua queda excitada, H_2O^* , puede suceder que, debido a que su energía de enlace es de alrededor de 5 eV, la molécula se disocie [38].

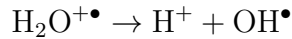


Por otra parte, debido al efecto jaula, dichos radicales tenderán a recombinarse, aunque existe la probabilidad de que difundan e interaccionen con otras moléculas.

Si la energía transferida supera los 13 eV, la molécula de agua se verá ionizada:



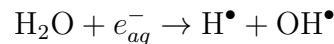
lo que generará la formación de iones radicales que son extremadamente inestables ($\tau \simeq 10^{-10}$ s), y que darán lugar a radicales neutros:



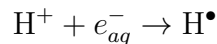
que son muy reactivos, tendiendo a reaccionar con otras moléculas en un orden de tiempo de $10^{-5} - 10^{-3}$ s. El radical hidroxilo es un poderoso oxidante con gran reactividad, que además, si la ionización es localmente elevada y dependiendo de radiosensibilizadores, tenderá a homoasociarse formando peróxido de hidrógeno.



Los electrones ionizados tendrán una energía variable, dependiendo de la energía transferida y de su energía de ligadura. Si son suficientemente energéticos se convertirán en radiación ionizante bajo el nombre de rayos δ . De cualquier forma irán perdiendo dicha energía mediante colisiones hasta que se termalizan, recibiendo el nombre de electrones acuosos, e_{aq}^- . Estos electrones acuosos pueden interactuar con las moléculas de agua circundantes, formando radicales,



reaccionar con el ion hidrógeno,



o, en sistemas biológicos, pueden reaccionar más probablemente con moléculas de oxígeno (veremos más en la sección dedicada al efecto oxígeno) o con moléculas biológicas.

El rendimiento, valor G, de moléculas producidas por la absorción de rayos X con energía de 100 eV por parte de moléculas de agua medido experimentalmente se muestra en la figura 1.2.

Productos	e_{aq}^-	OH^\bullet	H^\bullet	H_2	H_2O_2
Valores G	2.63	2.72	0.55	0.45	0.68

Figura 1.2: Rendimiento de moléculas producidas por la irradiación de agua.

Se estima que los radicales libres producto de la radiólisis del agua causan el 70 % de los efectos biológicos de la radiación [24], estando el resto relacionado con la acción de la radiación directamente sobre moléculas críticas.

1.1.2. Efecto Directo e Indirecto de la Radiación.

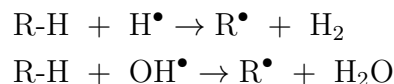
En la sección precedente hemos descrito la radiólisis del agua y la formación de los radicales libres que de ella se derivan, pero la radiólisis en si no tiene que ver con el daño celular por radiación ionizante ya que solo una ínfima parte de las

moléculas de agua son afectadas, por lo que su efecto sobre la población total de moléculas es insignificante. Sin embargo, los radicales libres formados, que aunque en proporción son pocos, en número conforman una cantidad significativa, al ser altamente reactivos, pueden atacar moléculas biológicas de importancia crítica para la célula, dañándolas o volviéndolas no funcionales, comprometiendo así la integridad celular si no son reparadas a tiempo. A este fenómeno se le denomina efecto indirecto de la radiación ionizante.

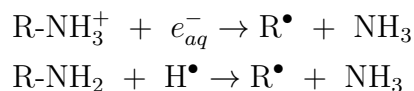
Efecto Indirecto.

Como hemos comentado, el efecto indirecto de la radiación se produce al interactuar biomoléculas esenciales con radicales libres producto de la radiólisis del agua. Los radicales libres, al tener un pequeño tamaño, poseen un coeficiente de difusión relativamente alto en el medio intracelular, que, unido a que tienen una vida media relativamente alta también, les permite difundir distancias considerables hasta reaccionar con una biomolécula. Así pues, la probabilidad de que se produzca efecto indirecto estará directamente relacionada con la distancia entre la molécula diana y el lugar donde se produce la radiólisis. Existen diferentes tipos de reacciones entre la molécula y el radical, si denominamos como R al grupo sustituyente (o radical) de la biomolécula, podemos encontrarnos, entre otras de menor importancia, las siguientes situaciones [3]:

- Deshidrogenación (extracción de un átomo de hidrógeno.):



- Reacciones disociativas:



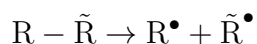
- Reacciones aditivas:



Tras estas reacciones, el radical libre formado en la biomolécula suele reaccionar con moléculas del entorno, pudiendo, o bien ser restaurado a la biomolécula original, o bien formando otra especie y fijando el daño, como veremos más adelante.

Efecto Directo.

El efecto directo de la radiación ionizante se producirá cuando la radiación ionice de forma directa la molécula biológica de interés. De esta forma los radicales libres se formarán directamente en la molécula, y el daño será directo. Se puede modelar de forma general como la siguiente reacción:



Si asumimos que un solo evento de ionización directa causa la pérdida de viabilidad de la misma, y denotamos por E al número de moléculas viables, tendremos que el efecto directo se puede modelar como:

$$E = E_0 e^{-\alpha D} \quad (1.1)$$

siendo α la denominada constante de inactivación. Dicha constante estará relacionada con el tamaño de la biomolécula mediante la expresión (1.2):

$$\alpha = 1,37 \cdot 10^{-12} \cdot w_{mol} \quad (1.2)$$

donde w_{mol} es el peso molecular de la misma [3].

El peso específico que tenga cada tipo de efecto sobre los daños biológicos dependerá en gran medida de la LET de la radiación. Tendrá más peso el efecto indirecto cuando la radiación presente una densidad de ionización baja, mientras que si la densidad de ionización es alta predominará el efecto directo, y además los daños ocasionados serán de mayor magnitud.

1.1.3. Radiosensibilizadores y Radioprotectores. Efecto Oxígeno.

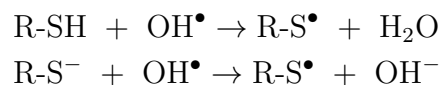
Ya hemos estudiado los efectos químicos que la radiación ionizante produce en la materia, ahora bien, estos efectos pueden verse agravados o atenuados por la presencia de ciertas sustancias en la célula. A las sustancias que protegen a la célula de los efectos de la radiación ionizante se los denomina radioprotectores, mientras que las sustancias que agravan sus efectos reciben el nombre de radiosensibilizadores. El oxígeno es un potente radiosensibilizador, que supera en importancia al resto de radiosensibilizadores y radioprotectores, y cuya concentración es un factor muy importante a tener en cuenta en el estudio del daño celular por radiación, por lo que le dedicaremos una sección especial dentro de este apartado.

Radioprotectores.

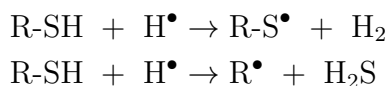
Los radioprotectores son sustancias capaces de proteger a las biomoléculas de la acción de los radicales libres (scavering), o, en el caso de daño directo o indirecto a dichas moléculas, también tienen cierta capacidad de subsanarlo.

El principal grupo de radioprotectores está formado por compuestos con un grupo sulfhidrilo o tiol, R-SH, como la cisteína. Actúan como moléculas “carroñeras” de radicales libres [3] mediante las siguientes reacciones, según el tipo de radical:

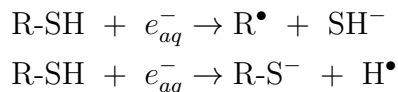
- Radical hidroxilo:



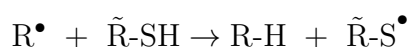
- Radical hidrógeno:



- Electrones acuosos:



También tiene la capacidad de subsanar daños ocasionados a biomoléculas, reponiendo el hidrógeno perdido en un radical deshidrogenado.



La capacidad de protección de los radioprotectores puede evaluarse mediante el factor de reducción de dosis (DRF) [14], que se define como:

$$DRF = \frac{D_+}{D_-} \quad (1.3)$$

siendo D_+ la dosis necesaria para un determinado efecto en presencia del compuesto y D_- la dosis necesaria en ausencia del mismo. Pruebas realizadas con cisteamina indican que la DRF puede alcanzar valores de alrededor de 1,8 en pruebas realizadas con animales.

Sin embargo los tioles presentan un gran inconveniente, y es que son tóxicos a las concentraciones necesarias para considerarse radioprotectores eficientes. Se encontró, no obstante, que al añadir un grupo fosfato al grupo sulfhídrico la toxicidad disminuía, pudiéndose aumentar la concentración de radioprotector en la célula, y alcanzando mayores valores de DRF. Se han sintetizado miles de radioprotectores artificiales, entre los más efectivos se encuentran las series de Walter Reed, cuya DRF está cerca de alcanzar un valor máximo teórico de 3.

Radiosensibilizadores.

La otra cara de la moneda la componen los radiosensibilizadores, que agravan los efectos de la radiación ionizante sobre el material biológico o fijan sus daños de manera casi irreversible. El mayor radiosensibilizador conocido es el oxígeno, del que hablaremos en exclusiva en el siguiente apartado. Aquí solamente citaremos algunos tipos de radiosensibilizadores, aparte del oxígeno, y repasaremos los mecanismos de acción que utilizan para aumentar el daño producido por la radiación.

Los radiosensibilizadores alternativos al oxígeno no solo deben actuar uniéndose a los radioprotectores, inutilizándolos, si no que también deben actuar mediando en la competición química radiativa a favor de la ruta oxidativa [24]. Dado que los radicales OH^\bullet son oxidativos y los electrones acuosos son altamente reductores, cualquier compuesto que muestre afinidad electrónica se comportará como un radiosensibilizador. Una familia de radiosensibilizadores alternativos al oxígeno son los compuestos

nitroaromáticos, como el metronidazol. Aunque es tres veces menos efectivo que el oxígeno a la hora de sensibilizar una célula, se ha mostrado muy efectivo a la hora de tratar tejidos hipóxicos.

Los radiosensibilizadores también pueden actuar modificando la estructura de las moléculas vitales como el ADN, haciéndolas más sensibles a la acción de la radiación, o inhibiendo los mecanismos de reparación celular de los daños subletales [38]. Como ejemplo de radiosensibilizadores que modifican la estructura del ADN podemos nombrar las pirimidinas halogenadas, mientras que la cafeína, la citosina arabinosa (Ara-C) o la afidicolina inhiben la reparación del ADN.

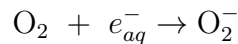
Por último, al igual que con los radioprotectores definíamos el DRF como magnitud que nos indica la eficiencia de los mismos, aquí definiremos el ratio de aumento de la sensibilidad (SER), como el cociente entre la dosis necesaria para desencadenar un determinado efecto en una muestra con el radiosensibilizador, D_+ , entre la dosis necesaria para observar dicho efecto sin el sensibilizador, D_- .

$$SER = \frac{D_+}{D_-} \quad (1.4)$$

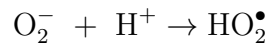
Efecto Oxígeno.

El oxígeno es el más importante radiosensibilizador conocido, y en condiciones normales su concentración en las células es elevada. Ya en los primeros experimentos en radiobiología se descubrió el gran papel que juega la concentración de oxígeno en el daño biológico por radiación (Schwarz, 1909), y sus efectos se emplean en el modelo de supervivencia celular a la radiación conocido como modelo competitivo.

El efecto oxígeno tiene dos vertientes diferenciadas. Por un lado actúa favoreciendo la creación y estabilidad de radicales libres a partir de la radiólisis del agua. Los dos productos mayoritarios de la radiólisis son el radical hidroxilo, OH^\bullet , y los electrones acuosos. Si hay oxígeno disuelto en el agua se producirá un aumento del rendimiento de la producción de radicales libres mediante su interacción con los radicales reductores. Por un lado, puede producir al interactuar con los electrones acuosos la siguiente reacción:



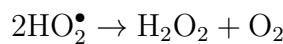
cuyo producto interaccionará con un ion hidrógeno para formar un radical hidroperoxilo.



O puede interaccionar con un átomo de hidrógeno llegando a la formación del mismo radical.

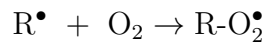


Por otra parte, dos radicales hidroperoxilo pueden interaccionar formando peróxido de hidrógeno y una molécula de oxígeno, cerrando el círculo.

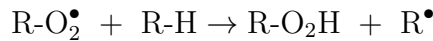


Tanto el peróxido de hidrógeno como el radical hidroperoxilo, que es relativamente estable, son extremadamente tóxicos para las estructuras biológicas.

La otra forma de actuar es fijando el daño producido en una molécula orgánica. El oxígeno puede reaccionar con los radicales libres orgánicos en la forma siguiente:



El radical peróxido orgánico no es fácilmente reparable, por lo que el daño queda fijado. En ciertas partes de la célula pueden darse reacciones en cadena al interaccionar los radicales peróxido con otras moléculas del tipo R-H.



Las reacciones de los radicales libres orgánicos con el oxígeno ocurren con una frecuencia 30 veces superior que con otras reacciones competitivas, como el caso de la cisteína u otros donadores de hidrógeno, que pueden reparar la molécula.

Para el caso del efecto oxígeno no emplearemos la SER propiamente dicha como magnitud para evaluar la radiosensibilización producida por el oxígeno. Debido a la importancia del efecto oxígeno se crea un parámetro de sensibilización exclusivo para él, el ratio de aumento por oxígeno (OER), que se define como el cociente entre la dosis necesaria para producir un determinado efecto en condiciones de anoxia (cultivo en N_2) entre la dosis necesaria para producir el mismo efecto en un medio oxigenado.

$$OER = \frac{D_{N_2}}{D_{O_2}} \quad (1.5)$$

La eficiencia del efecto oxígeno depende de la LET de la radiación, disminuyendo cuanto mayor es la densidad de ionización de la misma.

1.2. Efectos Biológicos de la Radiación Ionizante.

Los efectos biológicos se dan después de que los efectos químicos dañen moléculas y estructuras celulares. La maquinaria celular evalúa los daños, y si el coste de la posible reparación es asumible, movilizará los mecanismos necesarios para la reparación. En el caso de que los daños sean elevados o el mecanismo de reparación falle la célula puede desencadenar un proceso de apoptosis o muerte celular programada. También puede suceder que los daños no permitan la viabilidad de la línea celular, y aunque desarrolle sus funciones durante un tiempo y complete el ciclo celular, durante la mitosis será incapaz de dividirse, o la línea celular se extinguirá pocos ciclos después. Si los daños no son especialmente graves y son reparados de forma efectiva la célula puede recuperar su funcionalidad y viabilidad normales, como si nunca hubiese sido afectada por la radiación.

En esta sección veremos que no todas las moléculas y orgánulos de la célula poseen la misma radiosensibilidad. Esto quiere decir que unas determinadas moléculas o estructuras son afectadas en mayor medida que otras por la radiación. En realidad las moléculas de ADN son con mucho las moléculas más críticas de todo el sistema biológico, dependiendo casi en exclusiva la futura viabilidad celular de los daños que

estas reciban. No obstante, las células eucariotas disponen de mecanismos eficientes de reparación celular, por lo que la mayoría de las lesiones leves son reparadas en un corto espacio de tiempo. Si los daños no son reparados de forma correcta se formarán aberraciones cromosómicas, que, o bien incapacitan a la célula a dividirse, provocando la catástrofe mitótica, o bien se convierten en daños no letales heredables que se transmitirán a la descendencia, generalmente modificando la funcionalidad de la línea celular.

1.2.1. Daño Biológico y Muerte Celular.

En este primer apartado de la sección estudiaremos los daños biológicos causados por la radiación ionizante al tejido biológico, concretamente a las células que lo componen. Haremos una clasificación general de dichos daños, atendiendo exclusivamente al efecto general que producen en las células, sin diferenciar las orgánulos o moléculas afectados u otras consideraciones. También estudiaremos en este apartado la muerte celular asociada con la exposición celular a la radiación. Generalmente en biología se considera muerte celular al proceso que pone fin, de manera brusca en la necrosis y de manera ordenada en la apoptosis, toda función biológica en el organismo. Sin embargo en el ámbito de la radiobiología esos dos tipos de muerte celular no son los más comunes, si no que se considera a una célula muerta cuando ésta pierde su capacidad de replicarse. Haremos una breve clasificación también sobre los tipos de muerte celular que pueden darse al verse estas expuestas a la radiación ionizante.

Daño Biológico por Radiación.

Antes de proceder a clasificar los tipos de daño biológico debemos introducir dos conceptos, los de funcionalidad y viabilidad celular. Se define funcionalidad celular como la capacidad que tiene una célula para realizar todos los procesos celulares asociados a ella, tanto los que tienen que ver con su propio desarrollo y mantenimiento como los que tienen que ver con su función dentro de un organismo. Por otra parte, se entiende por viabilidad celular como la capacidad que tiene una célula de replicarse, y poder así mantener la línea celular. Utilizaremos estos dos conceptos para realizar nuestra clasificación.

Dada una célula expuesta a una determinada dosis de radiación ionizante, clasificaremos los daños ocasionados en ella mediante la siguiente clasificación [24].

- **Sin daño:** Aunque la célula ha sido irradiada, y en ella puedan haberse producido ciertos daños menores en estructuras biológicas no críticas, estos no comprometen en absoluto a la célula. Así pues, podemos considerar que la célula no ha sido dañada propiamente dicho, ya que conserva intacta tanto la funcionalidad como la viabilidad durante todo el tiempo que sigue a la irradiación.
- **Daño subletal:** Esta forma de daño celular es más evidente a bajas dosis. En ella la célula muestra daños, ya que la funcionalidad y la viabilidad de la misma tras la irradiación suelen verse afectados temporalmente. Dichos daños son reparados de forma efectiva por los mecanismos de reparación celular en un tiempo relativamente corto, siendo una hora la media de tiempo necesario

para la mayoría de tipos celulares, tras lo cual la célula presenta todas las características de una célula sana, esto es, recupera su funcionalidad y viabilidad completamente. Por otra parte, la acumulación de lesiones subletales puede conducir a la aparición de lesiones más graves, asociadas al daño potencialmente letal o al daño letal, que comprometan la viabilidad celular. Esto se pone de manifiesto al irradiar por segunda vez el tejido durante el periodo de recuperación, obteniendo que aumenta la producción de daños más graves con respecto a si la segunda irradiación se produce cuando los daños subletales han sido completamente reparados.

- **Daño potencialmente letal:** Se puede considerar el daño potencialmente letal como una forma agravada de daño subletal. Bajo este tipo de daño las células que permanecen en un estado estacionario, esto es, que por cualquier motivo han cesado temporalmente su actividad mitótica, pueden ser capaces de reparar el daño de forma efectiva, aunque es posible que la reparación no se produzca de forma correcta, reduciendo así la funcionalidad o la viabilidad de la célula en el futuro. Por otra parte, si las células están proliferando activamente, el daño potencialmente letal no podrá ser reparado a tiempo, y las células incurrirán en muerte mitótica en el subsiguiente proceso de división celular. El daño potencialmente letal se puede apreciar al forzar la proliferación de un tejido tras la irradiación de este, viéndose aumentada la mortalidad en las células.
- **Daño no letal:** Este tipo de daño puede estar asociado con la acción directa de la radiación o con una incorrecta reparación de una lesión menos grave. En el daño no letal la sufre lesiones heredables, que no previenen la proliferación, aunque pueden afectar al ritmo en que la misma se produce, por lo que conserva, en principio, la viabilidad celular. La funcionalidad de las células suele verse afectada por el daño no letal. Al igual que en el caso del daño subletal, las células con daño no letal son más susceptibles a una segunda irradiación. Las lesiones no letales pueden producir inestabilidad genómica, que se manifiesta por la aparición de aberraciones genéticas en la progenie clonal de la célula afectada varias generaciones después de producirse el daño. Las lesiones no letales pueden inducir también hipersensibilidad a la línea celular. Un ejemplo típico de daño no letal es la carcinogénesis por radiación.
- **Daño letal:** El daño letal es el daño más grave al que puede enfrentarse una célula. Dicho daño compromete de forma inevitable e irreversible la viabilidad celular, abocando a la muerte mitótica si la dosis es baja y a la muerte durante la interfase en determinadas células o cuando la dosis es elevada. Si la dosis es baja no tiene por que afectar a la funcionalidad de la célula.

Muerte Celular por Radiación.

Una vez producidos los daños celulares debidos a la radiación ionizante descritos en el apartado anterior, la célula puede tener diferentes destinos, dependiendo del tipo y cantidad de daños que ha sufrido. Si los daños son pocos y leves la célula puede repararlos eficientemente, recuperando su funcionalidad y viabilidad, volviendo a

ser una célula “sana”. Si la célula no es capaz de reparar los daños correctamente puede suceder que la célula recupere su viabilidad, pero no su funcionalidad, como ocurre en el caso de la carcinogénesis inducida por radiación. Por último, si los daños son demasiado severos o los errores de reparación celular demasiado graves la célula posiblemente perderá su viabilidad y morirá. Ahora bien, la definición de muerte celular inducida por radiación difiere ligeramente de lo que se entiende por muerte celular en el resto de la biología, y pueden darse varias alternativas. En un principio podemos distinguir dos tipos de muerte celular, la muerte celular temprana y la muerte celular tardía. La muerte celular temprana coincide con la definición general de muerte celular en biología, y se produce poco después de la irradiación del organismo, traduciéndose en una pérdida de la funcionalidad y viabilidad del mismo de manera rápida. Puede darse por los mecanismos de necrosis, apoptosis, autofagia o senescencia celular. En el caso de la muerte celular tardía la célula conservará total o parcialmente la funcionalidad hasta su próxima mitosis, aunque habrá perdido su viabilidad, momento en el que se producirá la “catástrofe mitótica”, que desembocará en la muerte celular del organismo por las mismas vías que en el caso de muerte celular temprana [20]. Haremos una breve descripción de los tipos posibles de muerte celular, descritos hasta la fecha, a los que se enfrenta una célula tras ser irradiada [20][14].

- **Necrosis:** La necrosis es la muerte “violenta” de la célula, siendo un proceso rápido, aparentemente desordenado y que libera sustancias que pueden llegar a dañar a las células circundantes, por lo que no es, generalmente, un mecanismo de muerte celular deseable. Suele producirse cuando la célula soporta una gran cantidad de daño en un breve espacio de tiempo, y se caracteriza por tumefacción celular, deformación de la membrana, rotura de orgánulos y liberación de enzimas lisosomáticas que atacan a la célula. En el caso de muerte celular inducida por radiación, parece que el desencadenante de la necrosis es la activación de la proteína p53 por daño genético, que permeabiliza la membrana de los lisosomas, acidificando el citoplasma y liberando enzimas que promueven la necrosis.
- **Apoptosis:** A diferencia de la necrosis, la apoptosis es la muerte programada y ordenada de la célula. Esta mediada por rutas bioquímicas bastante bien estudiadas que desencadenan la apoptosis, no solo por daños a la célula, si no también por necesidades tisulares. Morfológicamente se caracteriza por la formación de ampollas en la membrana plasmática, condensación y digestión del ADN en pequeños fragmentos y división de la célula en pequeños fragmentos encapsulados por una membrana denominados cuerpos apoptóticos, que son eliminados por los macrófagos. Tras la irradiación de la célula y la activación de la proteína p53, esta induce la actuación de proteínas pro-apoptóticas como BAX o PUMA que inhiben a las proteínas anti-apoptóticas, activando la caspasa 9 que desencadena la apoptosis. No todos los tipos de células son propensas a la apoptosis, ya que el balance entre proteínas pro y anti-apoptóticas puede no romperse por la activación de p53.
- **Autofagia:** La autofagia generalmente es un proceso por el cual las células, en respuesta a situaciones como la exposición al factor de crecimiento o la

carencia de recursos, digieren parte de su citoplasma para generar pequeñas macromoléculas y energía. En otras circunstancias puede constituir una forma alternativa a la apoptosis de muerte celular programada. Suele denominarse a este tipo de autofagia muerte tipo II (en contraste con la muerte tipo I que representa la apoptosis), y sus mecanismos son muy parecidos a los de la apoptosis, aunque sin la activación de la caspasa o la escisión del ADN. Suele desencadenarse cuando los mecanismos de apoptosis están dañados.

- **Senescencia celular:** La senescencia celular suele ocurrir de forma natural en células que han sufrido muchos ciclos celulares y cuyos telómeros han ido reduciéndose de forma gradual al final de los cromosomas. Sus consecuencias son la pérdida permanente de la capacidad de división celular, conservando su capacidad metabólica y pudiendo variar su funcionalidad. La senescencia celular también se puede inducir en células “jóvenes”, por ejemplo mediante el daño radioinducido en el ADN. Morfológicamente, las células en senescencia se caracterizan por un citoplasma aplanado y un aumento en la granulosidad. La senescencia celular no supone una muerte inmediata de la célula, ya que metabólicamente sigue activa, pero sí significa el fin de su viabilidad.
- **Catástrofe mitótica:** El tipo de muerte celular más común bajo los estándares de utilización de la radiación ionizante en medicina (bajo LET, pequeñas dosis) es la catástrofe mitótica. Se produce cuando los puntos de control en la fase G2 o al comienzo de la mitosis fallan, y la célula comienza la división celular cuando el ADN aún no ha sido completamente reparado o replicado. Bajo estas condiciones, las aberraciones genéticas impiden la separación del material genético y la citocinesis. Morfológicamente está asociada con la formación de células gigantes multinucleadas que contienen cromosomas no condensados con presencia de aberraciones cromosómicas y micronúcleos. La catástrofe mitótica suele ser el desencadenante en las células gigantes resultantes de procesos de muerte celular ya vistos, como la necrosis, la apoptosis, la necrosis o la senescencia celular.

Por último, describir un tipo de muerte celular que sufren las células que, aunque no se han visto afectadas directamente por la radiación, si están en la vecindad de células que si lo han sido, y han desencadenado el proceso de muerte celular. A este efecto se lo conoce como efecto de vecindad, en el cual las células afectas por la radiación segregan sustancias que incitan a las células vecinas a promover su apoptosis.

1.2.2. Radiosensibilidad en Función de la Estructura y la Fase Celular.

Hasta ahora hemos hablado de la radiosensibilidad de la célula como un todo, sin embargo las células están conformadas por diversas estructuras, denominadas orgánulos, y podríamos esperar, como así sucede realmente, que no todos esos orgánulos poseen la misma radiosensibilidad.

Así pues, habrá orgánulos o moléculas críticas que desencadenen la muerte celular si no son convenientemente reparados, mientras que otros, aún siendo dañados

irreparablemente, no contribuirán a la pérdida de la viabilidad celular en absoluto. Esto es así debido a que hay orgánulos con múltiples copias, como los ribosomas o las mitocondrias, o compartimentadas, como el retículo endoplasmático o el aparato de Golgi, por lo que en caso de ser dañadas, las unidades o secciones alteradas pueden ser eliminadas por autofagia y reemplazadas por otras unidades análogas. El único orgánulo que podemos considerar único es el núcleo, y más concretamente el material genético que este contiene. Experimentos realizados irradiando zonas muy localizadas de las células demuestran que 250 Gy depositados sobre el citoplasma no ocasionan ningún efecto apreciable sobre la viabilidad celular, mientras que la dosis letal media si se irradia el núcleo es de tan solo 1,5 Gy [24]. Otros experimentos demuestran que el núcleo posee una radiosensibilidad más de tres órdenes de magnitud superior a la de cualquier otro orgánulo.

Atendiendo a la radiosensibilidad de las principales macromoléculas biológicas presentes en la célula, se deduce que las moléculas más sensibles son las cadenas de ADN, seguidas de lejos por el ARN. Tras el ARN encontramos a las proteínas como las siguientes moléculas en orden de radiosensibilidad, siendo las menos sensibles de todas los lípidos y demás macromoléculas. Otra vez la razón de este fenómeno se encuentra en el número, hay innumerables copias de cada proteína, lípido o cadena de ARN, y es más, la célula es capaz de sintetizar más. Sin embargo el ADN y los genes que codifica son únicos, y si es dañado no puede ser sustituido. Este hecho nos da lo que podríamos considerar la piedra filosofal de la radiobiología, “todos los efectos de la radiación ionizante sobre el tejido vivo se deben a la acción de esta sobre el material genético, esto es, sobre las cadenas de ADN y los cromosomas”. Las evidencias experimentales que refuerzan esta afirmación se resumen en los siguientes puntos [3]:

- Para organismos simples existe una relación directa entre la cantidad de daño inducido al ADN y la viabilidad del organismo.
- Para organismos complejos la relación es más compleja, pero también se observa una alta correlación entre el daño producido al ADN y la capacidad de supervivencia del organismo.
- La capacidad de reparación de ADN se ha demostrado íntimamente ligada al aumento de la probabilidad de que la célula se divida tras una lesión.
- Las células con defectos que impiden la reparación del ADN son mucho más sensibles a los efectos de la radiación que sus equivalentes normales. La acción de agentes químicos que bloquean la reparación de ADN radiosensibilizan en gran medida a las células irradiadas.

Este fenómeno explica porque solo unos pocos grays causan la pérdida de la viabilidad en la mayoría de los tipos de células humanas. Dada la vital importancia del daño genético por radiación, lo desarrollaremos con más profundidad en el siguiente apartado.

Por otro lado la célula no es estacionaria en el tiempo, si no que evoluciona a través de un ciclo conocido como ciclo celular [5]. En un principio podemos dividir en dos periodos diferenciados el ciclo vital de una célula, un periodo de división

activa en el que la célula divide su material genético en dos partes iguales y divide su citoplasma mediante la citocinesis, conformando dos células iguales, denominado mitosis, y un periodo de crecimiento celular entre dos periodos mitóticos, denominado interfase. Un estudio más exhaustivo divide la interfase en cuatro fases diferentes, una que ocurre de forma opcional denominada fase G₀, y otras tres que se realizan siempre, la fase G₁ (o gap1) que separa la mitosis de la fase S, dicha fase S en la cual el ADN se replica en dos copias iguales, y la fase G₂ (o gap2) entre la fase S y la siguiente mitosis. A estas fases habría que añadir la mitosis, o fase M, para completar el ciclo celular.

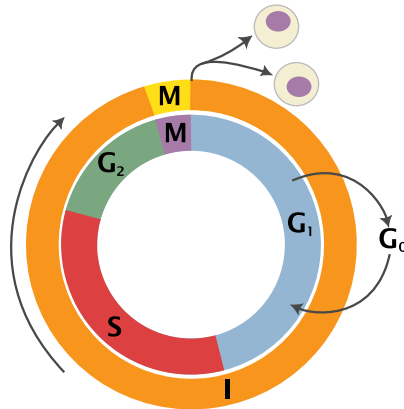
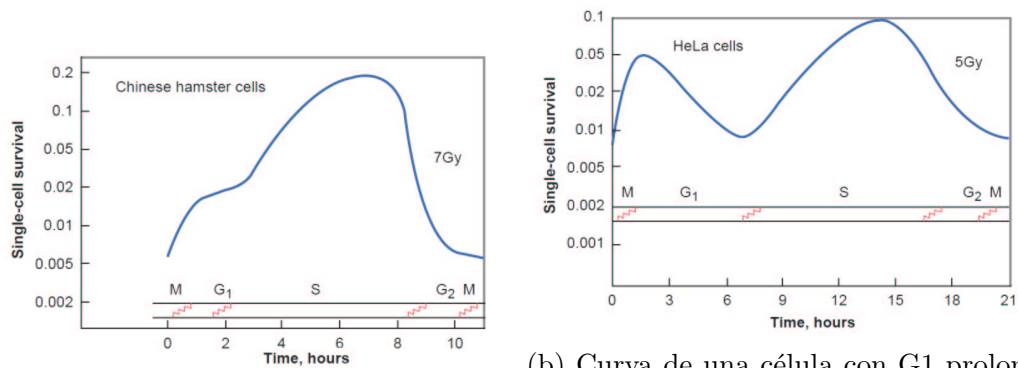


Figura 1.3: Ciclo celular con sus diferentes fases.

El tiempo que transcurre entre dos divisiones celulares se denomina tiempo de generación, y más o menos suele ser constante para cada tipo celular. En un cultivo las células de mamífero suelen tener un tiempo de generación de entre 18 y 24 horas. Estudios sobre la duración de las diferentes fases nos indican que la fase S requiere de un tercio de dicho tiempo de generación, entre 6 y 8 horas, para completarse. La fase M también tiene una duración bastante bien establecida, entre un 3 y un 5 % del tiempo de generación (30-45 minutos). A diferencia de las fases S y M, la duración de la fase G₁ no está bien establecida. Aunque de media suele durar entre 8 y 10 horas, hay células que pasan en ella unos minutos mientras que otras permanecen largos periodos de tiempo. En ella la célula decide si se divide y cuando. Las células retenidas durante periodos indefinidos de tiempo en la fase G₁, hasta que les llega la señal de progresar a la siguiente fase, se dice que se encuentran en la fase G₀. Al final de la fase G₁ hay un punto de control que, en caso de darse las condiciones adecuadas, permite el paso de la célula a la fase S. La fase G₂ es mucho más uniforme en cuanto a duración que la fase G₁, durando generalmente entre 4 y 6 horas. Al final de la fase G₂ hay otro punto de control que permite a la célula el paso a la fase M, y si no se cumplen las condiciones necesarias para la mitosis, retiene la evolución celular en la fase G₂.

La célula no posee la misma radiosensibilidad en las diferentes fases del ciclo celular [14][24]. Si la célula es irradiada en la primera parte de la fase G₁, justo después de la mitosis, la célula presentará una cierta resistencia a la radiación. La cantidad de resistencia que muestre en esta primera parte de la fase G₁ dependerá de la duración de ésta, si la célula tiene una fase G₁ muy corta el aumento de resistencia será apenas perceptible, mientras que si la fase G₁ es prolongada la célula

presentará un gran pico de resistencia. A medida que transcurre la fase G1 la célula se irá sensibilizando a la radiación ionizante, hasta alcanzar un mínimo en el punto de control que precede a la fase S. Durante la fase S la radiosensibilidad de la célula irá disminuyendo, siendo esta fase la que, en general, presenta una mayor resistencia global a la radiación. Podemos apreciar una primera parte, la fase S temprana, en la que la célula es más sensible a la radiación, y una fase S final muy resistente a la misma. El mínimo en la radiosensibilidad se alcanzará justo antes de entrar en la fase G2. La fase G2 se caracteriza por un aumento brusco de la radiosensibilidad, que mantiene durante la fase M. Ambas son las fases más radiosensibles del ciclo celular. Este aumento brusco de la sensibilidad se debe a la falta de tiempo para llevar a cabo los procesos de reparación genética antes de que la célula entre en mitosis y se produzca la catástrofe mitótica. Podemos observar estos efectos de variación de la radiosensibilidad dependiendo de la fase en la figura 1.4, donde la subfigura (a) muestra la supervivencia celular de células con fase G1 corta, mientras que la subfigura (b) muestra lo propio con células con fase G1 prolongada.



(a) Curva de una célula con G1 corta.

(b) Curva de una célula con G1 prolongada.

Figura 1.4: Curva de supervivencia a la radiación dependientes de la edad celular.

Comentar también que la radiosensibilidad de la célula no solo se ve afectada por la fase en la que se encuentre, si no que a su vez el ciclo celular se ve afectado por la irradiación de la célula. La radiación ionizante provoca un alargamiento del ciclo celular con el fin de dar tiempo a los procesos de reparación celular de subsanar el daño ocasionado. Cuanto más avanzado esté el ciclo cuando la célula es irradiada, mayor será el alargamiento inducido, ya que queda menos tiempo para la siguiente mitosis. El tiempo medio de retraso inducido será aproximadamente de 1 min/cGy para el ciclo completo, aunque puntualmente variará durante el mismo, de los tan solo 0,4 min/cGy durante la fase G1 a los hasta 1,4 min/cGy que alcanzará en la fase G2. Estos retrasos se deben a la actuación de las ciclinas y la proteína p53 sobre los mecanismos de los puntos de control entre las fases, bloqueando el progreso a la siguiente fase hasta que los daños no estén reparados y los niveles de dichas moléculas disminuyan. Si la reparación falla, la célula puede inducir la apoptosis durante estas fases, especialmente en la fase G1, sin llegar a la mitosis.

1.2.3. Daño al Material Genético.

Una vez identificado el ADN como la molécula crítica que determinará, casi en exclusiva, la futura viabilidad celular en función de los daños que sufra y de la capacidad de la célula para repararlos, estudiaremos en este apartado dicho posibles daños. Pero antes haremos un breve repaso a la estructura de la molécula de ADN y de los cromosomas. Tras ello sí procederemos a detallar una breve descripción de las lesiones más comunes ocasionadas por la radiación ionizante a la molécula de ADN. Terminaremos describiendo las aberraciones cromosómicas derivadas de una incorrecta reparación de las lesiones de ADN conocidas como roturas dobles de cadena (DBS).

Estructura del ADN.

Previamente a describir el daño inducido en las moléculas de ADN por parte de la radiación ionizante, recordaremos brevemente la estructura del mismo [29]. Una molécula de ADN es un polímero cuyas unidades monoméricas están conformadas por nucleótidos. Un nucleótido está formado a su vez por un nucleósido, compuesto de una base y un azúcar, donde el nitrógeno de la base está unido mediante un enlace N-glucosídico al carbono anomérico del azúcar, y un grupo fosfato, donde el fosfato inorgánico se une al grupo hidroxilo 5' del azúcar por un enlace ester. En el ADN, las cuatro bases están formadas por dos purinas, la adenina (A) y la guanina (G), y dos pirimidinas, la citosina (C) y la timina (T), mientras que el azúcar es la desoxirribosa, un derivado de la ribosa que carece del grupo hidroxilo del carbono 2. La unión entre diversos monómeros de la cadena se realiza a través del fosfato, que forma enlaces fosfodiéster entre los carbonos 3' de un azúcar y el 5' del azúcar siguiente.

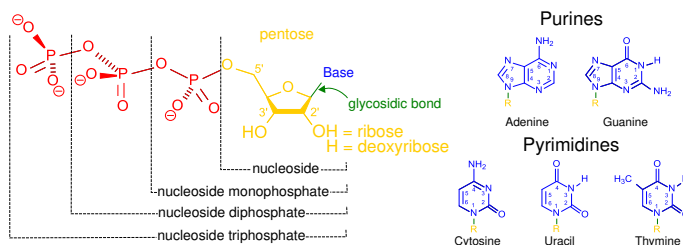


Figura 1.5: Bases del ADN y estructura de un nucleótido.

Watson y Crick resolvieron la estructura del ADN. La molécula de ADN está compuesta de dos cadenas de polinucleótidos complementarias, unidas mediante puentes de hidrógeno a través de las bases. En cada par de bases una purina está enfrentada a una pirimidina, siendo la adenina la base complementaria a la timina, que establecen entre ellas dos puentes de hidrógeno, y la guanina la complementaria de la citosina, que realizan tres puentes de hidrógeno. Las dos cadenas de polinucleótidos son antiparalelas, una de las cadenas se recorre de 5' a 3' mientras que la opuesta se recorre de 3' a 5'. Como cada par de bases contienen una purina y una pirimidina enfrentadas, las cadenas son equidistantes de principio a fin, por lo que, al estar curvadas, formarán una doble hélice. Los pares de bases se situarán en el eje central de la molécula rodeados por el esqueleto azúcar-fosfato. En el grupo fosfato dos de

los átomos de hidrógeno crearán enlaces con los azúcares adyacentes, mientras que el tercer grupo -OH estará libre. A pH fisiológico este grupo -OH se disociará, liberando un ion hidrógeno y quedando el oxígeno con carga negativa, lo que favorecerá su unión a proteínas específicas. Existen tres formas de enrollamiento de la molécula de ADN, la forma B, que tiene forma de hélice dextrógira con una distancia de 3,4 Å entre pares de bases y 10,4 pares de bases por vuelta; la forma A, similar a la B pero más compacta, con 2,3 Å entre pares de bases y 11 pares de bases por vuelta; y la forma Z, con una hélice levógira, 3,8 Å entre pares de bases y 12 pares de bases por vuelta.

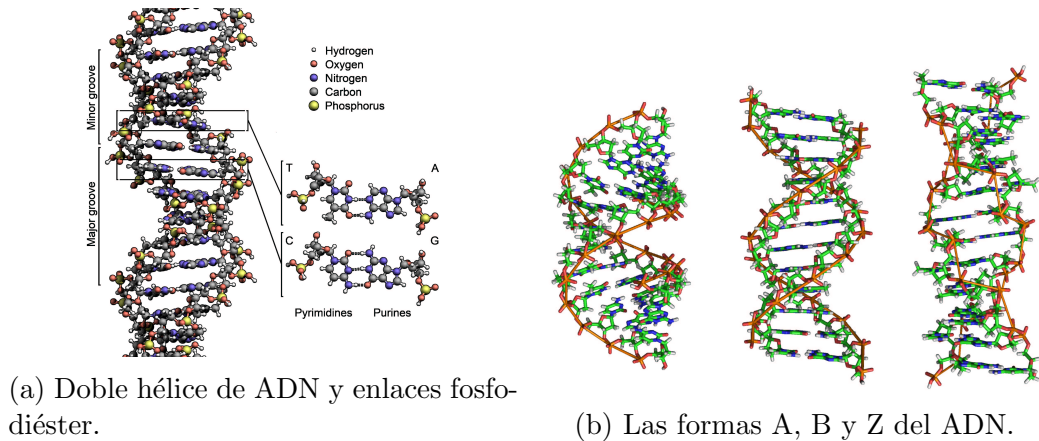


Figura 1.6: Estructuras tridimensionales del ADN.

Las moléculas de ADN son muy extensas, por lo que deben empaquetarse para adaptarse a las dimensiones celulares. En procariontes el material genético, compuesto de un solo cromosoma circular, se encuentra superenrollado y unido a un núcleo de RNA-proteína. En eucariotas el empaquetamiento es más complejo. Al ADN se une a un peso igual de histonas, que se denomina cromatina. Dos moléculas de cada una de las cuatro clases de histonas (H2A, H2B, H3 y H4) forman el centro del núcleo alrededor del cual se unen unas 140 pares de bases de la molécula de ADN, que se denomina nucleosoma. El ADN que une los diferentes nucleosomas está también acompañado con la histona H1. Una compactación posterior de la cromatina se forma al enrollarse los hilos de nucleosomas en carretes tubulares helicoidales denominados estructuras solenoidales.

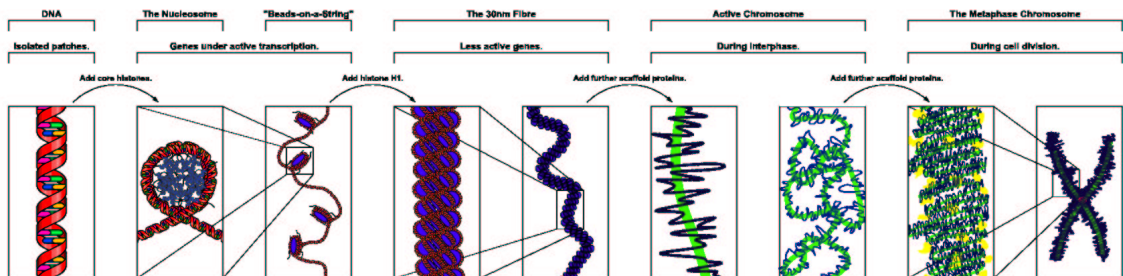


Figura 1.7: Estructura de la cromatina y los cromosomas.

Por último, el genoma humano está compuesto por 22 pares de cromosomas autosómicos, cada uno de los cuales está formado por dos cromosomas homólogos

que contienen una serie similar de genes. Además de estos, consta además de dos cromosomas sexuales, el cromosoma X y el cromosoma Y. Una mujer posee dos cromosomas X, mientras que un varón tiene un cromosoma X y un cromosoma Y.

Daño Inducido por la Radiación Ionizante.

Las lesiones inducidas en las moléculas de ADN se deben no solo a la acción de la radiación ionizante, si no que son un proceso común, que se da más frecuentemente por otras causas que por la mediación de la radiación [22]. Diariamente las especies reactivas de oxígeno (ROS) generan 50000 lesiones al ADN, mientras que una dosis de 2 Gy provoca tan solo alrededor de 3000 lesiones, sin embargo las lesiones inducidas por la radiación ionizante son mucho más perjudiciales para la célula que las debidas a otros orígenes, conllevando frecuentemente la muerte celular. Esto se debe a que las lesiones por radiación son, en general, más graves, y además se produce una gran concentración temporal de las mismas.

Podemos distinguir además, entre las lesiones producidas por radiación de baja LET y las producidas por radiación de alta LET. La radiación de baja densidad de ionización suele dañar la cadena de ADN de forma indirecta a través de los radicales libres generados en torno a la molécula. Debido a la baja densidad de ionización y a que actúan de forma indirecta los daños en la molécula de ADN suelen estar espacialmente dispersos en la misma, debiéndose, generalmente, la acumulación local de daño a la acción de “tracks” de partículas diferentes. En cambio, en la radiación de alta densidad de ionización tiene mayor preponderancia el efecto directo, formando los denominados “blobs” [14], que generan una gran cantidad de daño localmente localizado. Con la radiación de alta LET la concentración de daño local suele producirse debido al “track” de una sola partícula, desencadenando lo que se denomina daño tipo “cluster”. El daño tipo cluster es difícilmente reparable, y suele provocar irremediablemente la muerte celular.

Respecto a la clasificación de los tipos de daños causados por la radiación ionizante, independientemente de la LET de la misma, podemos agruparlos en [38]: rupturas de la cadena simples o dobles, alteración de las bases, destrucción de los azúcares o cross-links y formación de dímeros. Aunque se han identificado alrededor de 100 formas de lesiones diferentes, las roturas de cadena son predominantes, tanto en frecuencia como en importancia.

■ **Rotura de cadena.**

Son el tipo de lesión más común, donde el efecto indirecto juega un papel fundamental en su producción.

Una rotura simple de cadena (SSB) puede producirse al nivel del enlace fosfodiéster, entre el fosfato y la desoxirribosa, o más frecuentemente al nivel del enlace entre la base y la desoxirribosa. Su mayor causante es el radical OH^\bullet , aumentando en 3 o 4 veces su proporción en células oxigenadas respecto a las hipóxicas. Tras la rotura las dos cadenas pueden separarse como si se tratara de una cremallera, con la inserción de moléculas de agua en la brecha que rompen los puentes de hidrógeno entre las bases, alterando tres o cuatro nucleótidos en torno a la rotura.

Una rotura doble de cadena (DSB) involucra la rotura de las dos cadenas de ADN en puntos separados menos de tres nucleótidos de distancia. Pueden producirse por una sola partícula (un solo cluster con una transferencia de energía de alrededor de 300 eV) o por la interacción de dos roturas simples en cadenas complementarias por dos partículas diferentes, ocurriendo la segunda antes de que la primera haya sido reparada. Se dice que es homóloga si aparece en el mismo par de bases y heteróloga si no es así. Las DSB heterólogas son más comunes que las homólogas.

El número de SSB es directamente proporcional a la dosis en un rango de entre 0,2 y $6 \cdot 10^4$ Gy, y se necesitan entre 10 y 20 eV para producirla. La relación entre DSB y dosis es discutida, defendiendo algunos autores que es lineal mientras otros opinan que es lineal-cuadrática.

Una dosis de entre 1 y 1,5 Gy produce alrededor de 1000 SSB y entre 50 y 100 DSB, pero solo causa la pérdida de viabilidad en un 50 % de las células de mamífero, lo que demuestra la existencia de un mecanismo de reparación de este tipo de daños.

- **Alteración de las bases.**

Las bases pueden ser parcialmente destruidas o modificadas químicamente por la acción de la radiación ionizante o de los radicales que genera. La alteración de base más común se produce por la hidroxidación de la timina.

Las pirimidinas son más radiosensibles que las purinas, siendo el orden de radiosensibilidad dado por la relación: timina > citosina >> adenina > guanina. Hay sobre 20 tipos de modificaciones en la estructura molecular para cada base.

Se producen entre 2 y 3 alteraciones de bases por cada 10 roturas simples de cadena.

- **Destrucción de azúcares.**

La alteración de la desoxirribosa es rara y no está bien entendida. Se producen alrededor de 0,2-0,3 alteraciones de azúcares por cada 10 roturas simples de cadena. Los azúcares son oxidados, y luego hidrolizados con la liberación de la base, con o sin rotura del enlace fosfodiéster.

- **Otras lesiones.**

Otro tipo de lesiones son los cross-link en la espiral, uniones intercatenarias (entre dos partes de una cadena simple), uniones intercatenarias (entre las dos cadenas), cross-link entre DNA y proteínas y la formación de dímeros.

En la formación de dímeros, dos bases adyacentes de una cadena simple se unen por enlaces covalentes, lo que provoca la formación de un anillo ciclobutano entre ellas. Interrumpen la replicación del ADN. Los dímeros de timina (T-T) son los más frecuentes y presentan una gran estabilidad.

Aberraciones Cromosómicas.

La forma más habitual de muerte celular cuando la célula es expuesta a dosis moderadas de radiación es la catástrofe mitótica. En ella, cuando la cromatina condensa en los cromosomas, es posible apreciar aberraciones cromosómicas, puentes

anafásicos y fragmentos sueltos, que conlleva al fracaso mecánico del proceso genético y a la pérdida de material genético [24][14]. Estas aberraciones son causadas por una incorrecta reparación tras la aparición de una o varias roturas dobles de cadena.

La irradiación de las células en las fases tempranas del ciclo celular, antes de que la replicación del ADN durante la fase S haya tenido lugar, producirá un daño en las dos cromátidas, fenómeno que recibe el nombre de aberración de tipo cromosoma. Por otro lado, si la irradiación se produce en las fases tardías del ciclo celular, cuando las cromátidas ya se han dividido, el daño solo afecta a una de ellas, recibiendo el nombre de aberraciones de tipo cromátida.

Una gran variedad de permutaciones y combinaciones pueden darse al recombinar las secciones resultantes de las roturas dobles de cadena. Diversos autores se han encargado de clasificarlas (figura 1.8). De las cuatro categorías, la de tipo D necesita que se produzca una sola DSB, mientras que las otras tres requieren de al menos dos DSB. Las de tipo intercambio (A) son las más comunes de las aberraciones tipo cromosoma. De las aberraciones tipo cromátida, las más comunes son las del tipo C, debidas a roturas en cromátidas hermanas.

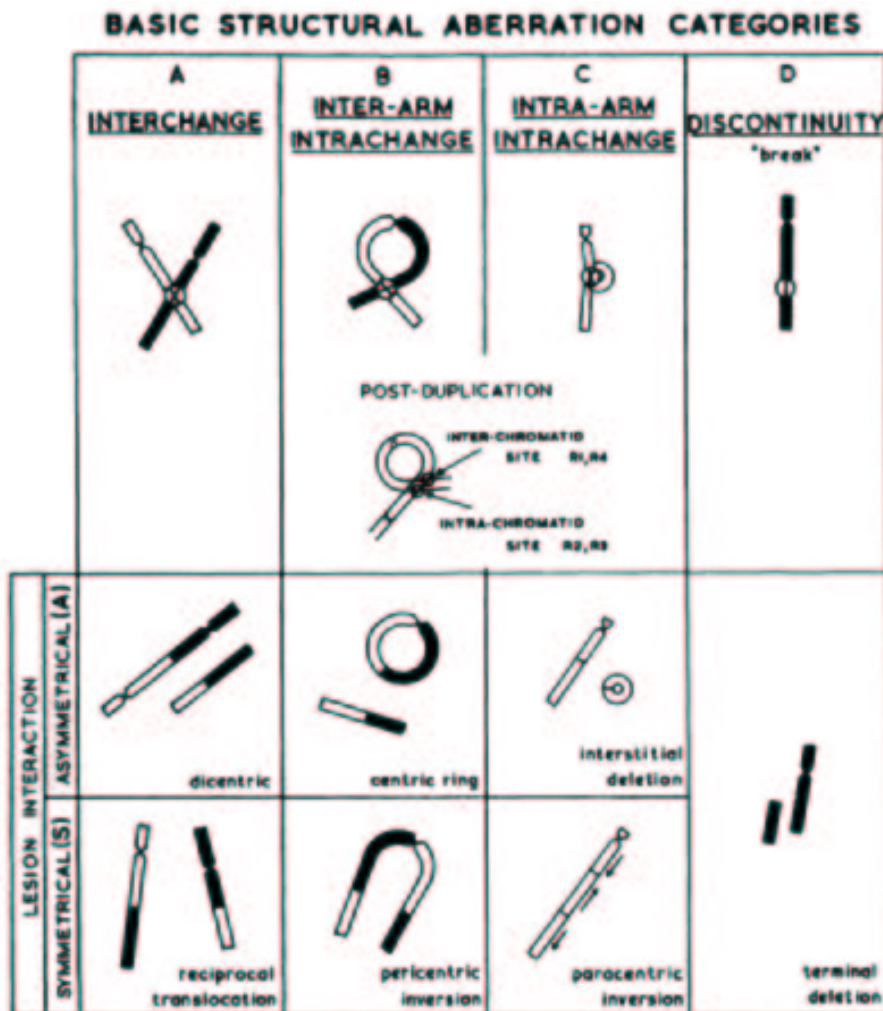


Figura 1.8: Clasificación de las aberraciones cromosómicas de Savage.

Las formas asimétricas conllevan la rápida muerte celular, y se denominan por

ello inestables. Las formas simétricas no implican la pérdida de viabilidad celular, y pueden ser transmitidas a la descendencia, denominándose estables. La aberración dicéntrica inestable es la más común, con un 60 % de probabilidades de ocurrencia, de todas las aberraciones de uno y otro tipo.

1.2.4. Mecanismos de Reparación del ADN.

Las células de mamífero han desarrollado rutas especializadas en percibir, responder y reparar el daño a bases, roturas simples de cadena, roturas dobles de cadena, daños en los azúcares y el ADN-ADN crosslink. Los mecanismos usados para reparar lesiones inducidas por la radiación ionizante a las bases difieren de los mecanismos usados para reparar las roturas dobles de cadena. Además, diferentes rutas de reparación son empleadas para reparar lesiones dependiendo de la fase en la que se encuentre la célula en cada momento.

Haremos una breve descripción de los principales mecanismos de reparación de ADN conocidos hasta la fecha.

Reparación por Escisión de Bases.

Las bases en las cadenas opuestas han de ser complementarias, adenina con timina y guanina con citosina. Representaremos por U a una base sustitutiva de cualquiera de ellas debido a una mutación. Dicho daño se repara mediante de reparación por escisión de bases (BER). Existen dos variantes de la ruta, la primera en la que solo una base a de ser sustituida, y consta de los siguientes pasos:

1. Retirada de la base mediante glicosilasa/ADN liasa.
2. Eliminación de los restos del azúcar por una endonucleasaapurínica 1 (APE1).
3. Mediante la ADN polimerasa β se coloca el nucleótido correcto.
4. Se cierra la cadena con ADN ligasa III-XRCC1.

Si más de un nucleótido ha de ser reemplazado se usa la ruta alternativa:

1. El complejo de reparación factor C (RFC)/antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA)/ ADN polimerasa δ/ϵ realizan la síntesis de la estructura correcta a reparar.
2. La estructura dañada es retirada por la endonucleasa de solapa 1 (FEN1).
3. Las cadenas de ADN son selladas por la ligasa I.

Si el mecanismo de reparación BER se encuentra dañado se verá aumentado el riesgo de mutación, aunque no se suele elevar la radiosensibilidad de la célula. No obstante, si se daña el gen que codifica XRCC1 se multiplica la sensibilidad a la radiación por 1,7, aunque este aumento puede deberse a otros procesos de reparación en la que también esté implicada XRCC1.

Reparación por Escisión de Nucleótidos.

La reparación por escisión de nucleótidos (NER) es el mecanismo utilizado para eliminar aductos del ADN, como los dímeros de pirimidinas. El proceso NER debe ser dividido en dos rutas, la reparación global del genoma (GG-NER), que repara el ADN cuando no está siendo transcrito, y la reparación acoplada a la transcripción (TC-NER), que solo actúa durante la transcripción de genes, ya que la ADN polimerasa puede bloquear el acceso del GG-NER al daño. Las rutas GG-NER y TC-NER solo difieren en el mecanismo de detección de la lesión, el resto del proceso es el mismo. Los principales pasos de las rutas NER son:

1. Reconocimiento del daño.
2. Incisiones en el ADN que encapsulan la lesión, generalmente entre 24 y 32 nucleótidos.
3. Eliminación de la región que contiene los aductos.
4. Síntesis de la sección a reparar, e inserción de la misma en la cadena.
5. Cierre de la cadena de ADN.

La mutación de los genes implicados en las rutas NER no aumentan la sensibilidad de las células a la radiación ionizante, pero si lo hacen con la sensibilidad hacia la radiación UV y agentes anticancerígenos.

Reparación de Roturas Dobles de Cadena.

Existen dos tipos de mecanismos para la reparación de DSBs en moléculas de ADN, la unión terminal no homóloga (NHEJ), que une los terminales de la fractura de forma simple, y la reparación por recombinación homóloga (HRR), que emplea la cromátida homóloga de la dañada para reparar las lesiones en torno a la rotura. La HRR está libre de errores al usar la cromátida hermana como patrón, mientras que la NHEJ es propensa a cometer errores y tiende a ocasionar lesiones premutagénicas en el ADN. Obviamente, para llevar a cabo la HRR hace falta que el ADN se haya replicado en la fase S, por lo que solo es posible en las fases S tardía y G2, mientras que la NHEJ puede darse durante toda la interfase, aunque es más probable durante la fase G1.

La activación de ambas rutas es común. Como respuesta a la creación de una DSB en la cadena de ADN se activan una serie de sensores que promueven la reparación del material genético y paralizan la progresión en el ciclo celular. Dichos sensores son el ATM y el Rad3-relacionado (ATR), proteínas kinasas pertenecientes a la familia PIKK. La competición entre el NHEJ y el HRR está regulada por la proteína 53BP-1.

■ Unión Terminal No Homóloga (NHEJ).

Aunque la ruta NHEJ no necesita de una secuencia homóloga, los dos extremos del ADN en torno a la DSB no pueden ser unidas sin más, si no que deben ser modificadas antes de proceder a la ligadura de la unión. La NHEJ consta de los siguientes pasos, aunque no los describiremos detalladamente (para más información consultar [14]):

1. Reconocimiento del extremo de la cadena por la unión del heterodímero Ku.
2. Movilización de la subunidad catalítica proteína kinasa ADN-dependiente (DNA-PKcs).
3. Procesamiento del terminal.
4. Síntesis de relleno en torno al terminal o “end bridging”.
5. Unión de los extremos.

■ **Reparación por Recombinación Homóloga (HRR).**

La HRR repara la rotura doble de cadena utilizando la cromátida homóloga como patrón. Es una ruta aún no comprendida del todo de la que solo enumeraremos los pasos de los que consta.

1. HRE11 y quizás otras endonucleasas reseccionan el ADN, produciendo una cadena única de ADN que sirve como punto de unión para Rad51.
2. La molécula Rad51 forma nucleofilamentos y cataliza el intercambio con la cadena complementaria en el cromosoma dañado.
3. Invasión de la doble cadena homóloga.
4. Síntesis de ADN usando la cadena homóloga como molde.
5. Resolución de la unión Holliday.

Reparación de Crosslink.

Las rutas de reparación de uniones ADN-ADN o ADN-proteína no se comprenden de forma completa, pero se piensa que están formadas por una combinación de rutas NER y reparación recombinacional. El crosslink es eliminado en un proceso multietapa en el que está implicada la ruta NER. Este proceso multietapa concluye con la formación de una DSB, que es restituida mediante una ruta HRR.

Reparación de Desajustes.

La ruta de reparación de desajustes (MMR) elimina los desajustes de tipo base-base y pequeñas inserciones que se producen durante la replicación. La MMR se divide en cuatro componentes:

1. El desajuste ha de ser identificado por sensores que transmiten la señal de un desajuste en un par de bases.
2. Los factores de movilización del MMR son activados.
3. Se genera una nueva cadena resintetizada y se eliminan los nucleótidos incorrectos de la cadena original.
4. Resíntesis y unión.

Si los genes que regulan el MMR están dañados se aumenta la probabilidad de inestabilidad genómica y carcinogénesis.

Tiempo Medio de Recuperación.

Las lesiones comentadas en el apartado 1.2.3 deben ser clasificadas según los tipos de daño descritos en el apartado 1.2.1, de forma que, por ejemplo, una SSB se considera una lesión subletal mientras que una DSB se clasifica como una lesión potencialmente letal. Así, las rutas de reparación comentadas en este apartado se pueden clasificar dentro de dos grupos, las rutas de recuperación del daño subletal y las rutas de recuperación del daño potencialmente letal [24].

El tiempo medio que necesitan esas rutas para reparar el daño se conoce como el tiempo medio de recuperación, λ . Generalmente, para un tipo de lesión dado se observa que la mayor parte de las células se recuperan con un tiempo de recuperación corto, λ_f , mientras que las células restantes lo hacen a un ritmo mucho más lento, λ_s . El tiempo medio de recuperación será la combinación lineal, pesada por las frecuencias relativas, de dichos tiempos cortos y largos de recuperación, $\lambda = f_f \lambda_f + f_s \lambda_s$. Un ejemplo de tiempos medios de recuperación para lesiones subletales se muestra en la figura 1.9.

Tejido	λ_f (min)	λ_s (h)
Riñón de ratón	9	5
Piel de cerdo	10.2	5.38
Pulmón de ratón	19.2	1.92
Médula espinal de rata	42	3.8

Figura 1.9: Tiempos cortos y largos de recuperación de lesiones subletales en diferentes tejidos.

1.3. Curvas de Supervivencia Celular.

Tras irradiar un tejido con una cierta dosis de radiación ionizante, las células que lo componen pueden sufrir ciertos daños que ya hemos descrito. Los mecanismos de reparación celular intentarán arreglar los daños inducidos en el ADN, y en el caso de no conseguirlo la célula perderá su viabilidad, y estará abocada a la muerte sin dejar progenie que continúe la línea. Así, si partimos de un número inicial de células N_0 antes de irradiar el tejido, y tras ella solo sobrevive un número N de las N_0 células iniciales (no hay que tener en cuenta la multiplicación de las células no afectadas, consideramos que no hay división celular), definiremos fracción de supervivencia celular como:

$$S = \frac{N}{N_0} \quad (1.6)$$

Diferentes procedimientos experimentales nos permiten medir, tanto in vivo como in vitro, las fracciones de supervivencia celular para diferentes organismos y tejidos en diferentes condiciones, de forma que podemos, primero constatar que la fracción de supervivencia celular depende de la dosis irradiada sobre el material biológico, $S = S(D)$, y segundo obtener una relación experimental de dicha relación, obteniendo así la llamada curva de supervivencia celular. Tanto la forma como los

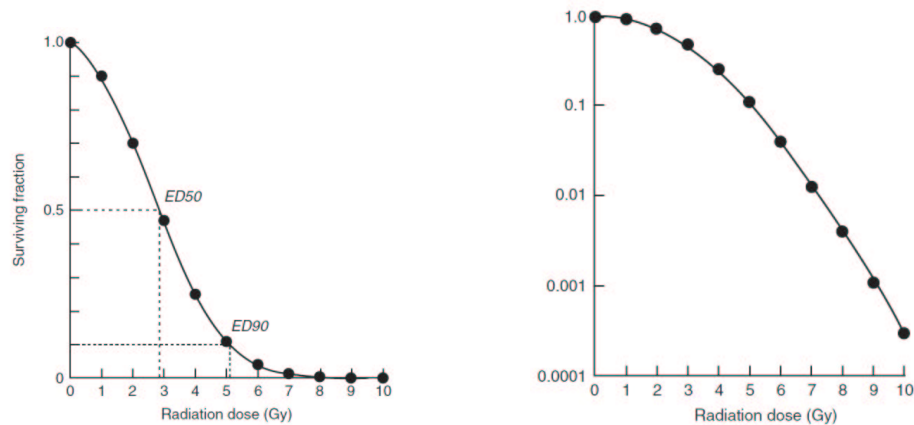
parámetros que la caracterizan difieren con el tipo de organismo y tejido irradiados, así como de otros factores que analizaremos a continuación.

El conocimiento de las características de las curvas de supervivencia celular es esencial para el desarrollo de este proyecto, ya que el objetivo del mismo es describir un modelo desarrollado recientemente para modelar el proceso de supervivencia celular, y cuya expresión matemática ha de ajustarse a dichas curvas de supervivencia celular. La mayor parte del siguiente capítulo estará dedicada exclusivamente a comentar los numerosos modelos de supervivencia celular desarrollados hasta la fecha, y en ellos también veremos como han de correlacionarse las expresiones funcionales de los mismos con la curvas de supervivencia.

Conocer las curvas de supervivencia celular y los parámetros que de ellas se derivan para diferentes tejidos humanos, tanto sanos como afectados por alguna patología, y en diferentes condiciones tienen también una gran aplicación práctica en el ámbito de la radiomedicina, ya que son esenciales para programar tratamientos de radioterapia efectivos, que eliminen los tumores in afectar de forma crítica a los tejidos sanos.

1.3.1. Características de las Curvas de Supervivencia Celular.

Aunque las curvas de supervivencia celular varíen dependiendo del organismo y tejidos irradiados, el tipo de radiación ionizante empleado, las propiedades celulares específicas y otros parámetros, hay una serie de características comunes a todas las curvas de supervivencia celular. Un ejemplo típico de curva de supervivencia celular de una célula de mamífero puede verse en la figura 1.10a.



(a) Curva de supervivencia celular en una representación lineal.

(b) Curva de supervivencia celular en una representación semilogarítmica.

Figura 1.10: Curva de supervivencia celular típica de una célula de mamífero.

Las curvas de supervivencia celular no suelen estar perfectamente definidas debido a problemas experimentales, sobre todo a dosis muy bajas o muy altas, donde el error es grande comparado con la variación de supervivencia con la dosis. Aun así es posible inferir ciertas propiedades matemáticas, como que las curvas de supervivencia celular son estrictamente decrecientes. La pendiente inicial es siempre

finita y no nula, disminuyendo monótonamente a altas dosis. Puede o no presentar un punto de inflexión, y de presentarlo la primera parte de la curva, hasta el punto de inflexión, sería cóncava y la segunda parte, a partir del punto, convexa.

En radiobiología no suele presentarse la curva representada en escala lineal, si no que suele recurrirse a la escala semilogarítmica, representando en el eje de ordenadas el logaritmo neperiano de la supervivencia celular y en el de abscisas la dosis en escala lineal. Esta es la representación empleada en la figura 1.10b. Se emplea la escala semilogarítmica porque se intuye un comportamiento exponencial en la curva.

De forma general podemos diferenciar dos tipos de curvas de supervivencia celular [38], las curvas de supervivencia exponenciales puras y las curvas de supervivencia con hombros.

Curvas de Supervivencia Exponenciales.

Estas curvas se reconocen muy bien porque en escala semilogarítmica se representan como una línea recta. Se puede, por lo tanto, modelar la curva según la expresión:

$$S(D) = e^{-\alpha D} \quad (1.7)$$

También se emplea la notación alternativa $\alpha = 1/D_0$, donde D_0 recibe el nombre de dosis letal media y representa la dosis a la cual sobreviven solo el 37 % de las células iniciales.

La razón de que la curva sea exponencial simple es que los daños letales producidos por la radiación son proporcionales a la dosis administrada 1.1. No considera una posible reparación del daño.

Curvas de Supervivencia con Hombro.

Las curvas de supervivencia con hombros tienen el aspecto de la presentada en la figura 1.10. La curva en representación semilogarítmica [14], comienza a bajas dosis como una línea recta, esto es, se asemeja a una exponencial simple en esa primera parte de la curva. A medida que la dosis aumenta la curva se va curvando, aumentando la pendiente gradualmente, de forma que parece formar un hombro. Esta región curvada se extiende durante unos cuantos grays. A altas dosis la curva vuelve a enderezarse de nuevo, adquiriendo de nuevo una forma exponencial.

La presencia del hombro en este tipo de curvas está asociada a la reparación de daños a nivel celular. Este hecho se prueba mediante irradiaciones fraccionadas a cultivos celulares [3]. A bajas dosis de radiación con baja densidad de ionización los daños en las células son pequeños y pueden ser reparados con bastante eficiencia. A medida que la dosis aumenta la reparación se vuelve más difícil, y aumenta de forma brusca la mortalidad celular. A altas dosis la reparación celular está saturada y pierde eficiencia, volviéndose a obtener un comportamiento exponencial puro [14]. No obstante, este último punto es controvertido, ya que ciertos autores y evidencias sugieren que la curvatura en la parte final de la curva sigue siendo no nula [3]. Quizás esta última opción es geológicamente más plausible, ya que una curva exponencial pura en la parte final implica una cierta probabilidad no nula de que una célula sobreviva a dosis muy elevadas, teóricamente infinitas, mientras que la intuición y

los hechos experimentales sugieren la existencia de una dosis límite a la cual, o por encima de ella, ninguna célula puede sobrevivir.

Los modelos que veremos en el capítulo siguiente pretende modelizar este tipo de curvas con hombros, sobre todo en las regiones de baja dosis empleadas en la medicina.

1.3.2. Factores que Afectan a las Curvas de Supervivencia.

Por último veremos que factores conocidos afectan a las curvas de supervivencia celular, tanto para definir su forma, diferenciando entre curvas exponenciales o curvas con hombros, como en asignar los parámetros que ajustaran a los modelos teóricos.

Tipo de Células.

Las virus y las células simples como las procariotas o las levaduras haploides, además de ciertos tipos de células de mamíferos, como los hemocitoblastos o los linfocitos presentan curvas de tipo exponencial simple. Esto se asocia a que este tipo de organismo carecen de sistemas de reparación del daño genético.

La mayoría de las células eucariotas, como las células de mamífero, presentan curvas de supervivencia celular del tipo curvas con hombro, asociados a procesos eficientes de reparación celular. Cuanto más eficiente sean las rutas de reparación de daños al ADN de un determinado tipo de célula, más marcado será el hombro y mayor será la dosis letal media.

LET de la Radiación.

Las células expuestas a radiación de alta densidad de ionización (alta LET), como neutrones de baja energía o radiación alfa, presentan curvas de supervivencia celular de tipo exponencial simple. Esto es debido a que los daños causados por este tipo de radiación, generalmente de tipo cluster, suelen ser muy complicadas de reparar, sobrepasando la capacidad de las rutas antes mencionadas. Así pues consideramos que las lesiones provocadas por esta radiación son letales de origen.

Las células expuestas a radiación de baja LET, como los rayos X, gamma y electrones, presentan curvas de supervivencia del tipo curva con hombro. Este tipo de radiación ha sido la más usual con diferencia, por lo que la mayoría de modelos suponen una radiación de baja LET. En los últimos tiempos, debido a los avances tecnológicos y en el conocimiento de la radiobiología, comienzan a usarse radiaciones de alta LET para los tratamientos de radioterapia, por lo que es previsible que dichos modelos deban ser revisados para aceptar también estos tipos de radiación.

Forma de Muerte Celular.

Los procesos que implican la muerte temprana de la célula, como la apoptosis o la necrosis, están asociados a curvas de supervivencia celular de tipo exponencial simple. Esto es así porque, o bien los daños son tan graves que la célula muere antes de poder activar las rutas de reparación del ADN, o bien porque esas rutas han fallado y se desencadena la muerte en la fase G1 o S del ciclo celular. De una forma

o de otra, eso elimina el hombro asociado a la correcta reparación de los daños a bajas dosis.

Para células que mueren principalmente por catástrofe mitótica, las curvas suelen tener hombro, ya que en gran parte de ellas los procesos de reparación se han activado y han tenido éxito.

En la figura 1.11 se muestran los efectos en las curvas de supervivencia celular del tipo de muerte celular.

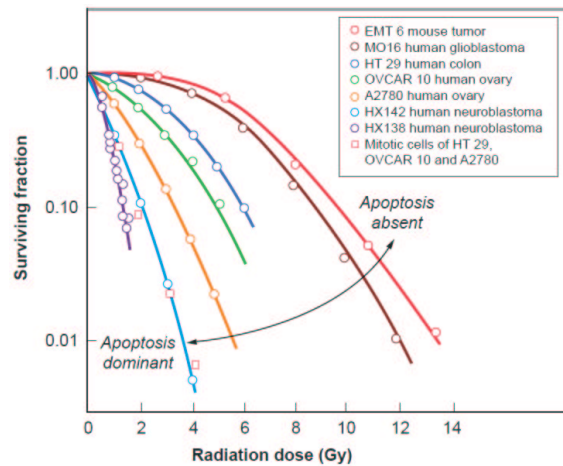


Figura 1.11: Variación de la forma de la curva de supervivencia en función del tipo de muerte celular.

Fase del Ciclo Celular.

Por último, el momento en el que se produzca la irradiación dentro del ciclo celular también influye en la forma de la curva de supervivencia celular, como puede verse en la figura 1.12.

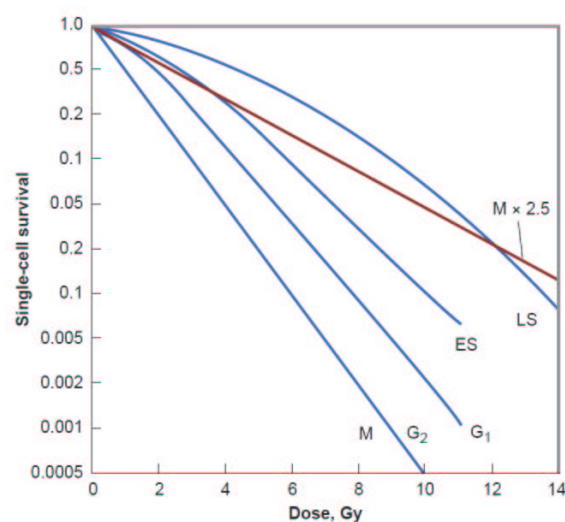


Figura 1.12: Variación de la forma de la curva de supervivencia en función de la fase en la que se produzca la irradiación.

Como ya vimos las fases mas sensibles de todo el ciclo son las fases G2 y M, ya que en ellas no hay tiempo suficiente para reparar los daños de forma eficiente. En dichas fases la curva de supervivencia será de tipo exponencial simple, y además la dosis letal media será muy baja. La fase más resistente es la fase S tardía, y esto se debe a que en ella se da una ruta de reparación de DSB muy efectiva, la reparación por recombinación homóloga (HRR). Esto se traduce en una curva con un hombro muy pronunciado y una dosis letal media muy elevada. Las fases G1 y S temprana poseen curvas con características intermedias a ambos extremos, siendo la curva asociada a la fase G1 más parecida a la de las fases G2 y M, y la de la fase S temprana más parecida a la curva de la fase S tardía, aunque eso depende también de si las células poseen una fase G1 corta o prolongada.

Capítulo 2

Modelos de Supervivencia Celular a la Radiación.

Este tema de la introducción estará dedicado a enumerar y describir los principales modelos propuestos para describir los mecanismos implicados en determinar la futura viabilidad de una célula tras ser expuesta a la acción de la radiación ionizante. Como hemos visto en el capítulo anterior, dedicado a la química y la biología asociadas a los efectos de la radiación ionizante sobre el tejido biológico, el proceso de modelado puede advertirse como una tarea complicada, debido al gran número y complejidad de los factores implicados. Sin embargo pudimos comprobar que la respuesta del sistema a la radiación era en gran manera predecible, mostrando una cantidad relativamente baja de posibles comportamientos, debido, en gran medida a que la radiación ionizante tiene un objetivo prioritario, la doble cadena de ADN. Este hecho, unido a que normalmente los parámetros de la radiación empleada son reducidos, baja dosis absorbida y baja LET, propicia que sea posible desarrollar modelos relativamente sencillos que se ajusten de forma bastante eficaz a los resultados experimentales.

En la primera sección del capítulo detallaremos de forma bastante superficial los modelos más importantes desarrollados para describir el fenómeno de supervivencia celular a la radiación, y veremos que la mayoría convergen al denominado modelo lineal-cuadrático para las condiciones estándar empleadas en radiobiología médica u radioterapia.

Por este motivo dedicaremos la segunda parte en profundizar en las propiedades del modelo lineal-cuadrático y su aplicación a la medicina. En principio este será el modelo con el que deberemos comparar el modelo entrópico no-aditivo para evaluar sus propiedades, ya que, hoy por hoy, el modelo lineal-cuadrático supone la piedra filosofal de la radiobiología y radiología. Además de él se derivan gran parte de los protocolos de radioterapia y cálculos de isoefectos empleados hoy en día en medicina.

En una breve última sección, describiremos de forma muy sucinta los modelos de control tumoral, empleados para planificar dosis de radioterapia, desarrollados hasta el momento. Así mismo introduciremos los sistemas de cálculo de isoefectos y los protocolos de fraccionamiento más utilizados, empleados en la radioterapia fraccionada para reducir los daños a los tejidos periféricos sanos.

Debido a la falta de tiempo, y que el proyecto se alargaría demasiado, no desarrollaremos estas dos últimas secciones tanto como se merecen y deseáramos, ya

que son esenciales para comparar el modelo entrópico no-aditivo y establecer su viabilidad para planificar tratamientos clínicos. No obstante la bibliografía trata convenientemente estos temas por lo que nos referenciamos a ella para ampliarlos.

2.1. Modelos Interpretativos.

Al final del capítulo anterior vimos que las células expuestas a una cierta dosis de radiación ionizante tenían una probabilidad de supervivencia en función de la dosis absorbida que venía dada por la curva de supervivencia celular. Una parte de la radiobiología se encarga de modelar los procesos bioquímicos activados por la radiación presentes en la célula que determinan si la célula pierde su viabilidad o no. También vimos que las curvas de supervivencia celular presentaban dos formas básicas, la monoexponencial pura y la sigmoide o curva con hombro. De forma general estas curvas pueden ajustarse, entre otros a los siguientes modelo matemáticos.

- **Modelo Exponencial Simple.**

Ya vimos en el capítulo anterior que para los organismos simples, como virus o bacterias, en ciertos tejidos de los organismos superiores, y bajo ciertas condiciones, como el tipo de radiación, estado de las células en el ciclo celular, etc., las curvas de supervivencia celular eran de tipo exponencial simple.

$$-\ln S = \alpha D \quad (2.1)$$

El parámetro α esta relacionado con la dosis media, D_0 , siendo esta el inverso de la primera, $\alpha = D_0^{-1}$. A dicha dosis media, la probabilidad de supervivencia celular desciende hasta un 37%.

- **Modelo Lineal-Cuadrático.**

Para la mayoría de las células de mamífero, que son las más utilizadas en radiobiología debido a sus aplicaciones médicas, la curva de supervivencia se ajusta bastante bien para dosis bajas de radiación a una función exponencial, con exponente de tipo lineal-cuadrático.

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2 \quad (2.2)$$

Como en aplicaciones radiológicas las dosis empleadas son bajas, este modelo es mayoritariamente empleado en la planificación de sesiones de radioterapia, tanto externa como braquiterapia. Veremos sus propiedades en la siguiente sección.

- **Modelo Lineal-Cuadrático-Cúbico.**

El modelo lineal-cuadrático-cúbico (LQC) [20] obedecerá a la expresión (2.3).

$$-\ln S = \alpha D + \beta D^2 - \gamma D^3 \quad (2.3)$$

El modelo LQ describe bien la respuesta celular a la radiación para dosis de hasta 5 o 6 Gy. Para dosis mayores existe la controversia de si el logaritmo de

la fracción de supervivencia es lineal con la dosis o no. Los autores que definen la hipótesis de la linealidad consideran que el modelo LQ no ajusta bien esta última parte de la curva. Por este motivo se añadió un término cúbico adicional, con signo opuesto a los dos primeros, que anulase la curvatura producida por el término cuadrático en esta parte final de la curva. Esta expresión puede obtenerse de modelos como el LPL al extender el desarrollo en serie de potencias hasta el tercer grado. No es mucho más complejo que el modelo LQ, pero si resta bastante manejabilidad, por lo que no es muy empleado.

Veremos a continuación los modelos mecanísticos más relevantes que se han formulado para describir el comportamiento que muestran las curvas de supervivencia celular. Este tipo de modelos, denominados interpretativos o mecanísticos, son de tipo deductivo, y partiendo de un conjunto inicial de suposiciones sobre el sistema biológico, obtienen una expresión, generalmente sencilla o simplificable para condiciones normales, para la curva de supervivencia celular a la radiación ionizante. Los primeros modelos mecanísticos son los denominados modelos de objetivo, desarrollados antes de comprender totalmente el funcionamiento bioquímico y biológico de las células y los efectos que sobre ellas causa la radiación. Hacen una serie de suposiciones muy generales pero sus resultados han sido empleados durante cerca de 50 años, lo que da cuenta de su potencial. A partir de los años 70-80 del siglo pasado se impusieron sobre estos los llamados modelos moleculares. Debido al desarrollo de la biología celular, bioquímica y radiobiología se comprendieron mejor los mecanismos involucrados, por lo que las suposiciones son más concretas y precisas. Las predicciones de estos modelos moleculares, describen directamente o se aproximan, a un comportamiento de tipo lineal-cuadrático de la supervivencia celular, por lo que este modelo se ha convertido en estándar desde los años 90.

2.1.1. Modelo de Objetivo.

Los modelos de objetivo son una familia de modelos que pretenden modelar las curvas de supervivencia celular, esto es, la probabilidad de supervivencia celular que tiene una célula expuesta a una determinada dosis. Una familia de modelos es un conjunto de modelos que comparten enfoque y ciertas suposiciones iniciales. El modelo original de objetivo fue propuesto por Lea en 1955, y fue uno de los primeros modelos interpretativos propuestos para modelar el proceso de supervivencia celular a la radiación.

En general, los modelos de objetivo se basan en las siguientes suposiciones generales [3]:

1. Existen dentro de la célula un conjunto de objetivos discretos, físicamente descriptible pero no identificados, sobre los que actúa la radiación. El volumen de esta sustancia sensible (objetivo u objetivos) tiene sentido físico, esto es, el objetivo es una entidad real que ocupa un determinado espacio.
2. Existen una cantidad numerable de dichos objetivos en una célula, y la desactivación de n de ellos conduce a la pérdida de la viabilidad. El número exacto de dichos objetivos no se conoce de antemano.

3. La transferencia de energía es un proceso discreto y aleatorio, tanto temporal como espacialmente.
4. Las desactivaciones de distintos objetivos son procesos independientes. No hay probabilidades condicionada para la interacción de la radiación con los objetivos individuales, esto es, el orden de activación no es importante.

Veremos dos tipos de modelos de objetivo, los expuestos en este apartado, modelos de un objetivo, y los vistos en el siguiente apartado, modelos multiobjetivo [3][4].

Desarrollo del Modelo.

Para desarrollar el modelo de objetivo debemos hacer las siguientes suposiciones adicionales, además de concretar algunas definiciones.

1. Asumiremos que la población es expuesta a una radiación de baja LET, por lo que la interacción de eventos es rara. La probabilidad de que se produzcan eventos múltiples en un solo objetivo es baja si el volumen del mismo es pequeño.
2. Supondremos que la célula contiene un volumen o volúmenes sensibles y objetivos de tamaño v .
3. Designaremos aquellos eventos de absorción de energía que pueden (aunque no necesariamente) producir el daño biológico necesario como eventos activos. Esto excluye eventos como la recombinación de iones y radicales, así como eventos de restitución química.
4. Los eventos activos registrados en el volumen, v , serán denominados impactos.
5. Denotaremos como V al volumen celular total de la población expuesta a la radiación. Será el producto del tamaño medio celular por el número de células.
6. \tilde{D} representará la densidad de eventos activos. Esta magnitud será directamente proporcional a la dosis activa, $\tilde{D} \propto D$, y durante el desarrollo del modelo se la tratará como un análogo de la dosis.

La probabilidad de que un evento activo haga blanco en un objetivo de la población expuesta vendrá dado por el cociente entre el número total de eventos registrados en el volumen sensible, $v\tilde{D}$, entre el número total de eventos, $V\tilde{D}$. A esta probabilidad de impacto se la denota por $\rho = v/V$.

Definiremos \mathcal{D} como el número total de eventos asociados a la población total de células, $\mathcal{D} = V\tilde{D}$. La probabilidad de que en una célula haya h impactos se puede expresar a través de la distribución binomial como el producto de términos dados en la ecuación (2.4),

$$p(\rho, h, \mathcal{D}) = \rho^h (1 - \rho)^{\mathcal{D}-h} {}_{\mathcal{D}}C_h \quad (2.4)$$

donde ρ^h expresa la probabilidad de que una célula sea impactada h veces, $(1 - \rho)^{\mathcal{D}-h}$ que los eventos restantes no produzcan impactos, y ${}_{\mathcal{D}}C_h$ es el coeficiente binomial

que determina la forma en que h impactos y $\mathcal{D} - h$ fallos pueden asignarse para \mathcal{D} eventos.

Debemos ahora introducir una distribución que nos proporcione relaciones entre las probabilidad de supervivencia celular y el número de impactos que la célula ha sufrido, $H(h)$, y que denominaremos función impacto-supervivencia. En un principio no daremos una expresión formal de ella, ya su forma funcional dependerá en un principio de diversas consideraciones. Las diferentes formas que adopte la función impacto-supervivencia nos proporcionarán diversos submodelos de la familia de modelos de objetivo. La probabilidad de supervivencia celular si la célula ha sufrido h impactos durante \mathcal{D} eventos con probabilidad de impacto ρ vendrá dada por la expresión (2.5).

$$P(\rho, h, \mathcal{D}) =_{\mathcal{D}} C_h \cdot \rho^h \cdot (1 - \rho)^{\mathcal{D}-h} \cdot H(h) \quad (2.5)$$

Dependiendo de la naturaleza de la función impacto-supervivencia, $H(h)$, una determinada célula puede tener una probabilidad de supervivencia no nula para $h = 1, 2, 3, \dots, \mathcal{D}$. La probabilidad de supervivencia total de una célula será entonces la suma de las probabilidades de supervivencia para todos los valores posibles de h , desde 0 hasta \mathcal{D} .

$$S(\rho, \mathcal{D}) = \sum_{h=0}^{\mathcal{D}} P(\rho, h, \mathcal{D}) \quad (2.6)$$

Veremos a continuación un par de submodelos deducidos a partir de expresiones explícitas de la función impacto-supervivencia.

Modelo de Impacto Único.

Si suponemos que la célula solo sobrevive si no recibe impactos estaríamos ante el modelo de impacto único. La función impacto-supervivencia tendrá entonces la forma:

$$H(h) = \begin{cases} 1 & \text{si } h = 0. \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (2.7)$$

Tendremos, entonces, que el único sumando no nulo para la ecuación (2.6) será aquel con $h = 0$.

$$S(\rho, \mathcal{D}) = p(\rho_0, h = 0, \mathcal{D}) = (1 - \rho_0)^{\mathcal{D}} \quad (2.8)$$

Teniendo en cuenta que $(1 - \rho_0)^{\mathcal{D}} = e^{\mathcal{D} \ln(1 - \rho_0)}$, podemos reescribir la ecuación (2.8) como:

$$S(\rho, \mathcal{D}) = e^{\mathcal{D} \ln(1 - \rho_0)} \quad (2.9)$$

Suponiendo que ρ_0 es muy pequeño, esto es, que $v \ll V$, suposición considerada aceptada en prácticamente todos los casos, podemos emplear el infinitésimo equivalente $-\ln(1 - \rho_0) \simeq \rho_0$, de forma que $S = e^{-\rho_0 \mathcal{D}}$. Si sustituimos por último el número total de eventos, $\mathcal{D} = V \tilde{\mathcal{D}}$, y teniendo en cuenta que la densidad de efectos activos es proporcional a la dosis absorbida a través de una determinada constante,

$\tilde{D} = (\alpha/\rho_0)D$, podemos constatar que, en el modelo de impacto único, la supervivencia celular sigue una distribución exponencial, dado por la expresión (2.11), caracterizada por el coeficiente de inactivación, α .

$$S = e^{-\alpha D} \quad (2.10)$$

La dosis letal media, D_0 , definida como la dosis media que hace falta para matar una célula, y a cuya dosis sobreviven solo el 37% de las células, estará relacionada con el coeficiente de inactivación mediante la relación $\alpha D_0 = 1$. Respecto a la interpretación biológica del modelo, estará relacionado con lesiones que impliquen directamente la muerte celular, como es el caso de radiaciones de alta densidad de ionización, que ocasionarán daños muy graves y localizados, organismo simples sin capacidad de recuperación. Este tipo de lesiones fueron las que vimos que estaban asociadas con curvas de supervivencia celular de tipo exponencial pura, por lo que el modelo describe bien el sistema para el que estaba diseñado.

Modelo Objetivo Único-Multimpacto.

En este tipo de modelo en la célula hay un solo objetivo, que deberá recibir n impactos para ser desactivado. El modelo es más complicado pero también tiene solución analítica. Este modelo no tiene aplicaciones prácticas, y no es apenas empleado, excepto por motivos meramente teóricos, por lo que no lo desarrollaremos.

2.1.2. Modelo Multiobjetivo - Impacto Único.

En la mayoría de las células de mamífero, y en general en muchas de las células eucariotas complejas, bajo condiciones de exposición a radiación de baja LET, el modelo de impacto único no se cumple, ya que las curvas presentan un aspecto sigmoideal como vimos en el capítulo anterior. La extensión general del modelo de objetivo es el modelo multiobjetivo-impacto único (MTSH). En este modelo se asume que hay un cierto número de objetivos por célula, y uno o más de estos han de ser desactivados. Se considera que los objetivos tienen la misma probabilidad de sufrir un impacto, esto es, poseen todos el mismo volumen v .

Desarrollo del Modelo.

Al igual que en el modelo de impacto único deberemos asumir un cierto número de suposiciones y consideraciones.

1. El número de objetivos por célula es el mismo e igual a n .
2. Cada objetivo tiene la misma probabilidad, q , de sufrir un impacto por parte de la radiación ionizante.
3. Un impacto es suficiente para desactivar cada objetivo, pero no a la célula en sí.
4. En el caso general habrá una función impacto-supervivencia como en el modelos del impacto único, denotada como $B(b)$.

Observando estas suposiciones, y empleando el teorema binomial, tendremos que la probabilidad de que una célula sobreviva al efecto de b impactos vendrá dada por la expresión (2.11):

$$P(q, b, n, D) = (1 - e^{-qD})^b \cdot (e^{-qD})^{n-b} \cdot {}_n C_b \cdot B(b) \quad (2.11)$$

donde $(1 - e^{-qD})^b$ representa la probabilidad de impacto, $(e^{-qD})^{n-b}$ la probabilidad de fallo, ${}_n C_b$ la distribución binomial, y $B(b)$ la función impacto-supervivencia. Para el modelo multiobjetivo-impacto único, dicha función puede ser definida como:

- Para $b < n$, $B(b)$ asume el valor que hace $P(q, b, n, D) = 1$, esto es, para un número de impactos menor que el número de objetivos por célula, la probabilidad de supervivencia es total.
- Para $b \geq n$, $B(b) = 0$ y por lo tanto $P(q, b, n, D) = 0$. Para un número mayor o igual de impacto al número de objetivos por célula, está muere irremediablemente.

Considerando dicha función impacto-supervivencia, y teniendo en cuenta la ecuación (2.6), $S(q, n, D) = \sum P(q, b, n, D)$, se deriva de forma directa que la fracción de supervivencia celular para el modelo multiobjetivo-impacto único (MTSH) vendrá dada por la expresión (2.12).

$$S(q, n, D) = 1 - (1 - e^{-qD})^n \quad (2.12)$$

En el caso de que los objetivos por célula sean igual a uno, $n = 1$, el modelo MTSH convergerá hacia el modelo de impacto único, y la ecuación (2.12) se verá reducida a (2.11).

Propiedades del Modelo MTSH.

El modelo MTSH ha sido durante bastante tiempo un modelo muy reconocido, y aunque a día de hoy está cayendo en desuso, aún numerosos libros, publicaciones y autores hacen referencia al mismo, y analizan las curvas de supervivencia atendiendo a sus parámetros, aunque solo sea a nivel comparativo con el modelo lineal-cuadrático. Haremos un breve repaso a las características matemáticas que lo caracterizan. Para ello haremos referencia al aspecto de la curva bajo una representación semilogarítmica.

1. Las curvas se vuelven lineales para fracciones de supervivencia celular por debajo de 0,1, punto a partir del cual el hombro no tiene efecto sobre la curvatura.
2. La extrapolación de dicha línea recta intersecta al eje de ordenadas en el valor n , denominado la multiplicidad del objetivo.
3. Excepto por el caso de $n = 1$, en que el modelo converge a la forma de primer orden, las curvas poseen un hombro que aumenta en amplitud con la multiplicidad.

4. Las curvas con $n > 1$ tendrán pendiente nula cuando la dosis es nula, $dS/dD|_{D=0} = 0$.
5. q tiene las dimensiones y la naturaleza del coeficiente de inactivación en el caso del modelo de impacto único de primer orden.
6. $1/q$ es la dosis a la cual la supervivencia celular cae a un 37% en la parte lineal de la curva, y se suele designar como D_0 , que tiene dimensiones de dosis absorbida.
7. El punto en que la recta extrapolada de la parte final de la curva intersecta al eje de abscisas se denomina dosis cuasilímite, D_q . Se cumple que $D_q = D_0 \ln n$.

Algunas de estas propiedades descritas no se ajustan con lo conocemos del comportamiento habitual de las curvas sigmoideas vistas en el capítulo anterior. La mayor discrepancia se observa en el hecho de que predice una pendiente de la curva de supervivencia nula al comienzo de la misma, para dosis muy bajas. Esto está en desacuerdo con todas las evidencias experimentales, que demuestran sin género de dudas que la pendiente inicial es no nula. Además, según este modelo la relación entre el logaritmo de la supervivencia celular y la dosis en la parte final de la curva es lineal. Algunos autores consideran esta predicción correcta, aunque la mayoría defienden que la pendiente de la curva debe disminuir monótonamente con la dosis, aunque la curvatura de la misma se modere en la última parte.

Modelo MTSH Modificado.

Para solventar el primer problema se introdujeron algunas modificaciones en el modelo MTSH, obteniendo el modelo MTSH modificado. Para obtener dicho modelo supondremos que una parte de las células irradiadas pierden su viabilidad a través de un mecanismo de acción directa del daño. La función que describirá el daño total será la combinación de un término asociado a modelo de objetivo único - impacto único, que multiplicará al modelo MTSH [3].

$$S(q, n, D) = e^{-q_1 D} \cdot [1 - (1 - e^{-q_n D})^n] \quad (2.13)$$

El parámetro q_1 corresponde con el coeficiente de inactivación de la parte de las células que obedecen un modelo de objetivo único - impacto único, mientras que el coeficiente q_n estará asociado con las células que siguen el modelo MTSH.

Este modelo ajusta bien la primera parte de las curvas de supervivencia celular, aunque es un modelo de tres parámetros, lo que lo convierte en menos manejable a nivel de aplicaciones que modelos de solo dos parámetros, como el modelo lineal-cuadrático o el MTSH. Además, en la última parte de las curvas de supervivencia no está del todo justificado su comportamiento, rechazando gran parte de los autores que la pendiente en la parte final de la curva de supervivencia semilogarítmica tenga un carácter lineal.

En la figura (2.1) tenemos una representación gráfica de los tres modelos de objetivo presentados en este tema. Con los avances en el estudio de las causas de los daños biológicos causados por la radiación ionizante y sus mecanismos de reparación, y con la mejora en los métodos experimentales utilizados para obtener las curvas de

supervivencia celular, que han definido mejor la forma que tiene ésta, los modelos de objetivo han quedado relegados frente a otros que ajustan la curva a una función de tipo lineal-cuadrática.

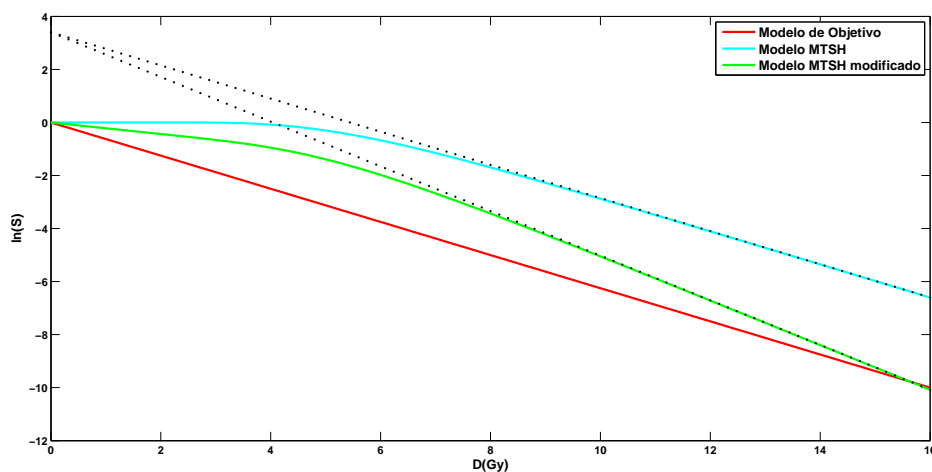


Figura 2.1: Representación gráfica de los diferentes modelos de objetivo.

2.1.3. Modelo Molecular de Acción Radiativa.

El modelo molecular de acción radiativa fue propuesto por Chadwick y Leenhouts en 1981 con la intención de mejorar el ajuste a las curvas de supervivencia con respecto a los modelos de objetivo. Aunque el nombre original propuesto por los autores fue modelo molecular, se ha generalizado con el nombre de modelo lineal-cuadrático. Nosotros, como otros modelos también predicen este comportamiento, nos seguiremos refiriendo a él por el nombre original.

Se basa en las siguientes suposiciones:

1. Las células contienen unas ciertas moléculas críticas de cuya integridad dependerá la viabilidad de las mismas. Tienen un carácter similar a los objetivos de los modelos de objetivo.
2. Identificaremos dichas moléculas con las dobles cadenas de ADN, y el daño crítico en ellas ocasionado con las roturas dobles de cadena (DSBs).
3. La acción de la radiación, ya sea de forma directa o indirecta, será la ruptura de los enlaces moleculares en las cadenas de ADN.
4. Las células poseen mecanismos de reparación de los daños ocasionados al ADN, que actuarán bajo ciertas condiciones. Los efectos biológicos de la radiación dependerán de los diferentes grados de reparación de los daños.
5. Los procesos de reparación incluyen procesos de recombinación fisicoquímicos, transferencia de carga, restitución química y reparación enzimática.

6. Aunque no haya mención explícita al tiempo en la formulación del modelo, éste juega un papel implícito muy importante.

Supongamos que el número total de enlaces críticos por unidad de masa en una célula es igual a N . La rotura de uno de dichos enlaces, bajo las condiciones adecuadas, ocasionarán una rotura simple de cadena (SSB). Si denotamos por k a la probabilidad de ruptura del enlace por unidad de dosis, y por N_0 al número inicial de enlaces críticos, tendremos que, tras administrar una dosis D , el número de enlaces críticos intactos seguirá la expresión dada en (2.14).

$$\frac{dN}{dD} = -kN \Rightarrow N = N_0 e^{-kD} \quad (2.14)$$

Por consiguiente el número de enlaces que se romperán por unidad de masa y unidad de dosis será la diferencia entre N_0 y N :

$$N_0 - N = N_0 (1 - e^{-kD}) \quad (2.15)$$

Estos enlaces pueden ser reparados. Denotando por r a la proporción de enlaces reparados, tendremos que $r(N_0 - N)$ enlaces críticos se repondrán, mientras que $(1 - r)(N_0 - N) = f(N_0 - N)$ se mantendrán dañados. Por lo tanto, el número de enlaces rotos efectivo por unidad de masa y dosis tendrá la forma:

$$N_0 - N = fN_0 (1 - e^{-kD}) \quad (2.16)$$

Estas roturas generan roturas simples de cadena, por lo que esta magnitud corresponderá con el número de SSB en la cadena de ADN tras aplicarse la dosis. Sin embargo el modelo supone que solo las roturas dobles de cadena comprometen la viabilidad celular. Estas DSB pueden producirse por dos mecanismos diferentes: la rotura simultánea de las dos cadenas causadas por un único evento y la rotura independiente de cada cadena por dos eventos diferentes producidos a menos de tres bases de distancia y con una diferencia temporal que impide la reparación efectiva de la primera cuando se produce la segunda.

Así pues, deberemos modelar de forma independiente ambos mecanismos de producción de DSBs. Comenzaremos por el proceso en el que se producen dos eventos separados que rompen sendas cadenas de forma independiente. Designaremos por n_1 el número de enlaces críticos de la primera cadena y por n_2 a los de la segunda. Supondremos que ambas cadenas tienen la misma probabilidad de ruptura por unidad de dosis, k , y denotaremos por f_1 y f_2 la fracción de rupturas no reparadas de la primera y segunda cadena respectivamente. Debemos introducir además otro nuevo parámetro, Δ , que nos indique la proporción de dosis total que está involucrada en la primera forma de producir DSBs, esto es, la fracción de la dosis absorbida que produce una DSB de forma directa. Así pues, $(1 - \Delta)$ representará la proporción de la dosis absorbida que generará dos roturas independientes en sendas cadenas con el resultado de la formación de una DSB. Bajo estas condiciones, y designando el número de enlaces rotos por célula en la primera cadena como q_1 , y los producidos en la segunda cadena como q_2 , tendremos que ambas magnitudes vendrán dadas por las ecuaciones (2.17) y (2.18) respectivamente.

$$q_1 = f_1 n_1 [1 - e^{-k(1-\Delta)D}] \quad (2.17)$$

$$q_2 = f_2 n_2 [1 - e^{-k(1-\Delta)D}] \quad (2.18)$$

Para que las roturas simples de cadena en cadenas opuestas generen una rotura doble de cadena deben darse ciertas condiciones de proximidad, tanto espacial como temporal. Estas condiciones vendrán descritas por el factor de efectividad, E . Si denotamos como Q_2 al número de DSB por célula causadas por la interacción de dos SSBs independientes, que tendrán una probabilidad de reparación designada por f_0 , tendremos que vendrá dado por la expresión:

$$Q_2 = E n_1 n_2 f_1 f_2 f_0 [1 - e^{-k(1-\Delta)D}]^2 \quad (2.19)$$

El número por célula de roturas dobles de cadena que se producen en un único evento se denotará, análogamente, por Q_1 . Denotando por n_0 al número de sitios donde se pueden producir DSBs, k_0 la probabilidad de impacto y f_0 la fracción no reparada, tendremos que Q_1 seguirá la ecuación (2.20).

$$Q_1 = n_0 f_0 [1 - e^{-k_0 \Delta D}] \quad (2.20)$$

Así pues, el número total de roturas dobles de cadena por célula será la suma de las generadas por ambas vías, $Q = Q_1 + Q_2$.

$$Q = n_0 f_0 [1 - e^{-k_0 \Delta D}] + E n_1 n_2 f_1 f_2 f_0 [1 - e^{-k(1-\Delta)D}]^2 \quad (2.21)$$

Aunque aún deberemos añadir otro parámetro más que nos relacione el número de DSBs con la supervivencia celular, al estilo de la función impacto-supervivencia de los modelos de objetivo, y que llamaremos p .

$$Q_p = p \left[\chi (1 - e^{-k_0 \Delta D}) + \phi (1 - e^{-k(1-\Delta)D})^2 \right] \quad (2.22)$$

Hemos agrupado constantes de forma que $\chi = n_0 f_0$ y $\phi = E n_1 n_2 f_1 f_2 f_0$. Q_p representará el número de DSBs letales presentes en la célula tras la irradiación con una cierta dosis D . El proceso de muerte celular seguirá una distribución de Poisson con el número de dichas lesiones letales, así que la fracción de células que mueren seguirán la ecuación:

$$1 - S(D) = 1 - e^{-Q_p} \quad (2.23)$$

De forma general se cumple que las probabilidades de ruptura de las cadenas, k y k_0 , son muy pequeñas, por lo que podríamos aplicar los infinitésimos equivalentes $1 - e^{-k_0 \Delta D} \simeq k_0 \Delta D$ y $1 - e^{-k(1-\Delta)D} \simeq k_0(1-\Delta)D$ a la ecuación (2.22), obteniendo que la curva de supervivencia celular tendrá la forma:

$$S(D) = e^{-p[\chi k_0 \Delta D + \phi k_0^2 (1-\Delta)^2 D^2]} = e^{-p[\tilde{\alpha} D + \tilde{\beta} D^2]} \quad (2.24)$$

donde hemos definido las constantes como $\tilde{\alpha} = k_0 \Delta n_0 f_0$ y $\tilde{\beta} = k_0^2 (1-\Delta)^2 E n_1 n_2 f_1 f_2 f_0$. Esta expresión se suele dar de forma aún más condensada, como se muestra en el ecuación (2.25).

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (2.25)$$

Dado que $-\ln S(D)$ sigue una relación de tipo lineal-cuadrática con la dosis, ha dicho modelo se le dio el sobrenombre de modelo lineal-cuadrático, por el que es más conocido. En parte, hoy, ciertas suposiciones de este modelo, tal y como lo hemos presentado, han sido rebatidas, y el modelo ha sido reformulado. Dado que ajusta de forma bastante razonable las curvas de supervivencia, y es el modelo mayoritariamente empleado en aplicaciones médicas, dedicaremos una sección del capítulo a hablar con más detalle del mismo.

2.1.4. Modelo de la Doble Acción Radiativa.

La teoría de la doble acción radiativa fue propuesta por Kellerer y Rossi en 1971, en parte como explicación para las observaciones empíricas realizadas sobre la efectividad biológica relativa (RBE) de los neutrones. Kellerer y Rossi observaron que si se disminuía la dosis la RBE de la radiación compuesta por neutrones aumentaba, lo que indujo a pensar a los autores que el efecto de los neutrones venía dado una interacción de primer orden, en comparación con radiaciones de baja LET como los rayos X, en lo que el efecto venía dado por una interacción de segundo orden. En el modelo molecular esto indicaría que en los neutrones, radiación de alta LET, primaría la dosis de tipo Δ , mientras que en la radiación electromagnética, de baja LET, sería predominante la componente $(1 - \Delta)$ de la dosis.

El modelo de acción dual radiativa propone que la desactivación de la célula ocurre a través de la formación de lesiones en lugares críticos de la misma. Los autores descubrieron que, a bajas dosis, la radiación de alta LET tenía una eficiencia relativa respecto a la de baja LET tal que la RBE seguía una relación lineal de pendiente $-1/2$ con la dosis absorbida de la radiación de alta LET. Por ello supusieron que a bajas dosis la trayectoria de un único neutrón podía ser capaz de inactivar la célula. Bajo dicha hipótesis la producción de lesiones es proporcional a la dosis absorbida:

$$\varepsilon = k_n D_n \quad (2.26)$$

donde ε es la producción de lesiones, k_n es la constante de proporcionalidad para la radiación de neutrones empleada y D_n la dosis de dicha radiación. Como la RBE es descrita por una pendiente de $-1/2$, podemos deducir que:

$$\frac{D_X}{D_n} = \text{RBE} = \sqrt{\frac{\lambda}{D_n}} \quad (2.27)$$

y la dosis de neutrones equiefectiva puede ser descrita en términos de la radiación equivalente de rayos X como:

$$D_n = \frac{D_X^2}{\lambda} \quad (2.28)$$

Sustituyendo (2.28) en (2.26) obtendremos que la producción de lesiones a partir de una radiación electromagnética en función de la dosis, definiendo $k = k_n/\lambda$, vendrá dada por la ecuación (2.29).

$$\varepsilon = kD_X^2 \quad (2.29)$$

Los autores concluyeron que la desactivación celular por radiación de alta LET era causada por una única partícula, y los efectos de la radiación de baja LET eran descritos por el cuadrado de la dosis, lo que sugería una interacción de partículas. Así pues podemos pensar que ambas expresiones, $\varepsilon = kD_X^2$ y $\varepsilon = k_n D_n$, eran aproximaciones de una expresión general, $\varepsilon = k(\lambda D + D^2)$, donde λ depende del factor de calidad de la radiación, y tiene un valor baja para radiación de baja LET.

De sus observaciones experimentales, Kellerer y Rossi plantearon las siguientes suposiciones para desarrollar el modelo:

1. La exposición de una célula a la radiación ionizante induce la producción de sublesiones en la misma. El número de sublesiones es directamente proporcional a la dosis absorbida.
2. Una lesión biológica se forma a través de la interacción de dos o más sublesiones. La interacción de sublesiones para producir una lesión es posible a distancias significativas a escala subcelular.
3. Una vez que la lesión se ha formado, hay una probabilidad constante de que la lesión degenera en efectos biológicos perniciosos.
4. Todas las parejas de sublesiones dentro de un rango específico de distancias tiene la misma probabilidad de interacción. Cuando las sublesiones están separadas por una distancia superior a la distancia límite la probabilidad de interacción es nula. La probabilidad de interacción estará representada por la función escalón, $H(d - d_0)$, siendo d_0 la distancia límite.

El número de lesiones como función de la dosis vendrá expresada como:

$$E(D) = \int_0^\infty E(z) \cdot f(z, D) dz \quad (2.30)$$

donde $f(z, D) dz$ representa la probabilidad de que para una dosis D dada, la energía específica esté comprendida entre z y $z + dz$. Esta energía específica es la energía depositada por el evento de ionización por unidad de masa, y será propiedad específica de cada tipo de radiación. El número medio de lesiones en una localización sensible serán:

$$E(z) = kz^2 \quad (2.31)$$

donde k es una cierta propiedad biológica del sistema. La energía específica z es un indicador directo del número de sublesiones, por lo que está elevado al cuadrado debido a que es necesaria la participación de dos sublesiones para producir una lesión. Así pues, tendremos que el número de lesiones en función de la energía impartida tendrá como expresión:

$$E(D) = \int_0^\infty E(z) \cdot f(z, D) dz = \int_0^\infty kz^2 \cdot f(z, D) dz = k\bar{z}^2(D) \quad (2.32)$$

donde $\bar{z}^2(D)$ es el valor medio de z , elevado al cuadrado, para la dosis D . A partir de procedimientos experimentales, Kellerer y Rossi reescribieron (2.32) en función de los espectros de energías específicas de eventos simples, obteniendo (2.33), siendo $f_1(z)$ la distribución de energías específicas, z_1 , de cada evento de ionización simple.

$$\bar{z}^2(D) = \frac{\bar{z}_1^2}{\bar{z}_1} D + D^2 = \frac{\int_0^\infty z^2 f_1(z) dz}{\int_0^\infty z f_1(z) dz} D + D^2 \quad (2.33)$$

Denotando por $\xi = \bar{z}_1^2/\bar{z}_1$ obtendremos que el número de lesiones en función de la dosis tendrá una relación de tipo lineal-cuadrático.

$$E(D) = k(\xi D + D^2) \quad (2.34)$$

Obtendremos la curva de supervivencia celular en función de la dosis al considerar que ésta sigue un proceso de Poisson con el número de lesiones ocasionadas, $E(D)$, volviendo a obtener la expresión del modelo lineal-cuadrático.

$$S(D) = e^{-k(\xi D + D^2)} \quad (2.35)$$

2.1.5. Modelo de Reparación - Reparación Errónea.

Desarrollado por Tobias et al. en 1980, tiene un enfoque totalmente diferente a los vistos hasta ahora. Mientras que los modelos anteriores se basaban en la identidad geométrica y localización de las lesiones en el ADN, este modelo trata sobre los procesos de reparación del mismo. Para desarrollar el modelo se harán las siguientes suposiciones:

1. Hay un proceso inicial de transferencia física de energía, seguido de la difusión de dicha energía depositada y, por último, la producción de especies moleculares semiestables a consecuencia de la química de la radiación en el sistema.
2. La fase química es seguida de otra biológica, en la que se incluyen procesos de reparación o aumento del daño, y su fijación, acompañada del progreso de la célula por diferentes estados fisiológicos.
3. La célula, si sobrevive, puede sufrir una alteración permanente de su fenotipo.

El modelo de reparación-reparación errónea (RMR) describe la producción de lesiones macromoleculares relevantes como función de la dosis. Se contempla una transformación de las lesiones dependiente del tiempo, acompañada de unas probabilidades de supervivencia (S), mortalidad (L) y mutación (M) que también dependerán del tiempo y de la dosis. El modelo también postula la existencia de un tipo de lesiones denominadas no comprometidas (U), y de varios estados de recuperación (R) que son resultado de la transformación de las lesiones (U). Podemos observar un modelo del esquema en la figura 2.2.

En la forma más sencilla del modelo, dos estados de reparación (R) son posibles, R_L representa la producción por la célula de estados de reparación debidos a reacciones que son lineales con la concentración de lesiones, y R_Q , asociado a procesos de reparación cuadráticos, y proporcional al cuadrado de la densidad de lesiones.

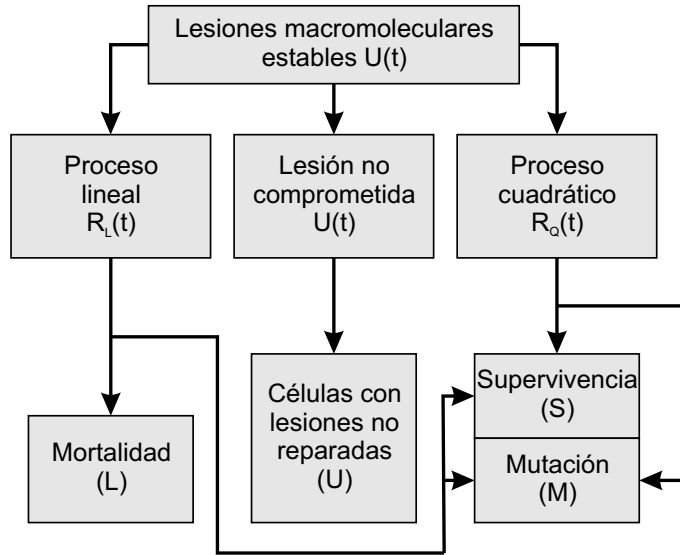


Figura 2.2: Esquema del modelo original de Tobías.

Si suponemos que las células son irradiadas con una cierta dosis de radiación de baja LET, durante un tiempo pequeño comparado con los asociados a los procesos de reparación, tendremos que el número de lesiones seguirá la relación:

$$\frac{dU}{dt} = -\lambda U(t) - kU^2(t) \quad (2.36)$$

donde λ y k son las tasas de reparación asociadas a los procesos de reparación lineal y cuadrático respectivamente. Integrando dicha E.D. obtendremos la expresión (2.37).

$$U(0) - U(t) = \int_0^t \lambda U(t) dt + \int_0^t kU^2(t) dt \quad (2.37)$$

Si definimos R_L y R_Q como la producción de estados de reparación lineales y cuadráticos,

$$R_L = \int_0^t \lambda U(t) dt \quad (2.38)$$

$$R_Q = \int_0^t kU^2(t) dt \quad (2.39)$$

podemos reescribir (2.37) como:

$$U(t) + R_L(t) + R_Q(t) = U(0) \quad (2.40)$$

Suponiendo que λ y k son independientes del tiempo y la dosis, que $\varepsilon = \lambda/k$, y que $U(0) = U_0$, $R_L(0) = R_Q(0) = U(\infty) = 0$, tendremos que:

$$U(t) = \frac{U_0 e^{-\lambda t}}{1 + \frac{U_0}{\varepsilon} (1 - e^{-\lambda t})} \quad (2.41)$$

$$R_L(t) = \varepsilon \ln \left[1 + \frac{U_0}{\varepsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right] \quad (2.42)$$

$$R_Q(t) = \frac{U_0 (1 + \frac{U_0}{\varepsilon}) (1 - e^{-\lambda t})}{1 + \frac{U_0}{\varepsilon} (1 - e^{-\lambda t})} - \varepsilon \ln \left[1 + \frac{U_0}{\varepsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right] \quad (2.43)$$

Hemos de tener en cuenta que el número de lesiones inicial dependerá de la dosis $U_0 = U_0(D)$, por lo que aunque no se muestre explícitamente, estas expresiones también dependerán de la dosis absorbida. Ambos procesos de reparación, el lineal y el cuadrático, son capaces de reparar correctamente el daño molecular, eurepair, o de repararlo incorrectamente, misrepair. Si introducimos los parámetros ϕ , como la probabilidad de reparación lineal correcta, y δ , como la probabilidad de reparación cuadrática correcta, podemos formular el número de lesiones lineales correctamente reparadas, $\phi R_L(t)$, o incorrectamente reparadas, $(1 - \phi)R_L(t)$, y el número de lesiones cuadráticas correcta, $\delta R_Q(t)$, o incorrectamente reparadas, $(1 - \delta)R_Q(t)$. Dependiendo de los valores dados a ϕ y δ tendremos diferentes expresiones para el modelo. Nosotros solo veremos los dos más importantes.

Eurepair Lineal - Misrepair Cuadrático.

Si suponemos que las reparaciones lineales son siempre correctas, $\phi = 1$, que las cuadráticas son siempre incorrectas, $\delta = 0$, y que no hay lesiones sin reparar $U(t) = 0$, tendremos que las lesiones cuadráticas obedecerán a la expresión:

$$R_Q(t) = U_0 - R_L(t) = U_0 - \ln \left[1 + \frac{U_0}{\varepsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right]^\varepsilon \quad (2.44)$$

y teniendo en cuenta que el proceso de muerte celular sigue una estadística de Poisson con el número de estas lesiones no reparadas, tendremos que:

$$1 - S(t) = 1 - e^{-R_Q(t)} = e^{-U_0} \left[1 + \frac{U_0}{\varepsilon} (1 - e^{-\lambda t}) \right]^\varepsilon \quad (2.45)$$

Si además suponemos que el número de lesiones iniciales es lineal con la dosis, $U_0 = \alpha D$, y definimos el factor T , relacionado con el tiempo máximo de reparación, t_{max} tiempo entre la irradiación y la mitosis, como $T = 1 - e^{-\lambda t_{max}}$, podemos escribir la supervivencia celular como:

$$S = e^{-\alpha D} \left[1 + \frac{\alpha D T}{\varepsilon} \right]^\varepsilon \quad (2.46)$$

Asumiendo por último que $\lambda t_{max} \gg 1 \Rightarrow T \simeq 1$ obtendremos el resultado final expuesto en (2.47).

$$S = e^{-\alpha D} \left[1 + \frac{D}{\varepsilon/\alpha} \right]^\varepsilon \quad (2.47)$$

Esta expresión se ha demostrado que ajusta correctamente todas las curvas de supervivencia celular, con mejores resultados que los obtenidos con modelos como el MTSH o de tipo lineal-cuadrático. Sus desventajas, a la par que su fortaleza, recae sobre sus suposiciones, que son pocas y rígidas. Tampoco queda clara la relación entre las lesiones iniciales y la dosis. Nosotros hemos aceptado que dependen linealmente, pero otra posible relación hubiese sido $U_0 = \alpha_1 D + \alpha_2 D^2$, si bien este aspecto puede ser medido de forma experimental. También presenta un problema de flexibilidad a la hora de tratar con dosis fraccionadas o exposiciones prolongadas en el tiempo.

La teoría de objetivo general describía la supervivencia celular para un número de impactos m y constante de desactivación α como:

$$S_m = e^{-\alpha D} \sum_{i=0}^{m-1} \frac{(\alpha D)^i}{i!} \quad (2.48)$$

mientras que el desarrollo en serie de potencias del modelo RMR, siendo $\varepsilon = m - 1$, será:

$$S_\varepsilon = e^{-\alpha D} \sum_{i=0}^{m-1} \frac{(m-1)!}{i!(m-1-i)} \left(\frac{\alpha D}{m-1} \right)^i \quad (2.49)$$

Tobias encontró que ambas expresiones solo difieren en el factor $(m-1)!/i!(m-1-i)$. Para $m = 1$ ambas expresiones son idénticas en la típica forma $S = e^{-\alpha D}$. Para $m = 2$ en el modelo MTSH y $\varepsilon = 3$ para el modelo RMR, ambas expresiones vuelven a coincidir. Esto implica que $\lambda/k = 1$, esto es, los coeficientes de reparación lineal y cuadrático son iguales.

La Reparación Lineal No es Siempre Eurepair.

Podemos considerar que la reparación lineal no siempre es eurepair, esto es, que $\phi < 1$. Siendo éste el caso, la curva de supervivencia celular tendrá la forma:

$$S = e^{-\alpha D} \left[1 + \frac{D}{\varepsilon/\alpha} \right]^{\varepsilon\phi} \quad (2.50)$$

Este modelo predice una pendiente inicial de la curva de supervivencia igual a $-\alpha(1-\phi)$. El modelo lineal-cuadrático predice una pendiente inicial igual a $-\alpha$.

2.1.6. Modelo Letal - Potencialmente Letal.

El modelo letal-potencialmente letal (LPL) fue propuesto en 1986 por Curtis basandose en el trabajo anterior de Pohlit y Heyder en 1981. Se basa en el esquema propuesto en la figura 2.3.

El número de lesiones B y C depende linealmente con la dosis a través de las constantes de proporcionalidad η_{AB} y η_{AC} respectivamente. Las lesiones potencialmente letales (B) pueden ser reparadas mediante procesos de primer orden o pueden ser convertidas en lesiones letales (C) mediante procesos de segundo orden.

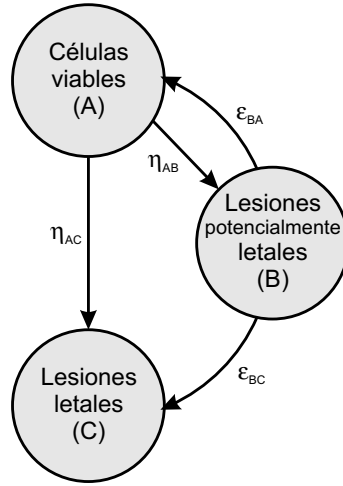


Figura 2.3: Esquema del modelo LPL.

Para llevar a cabo el modelo supondremos que se cumplen las siguientes propiedades en el sistema.

1. Las lesiones B están distribuidas espacialmente y son semiestables. Son creadas en el núcleo de la célula por radiación de baja LET. Las lesiones potencialmente letales pueden ser reparadas mediante procesos enzimáticos, que son de primer orden, esto es, dependen linealmente del número de lesiones potencialmente letales. Si las lesiones de tipo B no son reparadas pueden interactuar con otras lesiones del mismo tipo, formando lesiones letales (C), que son irreparables y conllevan ineludiblemente la pérdida de viabilidad celular. Esta interacción será de segundo orden, ya que será proporcional al cuadrado del número de lesiones potencialmente letales. No se aplican restricciones de distancia para la interacción de dos lesiones de tipo B, solo influye su número.
2. Las lesiones letales pueden formarse durante la irradiación si son creadas cercanas unas de otras, y en un lapso breve de tiempo. La constante η_{AC} describe la proporción directa por unidad de dosis de estas lesiones.
3. Las constantes η_{AB} y η_{AC} son constantes de proporcionalidad de ambos tipos de lesiones, y la tasa de producción de cada una será el producto de la constante correspondiente por la tasa de dosis, $\dot{D}(t)$. Las constantes ε_{BA} y ε_{BC} son constantes de tasa de reparación y de producción de lesiones letales a partir de lesiones potencialmente letales por unidad de tiempo respectivamente.
4. La tasa de reparación no depende del número de lesiones. No hay saturación del mecanismo de reparación.

El sistema durante el proceso de irradiación quedará descrito por el sistemas de ecuaciones diferenciales propuesto en (2.51) y (2.52).

$$\frac{dB(t)}{dt} = \eta_{AB}\dot{D}(t) - \varepsilon_{BA}B(t) - \varepsilon_{BC}B^2(t) \quad (2.51)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \eta_{AC}\dot{D}(t) + \varepsilon_{BC}B^2(t) \quad (2.52)$$

Si añadimos las condiciones iniciales $B(0) = C(0) = 0$ tendremos que la solución general del mismo tendrá la forma:

$$B(t) = \frac{2\eta_{AB}\dot{D} [1 - e^{-\varepsilon_0 t}]}{\varepsilon_0 + \varepsilon_{BA} + (\varepsilon_0 - \varepsilon_{BA})e^{-\varepsilon_0 t}} \quad (2.53)$$

$$C(t) = \eta_{AC}\dot{D} + \varepsilon \ln \left[\frac{2\varepsilon_0}{\varepsilon_0 + \varepsilon_{BA} + (\varepsilon_0 - \varepsilon_{BA})e^{-\varepsilon_0 t}} \right] + \frac{(\varepsilon_0 - \varepsilon_{BA})^2 t}{4\varepsilon_{BC}} \quad (2.54)$$

siendo $\varepsilon_0 = \sqrt{\varepsilon_{BA}^2 + 4\varepsilon_{BC}\eta_{AB}\dot{D}}$ y $\varepsilon = \varepsilon_{BA}/\varepsilon_{BC}$. Una vez concluido el proceso de irradiación, $\dot{D}(t) = 0$, el sistema quedará descrito por el sistema de E.D.:

$$\frac{dB(t)}{dt} = -\varepsilon_{BA}B(t) - \varepsilon_{BC}B^2(t) \quad (2.55)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \varepsilon_{BC}B^2(t) \quad (2.56)$$

donde impondremos como condiciones iniciales ($t=T$) el número final de lesiones potencialmente letales y lesiones letales al concluir la irradiación, $B(T) = N_{PL}$ y $C(T) = N_L$. Definiremos también el tiempo t_r como el tiempo disponible para la reparación de las lesiones antes de la mitosis. Entonces:

$$B(t) = \frac{N_{PL}e^{-\varepsilon_{BA}t_r}}{1 + [N_{PL}(1 - e^{\varepsilon_{BA}t_r})]/\varepsilon} \quad (2.57)$$

$$C(t) = \frac{N_L + [1 + N_{PL}/\varepsilon](1 - e^{\varepsilon_{BA}t_r})}{1 + [N_{PL}(1 - e^{\varepsilon_{BA}t_r})]/\varepsilon} + \varepsilon \ln \left[1 + \frac{N_{PL}(1 - e^{-\varepsilon_{BA}t_r})}{\varepsilon} \right] \quad (2.58)$$

Suponemos que $T + t_r$ es el tiempo límite en el cual, cualquier lesión, ya sea letal o potencialmente letal, causará la muerte celular. Por otro lado, es de suponer que la supervivencia celular siga una distribución de Poisson con el número de lesiones inducidas en ella que perduran a tiempo $T + t_r$, por lo que podemos expresar la fracción de células supervivientes según la ecuación (2.59).

$$\begin{aligned} S &= e^{-[B(T+t_r)+C(T+t_r)]} = e^{\left\{ -(N_L+N_{PL}) + \varepsilon \ln \left[1 + \frac{N_{PL}(1 - e^{-\varepsilon_{BA}t_r})}{\varepsilon} \right] \right\}} = \\ &= e^{-N_{tot}} \left[1 + \frac{N_{PL}(1 - e^{-\varepsilon_{BA}t_r})}{\varepsilon} \right]^\varepsilon \end{aligned} \quad (2.59)$$

Donde N_L es el número de lesiones letales, N_{PL} el número de lesiones potencialmente letales, y $N_{tot} = N_L + N_{PL}$ el número de lesiones totales presentes en la célula al final de la exposición. $\varepsilon = \varepsilon_{BA}/\varepsilon_{BC}$ es el cociente entre las tasas de reparación y producción de lesiones letales a partir de lesiones potencialmente letales, y t_r el tiempo disponible de reparación al finalizar la exposición. La expresión (2.59) puede ser simplificada en casos determinados, dando lugar a diferentes aproximaciones.

Aproximación de Baja Tasa de Dosis.

Si se define tasa de dosis baja como aquella tasa de dosis que si decrece no se observan efectos en la fracción de supervivencia, entonces todas las lesiones potencialmente letales (B) serán reparadas antes de que interaccionen entre ellas ($\varepsilon_{BC} = 0$). La mortalidad de las células solo estará determinada por la tasa directa de formación de lesiones letales. Bajo ésta condición, la curva de supervivencia celular vendrá dada por la expresión:

$$S = e^{-\eta_{AC}D} \quad (2.60)$$

Expresión equivalente a la encontrada en el modelo de impacto único de Lea.

Aproximación de Alta Tasa de Dosis.

Si definimos tasa alta de dosis como aquella para la cual la forma de la curva de supervivencia no depende de la tasa de dosis obtenemos otra aproximación interesante. Si $T \ll 2/\varepsilon_0$ tendremos que:

$$-\ln S = (\eta_{AC} + \eta_{AB})D - \varepsilon \ln \left[1 + \frac{\eta_{AB}}{\varepsilon} D (1 - e^{-\varepsilon_{BA}t_r}) \right] \quad (2.61)$$

Esta expresión coincide con la obtenida en el modelo de reparación-reparación errónea (2.46). La condición impuesta se cumple con relativa frecuencia, para células de mamífero una exposición de 5 minutos o menos acepta esta aproximación. La expresión obtenida es similar a (2.59), pero con la suposición de que todas las lesiones creadas por la radiación se mantendrán después de la exposición, esto es, no hay reparación durante el proceso de exposición.

Aproximación Lineal-Cuadrática.

Partiendo de la expresión anterior (2.61), y desarrollando en series de potencias para la región de bajas dosis y truncando el desarrollo a partir del tercer término, obtenemos la expresión (2.62).

$$-\ln S = (\eta_{AC} + \eta_{AB}e^{\varepsilon_{BA}t_r})D + \frac{\eta_{AB}^2}{2\varepsilon} (1 - e^{-\varepsilon_{BA}t_r})^2 D^2 \quad (2.62)$$

Esto es, obtendremos una relación de tipo lineal-cuadrático entre la dosis y el logaritmo de la supervivencia celular, con parámetros:

$$\alpha = \eta_{AC} + \eta_{AB}e^{\varepsilon_{BA}t_r}$$

$$\beta = \frac{\eta_{AB}^2}{2\varepsilon} (1 - e^{-\varepsilon_{BA}t_r})^2$$

Esta aproximación también puede realizarse en el modelo RMR, obteniendo que bajo ciertas condiciones, éste también converge hacia un modelo lineal-cuadrático.

2.1.7. Otros Modelos.

Existen otros modelos interpretativos, que por falta de tiempo y espacio en el proyecto, no podremos desarrollar como se merecen. Solo haremos una breve mención a ellos y a las referencias bibliográficas donde podemos ampliar estudiarlos con más detalle.

Modelos de Saturación.

El modelo LPL de Curtis es un ejemplo de un modelo de lesión-interacción que incorpora procesos de reparación [20]. Otros modelos de este tipo son los llamados modelos de saturación de reparación, que proponen que la forma de la curva de supervivencia solo depende de la tasa de reparación, que a su vez dependerá de la dosis.

Se postula una única clase de lesiones y un proceso de muerte celular basado en un único impacto, y en ausencia de procesos de reparación esas lesiones provocarán la pérdida de la viabilidad celular. El proceso de reparación aumentará la proporción de células que sobreviven a la radiación, pero como el número de enzimas implicadas en dichos procesos es finito, la velocidad de reparación no aumenta proporcionalmente con el daño, si no que tiende asintóticamente a un valor máximo, como podemos observar en la figura 2.4.

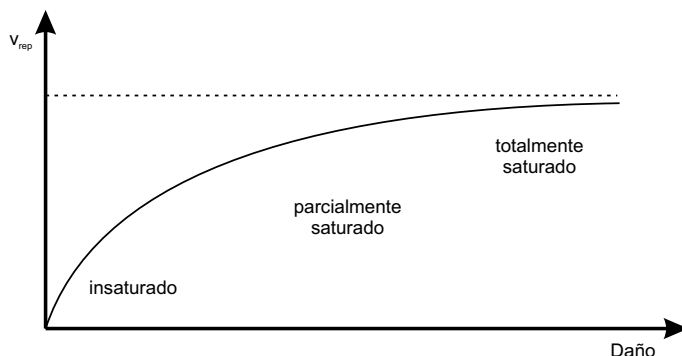


Figura 2.4: Grados de saturación según el modelo de saturación de reparación.

Así pues, a altas dosis se producen menos reparaciones en el tiempo disponible antes de la mitosis y la fracción de células que sobreviven disminuye en mayor proporción que lo esperado para los daños iniciales causados por dicha dosis.

Al igual que otros modelos como el PLP, bajo ciertas condiciones, los modelos de saturación de reparación predicen un comportamiento de tipo lineal-cuadrático [6][7].

Modelo de Estructura Amorfa de la Trayectoria.

Modelo propuesto por Katz en 1960 con el propósito de aunar el modelo MTSH que describe la respuesta celular a la radiación de baja LET y sus estudios sobre la supervivencia celular a la radiación de alta LET [4]. Dado que el modelo MTSH predice una fracción de supervivencia:

$$S_{\gamma}(D) = 1 - \left[1 - e^{-\frac{D}{D_0}} \right]^n \quad (2.63)$$

y para iones determinó que dicha fracción respondía a la ecuación:

$$S_i(D) = e^{-\sigma F} \quad (2.64)$$

donde F es la fluencia de partículas, directamente proporcional a la dosis, y σ es la sección eficaz de interacción. Katz propuso un modelo general en el que la supervivencia celular era el producto de las supervivencias correspondientes a ambas contribuciones.

$$S(D) = S_\gamma(D) \cdot S_i(D) = e^{-\sigma F} \left[1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_0}} \right)^n \right] \quad (2.65)$$

Modelo de Efecto Local.

Este modelo asume que el efecto biológico local, esto es, los daños ocasionados en volúmenes pequeños del núcleo, están determinados por el valor esperado de la energía depositada en dicho volumen, independientemente del tipo de radiación [4]. El modelo también predice un comportamiento de tipo lineal-cuadrático, pero para hacer que la pendiente final de la curva de supervivencia en escala semilogarítmica sea constante propone la siguiente modificación:

$$-\ln(S) = \begin{cases} \alpha_X D + \beta_X D^2 & \text{si } D \leq D_t \\ \alpha_X D_t + \beta_X D_t^2 + s_{max}(D - D_t) & \text{si } D > D_t \end{cases} \quad (2.66)$$

con $s_{max} = \alpha_X + 2\beta_X D_t$.

2.2. El Formalismo Lineal-Cuadrático.

Como hemos visto en el apartado anterior, numerosos modelos predicen un comportamiento de tipo lineal-cuadrático del logaritmo neperiano de la fracción de supervivencia celular, aunque sea de forma aproximada para ciertas condiciones. No obstante hay que considerar el modelo lineal-cuadrático como un modelo completo en si mismo, no como un mero desarrollo en serie de potencias de una relación funcional más compleja entre la supervivencia celular y la dosis absorbida.

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.67)$$

A todo modelo que obedezca la expresión (2.67) se le puede considerar como un modelo de tipo lineal-cuadrático o modelo LQ, y a la metodología que le rodea formalismo lineal-cuadrático. Dicho formalismo es mayoritario actualmente, tanto a nivel de investigación como a nivel clínico.

A día de hoy el modelo más aceptado para obtener la expresión lineal-cuadrática es el modelo de reparación de DSBs [6]. Considera que la radiación de baja LET puede actuar de forma directa causando un daño letal; produciendo una DSB que puede ser reparada correctamente o incorrectamente, causando está última posibilidad un daño letal a la célula; o induciendo dos DSBs independientes, que pueden ser reparadas de forma letal al producir dicentros o anillos, o ser reparada de forma

viable, siendo la reparación correcta o produciendo daños no-letales como la traslocación. Ya estudiamos en el capítulo anterior las posibles aberraciones cromosómicas producidas por la radiación. Un esquema de este modelo se muestra en la figura 2.5.

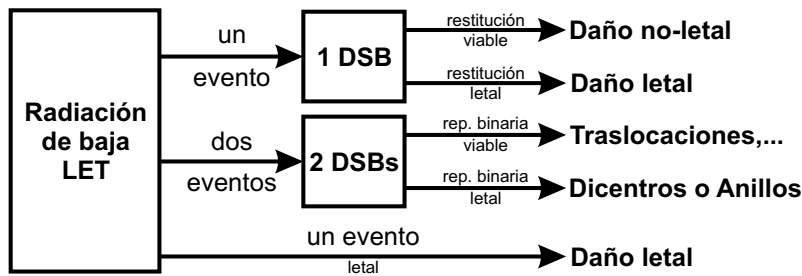


Figura 2.5: Esquema del modelo de reparación de DSBs.

Un hecho que caracteriza al modelo LQ es que es un modelo estático, que no depende explícitamente del tiempo como lo hacen otros modelos como el modelo MRM, el modelo LPL o los modelos de saturación de reparación. Sin embargo la tasa de dosis, $\dot{D}(t)$, juega un papel relevante en determinar el valor del parámetro β , por lo que se extendió el modelo original mediante la inclusión del factor de Lea-Catcheside.

2.2.1. El Factor de Lea-Catcheside.

Como hemos comentado, uno de los factores que determinarán la curva de supervivencia celular es la tasa de dosis con la que se irradia el tejido. Se comprobó experimentalmente que dicha tasa de dosis solo afectaba al parámetro β relacionado con los daños ocasionados por la interacción de dos eventos producidos a tiempos distintos. Para formular dicha dependencia se introdujo un nuevo parámetro, denominado factor generalizado de Lea-Catcheside, G , de forma que el parámetro β se reformulase como $\beta = G \cdot \beta$. El factor G tiene una expresión analítica dada en (2.68).

$$G = \frac{2}{D^2} \int_{-\infty}^{\infty} \left[\dot{D}(t) \int_{-\infty}^t e^{-\lambda(t-t')} \dot{D}(t') dt' \right] dt \quad (2.68)$$

El parámetro λ representa la constante de reparación de daño subletal, y está relacionado con el tiempo medio de reparación vista en el apartado 1.2.4 del capítulo anterior. Si denotamos a dicho tiempo medio de reparación como $T_{1/2}$ tendremos que $\lambda = \ln 2/T_{1/2}$. El factor de Lea-Catcheside toma valores comprendidos entre 0 y 1.

Podemos diferenciar cuatro posibles casos entre los procedimientos de irradiación empleados habitualmente en biomedicina, dependiendo de la tasa de dosis utilizada.

- **Dosis Prolongada.**

Se define dosis prolongada como aquella que irradia el tejido biológico con una tasa de dosis constante durante un tiempo de exposición, T , significativamente superior al tiempo medio de reparación, por lo que se dan procesos de reparación durante la irradiación. Si suponemos que la tasa de dosis tiene la forma:

$$\dot{D}(t) = \begin{cases} \frac{D}{T} & \text{si } 0 < t < T \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (2.69)$$

tendremos que el factor de Lea-Catcheside tomará por valor:

$$G = \frac{2}{(\lambda T)^2} (\lambda T + e^{-\lambda T} - 1) = \frac{2}{(\lambda T)^2} (\lambda T + \theta - 1) \quad (2.70)$$

siendo $\theta = e^{-\lambda T}$ [7].

■ **Dosis Aguda.**

Es aquella en la que el tiempo de irradiación, T , es mucho menor que $T_{1/2}$, por lo que no se dan procesos de reparación durante la exposición. La tasa de dosis puede aproximarse a una delta de Dirac, $\dot{D}(t) = D \cdot \delta(t)$ y su factor de Lea-Catcheside será muy elevado, idealmente equivaldrá a la unidad.

■ **Dosis Exponencial.**

Habitualmente en braquiterapia, donde los radioisótopos empleados irradian según una distribución exponencial, la tasa de dosis asociada tiene la forma $\dot{D}(t) = kDe^{-kt}$, siendo k la constante de desintegración de radionúclido. Su factor G será entonces:

$$G = \frac{k}{k + \lambda} \quad (2.71)$$

■ **Dosis Fraccionada.**

Supongamos dos únicas dosis fraccionadas agudas, D_1 y D_2 , separadas por un cierto tiempo T [6]. La tasa de dosis será $\dot{D}(t) = D_1 \cdot \delta(t) + D_2 \cdot \delta(t - T)$, y bajo esta tasa el factor de Lea-Catcheside tendrá la forma:

$$G = \frac{D_1^2 + D_2^2 + 2D_1D_2e^{-\lambda T}}{D^2} \quad (2.72)$$

siendo D la dosis total, $D = D_1 + D_2$.

Si tenemos un conjunto de n fracciones cortas separadas por un tiempo T , el factor G tomará la forma [7]:

$$G = \frac{2\theta}{1 - \theta} \left(n - \frac{1 - \theta^n}{1 - \theta} \right) \quad (2.73)$$

En tratamientos fraccionados de radioterapia, el tiempo transcurrido entre sesiones suele ser del orden de un día, por lo que podemos considerar que $T > T_{1/2}$. Además el tiempo de irradiación suele ser mucho menor que el tiempo medio de recuperación. Por estos dos motivos se suele considerar a efectos prácticos que el factor de Lea-Catcheside equivale a la unidad, $G \simeq 1$, en planificaciones de radioterapia basadas en el modelo LQ.

2.2.2. Parámetros del Modelo.

Si no tenemos en cuenta el factor de Lea-Catcheside el modelo lineal-cuadrático depende solo de dos parámetros, α y β . Para el modelo lineal-cuadrático definimos efecto o efecto de tejido como el logaritmo neperiano de la fracción de supervivencia celular con signo negativo.

$$E = -\ln S(D) = \alpha D + \beta D^2 \quad (2.74)$$

Esta magnitud esta relacionada con los daños biológicos causados por la radiación ionizante, y es adimensional. Así pues α es el factor de proporcionalidad asociado a los efectos de primer orden, que dependen directamente de la dosis. Sus unidades serán por lo tanto Gy^{-1} . Gráficamente representa la pendiente inicial de la curva asociada al efecto tejido. El parámetro β será el factor de proporcionalidad de los efectos de segundo orden, que dependen del cuadrado de la dosis absorbida. Los efectos de segundo orden están asociados con la interacción de lesiones de primer orden, por lo que, como comentamos en la sección anterior, es susceptible de depender del tiempo. Tiene dimensiones de Gy^{-2} . Gráficamente está relacionado con la curvatura negativa de la curva del efecto tejido que induce a la pendiente de esta a disminuir.

Un factor importante en radiobiología es el cociente entre los parámetros α y β , α/β , que tiene dimensiones de dosis [11]. Matemáticamente el factor α/β representa la dosis a la cual los efectos de primer orden son iguales a los de segundo orden, por lo tanto los efectos directos predominarán sobre los de segundo orden para dosis menores que α/β , mientras que lo contrario sucederá para dosis superiores. Desde un punto de vista biológico el ratio α/β tiene dos connotaciones, la primera sobre el tiempo de respuesta celular y la segunda sobre la capacidad de prevención de daños de los tejidos. Para las células de mamífero sanas los valores habituales de α/β son de entre 3 y 10 Gy. Los valores bajos de α/β están asociados a tejidos con respuesta tisular lenta, que muestran los efectos de la radiación meses o años después de la irradiación, mientras que en los tejidos con respuesta tisular rápida los efectos aparecen a los pocos días o semanas, y están asociados al valores de α/β altos. Esto se debe a que los tejidos de respuesta tisular lenta tienen ciclos celulares largos, frente a los cortos de las células con respuesta rápida. Esto estará relacionado con la capacidad de prevención de daños de ambos tipos de tejidos. Al tener más tiempo para llevar a cabo las reparaciones en el material genético, los tejidos de respuesta tisular lenta muestran mayor capacidad de recuperación que los tejidos de respuesta tisular rápida. Por otro lado, los tejidos con ratio α/β alto son menos sensibles a la disminución de la tasa de dosis o al fraccionamiento de la misma, por lo que se considera a α/β como un indicador de la sensibilidad del tejido al fraccionamiento de la dosis.

Los tejidos tumorales se caracterizan por tener valores altos de α/β , de entre 5 y 25 Gy, mientras que el tejido sano tiene un rango de entre 2 y 5 Gy. Esta es una de las razones por las que el fraccionamiento de dosis suele ser un tratamiento muy efectivo en radioterapia.

2.3. Modelos de Control Tumoral e Isoefectos.

Esta última sección del capítulo está dedicada a los modelos de control tumoral y de cálculo de isoefectos necesarios para planificar tratamientos de radioterapia. Este es un aspecto fundamental de la radiología clínica, y una de las mayores aplicaciones de la radiobiología. Implementaremos el formalismo lineal-cuadrático a los modelos obtenidos, ya que conforman la metodología estándar moderna de cálculo y desarrollo de protocolos de irradiación, por lo menos a bajas dosis por fracción y con radiación de baja LET. Para terapias de alta dosis por fracción o radiaciones no estándares en radiología se han reportado discrepancias entre los datos experimentales y las predicciones del formalismo lineal-cuadrático, por lo que en un principio éste no es un formalismo universal. En un principio deberíamos comparar los resultados del formalismo lineal-cuadrático con el formalismo basado en el modelo entrópico no-aditivo para comparar predicciones, que deberían, al menos en la región de bajas dosis, coincidir.

2.3.1. Modelos de Probabilidad de Control Tumoral.

En radioterapia uno de los principales factores a considerar es si tras la irradiación, en una o varias dosis fraccionadas, se ha podido controlar el tumor. Con control tumoral nos referimos a si se han podido eliminar todas las células cancerígenas clonogénicas, ya que la viabilidad de un número reducido de ellas conlleva la reaparición del tumor. Los modelos de probabilidad de control tumoral o modelos TCP nos dan cuenta de la eficiencia del tratamiento. Otro aspecto muy importante a tener en cuenta, aunque nosotros no lo desarrollaremos aquí, es la probabilidad de que el tejido sano resulte irremediablemente dañado en el proceso de irradiación. Dado que los tumores pueden desarrollarse en órganos vitales, la radioterapia, para ser realmente terapéutica, no solo debe acabar con el tejido tumoral, si no que además debe mantener la viabilidad del tejido sano para conservar la funcionalidad del órgano. Este parámetro del proceso de radioterapia se estudia mediante los modelos de probabilidad de complicación en tejido normal o modelos NTCP.

La probabilidad de supervivencia de una célula expuesta a una dosis comprendida en el rango $[D, D+dD]$ viene dada por la curva de supervivencia celular, $S(D)$. Dado un número inicial de células, por ejemplo el número total de células tumorales, N , la probabilidad de erradicar la totalidad de las mismas vendrá determinada por la distribución binomial [25][12]. A dicha probabilidad se la denomina probabilidad de control tumoral, TCP.

$$TCP = [1 - S(D)]^N \quad (2.75)$$

Dado que generalmente N será muy grande y $S(D)$ muy pequeña, mediante la ley de grandes números podemos aproximar $1 - S(D) \simeq e^{-S(D)}$, por lo que la distribución binomial converge hacia una distribución de Poisson, y la TCP puede expresarse según ésta última.

$$TCP = e^{-N \cdot S(D)} \quad (2.76)$$

Esta expresión es más manejable y será la que nos encontremos en la bibliografía en la práctica totalidad de las ocasiones. Si consideramos que la curva de superviven-

cia celular es de tipo lineal-cuadrático para una dosis puntual, $S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2}$, tendremos que:

$$TCP = e^{-N \cdot e^{-\alpha D - \beta D^2}} \quad (2.77)$$

y para un tratamiento fraccionado, $S(D) = e^{-\alpha D - \beta d D}$

$$TCP = e^{-N \cdot e^{-\alpha D - \beta d D}} \quad (2.78)$$

que tendrán la forma sigmoïdal mostrada en la figura 2.6.

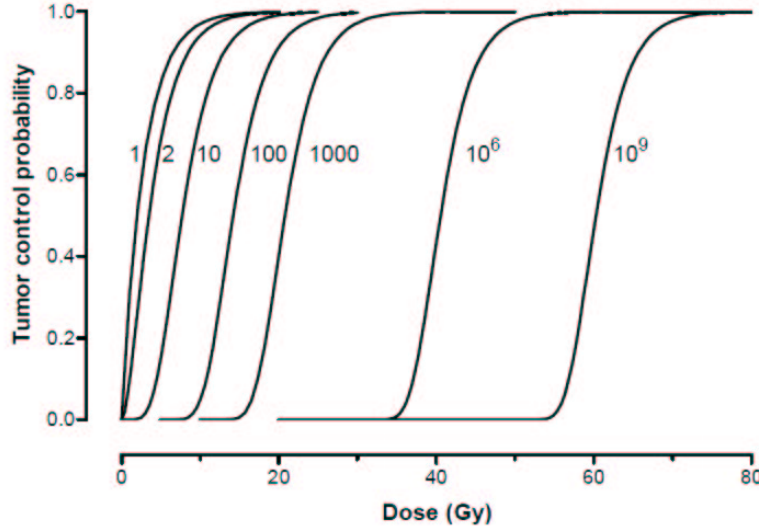


Figura 2.6: Muestras de curvas TCP para diferentes valores de N .

Sin embargo, para el caso de tratamientos fraccionados el número de células tumorales aumentará en el periodo comprendido entre dos sesiones debido a la división de células cancerosas viables, por lo que habrá que tener en cuenta la dinámica de repoblación. Si consideramos que el tumor tiene una proliferación de tipo exponencial, $N = N_0 e^{\gamma t}$, donde el factor γ está relacionado con el tiempo de duplicación celular, T_0 , mediante la expresión $T_0 \gamma = \ln 2$, la forma más directa de obtener la TCP es sustituyendo directamente:

$$TCP = e^{-N_0 e^{\gamma T} \cdot S(D)} = e^{-N_0 e^{\gamma/f} \cdot S(D)} \quad (2.79)$$

donde $f = T^{-1}$ es la frecuencia con la que se imparten las sesiones de radioterapia. Sin embargo esta formulación directa no es muy efectiva. Zaider y Minerbo desarrollaron en el año 2000 un modelo TCP dependiente del tiempo que modelaba de manera efectiva la TCP en sistemas con repoblación tumoral [25]. Propusieron la siguiente ecuación diferencial para el sistema:

$$\frac{d}{dt} N(t) = (b - d - h(t)) N(t) \quad (2.80)$$

con $N(0) = N_0$, donde b es la tasa de crecimiento de la población, d es la tasa de mortalidad natural y $h(t)$ la tasa de mortalidad inducida por la radiación. Su solución viene dada por la expresión (2.81).

$$TCP(t) = \left(1 - \frac{N(t)}{N_0 + bN_0 \int_0^t \frac{N(\tau)}{N(\tau)} d\tau} \right)^{N_0} \quad (2.81)$$

Si $b = 0$ recuperamos la TCP asociada a la distribución binomial. Extensiones al modelo ZM-TCP han sido consideradas, incluyendo el efecto del ciclo celular, sin embargo las expresiones obtenidas, aún en el caso del modelo ZM-TCP, son demasiado complicadas. Otro tipo de aproximación empírica a las TCPs [1] es mediante su formulación como producto de las probabilidades locales, $P(D_i)$:

$$TCP = \prod_{i=1}^M P^{v_i}(D_i) \quad (2.82)$$

donde M es el número de vóxeles o subdivisiones del sistema y $v_i = V_i/V$. Si consideramos D_{50} como la dosis a la que el 50% de los tumores han sido controlados, y $\sigma = D(dTCP/dD)$ como el gradiente de la TCP normalizado, empleando el modelo LQ obtendremos que:

$$P(D_i) = e^{-e^{\gamma - \alpha D_i - \beta \frac{D_i^2}{n}}} \quad (2.83)$$

siendo

$$\alpha = \frac{e\gamma - \ln(\ln 2)}{D_{50} \left(1 + \frac{2}{\alpha/\beta} \right)}$$

$$\beta = \frac{e\gamma - \ln(\ln 2)}{D_{50} (\alpha/\beta + 2)}$$

Otras posibles aproximaciones son:

- Formulación lineal-Poisson.

$$P(D_i) = e^{-e^{\gamma - \frac{D_i^2}{D_{50}} (e\gamma - \ln(\ln 2))}} \quad (2.84)$$

- Formulación logística.

$$P(D_i) = \frac{e^{\frac{D_i - D_{50}}{k}}}{1 + e^{\frac{D_i - D_{50}}{k}}} \quad (2.85)$$

Siendo $k = D_{50}/4\gamma$.

- Formulación empírica log-logística.

$$P(D_i) = \frac{1}{1 + (D_{50}/D_i)^k} \quad (2.86)$$

Donde k controla la pendiente de la curva.

2.3.2. Fraccionamiento de Dosis e Isoefectos.

El fraccionamiento de dosis es un protocolo de radioterapia externa ampliamente generalizado en el tratamiento de tumores. Experimentos radiobiológicos desarrollados en Francia entre 1920 y 1930 sobre la esterilización de carneros con radiación ionizante demostraron que la dosis necesaria para esterilizar al animal impartida en una sola sesión provocaba un daño excesivo al tejido circundante, mientras que si se fraccionaba la dosis en varias sesiones, aunque la dosis total necesaria para la esterilización era mayor, el tejido circundante no desarrollaba efectos adversos.

El fraccionamiento de dosis sigue la regla de las cuatro Rs de la radioterapia: reparación del daño subletal, redistribución de las células en el ciclo celular, repoblación y reoxigenación. Los principios por los que el fraccionamiento de dosis mejora los resultados de la radioterapia impartida en una sola dosis son simples. Dividir la dosis mejora el efecto sobre el tejido normal ya que permite la reparación de daños subletales en el periodo de tiempo comprendido entre sesiones, y permite la repoblación de dichos tejidos. Por otra parte aumenta el daño sobre las células tumorales al permitir la reoxigenación del tejido anóxico y la redistribución de las células en fase G0, resistente a la radiación, a otras fases donde la célula es más sensible.

Obviamente los efectos del fraccionamiento de dosis afectan por igual a células del tejido sano como a las del tejido tumoral, sin embargo ambos tejidos tienen diferentes parámetros de supervivencia celular, luego para optimizar el fraccionamiento y que los efectos de la radiación sean máximos sobre las células tumorales y mínimo sobre las sanas hay que programar protocolos de fraccionamiento. Algunos de estos protocolos son [25]: el fraccionamiento estándar; el hiper-fraccionamiento (pequeñas dosis por fracción, misma dosis total y tiempo de tratamiento) empleado en cáncer orofaríngeo; fraccionamiento acelerado (menor tiempo de tratamiento con la misma dosis total) empleado en cáncer de cuello y cabeza; CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy) para cáncer de cuello y cabeza, glioblastomas y cáncer de pulmón de tamaño medio-grande; ARCON (Accelerated Hyperfractionated Radiation Therapy with Carbogen and Nicotinamide) empleado en cáncer de laringe; SMART boost (Simultaneous Modulated Accelerated Radiation Therapy) en cáncer de cabeza y cuello; hipo-fraccionamiento (pequeño número de sesiones de grandes dosis) aplicado a cáncer prostático; y otros. Podemos observar las características de algunos de estos protocolos en la figura 2.7.

Tratamiento	Dosis/frac. (Gy)	N. de frac.	Días/sem. (n. de sem.)	Ses./día	Dosis total
Fracc. estándar	2	30 – 35	5 (6 – 7)	1	60 – 70
Hiper-fracc.	1,15	70	5 (7)	2 (4 – 6 h)	80,5
Fracc. acelerado	1,6	45	5 (5*)	3	72
CHART	1,4 – 1,5	36	7 (1,7)	3 (6 h)	50 – 54

Figura 2.7: Características de algunos protocolos de terapia fraccionada.

Para deducir la dosis por fracción, el número de fracciones, la dosis total y el tiempo entre sesiones se recurre al cálculo de isoefectos. Se define isoefecto como un conjunto de número de fracciones (n) y dosis total impartida (D) que tienen como resultado el mismo efecto, considerando como efecto, o efecto tejido, una magnitud

adimensional función de la dosis, $E = E(D)$, y que está relacionado con los daños celulares a través del número de lesiones que provocan la pérdida de viabilidad a la célula.

Existen dos métodos de utilidad contrastada clínicamente para calcular isoefectos, los modelos de ley de potencias de Ellis, como el NSD (Nominal Standard Dose) o el TDF (Total Dose Fractionation), de carácter exclusivamente empírico, y el formalismo lienal-cuadrático, basado en el modelo LQ. Aunque hoy en día el predominio es claro para la metodología LQ, aún hay autores que defienden y emplean los modelos de ley de potencias.

Sistema de Dosis Nominal Estándar.

El modelo de dosis nominal estándar de Ellis se basa en la ley de Schwarzschild de fotoquímica [12]. La ley de Bunsen-Roscoe establece que el producto entre la intensidad lumínica (I) y el tiempo de exposición (T) es constante. En 1899, Schwarzschild modificó esta ley para establecer que:

$$I \cdot T^q = \text{cte} \quad (2.87)$$

donde q depende del material y cumple que $0 < q < 1$. Dado que la intensidad lumínica puede definirse como la dosis entre el tiempo de exposición para la radiación ionizante, sustituyendo en la expresión de Schwarzschild tendremos que:

$$D \cdot T^{q-1} = \text{cte} \quad (2.88)$$

Como $q < 1 \Rightarrow 1 - q > 0$, esta fórmula implica que para un determinado isoefecto se requiere mayor dosis si se prolonga el tiempo de exposición. En los años 30 Holthusen y Liechti adoptaron la formulación en ley de potencias. En 1944 Strandqvist estudió los resultados del tratamiento a pacientes en función de la dosis total y el tiempo, desarrollando las famosas gráficas de Strandqvist y determinó que, en efecto, se cumplía empíricamente la relación:

$$D = \text{cte} \cdot T^{0,22} \quad (2.89)$$

En 1949 Cohen constató los resultados de Strandqvist. Basándose en los estudios de Strandqvist y Cohen, Ellis estableció la relación (2.90),

$$D = NSD \cdot N^{0,24} \quad (2.90)$$

donde NSD es la denominada dosis nominal estándar y N el número de fracciones. Sus estudios concluyeron que las células cancerosas no eran susceptibles al tiempo por definición, mientras que las células sanas sí, por lo que manteniendo el exponente para el número de fracciones, añadió para éstas últimas un factor dependiente del tiempo.

$$D = NSD \cdot N^{0,24} \cdot T^{0,11} \quad (2.91)$$

Estas ecuaciones constituyen el modelo de Ellis o modelo NSD. Es un modelo meramente empírico, lo que es parte fue criticado por estar basado solo en un reducido

número de evidencias experimentales. Además no considera la proliferación tumoral, mientras que las pruebas experimentales indican que se ve incluso aumentada durante la irradiación. Por último, el exponente de T es artificial y una convención inconsistente para la escala de tiempos de los datos tisulares normales y tumorales. Aún así, el modelo NSD, y en general todos los modelos de ley de potencias, fueron empleados durante décadas para la planificación de radioterapia, y aún hoy tiene fervientes defensores, como se aprecia en el artículo [15].

Sistema Basado en el Modelo LQ.

El sistema de cálculo de isoefectos que actualmente tiene más repercusión, tanto a nivel experimental como clínico, está basado en el modelo lial cuadrático. Partiendo de la expresión de la fracción de supervivencia celular de dicho modelo para una dosis fraccionada:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta dD)} \quad (2.92)$$

el efecto de tejido para dicho modelo se define como:

$$E = -\ln S = \alpha D + \beta dD \quad (2.93)$$

que puede reescribirse como:

$$\frac{1}{D} = \frac{\alpha}{E} + \frac{\beta}{E}d \quad (2.94)$$

La representación del inverso de la dosis respecto de la dosis de las fracciones para un efecto dado es lineal, siendo β/E la pendiente de la recta, y cortando ésta el eje de ordenadas en α/E . El punto de corte para el eje de abscisas estará situado en $-\alpha/\beta$. El parámetro α/β es muy importante en la planificación de radioterapia, ya que de su valor depende el tiempo de respuesta celular. Para valores de α/β altos (7-20 Gy) la respuesta es aguda, mientras que para valores bajos (0.5-6 Gy) la respuesta es lenta.

Para calcular isoefectos, esto es, fraccionamientos que produzcan el mismo efecto, tendremos que hacer que se cumpla la relación:

$$E_1 = E_2 \Rightarrow \frac{\alpha}{\beta} = \frac{d_2 D_2 - d_1 D_1}{D_1 - D_2} \quad (2.95)$$

que suele reescribirse como:

$$D_2 = \frac{\alpha/\beta + d_1}{\alpha/\beta + d_2} D_1 \quad (2.96)$$

Esta expresión se conoce como ecuación de isoefectos LQ y fue propuesta por Withers en 1983. Es ampliamente utilizada para realizar cálculos clínicos en tratamientos de radioterapia.

Capítulo 3

Entropía de Tsallis.

Una vez repasados los conceptos básicos de radiobiología y habiendo descrito los principales modelos que describen la supervivencia celular tras la aplicación de cierta dosis al tejido biológico, entraremos en estos dos últimos capítulos de la introducción a detallar el procedimiento metodológico que emplearemos para el desarrollo del modelo. Este capítulo estará centrado en la introducción del concepto de “Entropía de Tsallis” y sus propiedades.

Se abrirá el capítulo con una introducción al concepto termodinámico de entropía, ya que en el ámbito de la termodinámica es donde se acuñó por primera vez el concepto de entropía, y desarrollaremos las propiedades termodinámicas de la misma, lo que nos será útil en el siguiente capítulo. A continuación, y a través de la mecánica estadística, deduciremos la expresión de Maxwell-Gibbs para la entropía, concepto fundamental para la física estadística y la teoría de la información. También desarrollaremos de forma bastante detallada sus propiedades.

La última parte del capítulo estará dedicada a la entropía de Tsallis y sus propiedades, piedra angular para desarrollar el modelo en el que se basa este trabajo. Veremos la expresión que toma la entropía de Tsallis, y como es una generalización de la entropía de Boltzmann-Gibbs, por lo que describirá tanto la física estadística no-extensiva como la extensiva en el límite en el que tiende a la entropía de B-G. Describiremos también sus propiedades, necesarias a la hora de modelar nuestro sistema, y resumiremos de forma breve un conjunto de operaciones asociadas a la entropía de Tsallis, que nos ayudarán a manejarnos en el ámbito de la física estadística no-extensiva, como son el producto-q y la suma-q.

3.1. Introducción al Concepto Termodinámico de Entropía.

La entropía (del griego $\tau\rho\omicron\pi\eta$, que significa evolución o transformación), es un concepto físico que fue introducido por primera vez en el ámbito de la termodinámica por Rudolf Clausius (1822-1888) en 1865. Esta nueva magnitud física se convertiría en un concepto tan fundamental y universal como lo es la energía.

“I propose to call the magnitude S the entropy of the body, from the Greek word $\tau\rho\omicron\pi\eta$, transformation.”

La entropía surgió a partir del “segundo principio de la termodinámica”, que nos da cuenta de la posibilidad y dirección en la evolución de un determinado proceso termodinámico. Existen varios enunciados a dicho principio y varias aproximaciones al concepto de entropía, nosotros optaremos por el empleado por Tejerina [35]. Uno de los varios enunciados del segundo principio de la termodinámica viene dado por el “principio de Caratheodory” [2]:

“Si un sistema se encuentra en un estado de equilibrio térmico, siempre existen otros estados próximos a aquél que no pueden alcanzarse mediante procesos adiabáticos.”

Del principio de Caratheodory se puede deducir que dado que no todos los estados pueden alcanzarse por vías adiabáticas, es imposible convertir calor en trabajo sin compensaciones. Desde el punto de vista físico, este hecho evidencia la existencia de una nueva función de estado que permanece inalterada en procesos adiabáticos y cuasiestáticos, dicha función de estado será la entropía.

3.1.1. Entropía termodinámica y calor.

En termodinámica el trabajo y el calor tienen diferenciales inexactas, que representamos como δW y δQ respectivamente. Esto indica que variación de trabajo y calor a través de un proceso depende del camino seguido, y por lo tanto ni el calor ni el trabajo son funciones de estado. El trabajo representa la energía intercambiada con el exterior mediante el acoplamiento del sistema con parámetros externos, y su expresión viene dada por el producto de una fuerza generalizada con un desplazamiento generalizado, $\delta W_i = A_i da_i$, siendo A_i la fuerza generalizada, que tiene carácter de variable termodinámica intensiva, y da_i el desplazamiento generalizado, que es una variable extensiva. Si el sistema es abierto, además de intercambio de energía en forma de calor y trabajo, también hay intercambio de materia, que tiene la forma $\mu_i dn_i$, siendo μ el potencial químico, que tiene forma de variable intensiva, y dn la cantidad de materia intercambiada, que tiene forma de variable extensiva. Así, el primer principio de la termodinámica para un sistema general (abierto), nos queda como:

$$dU = \delta Q + \delta W + \sum_i \mu_i dn_i = \delta Q + \sum_i A_i da_i + \sum_i \mu_i dn_i \quad (3.1)$$

Una cuestión que nos queda por resolver es si la diferencial del calor puede expresarse como producto de una variable extensiva y otra intensiva. Queda demostrado [35] que la diferencial del calor es holonómica, esto es, admite factor integrante, por lo que el producto del diferencial del calor por su factor integrante define una nueva función de estado, $\delta Q/\phi = d\eta$, siendo $1/\phi$ el factor integrante y $d\eta$ la nueva función de estado, que como veremos se corresponderá con la entropía, S . Para procesos cuasiestáticos podremos identificar el inverso del factor integrante con la temperatura absoluta, T , por lo que podremos reescribir la expresión anterior como:

$$dS = \frac{\delta Q}{T} \quad (3.2)$$

que constituye la formulación matemática del segundo principio de la Termodinámica para procesos reversibles. De esta expresión se deduce que si el sistema es cerrado o abierto la entropía puede aumentar, disminuir, o mantenerse constante en el caso de procesos adiabáticos. Sin embargo, en sistemas aislados asiento de procesos reversibles la entropía siempre permanece constante.

También podemos comprobar que la entropía de un sistema cerrado que evoluciona cíclicamente de modo reversible en nula.

$$\Delta S = \oint \frac{\delta Q}{T} = 0 \quad (3.3)$$

Expresión a la que se conoce como Teorema de Clausius para procesos reversibles y cíclicos. Mediante este teorema se evidencia que la entropía es independiente del camino y del proceso seguido, característica esencial en cualquier función de estado.

Volviendo a la expresión (3.2) del segundo principio de la Termodinámica para procesos reversibles, podemos deducir que dados dos subsistemas 1 y 2 a igual temperatura, cuyas entropías denotaremos como $dS_1 = \delta Q_1/T$ y $dS_2 = \delta Q_2/T$, la entropía general del sistema será:

$$dS = d(S_1 + S_2) = dS_1 + dS_2 = \frac{\delta Q_1 + \delta Q_2}{T} \quad (3.4)$$

por lo que se infiere que $S = S_1 + S_2$, esto es, “la entropía es una magnitud aditiva y proporcional al número de subsistemas que integran el sistema, proporcional, por tanto, al número de partes del sistema, al número de partículas del sistema; es en definitiva, una magnitud extensiva” [35].

Si definimos el universo como el conjunto formado por nuestro sistema y el medio exterior, dado que la entropía termodinámica es una propiedad aditiva, tendremos que la variación de entropía del universo es igual a la variación de entropía del sistema más la variación de entropía del exterior, $dS_{uni} = dS_{sis} + dS_{ext}$. Atendiendo a la expresión (3.2), y teniendo en cuenta que la energía intercambiada en forma de calor desde el medio al sistema es igual y tiene el signo opuesto a la energía en forma de calor intercambiada desde el sistema al medio, tendremos entonces que $dS_{sis} = -dS_{ext} \Rightarrow dS_{uni} = 0$, esto es, la variación de entropía del medio compensa la variación de entropía del sistema, permaneciendo la entropía del universo constante. Se puede reformular la definición de proceso reversible como aquel en el que la entropía del universo se mantiene constante.

Hasta aquí hemos estudiado exclusivamente el concepto de entropía para procesos reversibles, daremos paso ahora al estudio de procesos irreversibles, esto es, cuando los estados intermedios del sistema durante el proceso no están en equilibrio. Se dice que un proceso mediante el cual un sistema termodinámico pasa del estado inicial al final es irreversible si para retornar, tanto el sistema como los alrededores, al estado inicial es necesaria la presencia de una transformación no compensada de calor en trabajo, esto es, violar el segundo principio de la Termodinámica.

Para comprobar que comportamiento tiene la entropía durante un proceso irreversible tomaremos la evolución que sufre un sistema mediante dos caminos diferentes entre el estado inicial y el final, uno dado por un proceso reversible y el otro por uno irreversible. La unión entre ambos procesos conformará un ciclo cerrado, tal y como se observa en la figura 3.1. Teniendo en cuenta el primer principio de la Ter-

modinámica, y dado que la energía interna es una función de estado, la diferencial entre dos estados del sistema no depende de el tipo de proceso o el camino seguido, luego $dU_{rev} = dU_{irr} = dU$, tendremos que para proceso se cumple:

$$\begin{aligned}\delta Q_{irr} &= dU + \delta W_{irr} \\ -\delta Q_{rev} &= -dU - \delta W_{rev}\end{aligned}$$

Sumando ambas expresiones obtendremos la relación entre los calores y los trabajos en los procesos reversible e irreversible, que tendrá la forma:

$$\delta Q_{irr} - \delta Q_{rev} = \delta W_{irr} - \delta W_{rev} \quad (3.5)$$

Si ambos miembros de la expresión (3.5) fuesen positivos significaría que no habría compensación en la transformación de calor en trabajo, violando el segundo principio, por lo que termodinámicamente este ciclo estaría prohibido. Si ambos miembros fuesen nulos implicaría que ambos procesos son reversibles, en contra del postulado inicial dado. Solo nos queda entonces como única posibilidad aceptable que ambos miembros de la ecuación sean negativos, algo termodinámicamente correcto. Esto nos lleva a que el trabajo puesto en juego mediante una vía irreversible es menor que el puesto mediante un camino reversible, $\delta W_{irr} < \delta W_{rev}$, y análogamente que el calor intercambiado por vía irreversible también es menor al intercambiado por vía reversible, $\delta Q_{irr} < \delta Q_{rev}$.

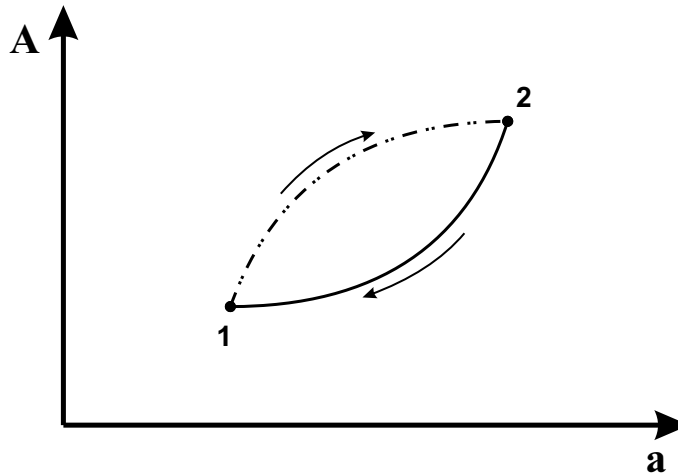


Figura 3.1: Representación gráfica del ciclo 1-2-1 integrado por la evolución no-estática 1→2 y la evolución cuasiestática 2→1.

Si tenemos en cuenta la formulación matemática del segundo principio de la termodinámica dada en (3.2), $TdS = \delta Q_{rev}$, y la expresión recién expuesta, $\delta Q_{irr} < \delta Q_{rev}$, deducimos de forma directa que la entropía generada en un proceso irreversible es mayor que la esperada por el intercambio de calor con el exterior.

$$dS > \frac{\delta Q_{irr}}{T} \quad (3.6)$$

Esta expresión se conoce como la formulación matemática del segundo principio de la Termodinámica para procesos irreversibles sobre sistemas cerrados. Si el sistema

sigue una evolución cerrada obtenemos directamente el teorema de Clausius para procesos irreversibles.

$$\oint \frac{\delta Q_{irr}}{T} < 0 \quad (3.7)$$

Si nos encontramos ante un sistema aislado, $\delta Q_{irr} = 0$, tendremos que la entropía, al contrario que en el caso reversible, no se conserva, $dS > 0$, si no que aumenta dentro del sistema.

Cuanto mayor es la diferencia entre δQ_{rev} y δQ_{irr} mayor será la irreversibilidad del proceso, y además, atendiendo a (3.6), mayor será el aumento de entropía del sistema. Así pues el aumento de entropía de un sistema nos proporciona una medida de la irreversibilidad de los procesos acaecidos en él.

Del hecho de que el universo conforma un sistema aislado, si en él se dan procesos irreversibles su entropía debe aumentar, $dS_{uni} > 0$. Ahora bien, el universo está compuesto por dos subsistemas, nuestro sistema particular en el que se dan los procesos irreversibles y el exterior, con el que intercambia calor, trabajo y/o materia, por lo que, recordando la propiedad de aditividad de la entropía termodinámica, tendremos $dS_{uni} = dS_{sis} + dS_{ext}$, que ha de ser positiva, pero eso no implica que obligatoriamente dS_{sis} tenga que ser positiva, ya que dS_{ext} puede compensar una variación negativa de la entropía del sistema. Este fenómeno se observa frecuentemente en la naturaleza, sobre todo en los seres vivos, donde el sistema disminuye su entropía, aún siendo asiento de procesos irreversibles, a costa de aumentar la entropía de los alrededores.

Volviendo a la expresión (3.6) para un sistema cualquiera en el que se den procesos irreversibles, a partir de él podemos inferir que el aumento de entropía del sistema vendrá dado por la suma de dos componentes [21]:

$$dS = d_e S + d_i S \quad (3.8)$$

donde $d_e S$ es la variación de entropía del sistema debido al intercambio de energía y materia con el exterior, mientras que la variación de entropía $d_i S$ se debe a procesos irreversibles dentro del sistema. Para sistemas cerrados se cumple que $d_e S = \delta Q/T$, y puede ser tanto positiva como negativa, y su modulo mayor, menor o igual a $d_i S$. En cambio $d_i S$ es siempre positiva.

Históricamente, en el ámbito de la termodinámica, a la función de estado entropía se la ha relacionado con diversas características o parámetros del sistema. De forma generalizada la entropía siempre ha estado asociada al orden dentro de un sistema [2]. Así, de la experiencia se induce que un sistema con mayor entropía suele estar más desordenado que el sistema con una entropía menor. Por ejemplo, el agua al evaporarse, posee mayor entropía que en su fase líquida, y sus átomos están más “desordenados”, menor correlación en el espacio, mientras que al congelarse, su entropía disminuye y aumenta el orden al formar una red cristalina. Veremos este concepto más desarrollado cuando estudiemos la entropía en el ámbito de la física estadística.

A la entropía también se la ha asociado con el tiempo [35], de hecho se la suele denominar como la “flecha del tiempo” (arrow of time). Un fenómeno que debemos tener en cuenta es que tanto el tiempo como la entropía evolucionan en una única dirección, aumentando su magnitud, por lo que podríamos inducir que la evolución

de uno y de otro van parejos. El tiempo que tenemos de medir el tiempo es mediante fenómenos periódicos, como la oscilación de un péndulo, la rotación de un astro o la frecuencia de un electrón, pero eso nos da la magnitud del tiempo, no su sentido. Una manera de asociar el sentido al tiempo en un sistema aislado, como por ejemplo el universo, en el que se dan procesos irreversibles, es relacionando el aumento de la entropía con el aumento del tiempo.

3.1.2. Entropía del Sistema en Equilibrio.

En la termodinámica clásica el concepto de equilibrio jugaba un papel fundamental. Decimos que un sistema está en equilibrio cuando sus variables de estado no evolucionan con el tiempo, $da/dt = 0$, y tampoco dependen de la posición dentro del sistema, $da/dr = 0$ [21]. Un hecho fundamental en la termodinámica nos viene dado por el primer postulado de la termodinámica:

“Todo sistema aislado en el curso del tiempo alcanza un estado de equilibrio termodinámico que no puede abandonar de modo espontáneo.”

Los sistemas cerrados o abiertos no tienen por que alcanzar el equilibrio, aunque tenderán a la configuración más estable posible. En dichos sistemas se suele alcanzar un estado denominado sistema estacionario, en el cual, aunque las variables de estado no evolucionan con el tiempo, sí que varían con la posición.

Hemos visto que entropía es una función de estado, y como tal, si el sistema se encuentra en equilibrio, esta solo dependerá de las variables de estado extensivas, $S = S(U, a_i, n_j)$, siendo U la energía interna, a_i los desplazamientos generalizados y n el intercambio másico con el exterior en un sistema abierto. De lo expuesto en el apartado anterior deducimos, para un proceso reversible cuasiestático en el que el sistema está en equilibrio, dados el primer y segundo principio de la termodinámica podemos expresar la variación de entropía del sistema como:

$$dS = \frac{1}{T}dU + \frac{1}{T} \sum_{i=1}^d A_i da_i + \frac{1}{T} \sum_{j=1}^c \mu_j dn_j \quad (3.9)$$

Dado que la entropía tiene diferencial exacta al ser función de estado, por otro lado tendremos que:

$$dS = \left(\frac{\partial S}{\partial U} \right)_{A_i, n_j} dU + \sum_{i=1}^d \left(\frac{\partial S}{\partial A_i} \right)_{A_k, n_j} da_i + \sum_{j=1}^c \left(\frac{\partial S}{\partial n_j} \right)_{A_i, n_l} dn_j \quad (3.10)$$

De las expresiones (3.9) y (3.10) podemos deducir los parámetros intensivos del sistema a partir de la expresión de la entropía y los parámetros extensivos. Así pues, conociendo la ecuación entrópica del sistema, $S = S(U, a_i, n_j)$, podemos caracterizar completamente al sistema en equilibrio termodinámico.

Integrando la ecuación (3.9) obtenemos la ecuación de Euler de la representación entrópica, expresada como:

$$S = \frac{1}{T}U + \sum_{i=1}^d \frac{A_i}{T}a_i + \sum_{j=1}^c \frac{\mu_j}{T}n_j \quad (3.11)$$

que nos da una relación entre las variables extensivas del sistema. La ecuación de Gibbs-Duhem nos dará la relación entre las variables intensivas del mismo.

$$Ud\left(\frac{1}{T}\right) + \sum_{i=1}^d a_id\left(\frac{A_i}{T}\right) + \sum_{j=1}^c n_jd\left(\frac{\mu_j}{T}\right) = 0 \quad (3.12)$$

Para finalizar este apartado describiremos un aspecto, para nosotros esencial, de la termodinámica del equilibrio; el carácter extremal de la entropía. Dado un sistema cualquiera asiento de un proceso irreversible, este ha de obedecer la expresión:

$$TdS > dU + \sum_{i=1}^d A_ida_i + \sum_{j=1}^c \mu_jdn_j$$

Imponiendo las condiciones de contorno impuestas por las ligaduras de un sistema aislado, $dU = 0$, $da_i = 0$ y $dn_j = 0$, obtendremos que para un sistema aislado asiento de un proceso irreversible la entropía siempre aumenta, $dS > 0$. El aumento de entropía continuará hasta que se alcance el equilibrio termodinámico, que está garantizado por el primer postulado de la termodinámica, siendo entonces la variación de la entropía nula, $dS = 0$. Así pues, podemos asegurar el carácter extremal de la entropía en un sistema aislado, siendo la entropía del mismo máxima acorde con las características del sistema, cumpliendo entonces que $dS = 0$ y $d^2S < 0$. Este fenómeno dará pie a enunciar el Principio de Máxima Entropía (PME), fundamental para el desarrollo de nuestro modelo, que veremos en el capítulo siguiente.

3.1.3. Entropía Fuera del Equilibrio.

Lo descrito en el apartado anterior resume de forma muy breve parte de la termodinámica clásica desarrollada hasta el siglo XX, que estudia exclusivamente sistemas en equilibrio o sistemas que evolucionan mediante procesos cuasiestáticos. Es a comienzos del siglo XX cuando la termodinámica expande su área de estudio a procesos irreversibles fuera del equilibrio, los cuales, por otra parte, constituyen la mayor parte de los procesos que se dan en la naturaleza.

Partimos de la expresión (3.8) que nos describe la variación de entropía de un sistema general, cualesquiera que sean los procesos que en él se den, representando d_eS la variación de entropía debido al intercambio de materia y energía con el exterior y d_iS la variación de entropía debido a transformaciones no compensadas dentro del sistema. La variación d_eS equivaldrá a la variación de un proceso reversible

$$d_eS = \frac{\delta Q}{T} = \frac{1}{T}dU_e + \sum_{i=1}^d \frac{A_i}{T}da_i + \frac{1}{T} \sum_{j=1}^c \mu_jdn_{je} \quad (3.13)$$

siendo dU_e y dn_{je} la variación de energía interna y de elementos materiales intercambiados con el entorno. Dicha variación de la entropía del sistema, d_eS , puede ser positiva, negativa o nula (en el caso de sistemas aislados). La variación de entropía

$d_i S$ está asociada a procesos irreversibles, siendo nula en procesos cuasiestáticos. De la desigualdad de Clausius deducimos que $d_i S \geq 0$, es más, dado cualquier tipo de sistema (abierto, cerrado o aislado), la variación de entropía $d_i S_n$ de cualquier subsistema n que de él elijamos será positiva, $d_i S_n \geq 0$, independientemente de los subsistemas elegidos, y se cumplirá que la variación de entropía debida a procesos irreversibles del sistema será igual a la suma de las variaciones de entropía de sus subsistemas, siempre y cuando sus subsistemas sean disjuntos y cubran todo el sistema, $d_i S = \sum_{n=1}^{n_{tot}} d_i S_n$. Mediante la teoría del equilibrio local se puede demostrar que la variación de entropía asociada a un proceso irreversible k equivale al producto de un flujo termodinámico, dX_k , con la correspondiente fuerza termodinámica, F_k , que la origina, $d_i S_k = F_k dX_k$. De esta forma, la variación de entropía del sistema o subsistemas debido a procesos irreversibles será:

$$d_i S = \sum_{k=1}^n d_i S_k = \sum_{k=1}^n F_k dX_k \quad (3.14)$$

donde en este caso solo se ha de cumplir que $d_i S \geq 0$, pudiendo suceder que $d_i S_k < 0$ para algunos procesos y $d_i S_k \geq 0$ para el resto, de tal forma que la suma sea positiva o nula. A estos procesos se los denomina procesos acoplados y son de vital importancia en la biofísica.

Una magnitud importante en la termodinámica del no-equilibrio es la producción entrópica local. Dado cualquier sistema a considerar, se define producción entrópica local, $\sigma(x, t)$, como:

$$\sigma(x, t) \equiv \frac{d_i S}{dt} = \sum_{k=1}^n F_k \frac{dX_k}{dt} = \sum_{k=1}^n F_k J_k \quad (3.15)$$

donde J_k es el flujo asociado a la fuerza termodinámica F_k . Los flujos termodinámicos dependen de las fuerzas termodinámicas que los originan. Si los procesos termodinámicos están acoplados cada flujo termodinámico dependerá de las fuerzas termodinámicas acopladas, estén o no asociadas. En general, para cualquier conjunto de flujos y fuerzas termodinámicas acopladas, $J_1, J_2, \dots, J_n, F_1, F_2, \dots, F_n$, tendremos que

$$\begin{aligned} J_1 &= J_1(F_1, F_2, \dots, F_n; P) \\ J_2 &= J_2(F_1, F_2, \dots, F_n; P) \\ &\vdots \\ J_n &= J_n(F_1, F_2, \dots, F_n; P) \end{aligned}$$

donde P es un conjunto de parámetros como la temperatura, presión, etc. En equilibrio, las variables termodinámicas no varían con el tiempo y son homogéneas en todo el sistema, por lo que las fuerzas termodinámicas se anularán, y consecuentemente los flujos termodinámicos también, anulándose la producción entrópica local, $d_i S = 0$. Todo sistema aislado evoluciona hasta alcanzar un estado de equilibrio termodinámico. En sistemas abiertos o cerrados este estado no tiene por que ser alcanzado, pudiendo alcanzar los llamados estados estacionarios, donde las variables

termodinámicas permanecen constantes en el tiempo, pero no en el espacio, por lo que las fuerzas termodinámicas no se anulan, aunque sí permanecen constantes, y los flujos también serán estacionarios y uniformes sobre todo el sistema como refleja el hecho de que las variables termodinámicas no varían. Bajo estas condiciones la producción entrópica local será constante. En sistemas cercanos al equilibrio termodinámico, que como veremos funcionan en un régimen lineal, el sistema tenderá hacia el equilibrio o un estado estacionario, para sistemas abiertos o cerrados lejanos del equilibrio el sistema puede exhibir comportamientos complejos como oscilaciones, ondas o caos.

Volviendo a la dependencia de los flujos termodinámicos respecto de las fuerzas termodinámicas, esta relación puede ser de cualquier tipo, no necesariamente lineal, sin embargo podemos desarrollar esta dependencia funcional en series de Taylor en torno a un punto y truncar dicho desarrollo para términos de orden mayor o igual a dos.

$$\begin{aligned}
 J_i(F_1, F_2, \dots, F_n; P) &= J_i(F_1, F_2, \dots, F_n; P)|_{F_1=F_1^{(0)}, \dots, F_n=F_n^{(0)}} + \\
 &+ \sum_j \left(\frac{\partial J_i}{\partial F_j} \right)_{F_1=F_1^{(0)}, \dots, F_n=F_n^{(0)}} (F_j - F_j^{(0)}) + \\
 &+ \underbrace{\frac{1}{2} \sum_j \sum_k \left(\frac{\partial^2 J_i}{\partial F_j \partial F_k} \right)_{F_1=F_1^{(0)}, \dots, F_n=F_n^{(0)}} (F_j - F_j^{(0)}) (F_k - F_k^{(0)}) + \dots}_{\simeq 0}
 \end{aligned}$$

Este desarrollo puede realizarse en principio en torno a cualquier estado estacionario, pero al hacerlo sobre el estado de equilibrio eliminamos también el término de orden cero, de tal forma que tendremos

$$J_i(F_1, F_2, \dots, F_n; P) = \sum_j \left(\frac{\partial J_i}{\partial F_j} \right)_{F_1=F_1^{(0)}, \dots, F_n=F_n^{(0)}} F_j = \sum_j L_{ij} F_j \quad (3.16)$$

Estas relaciones se denominan ecuaciones fenomenológicas y a L_{ij} coeficientes fenomenológicos. Así pues, podemos expresar la relación entre flujos termodinámicos y fuerzas termodinámicas del sistema como

$$\vec{J} = \begin{pmatrix} J_1 \\ J_2 \\ \vdots \\ J_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} L_{11} & L_{12} & \cdots & L_{1n} \\ L_{21} & L_{22} & \cdots & L_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ L_{n1} & L_{n2} & \cdots & L_{nn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} F_1 \\ F_2 \\ \vdots \\ F_n \end{pmatrix} = \bar{\bar{L}} \cdot \vec{F}$$

donde se cumple la ley de reciprocidad de Onsager, $L_{ij} = L_{ji}$. En ciertas ocasiones es más fácil medir y trabajar con flujos termodinámicos que con fuerzas termodinámicas, en ese caso se suele invertir la relación entre ambas, $F_i = F_i(J_1, J_2, \dots, J_n; P)$, obteniendo que $\vec{F} = \bar{\bar{R}} \cdot \vec{J}$, donde también se cumple la ley de Onsager. A estos coeficientes se los denomina coeficientes fenomenológicos de resistencia, en contraposición a los coeficientes fenomenológicos de conducción, $\bar{\bar{L}}$.

Así pues, volviendo sobre la ecuación (3.15), y teniendo en cuenta lo visto para sistemas que operan en el régimen lineal, tendremos que la producción entrópica en ellos tendrá la forma:

$$\sigma(x, t) = \sum_{jk} L_{jk} F_j F_k > 0 \quad (3.17)$$

Por último, para concluir este apartado, enunciaremos el teorema de Prigogine o teorema de mínima producción entrópica [21]:

“In the linear regime, the total entropy production in a system subject to flow of energy and matter, $d_i S/dt = \int \sigma dV$, reaches a minimum value at the nonequilibrium stationary state.”

Esto es, al alcanzar el estado estacionario el sistema sigue produciendo entropía a diferencia del caso en el que alcanza el equilibrio, sin embargo, dicha producción de entropía alcanzará el mínimo compatible con el sistema.

3.2. Entropía de Boltzmann-Gibbs.

En la sección precedente describimos la entropía desde un punto de vista termodinámico, parte de la física donde el concepto de entropía fue desarrollado por primera vez. La termodinámica se basa en la descripción de sistemas con gran número de componentes individuales a través de un reducido número de parámetros macroscópicos del mismo, como pueden ser, por ejemplo, el volumen, la presión y la temperatura de un sistema químico, denominadas coordenadas macroscópicas. Otra forma de abordar el problema de un sistema macroscópico compuesto por multitud de individualidades microscópicas (microscópicas en relación al tamaño del sistema, pueden ser tanto moléculas de un gas como estrellas de una galaxia) es mediante una descripción microscópica o atomística, en la que se caracteriza el estado de cada individualidad a través de coordenadas microscópicas. Así por ejemplo, para describir un sistema conformado por un mol de un cierto gas desde una descripción microscópica necesitaríamos especificar la posición, $\vec{r} = (x, y, z)$, y el momento, $\vec{p} = (p_x, p_y, p_z)$, de cada partícula en cada momento, esto es, necesitaríamos $6N_A$ coordenadas. Obviamente estudiar sistemas con un gran número de individualidades bajo una descripción microscópica de esta forma resulta inabarcable, por lo que para estudiar un sistema desde un punto de vista microscópico, en la segunda mitad del siglo XIX, se desarrolló a partir de los estudios iniciales de Thomson, y ampliada con las aportaciones de Maxwell, Boltzmann y Gibbs entre otros, la física estadística. A partir de escasos principios básicos en comparación con la termodinámica, la estadística clásica es capaz de deducir los principios y postulados fundacionales de la termodinámica, que en ella se toman como hipótesis. Además es capaz de calcular de forma teórica parámetros termodinámicos como capacidades caloríficas, coeficientes de dilatación, etc. Uno de los nexos de unión entre la termodinámica y la física estadística es la entropía, y veremos en las secciones siguientes la expresión general de la entropía en física estadística. El otro vértice del triángulo que tiene como centro la entropía sería la teoría de la información, desarrollada inicialmente por Shannon a principios del siglo XX. Realmente nosotros usaremos la teoría de la información

para desarrollar nuestro modelo, pero al estar ésta tan íntimamente ligada a la física estadística, haremos un desarrollo paralelo de ambas para acabar llegando a la entropía de Boltzmann-Gibbs y la entropía de Shannon, que son equivalentes.

3.2.1. Espacio de las Fases y Conjuntos.

Un concepto esencial en la física estadística es el de espacio de las fases [13][30]. Un sistema en física estadística está compuesto, como ya mencionamos anteriormente, por un gran número de individualidades. El estado de dichas individualidades quedará determinado por un conjunto de coordenadas, siendo el mínimo de coordenadas necesarias para determinar el estado de la partícula igual al doble de grados de libertad de la misma en el sistema, f . El espacio f -dimensional conformado por dichas coordenadas de la partícula se denomina espacio de las fases molecular, o espacio- μ . Dicho espacio puede ser discreto o continuo, dependiendo del carácter de las f coordenadas que lo componen. En cada instante la partícula ocupará un estado determinado, que se corresponderá con un punto en el espacio- μ , denominado punto fásico. Al evolucionar en el tiempo el sistema, la partícula describirá trayectorias en el espacio de las fases al ir cambiando las coordenadas de la misma, denominadas trayectorias fásicas. Si consideramos que nuestro sistema está compuesto por N individualidades, tendremos N espacios- μ [2]. Con dichas N copias del espacio- μ podemos realizar un histograma, de modo que obtengamos la frecuencia con la que se ocupa un estado del sistema, y por lo tanto, las probabilidades de que una determinada partícula se encuentre en un determinado estado, hecho que queda reflejado en la ecuación (3.18), donde $\vec{\varepsilon}$ denota las coordenadas del estado i , $\vec{\varepsilon} = (\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_f)$ ($d\varepsilon = d\varepsilon_1 \cdot d\varepsilon_2 \cdot \dots \cdot d\varepsilon_f$) y N_i el número de individualidades con dichas coordenadas en el sistema.

$$\rho(\vec{\varepsilon}) = \frac{N_i}{d\varepsilon} \quad (3.18)$$

Extrapolando al caso en que N tiende a infinito, mediante la expresión (3.18) obtendremos la denominada función de distribución estadística o densidad de puntos fásicos. Así obtenemos el vínculo entre la física estadística y la probabilidad. Podemos considerar que el estado de coordenadas fásicas $\vec{\varepsilon}$ como una variable aleatoria de dimensión f , que tendrá asociada una función densidad de probabilidad, FDP, que equivaldrá a la función de distribución estadística, $p(\vec{\varepsilon}) = \rho(\vec{\varepsilon})$. Así pues, conocida la función de distribución estadística tendremos caracterizado todo el sistema. Aunque cada individualidad en el espacio- μ describe orbitas fásicas, en equilibrio la función de distribución estadística se mantiene constante en el tiempo, esto es, aunque las partículas individuales mantienen una dinámica propia, en conjunto las propiedades del sistema que vienen dadas por la función de distribución no cambian. Esto es lo que hace asumible el estudio de un sistema mediante la física estadística.

Otro espacio ampliamente empleado en la física estadística es el espacio de las fases Γ , o espacio- Γ . Este espacio tiene dimensión $F = N \cdot f$, esto es, caracteriza todas las dimensiones, f , de todas las partículas, N , del sistema. Cada punto del espacio- Γ representa un microestado del sistema, esto es, caracteriza de forma completa todas las individualidades dentro de él. A medida que el sistema evoluciona en el tiempo, el punto asociado a su estado describirá una trayectoria en el espacio

fásico, estando las características del sistema relacionadas con la media sobre la trayectoria en un determinado intervalo de tiempo. Las cantidades físicas de interés en un sistema son generalmente medias temporales sobre la trayectoria en el espacio de las fases. Hemos comentado que los puntos del espacio- Γ representan un microestado del sistema, pero no hemos definido aún el concepto de microestado. Se define estado microscópico o microestado como aquel estado que describe completamente el sistema, y especificado por todas las coordenadas del espacio fásico. Sin embargo, generalmente no es necesaria toda la información del sistema para describir las propiedades macroscópicas del mismo. Se definirá entonces estado macroscópico de un sistema, o macroestado, como el estado observado por el experimentador. El macroestado no depende del espacio- Γ , sino que depende de la función de distribución estadística obtenida a partir del espacio- μ . Estos conceptos se entienden mejor mediante un ejemplo, supongamos un sistema compuesto por N partículas que pueden tener una energía cuantizada de 0 , ε ó 2ε . Para que el sistema tenga una energía total de $N\varepsilon$ las partículas pueden distribuirse de muchas formas, por ejemplo, todas teniendo una energía de ε , o la mitad teniendo una energía de 0 y el resto de 2ε , etc. Cada una de las configuraciones en las que el sistema tuviera una energía de $N\varepsilon$ sería un microestado diferente, mientras que el macroestado sería un sistema con energía total $N\varepsilon$. Para conocer las propiedades energéticas del sistema no nos hace falta conocer todas las posibles configuraciones del sistema, microestados, solo nos hace falta conocer el macroestado, esto es, las probabilidades de que el sistema se encuentre en ese macroestado.

Para terminar este apartado dedicado a la física estadística describiremos superficialmente el concepto de conjuntos, colectividad o “ensemble”. Introducido por Gibbs, un conjunto es una colección de un gran número de sistemas, η , con el mismo tamaño, número de partículas y sometidos a las mismas interacciones externas. Esto es, para una propiedad dada, un conjunto representa a una colección de microestados correspondientes a un mismo macroestado. La hipótesis ergódica nos dice que los valores medios de las propiedades de un sistema a lo largo del tiempo pueden reemplazarse por los valores medios de todos los miembros de un conjunto en un momento determinado. No es trivial demostrar que se cumple la hipótesis ergódica para un sistema dado, pero es esencial para aplicar los conjuntos a un problema de física estadística. Aunque se pueden construir infinidad de conjuntos, en el ámbito de la física estadística se suelen emplear solo tres. El conjunto microcanónico fue el primero en ser desarrollado, y en él se basa la mecánica estadística clásica. En él cada uno de los sistemas que lo componen está aislado de los demás por paredes rígidas, impermeables y adiabáticas, de forma que no puede intercambiar masa ni energía. Las magnitudes energía interna, U , volumen, V , y número de constituyentes, N , de los sistemas en el conjunto microcanónico se conservan. Microscópicamente, el conjunto microcanónico se corresponde con un sistema aislado. Si en lugar de esas condiciones tenemos que los sistemas del conjunto están separados por paredes rígidas, impermeables y diatérmicas, nos encontramos ante el conjunto canónico. En él los sistemas conservan la temperatura, T , el volumen, V , y el número de constituyentes, N . Su equivalencia sería la de un sistema cerrado isoterma, y es el conjunto que más aplicaciones tiene. Por último, si nos encontramos ante sistemas separados por paredes rígidas, permeables y diatérmicas estaremos ante el conjunto gran canónico o macrocanónico. Las magnitudes que se conservan en los sistemas

de dicho conjunto serán la temperatura, T , el volumen, V , y el potencial químico, μ . Macroscópicamente se asocia a un sistema abierto isoterma, y suele emplearse en sistemas en los que tienen lugar reacciones químicas y reacciones de creación de pares.

3.2.2. Entropía de Boltzmann y Entropía de Boltzmann-Gibbs.

El concepto de entropía está muy ligado a la física estadística. En este apartado deduciremos la expresión de la entropía para la física estadística y veremos su interpretación dentro de ella. Haremos un desarrollo histórico, deduciendo primero la expresión de la entropía que está inscrita en la tumba de Boltzmann, y que es específica para los conjuntos microcanónicos, para después extenderla a cualquier conjunto generalizado, obteniendo la entropía de Boltzmann-Gibbs.

Para deducir la ecuación de Boltzmann para la entropía seguiremos el razonamiento planteado en [2][35]. Según el primer postulado de la física estadística, en un sistema aislado todos los microestados en el que puede encontrarse el sistema son igualmente probables. El número de microestados o complejiones de un estado macroscópico determinado recibe el nombre de probabilidad termodinámica, W , y sirve para darnos una medida de la probabilidad de ocurrencia de un estado termodinámico. El número total de microestados del sistema se denota como Ω (atendiendo al primer postulado de la física estadística, en un sistema aislado la probabilidad de encontrarnos en un determinado microestado será $1/\Omega$), por lo que la probabilidad matemática de un macroestado del sistema tendrá la forma $w = W/\Omega$. La probabilidad termodinámica, W , tiene un rango de valores comprendido en los números naturales, $W \in \mathbb{N}$, mientras que la probabilidad matemática, w , estará comprendida en el intervalo entre 0 y 1, $w \in [0, 1]$. Ambas probabilidades son claramente proporcionales.

$$W = \Omega \cdot w \propto w \Rightarrow \frac{W}{W'} = \frac{w}{w'}$$

Teniendo en cuenta que desde el punto de vista estadístico “un sistema aislado evoluciona hacia el macroestado al que corresponde mayor probabilidad termodinámica”, y que por otra parte el segundo principio de la termodinámica postula que “un sistema aislado evoluciona en el sentido que implica un aumento de entropía, finalizando la evolución cuando aquella alcanza el valor máximo compatible con las coordenadas del sistema”, Boltzmann propuso que la entropía de cada macroestado era función de la probabilidad termodinámica, $S = f(W)$. Consideremos ahora dos sistemas independientes, A y B, y admitamos que la entropía es aditiva, tendremos entonces que la entropía del sistema conformado al unir los sistemas A y B será la suma de las entropías asociadas a dichos sistemas.

$$S = f(W) = S_A + S_B = f(W_A) + f(W_B) \quad (3.19)$$

Por otro lado, cada microestado del sistema total serán la combinación de los microestados de los sistemas A y B, por lo que la probabilidad termodinámica del sistema total será el producto de las probabilidades termodinámicas de los sistemas A y B, $W = W_A \cdot W_B$. Así se cumplirá también, teniendo en cuenta (3.19), que:

$$f(W) = f(W_A \cdot W_B) = f(W_A) + f(W_B) \quad (3.20)$$

Para encontrar la expresión de la entropía debemos resolver esta ecuación funcional. Derivando la expresión (3.20) con respecto a W_A primero, y con respecto a W_B después, obtenemos que:

$$f'_{W_A}(W_A \cdot W_B) + W_A W_B f''_{W_A W_B}(W_A \cdot W_B) = 0$$

donde $f'_{W_A}(W_A \cdot W_B)$ denota la derivada de $f(W_A \cdot W_B)$ respecto de W_A , y $f''_{W_A W_B}(W_A \cdot W_B)$ la doble derivada de $f(W_A \cdot W_B)$ respecto de W_A y W_B . Teniendo en cuenta que $W = W_A \cdot W_B$ y que $S(W) = f(W)$, dicha expresión equivale a:

$$S'(W) + W S''(W) = 0 \quad (3.21)$$

cuya solución general tiene la forma:

$$S(W) = k \ln W + C \quad (3.22)$$

Expresión que depende de dos constantes, k , que estudiaremos más adelante, y C , una constante de integración que veremos que es nula. A partir de la ecuación (3.22) se deriva inmediatamente la ecuación de Boltzmann, que nos da la entropía de un determinado sistema a partir de otro de referencia.

$$S_A - S_B = k \ln \left(\frac{W_A}{W_B} \right) \quad (3.23)$$

Intentaremos determinar ahora el valor de la constante de integración, para ello tendremos que recurrir a la hipótesis enunciada por el tercer principio de la termodinámica, que nos dice que “Todos los cuerpos que a 0K han alcanzado su estado de orden perfecto ($W = 1$, todas las individualidades se encuentran en el mismo elemento de volumen del espacio fásico) poseen una entropía nula”. A partir de dicho principio podemos aseverar la condición $S(W = 1) = 0$, que añadimos como condición inicial a la ecuación diferencial (3.21), obteniendo entonces que la expresión de la entropía para un sistema aislado en equilibrio obedece a la expresión:

$$S(W) = k \ln W \quad (3.24)$$

La entropía será así proporcional al logaritmo de la probabilidad termodinámica a través de la constante k . Dicha constante será universal, y puede ser calculada a partir de la ecuación de Boltzmann mediante un caso en el que conozcamos la entropía y la probabilidad. Si consideramos N moléculas de un gas ideal a dos volúmenes diferentes, V_1 y V_2 , con $V_2 > V_1$, tendremos que la probabilidad relativa de encontrar una molécula en V_2 respecto a encontrarla en V_1 será el cociente entre ambos volúmenes. Así pues, y considerando que la localización de una molécula es independiente de la localización del resto por ser un gas ideal, tendremos que el cociente de probabilidades termodinámicas vendrá dado por la ecuación (3.25).

$$\frac{W_2}{W_1} = \frac{w_2}{w_1} = \left(\frac{V_2}{V_1} \right)^N \quad (3.25)$$

Aplicando la expresión (3.23) obtenemos que la variación de entropía de un sistema a otro tendrá la forma:

$$S_2 - S_1 = kN \ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \quad (3.26)$$

Por otra parte sabemos que en un proceso isoterma la variación de la entropía correspondiente a la expansión isoterma reversible de un volumen V_1 a un volumen V_2 equivale a:

$$S_2 - S_1 = \int \frac{\delta Q}{T} = \frac{N}{N_A} R \ln \left(\frac{V_2}{V_1} \right) \quad (3.27)$$

Comparando las expresiones (3.26) y (3.27) obtenemos que la constante k , que denominaremos constante de Boltzmann y denotaremos por k_B , obedece a la expresión:

$$k_B = \frac{R}{N_A} \quad (3.28)$$

y tiene un valor $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$, representando la constante universal de los gases ideales por partícula en vez de por mol.

Podríamos llamar a la entropía expuesta en la ecuación (3.24) como entropía de Boltzmann, aunque se postuló varios años después de su muerte, ya que así aparece esculpida en la lápida del célebre físico. No obstante, esta expresión de la entropía no es general, ya que como hemos expuesto al comienzo del apartado, solo es válida para sistemas aislados en equilibrio, esto es, solo aplicable al conjunto microcanónico. Aunque la termodinámica clásica se basaba en procesos reversibles, ya vimos que era bastante restringida su aplicación, y en mecánica estadística es mucho más útil el conjunto canónico, para el cual esta definición de la entropía no tiene validez. Por esta razón Gibbs extendió la teoría para cualquier conjunto generalizado [9]. Realizaremos el razonamiento desde el punto de vista de un sistema termodinámico simple de fuerza generalizada A y desplazamiento generalizado a , aunque será válido para cualquier sistema dado. De esta forma la probabilidad termodinámica dependerá de la energía interna y el desplazamiento generalizado, $W = W(U, a)$. La variación de la entropía que vimos en la ecuación (3.9) quedará para este sistema como:

$$dS = \frac{1}{T} dU + \frac{1}{T} \sum_{i=1}^d A_i da_i$$

Reorganizando un poco la expresión no quedará como:

$$k_B S = \beta dU + \xi da$$

donde $\beta = (k_B T)^{-1} = (\partial \ln W / \partial U)_a$ y $\xi = \beta \cdot A$ siendo A la fuerza generalizada asociada al desplazamiento generalizado a .

Imaginemos un sistema en equilibrio en el que U y a pueden fluctuar. Este sistema puede ser visto como una parte de un sistema compuesto aislado en el que otra parte es un gran reservorio para la energía interna y el desplazamiento generalizado. La probabilidad de los microestados no será ahora uniforme, y puede ser descrita mediante la expresión:

$$P_\nu = \frac{1}{\Xi} e^{-\beta U_\nu - \xi a_\nu}$$

donde $\Xi = \sum_\nu e^{-\beta U_\nu - \xi a_\nu}$.

La energía interna y el desplazamiento generalizado vendrán dado por los valores esperados expuestos a continuación,

$$\begin{aligned} \langle U \rangle &= \sum_\nu P_\nu U_\nu = \left[\frac{\partial \ln \Xi}{\partial (-\beta)} \right]_{\xi, b} \\ \langle a \rangle &= \sum_\nu P_\nu a_\nu = \left[\frac{\partial \ln \Xi}{\partial (-\xi)} \right]_{\beta, b} \end{aligned}$$

donde b se refiere a las variables extensivas que no fluctúan en el sistema. De lo expuesto se deduce que:

$$d \ln \Xi = -\langle U \rangle d\beta - \langle a \rangle d\xi$$

Consideremos ahora la cantidad

$$\mathcal{S} = -k_B \sum_\nu P_\nu \ln P_\nu$$

Tendremos entonces que

$$\begin{aligned} \mathcal{S} &= -k_B \sum_\nu P_\nu [-\ln \Xi - \langle U \rangle d\beta - \langle a \rangle d\xi] = \\ &= k_B \{ \ln \Xi + \langle U \rangle d\beta + \langle a \rangle d\xi \} \end{aligned}$$

Así pues, \mathcal{S}/k_B es la transformada de Legendre que convierte $\ln \Xi$ a una función de $\langle U \rangle$ y $\langle a \rangle$, esto es:

$$\mathcal{S} = \beta k_B d\langle U \rangle + \xi k_B d\langle a \rangle$$

lo que implica que \mathcal{S} es, de hecho, la entropía S . Así pues, para un sistema en general, y cualesquiera que sea el conjunto escogido, la expresión de la entropía tendrá la forma:

$$S = -k_B \sum_\nu P_\nu \ln P_\nu \quad (3.29)$$

Esta es pues la celebre expresión de Boltzmann-Gibbs de la entropía. Podemos comprobar que para el caso del sistema aislado, esto es, del conjunto microcanónico, donde la probabilidad de los microestados está homogéneamente distribuida ($P_\nu = 1/W$), recuperaremos la expresión de Boltzmann para la entropía.

$$S = -k_B \sum_\nu P_\nu \ln P_\nu = k_B \sum_\nu P_\nu \ln W = k_B \ln W \sum_\nu P_\nu = k_B \ln W$$

La ecuación expuesta en (3.29) es válida para sistemas clásico discretos, aunque es fácilmente extendible a sistemas clásicos continuos o sistemas cuánticos [37].

Describiremos ahora como serán las expresiones de la entropía de Boltzmann-Gibbs para los diferentes tipos de sistemas. Supongamos un sistema discreto compuesto por un conjunto de W microestados, cada uno con una cierta probabilidad p_i . Para dicho sistema la entropía de Boltzmann-Gibbs vendrá dada por la expresión (3.29):

$$S_{BG} = -k_B \sum_{i=1}^W p_i \ln p_i \quad (3.30)$$

Donde ha de cumplirse que $\sum p_i = 1$. Si el espacio de las fases de nuestro sistema es continuo, con una función de distribución de probabilidad $p(x)$, tendremos que la entropía de Boltzmann-Gibbs equivaldrá a:

$$S_{BG} = -k_B \int_X p(x) \ln [\sigma p(x)] dx \quad (3.31)$$

donde σ es una constante con las mismas unidades físicas que x , de forma que el cociente entre ambas sea adimensional. Por ejemplo, para el caso del sistema hamiltoniano aislado clásico de N partículas puntuales interactuando entre ellas en d dimensiones deberemos usar $\sigma = \hbar^{Nd}$. Para el caso de equiprobabilidad tendremos que $S_{BG} = k_B \ln (\Omega/\sigma)$. Debe cumplirse la condición $\int p(x) dx = 1$. Por último, para un sistema cuántico la entropía de Boltzmann-Gibbs toma la forma introducida por von Neumann.

$$S_{BG} = -k_B \text{Tr} \rho \ln \rho \quad (3.32)$$

Donde $\text{Tr} \rho = 1$, y siendo ρ la matriz de densidad actuando sobre un espacio de Hilbert de dimensión W .

Por último estudiaremos brevemente la asociación que se hace entre la entropía y el orden a través de la física y las expresiones que hemos obtenido de la entropía de Boltzmann-Gibbs. Ya vimos en apartados anteriores que la entropía en termodinámica y física estadística estaba asociada al desorden que presentaba el sistema, así, cuando la entropía es alta el sistema tiene asociado un estado de poco orden, mientras que si es baja el sistema estará muy ordenado. Definiremos el concepto de orden en física como la probabilidad de encontrar una partícula en un determinado lugar o estado, si la probabilidad de encontrar una molécula un un determinado lugar es alta, entonces el orden será alto. Por ejemplo, en un sólido cristalino, paradigma de orden, la posición de los átomos dentro de la red está perfectamente definida, de forma que, excepto por las vibraciones asociadas a la temperatura y los defectos cristalinos de la red, la probabilidad de encontrar al átomo en su posición en la red es muy alta, denotemosla p_s . Si el sólido estuviese a 0K y no presentase defectos tendríamos que su posición coincidiría a la perfección con el punto de red, por lo que $p_s < p_{0K} = 1$. Si el material se encontrase en fase fluida se rompería la correlación entre la posición de los átomos, de forma que la probabilidad de encontrarlos en una determinada posición sería menor que en el caso de estado sólido, $p_f < p_s$. Por último, en fase gaseosa el material aún estaría más desordenado que en fase líquida, $p_g < p_f < p_s < p_{0K} = 1$. Haciendo uso de cualquiera de las definiciones que hemos dado de la entropía de Boltzmann-Gibbs, (3.30), (3.31), o (3.32), podemos comprobar que $S_g > S_f > S_s > S_{0K} = 0$. En un sistema de orden perfecto, como ya

vimos al enunciar el tercer principio de la termodinámica, la entropía es nula, y va creciendo a medida que disminuye el orden.

3.2.3. Teoría de la Información.

Como ya comentamos, la tercera parte de la ciencia que comparte y hace uso de la entropía es la teoría de la información, y es en este ámbito de la ciencia en el que realmente nos basaremos para trabajar en el modelo de supervivencia celular a la radiación ionizante. La teoría de la información fue desarrollada a partir de las investigaciones de Shannon en la primera mitad del siglo XX, y tiene importantes aplicaciones en los campos de la computación, de la ingeniería de telecomunicaciones y en la física.

La definición de información se deriva de consideraciones estadísticas. En la teoría de la información el concepto de información está vinculado con el resultado de una elección, no como la base para una predicción. Así pues, en este campo, la noción de información está completamente separado del de conocimiento de un sistema.

Consideremos [8] un sistema en el que se pueden dar N_0 casos diferentes, siendo todos ellos equiprobables a priori. Esta es la situación inicial, cuando no tenemos especial información sobre el sistema a considerar. Si obtenemos más información sobre el problema podemos especificar que solo una de las N_0 opciones es realmente posible. La gran incertidumbre en el problema inicial es que, cuanto mayor sea N_0 mayor será la cantidad de información necesaria para hacer la selección. Resumiendo, tenemos:

Situación inicial: $I_0 = 0$ con N_0 igualmente probables.

Situación final: $I_1 \neq 0$ con $N_1 = 1$; i.e. solo una posibilidad seleccionada.

El símbolo I representa la información, que es definida como:

$$I_1 = K \ln N_0 \quad (3.33)$$

siendo K una constante. El uso del logaritmo está justificado por el hecho de que queremos que la información sea una propiedad aditiva.

La definición de la medida de la información puede ser generalizada para cubrir el caso en que N_0 posibilidades existen en la situación inicial, mientras que la final contiene N_1 situaciones posibles,

Situación inicial: $I_0 = 0$ con N_0 equiprobables.

Situación final: $I_1 \neq 0$ con N_1 equiprobables.

en este caso tendremos que la información tendrá la forma:

$$I_1 = K \ln \left(\frac{N_0}{N_1} \right) = K \ln N_0 - K \ln N_1 \quad (3.34)$$

que se reduce a la ecuación (3.33) cuando $N_1 = 1$.

Sin embargo, de manera general, las N_0 posibilidades iniciales no suelen ser equiprobables a priori, si no que tendrán una cierta probabilidad p_i , de forma que $\sum p_i = 1$. La información en este caso vendrá dada por la expresión de Shannon:

$$I = -K \sum_{i=1}^{N_0} p_i \ln p_i \quad (3.35)$$

Podemos fácilmente identificar la expresión (3.33) con la entropía de Boltzmann y la expresión (3.35) con la entropía de Boltzmann-Gibbs, luego la magnitud información y la magnitud entropía están estrechamente vinculadas. Respecto a la constante K , en la teoría de la información no se le asignará necesariamente el valor de la constante de Boltzmann, k_B , si no que dependiendo del tipo de sistema podrá tomar diferentes valores. Así, en un sistema binario se suele emplear $K = 1/\ln 2 = \log_2 e$ para identificar I con el número de selecciones.

Cada restricción impuesta al sistema, cada condición de ligadura que éste posea, hace que la información necesaria para describirlo sea menor. Así, un sistema sin restricciones de N posibilidades equiprobables a priori y otro con restricciones de $N' < N$ posibilidades, también a priori equiprobables, cumplirá que $I' = K \ln N' < K \ln N = I$. Esto puede ser visto como que las condiciones de ligadura contienen información, I_c , y que la información se conserva, de modo que $I' = I - I_c$.

Resumiendo, desde el punto de vista de la teoría de la información, la entropía nos da cuenta de la cantidad necesaria de información que nos hace falta para caracterizar un sistema. Cuanto mayor sea la entropía del mismo mayor será su complejidad, y mayor será la información necesaria para describirlo.

3.2.4. Propiedades de la Entropía de Boltzmann-Gibbs.

En esta última sección dedicada a la entropía de Boltzmann-Gibbs describiremos de forma breve las propiedades que ésta presenta [37].

Carácter Positivo de la Entropía.

La entropía de Boltzmann-Gibbs no puede tomar valores negativos. Si conocemos con certeza el estado del sistema ($p_{i_0} = 1$, $p_i = 0 \forall i \neq i_0$), tendremos que la entropía será nula, $S_{BG} = 0$. En cualquier otro caso, dado que $0 < p_i < 1$, tendremos que

$$S_{BG} = -k \langle \ln p_i \rangle = k \left\langle \ln \frac{1}{p_i} \right\rangle$$

siendo $\langle \dots \rangle$ el valore medio. Como $\ln 1/p_i > 0 \forall i$, claramente la entropía será positiva, $S_{BG} > 0$.

Entropía Máxima a Probabilidades Iguales.

La entropía no depende del soporte físico del sistema, solo del número total de configuraciones microscópicas posibles del mismo. Así pues, se espera que la entropía sea invariante ante cualquier permutación de los estados. Ello nos conduce a que la entropía de Boltzmann-Gibbs a de ser extremal en el caso en que los estados sean equiprobables, en concreto deberá alcanzar su máximo.

Expansibilidad.

Añadir al sistema nuevos estados con probabilidad nula no modifica su entropía de Boltzmann-Gibbs.

$$S_{BG}(p_1, p_2, \dots, p_W, 0) = S_{BG}(p_1, p_2, \dots, p_W) \quad (3.36)$$

Aditividad.

Dados dos subsistemas independientes A y B, para la entropía de Boltzmann-Gibbs la unión de ambos subsistemas $A + B = A \cup B$ cumplirá que:

$$S_{BG}(A + B) = S_{BG}(A) + S_{BG}(B) \quad (3.37)$$

Por lo tanto la entropía de Boltzmann-Gibbs es aditiva. Si el sistema, X , está compuesto por N subsistemas iguales, Y , tendremos que $S_{BG}(X) = NS_{BG}(Y)$.

Concavidad.

Dada una distribución de probabilidad $\{p_i\}$ construida a partir de otras dos distribuciones independientes, $\{\tilde{p}_i\}$ y $\{\hat{p}_i\}$, como:

$$p_i = \lambda \tilde{p}_i + (1 - \lambda) \hat{p}_i \quad (\forall i; 0 < \lambda < 1)$$

Se puede comprobar que la entropía de Boltzmann-Gibbs cumple la desigualdad

$$S_{BG}(\{p_i\}) > \lambda S_{BG}(\{\tilde{p}_i\}) + (1 - \lambda) S_{BG}(\{\hat{p}_i\})$$

que es la condición necesaria y suficiente para que la entropía sea cóncava.

Estabilidad-Lesche o Robustez Experimental.

Dos distribuciones de probabilidad, $\{p_i\}$ y $\{\tilde{p}_i\}$, se dice que son cercanas si satisfacen la propiedad métrica:

$$D \equiv \sum_{i=1}^W |p_i - \tilde{p}_i| \leq d_\varepsilon$$

siendo d_ε un pequeño número real. Se dice entonces que la entropía es experimentalmente robusta si para cualquier $\varepsilon > 0$ existe un d_ε tal que, el ser $D \leq d_\varepsilon$ implica que

$$R \equiv \left| \frac{S(\{p_i\}) - S(\{\tilde{p}_i\})}{S_{max}} \right| < \varepsilon$$

donde S_{max} es el máximo valor que la entropía puede alcanzar (para el caso de la entropía de Boltzmann-Gibbs, $S_{max} = \ln W$).

Lesche demostró que la robustez experimental garantiza que para experimentos similares realizados en sistemas físicos similares se alcanzan resultados similares.

La entropía de Boltzmann-Gibbs es robusta experimentalmente y cumple, por lo tanto, el principio de estabilidad de Lesche.

Teorema de Unicidad de Shannon.

Si una forma entrópica $S(\{p_i\})$ satisface las siguientes propiedades:

- I.- $S(\{p_i\})$ es una función continua de $\{p_i\}$.
- II.- $S(p_i = 1/W, \forall i)$ aumenta monotonamente con el número total de posibilidades W .
- III.- $S(A+B) = S(A) + S(B)$ si $p_{ij}^{A+B} = p_i^A p_j^B \forall (i, j)$, donde $S(A+B) \equiv S(\{p_{ij}^{A+B}\})$,
 $S(A) \equiv S(\{p_i^A\})$ $\left[p_i^A \equiv \sum_{j=1}^{W_B} p_{ij}^{A+B} \right]$, y $S(B) \equiv S(\{p_j^B\})$ $\left[p_j^B \equiv \sum_{i=1}^{W_A} p_{ij}^{A+B} \right]$.
- IV.- $S(\{p_i\}) = S(p_L, p_M) + p_L S(\{p_i/p_L\}) + p_M S(\{p_i/p_M\})$ con $p_L \equiv \sum_L p_i$, $p_M \equiv \sum_M p_i$, $L + M = W$, y $p_L + p_M = 1$.

entonces, y solo entonces, la entropía tendrá la forma:

$$S(\{p_i\}) = -k \sum_{i=1}^W p_i \ln p_i \quad (k > 0)$$

Teorema de Unicidad de Khinchin.

Si una forma entrópica $S(\{p_i\})$ satisface las siguientes propiedades:

- I.- $S(\{p_i\})$ es una función continua de $\{p_i\}$.
- II.- $S(p_i = 1/W, \forall i)$ aumenta monotonamente con el número total de posibilidades W .
- III.- $S(p_1, p_2, \dots, p_W, 0) = S(p_1, p_2, \dots, p_W)$.
- IV.- $S(A+B) = S(A) + S(B|A)$ donde $S(A+B) \equiv S(\{p_{ij}^{A+B}\})$, $S(A) \equiv S(\{p_i^A\})$
 $\left[p_i^A \equiv \sum_{j=1}^{W_B} p_{ij}^{A+B} \right]$, y la entropía condicional $S(B|A) \equiv \sum_{i=1}^{W_A} p_i^A S(\{p_{ij}^{A+B}/p_i^A\})$.

entonces, y solo entonces, la entropía tendrá la forma:

$$S(\{p_i\}) = -k \sum_{i=1}^W p_i \ln p_i \quad (k > 0)$$

Componibilidad.

Una forma entrópica adimensional $S(\{p_i\})$ se dice que es componible si la entropía $S(A+B)$ correspondiente a un sistema compuesto de dos subsistemas independientes A y B puede ser escrita en la forma

$$S(A+B) = f(S(A), S(B); \{\eta\})$$

donde $f(x, y; \{\eta\})$ es una función que más allá de depender simétricamente de (x, y) , depende también de un conjunto de índices universales $\{\eta\}$. La entropía de Boltzmann-Gibbs es componible, ya que cumple que $S_{BG}(A+B) = S_{BG}(A) + S_{BG}(B)$. Como la entropía de Boltzmann-Gibbs es no-paramétrica no contiene índices $\{\eta\}$.

Producción Entrópica.

Dado un determinado sistema, el método de “producción entrópica basado en un conjunto de condiciones iniciales” lo divide en W subsistemas, y dando un conjunto de M condiciones iniciales, evalúa las trayectorias $M_i(t)$ en el espacio fásico y estima la entropía calculando el número de trayectorias en cada celda W_j . La producción entrópica por unidad de tiempo se definirá entonces como:

$$K_1 \equiv \lim_{t \rightarrow \infty} \lim_{W \rightarrow \infty} \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{S_{BG}(t)}{t}$$

La identidad de Pesin vincula dicha producción entrópica con lo exponentes de Lyapunov positivos, $\lambda_1^{(d_+)}$, del sistema mediante la expresión:

$$K_1 = \sum_{r=1}^{d_+} \lambda_1^{(r)}$$

Cuanto mayor sea la tasa de producción entrópica, K_1 , mayores serán los exponentes de Lyapunov positivos, y más caótico será el sistema.

3.3. Entropía de Tsallis.

En esta última sección del capítulo desarrollaremos el concepto de entropía de Tsallis, una formulación de la entropía generalmente no-aditiva y no-extensiva, que será la que emplearemos en nuestro modelo de supervivencia celular a la radiación.

Antes de continuar e introducir el concepto de entropía de Tsallis debemos recordar y definir las propiedades de aditividad y extensividad en la termodinámica y la física estadística [36]. Dado un sistema compuesto, en el sentido de que está compuesto por numerosos componentes o subsistemas, $i = 1, 2, \dots, n$, con coordenadas en el espacio de las fases $x^n = x_1 x_2 \dots x_n$, y estamos interesados en una determinada cantidad física, $Q(x^n)$, función del estado del sistema, diremos que dicha magnitud física es aditiva si cumple la definición 1.

Definición 1 (Aditividad). *Un observable físico compuesto $Q(x^n)$ se dice que es aditivo con respecto a dos subsistemas con estados $x^m = x_1 x_2 \dots x_m$ y $x^{n-m} = x_{m+1} x_{m+2} \dots x_n$ si $Q(x^n) = Q(x^m) + Q(x^{n-m})$.*

Esta definición puede generalizarse para cualquier partición del estado x^n en dos o más subsistemas. Una condición más fuerte que la aditividad es la aditividad completa, cuya descripción viene dada por la definición 2.

Definición 2 (Aditividad Completa). *$Q(x^n)$ se dice que es completamente aditivo si es la suma de las contribuciones marginales (dadas por cada elemento del sistema) de Q , esto es, si $Q(x^n) = \sum_{i=1}^n Q(x_i)$.*

Es inmediato demostrar que la aditividad completa implica aditividad. Sin embargo el concepto de extensividad es completamente independiente del concepto de aditividad, como queda demostrado en la definición 3 de extensividad.

Definición 3 (Extensividad). *Un observable $Q(x^n)$ es extensivo si la densidad- Q , definida como el cociente $Q(x^n)/n$, se mantiene constante cuando n tiende a infinito, $n \rightarrow \infty$. Si se usan variables aleatorias se debe establecer un criterio de convergencia (por ejemplo convergencia en probabilidad, máxima verisimilitud, etc) para dar un sentido al concepto de límite.*

De las definiciones anteriores se deduce que los conceptos de aditividad y extensividad no tienen una vinculación establecida. Una propiedad de un determinado sistema puede ser aditiva y no ser extensiva, así como puede ser extensiva y no aditiva en general. En el caso de la entropía, la entropía de Boltzmann-Gibbs es aditiva siempre, sin embargo hay sistemas en los que no es extensiva. Por el contrario, como veremos a continuación, la entropía de Tsallis es en general no aditiva (excepto en el caso en que $q = 1$), y sin embargo en determinados sistemas puede exhibir un carácter extensivo. Generalmente en la literatura relacionada con la entropía de Tsallis y la mecánica estadística no-extensiva se abusa del lenguaje físico, tomando aditividad y extensividad como sinónimos, algo que generalmente conlleva un error inherente, como Tsallis mismo puntualiza [37]. En este trabajo intentaremos referirnos a ambos conceptos con rigor, aunque, dado que la literatura los mezcla e intercambia de forma general, quizás haya algún error no consciente.

La termodinámica, física estadística y teoría de la información se basan así en un concepto de entropía aditivo y generalmente extensivo. Sin embargo, ya desde el comienzo del desarrollo de la física estadística se intuyó que las definiciones de entropía empleadas hasta entonces, ya fuese en la termodinámica como en la física estadística, no servían para estudiar cualquier tipo de sistema, debido básicamente a su carácter aditivo [37]. Para sistemas que exhibieran interacciones entre sus individualidades de carácter débil y corto alcance, como en el caso de los gases, la entropía era extensiva y la teoría funcionaba bien, sin embargo para sistemas con interacciones de largo alcance entre sus partículas se intuía que serían necesarias otras formulaciones de la entropía para dar cuenta de caracteres no-aditivos o no-extensivos de la misma. Una parte de la física estadística ha evolucionado en las últimas décadas para dar cobertura a este tipo de sistemas, enunciándose varias expresiones alternativas a la entropía de Boltzmann-Gibbs. Repasaremos brevemente algunas de ellas:

- Entropía de Renyi.

$$S_q^R \equiv \frac{\ln \sum_{i=1}^W p_i^q}{1-q} = \frac{\ln [1 + (1-q)S_q]}{1-q} \quad (3.38)$$

- Entropía de Curado.

$$S_b^C \equiv \sum_{i=1}^W (1 - e^{-bp_i}) + e^{-b} - 1 \quad (b \in \mathbb{R}; b > 0) \quad (3.39)$$

- Entropía exponencial.

$$S^E \equiv \sum_{i=1}^W p_i \left(1 - e^{-\frac{p_i-1}{p_i}} \right) \quad (3.40)$$

- Entropía de Anteneodo-Plastino.

$$S_{\eta}^{AP} \equiv \sum_{i=1}^W \left[\Gamma \left(\frac{\eta+1}{\eta}, -\ln p_i \right) - p_i \Gamma \left(\frac{\eta+1}{\eta} \right) \right] \quad (\eta \in \mathbb{R}; \eta > 0) \quad (3.41)$$

donde

$$\Gamma(\mu, t) \equiv \int_t^{\infty} y^{\mu-1} e^{-y} dy = \int_0^{e^{-t}} \left(\ln \frac{1}{x} \right)^{\mu-1} \quad (\mu > 0)$$

es la función gamma complementaria incompleta, y $\Gamma(\mu) = \Gamma(\mu, 0)$ es la función gamma.

- Entropía de Landsberg-Vedral-Rajagopal-Abe.

$$S_q^{LVRA} \equiv S_q^N \equiv \frac{S_q}{\sum_{i=1}^W p_i^q} = \frac{1 - \left[\sum_{i=1}^W p_i^q \right]^{-1}}{1 - q} = \frac{S_q}{1 + (1 - q)S_q} \quad (3.42)$$

- Entropía escolta.

$$S_q^E \equiv \frac{1 - \left[\sum_{i=1}^W p_i^{1/q} \right]^{-q}}{1 - q} = \frac{1 - \left[1 - \frac{1-q}{q} S_{1/q} \right]^{-q}}{q - 1} \quad (3.43)$$

- Entropía de Kaniadakis o entropía- κ .

$$S_{\kappa}^K \equiv - \sum_{i=1}^W p_i \ln_{\kappa}^K p_i \quad (3.44)$$

con

$$\ln_{\kappa}^K x \equiv \frac{x^{\kappa} - x^{-\kappa}}{2\kappa} \quad (\ln_0^K x = \ln x)$$

Hemos denotado la entropía de Tsallis como S_q , y ya la definiremos en el apartado siguiente. Todas las entropías anteriores, además de la entropía de Tsallis, convergen hacia la entropía de Boltzmann-Gibbs para un valor determinado de su parámetro característico, por lo que todas son generalizaciones de dicha entropía.

$$\lim_{q \rightarrow 1} S_q = \lim_{q \rightarrow 1} S_q^R = \lim_{q \rightarrow 1} S_q^N = \lim_{q \rightarrow 1} S_q^E = \lim_{\eta \rightarrow 1} S_{\eta}^{AP} = \lim_{\kappa \rightarrow 1} S_{\kappa}^K = S_{BG}$$

No obstante, de todas las entropías mencionadas, la más completa desde el punto de vista teórico, y la que mejor se adapta a nuestras necesidades, además de la más estudiada y desarrollada es la entropía de Tsallis. En el siguiente apartado introduciremos dicha entropía y daremos su definición. En otro apartado estudiaremos sus propiedades, como hicimos con la entropía de Boltzmann-Gibbs, y finalizaremos el capítulo con dos operaciones en el espacio de probabilidades que nos permitirán trabajar con la entropía de Tsallis como si se tratase de una magnitud aditiva.

3.3.1. Generalización de la Entropía No-Aditiva.

Antes de comenzar con la definición y el desarrollo del concepto de entropía de Tsallis debemos introducir un par de funciones esenciales para ello. Se trata de la función q -exponencial y q -logarítmica. Para ello empleamos la “metáfora” empleada por Tsallis en [37].

Quizás las tres ecuaciones diferenciales más simples que podemos hallar sean las expuestas en las expresiones (3.45), (3.46) y (3.47).

$$\frac{dy}{dx} = 0 \quad (y(0) = 1) \quad (3.45)$$

$$\frac{dy}{dx} = 1 \quad (y(0) = 1) \quad (3.46)$$

$$\frac{dy}{dx} = y \quad (y(0) = 1) \quad (3.47)$$

Todas ellas son situaciones particulares de la ecuación diferencial lineal de primer grado, $dy/dx = a + by$. Sus soluciones con las condiciones iniciales especificadas en (3.45), (3.46) y (3.47), y las funciones inversas de estas estarán dadas según (3.48), (3.49) y (3.50).

$$y(x) = 0 \quad x(y) = 1 \quad (3.48)$$

$$y(x) = 1 + x \quad x(y) = y - 1 \quad (3.49)$$

$$y(x) = e^x \quad x(y) = \ln y \quad (3.50)$$

La función logarítmica (3.50), empleada a la hora de definir la entropía de Boltzmann-Gibbs, cumple la propiedad aditiva, $\ln(x_A x_B) = \ln x_A + \ln x_B$. La pregunta que nos surge es si podemos expresar las ecuaciones diferenciales (3.45), (3.46) y (3.47) de forma conjunta, como en la e.d. lineal, pero con un solo parámetro. En efecto, la ecuación diferencial

$$\frac{dy}{dx} = y^q \quad (y(0) = 1; q \in \mathbb{R}) \quad (3.51)$$

cumple esa condición. Si $q \rightarrow -\infty$ la expresión (3.51) se convierte en (3.45), si $q \rightarrow 0$ tenderá a (3.46), mientras que si $q \rightarrow 1$ obtendremos (3.47). Integrando (3.51) obtenemos que la solución general vendrá dada por (3.52).

$$e_q^x \equiv y(x) = \begin{cases} [1 + (q+1)x]^{\frac{1}{1-q}} & \text{si } q \neq 1 \\ e^x & \text{si } q = 1 \end{cases} \quad (3.52)$$

Denominaremos a tal expresión como función q -exponencial. Cuando $q = 1$ la ecuación diferencial (3.51) se reduce a (3.47), cuya solución general es la función exponencial, permitiendo entonces la solución para dicho valor del parámetro. La expresión gráfica de la función q -exponencial para varios valores del parámetro q se muestra en la figura 3.2.

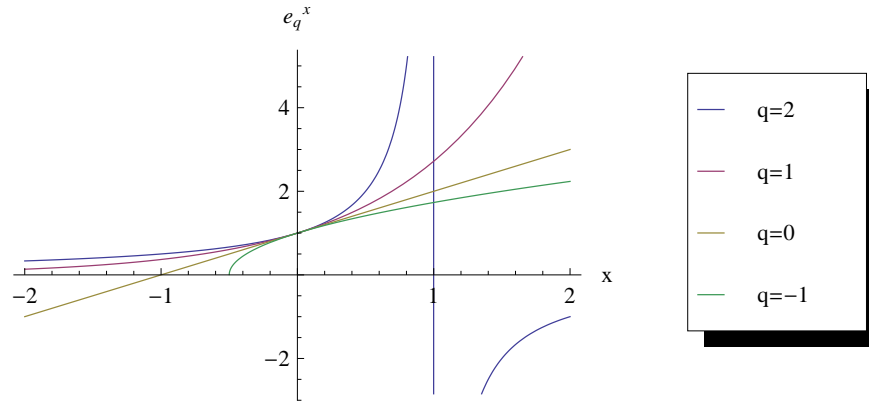


Figura 3.2: Función q-exponencial para diferentes valores de q .

Podemos deducir la función inversa a la función q-exponencial, que denominaremos función q-logarítmica por razones obvias, de forma inmediata.

$$\ln_q^x \equiv x(y) = \begin{cases} \frac{y^{1-q}-1}{1-q} & \text{si } q \neq 1 \\ \ln y & \text{si } q = 1 \end{cases} \quad (3.53)$$

Su expresión gráfica se muestra en la figura 3.3.

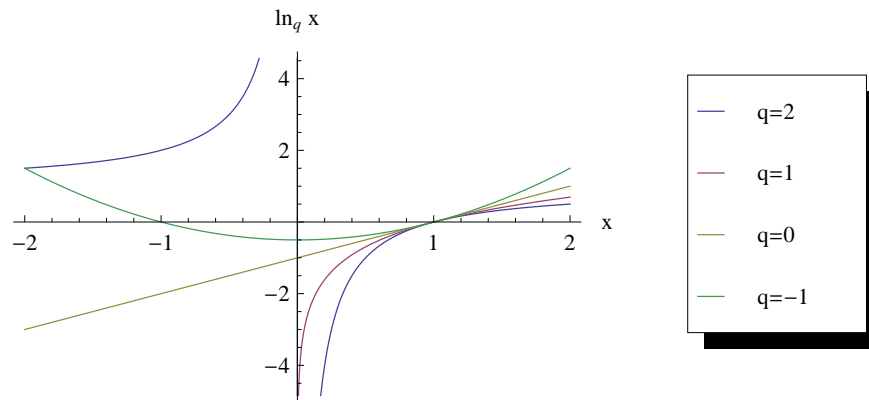


Figura 3.3: Función q-logarítmica para diferentes valores de q .

Como propiedad a destacar de la función q-logarítmica decir que en general (salvo, claro esta, que $q = 1$) dicha función es no-aditiva.

$$\ln_q x_A x_B = \ln_q x_A + \ln_q x_B + (1 - q) \ln_q x_A \ln_q x_B \quad (3.54)$$

Una vez introducida la función q-logarítmica estamos en disposición de poder definir la entropía de Tsallis, que no será más que la generalización de la entropía de Boltzmann-Gibbs empleando la función q-logarítmica en lugar del logaritmo. La entropía de Boltzmann-Gibbs puede expresarse como el valor medio de la cantidad $\ln(1/p_i)$, referida como “sorpresa” o “inesperabilidad” por algunos autores.

$$S_{BG} = k \left\langle \ln \left(\frac{1}{p_i} \right) \right\rangle$$

Así pues, la entropía de Tsallis se definirá como el valor medio del q -logaritmo de la inversa de la probabilidad, $S_q = k \langle \ln_q(1/p_i) \rangle$. En el caso de tener una variable aleatoria discreta como magnitud, esto es, que el espacio de las fases sea discreto, tendremos que la entropía de Tsallis toma la forma:

$$S_q = \frac{k}{q-1} \left(1 - \sum_{i=1}^W p_i^q \right) \quad (3.55)$$

Si en lugar de tener un espacio de las fases dado como una variable aleatoria discreta fuese una variable aleatoria continua tendríamos que la expresión de la entropía de Tsallis sería:

$$S_q = \frac{k}{q-1} \left(1 - \int_X p^q(x) dx \right) \quad (3.56)$$

En cualquier caso, si la distribución de probabilidades de la variable aleatoria estuviese uniformemente distribuida, $p_i = 1/W$, la entropía de Tsallis obedecería a la expresión (3.57).

$$S_q = k \ln_q W \quad (3.57)$$

La entropía de Tsallis converge hacia la entropía de Boltzmann-Gibbs cuando $q \rightarrow 1$. Así la expresión (3.57) se convierte en la famosa expresión de la tumba de Boltzmann (3.24), y las expresiones (3.55) y (3.56) evolucionan a (3.30) y (3.31) respectivamente.

3.3.2. Propiedades de la Entropía de Tsallis.

Al igual que hicimos con la entropía de Boltzmann-Gibbs, enumeraremos ahora las propiedades más importantes que muestra la entropía de Tsallis [37].

Carácter Positivo.

Al igual que sucedía con la entropía de Boltzmann-Gibbs, la entropía de Tsallis es una magnitud que no puede tomar valores negativos. Si el estado del sistema está perfectamente definido, esto es, si $p_j = 1$ para un determinado estado j y consecuentemente $p_i = 0$, $\forall i \neq j$, tendremos que la entropía de Tsallis será nula, cualesquiera que sea q . Si tenemos un conjunto de estados probables con $p_i \in (0, 1)$, tendremos que el q -logaritmo de la inversa de las probabilidades, $\ln_q 1/p_i$ será definido positivo, por lo que la entropía de Tsallis será positiva. Así pues se cumple que $S_q \geq 0$ en cualquier caso.

Extremal a Probabilidades Iguales.

Dado que la entropía de Tsallis, al igual que la de Boltzmann-Gibbs, a de ser invariante ante cualquier permutación de los estados, cuando nos encontramos ante probabilidades iguales la entropía de Tsallis ha de ser extremal. Como veremos más adelante al estudiar la concavidad y convexidad de la entropía de Tsallis, si $q > 0$ este extremo será un máximo, mientras que si $q < 0$ será un mínimo. Para $q = 0$ la entropía será constante y no presentará extremos ($S_0 = k(W - 1) ; \forall \{p_i\}$).

Expansibilidad.

Se puede demostrar de forma directa a partir de su definición que la entropía de Tsallis es expansible para cualquiera que sea el valor de q .

$$S_q(p_1, p_2, \dots, p_W, 0) = S_q(p_1, p_2, \dots, p_W) \quad (3.58)$$

No-Aditividad.

Dados dos subsistemas independientes, A y B, siendo la probabilidad conjunta $p_{ij}^{A+B} = p_i^A p_j^B$, se cumplirá que:

$$\frac{S_q(A+B)}{k} = \frac{S_q(A)}{k} + \frac{S_q(B)}{k} + (1-q) \frac{S_q(A)}{k} \frac{S_q(B)}{k} \quad (3.59)$$

Así pues, para $q \neq 1$ tendremos que la entropía de Tsallis es no-aditiva. Para el caso $q = 1$ la entropía de Tsallis converge hacia la entropía de Boltzmann-Gibbs, y por lo tanto es aditiva. Si los subsistemas A y B están correlacionados, esto es, no son independientes, puede darse el caso en el que, aunque la entropía de Tsallis siga siendo no-aditiva, se comporte de forma extensiva para valores de q diferentes a 1.

Por otra parte, se puede demostrar que, dado el carácter no-negativo de la entropía de Tsallis, se cumplen las siguientes desigualdades:

$$\begin{aligned} S_q(A+B) &\geq S_q(A) + S_q(B) && \text{si } q < 1 \\ S_q(A+B) &\leq S_q(A) + S_q(B) && \text{si } q > 1 \end{aligned}$$

por lo que al caso $q > 1$ se le suele denominar superaditivo y al caso $q < 1$ se le denota como subaditivo.

Concavidad y Convexidad.

El razonamiento llevado a cabo para la entropía de Boltzmann-Gibbs puede extenderse al caso de la entropía de Tsallis. La segunda derivada de la función $x(1-x^{q-1})/(q-1)$ es negativa para $q > 0$, por lo que:

$$\frac{p_i(1-p_i^{q-1})}{q-1} > \lambda \frac{\tilde{p}_i(1-\tilde{p}_i^{q-1})}{q-1} + (1-\lambda) \frac{\hat{p}_i(1-\hat{p}_i^{q-1})}{q-1} \quad (\forall i; 0 < \lambda < 1)$$

de donde deducimos que:

$$S_q(p_i) > \lambda S_q(\tilde{p}_i) + (1-\lambda) S_q(\hat{p}_i)$$

por lo que, para $q > 0$ la entropía de Tsallis será cóncava. Si $q < 0$ la segunda derivada será positiva y las desigualdades tendrán sentido contrario, por lo que, para $q < 0$ la entropía de Tsallis será convexa.

Derivada de Jackson.

Se define el operador diferencial de Jackson, D_q , sobre una función $f(x)$ como:

$$D_q f(x) \equiv \frac{f(qx) - f(x)}{qx - x} \quad (3.60)$$

donde $D_1 f(x) = df(x)/dx$.

Abe descubrió que la entropía de Boltzmann-Gibbs cumple la propiedad:

$$S_{BG} = -\frac{d}{dx} \sum_{i=1}^W p_i^x |_{x=1} \quad (3.61)$$

que se puede generalizar al caso de la entropía de Tsallis mediante la derivada de Jackson.

$$S_q = -D_q \sum_{i=1}^W p_i^x |_{x=1} \quad (3.62)$$

Estabilidad-Lesche o Robustez Experimental.

Dadas las definiciones de estabilidad-Lesche y robustez experimental dados en la sección sobre las propiedades de la entropía de Boltzmann-Gibbs, se puede demostrar que para $q > 0$ la entropía de Tsallis cumple el principio de estabilidad de Lesche, y por lo tanto es experimentalmente robusta.

Entropía Condicional No-Extensiva, Valores q-Esperados y Distribuciones de Escolta.

Si dividimos el espacio de las fases en K subespacios independientes, W_1, W_2, \dots, W_K , de forma que su unión conforma el espacio de las fases total, $\sum_{k=1}^K W_k = W$, podemos definir las probabilidades $\pi_k \equiv \sum_{W_k} p_i$, donde obviamente se cumplirá que $\sum_{k=1}^K \pi_k = 1$. Se verificará entonces la propiedad:

$$S_q(\{p_i\}) = S_q(\{\pi_k\}) + \sum_{k=1}^K \pi_k^q S_q(\{p_i/\pi_k\}) \quad (3.63)$$

donde $\{p_i/\pi_k\}$ son las probabilidades condicionales que obedecen el teorema de Bayes. Definiendo el valor q-esperado no-normalizado como:

$$\langle S_q(\{p_i/\pi_k\}) \rangle_q^{(u)} = \sum_{k=1}^K \pi_k^q S_q(\{p_i/\pi_k\})$$

tendremos que $S_q(\{p_i\}) = S_q(\{\pi_k\}) + \langle S_q(\{p_i/\pi_k\}) \rangle_q^{(u)}$. La ecuación (3.63) puede reescribirse como:

$$S_q(\{p_i\}) = S_q(\{\pi_k\}) + \langle S_q(\{p_i/\pi_k\}) \rangle_q + (1 - q) S_q(\{\pi_k\}) \langle S_q(\{p_i/\pi_k\}) \rangle_q$$

donde $\langle S_q(\{p_i/\pi_k\}) \rangle_q$ es el valor q-esperado normalizado:

$$\langle S_q(\{p_i/\pi_k\}) \rangle_q \equiv \sum_{k=1}^K \Pi_k S_q(\{p_i/\pi_k\})$$

con probabilidades de escolta:

$$\Pi_k \equiv \frac{\pi_k^q}{\sum_{k'=1}^K \pi_{k'}^q} \quad (k = 1, 2, \dots, K)$$

Teorema de Unicidad de Santos.

Si una forma entrópica $S(\{p_i\})$ satisface las siguientes propiedades:

- I.- $S(\{p_i\})$ es una función continua de $\{p_i\}$.
- II.- $S(p_i = 1/W, \forall i)$ aumenta monotonamente con el número total de posibilidades W .
- III.- $\frac{S(A+B)}{k} = \frac{S(A)}{k} + \frac{S(B)}{k} + (1-q)\frac{S(A)}{k}\frac{S(B)}{k}$ si $p_{ij}^{A+B} = p_i^A p_j^B \forall (i, j)$, con $k > 0$.
- IV.- $S(\{p_i\}) = S(p_L, p_M) + p_L^q S(\{p_i/p_L\}) + p_M^q S(\{p_i/p_M\})$ con $p_L \equiv \sum_L p_i$, $p_M \equiv \sum_M p_i$, $L + M = W$, y $p_L + p_M = 1$.

entonces, y solo entonces, la entropía tendrá la forma:

$$S(\{p_i\}) = \frac{k}{q-1} \left(1 - \sum_{i=1}^W p_i^q \right)$$

Teorema de Unicidad de Abe.

Si una forma entrópica $S(\{p_i\})$ satisface las siguientes propiedades:

- I.- $S(\{p_i\})$ es una función continua de $\{p_i\}$.
- II.- $S(p_i = 1/W, \forall i)$ aumenta monotonamente con el número total de posibilidades W .
- III.- $S(p_1, p_2, \dots, p_W, 0) = S(p_1, p_2, \dots, p_W)$.
- IV.- $\frac{S(A+B)}{k} = \frac{S(A)}{k} + \frac{S(B|A)}{k} + (1-q)\frac{S(A)}{k}\frac{S(B|A)}{k}$ donde $S(A+B) \equiv S(\{p_{ij}^{A+B}\})$, $S(A) \equiv S\left(\sum_{j=1}^{W_B} p_{ij}^{A+B}\right)$, y la entropía condicional $S(B|A) \equiv \frac{\sum_{i=1}^{W_A} (p_i^A)^q S(\{p_{ij}^{A+B}/p_i^A\})}{\sum_{i=1}^{W_A} (p_i^A)^q}$.

entonces, y solo entonces, la entropía tendrá la forma:

$$S(\{p_i\}) = \frac{k}{q-1} \left(1 - \sum_{i=1}^W p_i^q \right)$$

Componibilidad.

Dada la definición de componibilidad dada con anterioridad, y dado que la entropía de Tsallis cumple que $F(x, y; q) = x + y + (1 - q)xy$, podemos aseverar que la entropía de Tsallis es componible, con parámetro q .

Producción Entrópica.

Definiremos ahora la producción entropía del sistema asociada a la entropía de Tsallis como:

$$K_q = \lim_{t \rightarrow \infty} \lim_{W \rightarrow \infty} \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{S_q(t)}{t}$$

En física estadística no-extensiva se diferencia entre caos fuerte, como aquel al que estamos habituados en sistemas dinámicos, y caos débil, que se da cuando $\lambda_q > 0$ y $q < 1$. Para un sistema caótico unidimensional tendremos una pareja de parámetros (q_{sen}, λ_{sen}) que nos caracterizarán el mismo. El caos fuerte será una situación particular en la que $q_{sen} = 1$. La producción entrópica se relacionará entonces con los exponentes de Lyapunov mediante la expresión $K_{q_{sen}} = \lambda_{q_{sen}}$, que se corresponderá con la identidad de Pesin cuando nos encontremos en el caso de caos fuerte, $q_{sen} = 1$.

3.3.3. Aritmética Asociada a la Entropía de Tsallis.

En el apartado anterior ya hemos descrito la propiedad pseudo-aditiva de la entropía de Tsallis.

$$S_q[A + B] = S_q[A] + S_q[B] + (1 - q)S_q[A]S_q[B] \quad (3.64)$$

Para poder operar como si estuviésemos ante una magnitud aditiva se han desarrollado un par de nuevas operaciones matemáticas, el producto- q y la suma- q .

El Producto- q .

Definimos el q -producto como:

$$x \otimes_q y \equiv [x^{1-q} + y^{1-q} - 1]_+^{\frac{1}{1-q}} \quad (x \geq 0, y \geq 0) \quad (3.65)$$

o equivalentemente como:

$$x \otimes_q y \equiv e_q^{\ln_q x + \ln_q y} \quad (3.66)$$

El q -producto cumple las siguientes propiedades:

I.- Para $q = 1$ recuperamos el producto estándar.

$$x \otimes_1 y = xy \quad (3.67)$$

II.- Cumple la propiedad conmutativa.

$$x \otimes_q y = y \otimes_q x \quad (3.68)$$

III.- Es aditivo bajo el q-logaritmo.

$$\ln_q(x \otimes_q y) = \ln_q x + \ln_q y \quad (3.69)$$

de donde deducimos que:

$$e_q^x \otimes_q e_q^y = e_q^{x+y} \quad (3.70)$$

Recordemos que para el producto estándar teníamos que $\ln_q(xy) = \ln_q x + \ln_q y + (1-q)\ln_q x \ln_q y$ y que $e_q^x e_q^y = e_q^{x+y+(1-q)xy}$.

IV.- Cumple la propiedad dualidad/inversa-(2-q).

$$\frac{1}{x \otimes_q y} = \frac{1}{x} \otimes_{2-q} \frac{1}{y} \quad (3.71)$$

V.- Cumple la propiedad asociativa.

$$x \otimes_q (y \otimes_q z) = (x \otimes_q y) \otimes_q z = x \otimes_q y \otimes_q z = (x^{1-q} + y^{1-q} + z^{1-q} - 2)^{\frac{1}{1-q}} \quad (3.72)$$

VI.- Admite el elemento identidad.

$$x \otimes_q 1 = x \quad (3.73)$$

VII.- Bajo ciertas condiciones admite en elemento cero.

$$x \otimes_q 0 = \begin{cases} 0 & \text{si } (q \geq 1 \text{ y } x \geq 0) \text{ o } (q < 1 \text{ y } 0 \leq x \leq 1) \\ (x^{1-q} - 1)^{\frac{1}{1-q}} & \text{si } q < 1 \text{ y } x > 1 \end{cases} \quad (3.74)$$

VIII.- Satisface que $(x^q \otimes_{1/q} y^q)^{1/q} = x \otimes_{2-q} y$, o equivalentemente, $x \otimes_{1/q} y = (x^{1/q} \otimes_{2-q} y^{1/q})^q$.

IX.- Podemos definir la n^{ava} q-potencia como el q-producto de n términos iguales.

$$x^{\otimes_q^n} \equiv x \otimes_q x \otimes_q \otimes_q \cdots \otimes_q x = [nx^{1-q} - (n-1)]^{\frac{1}{1-q}} \quad (3.75)$$

Evidentemente $n \in \mathbb{N}$, aunque podemos generalizar para $y \in \mathbb{R}$.

$$x^{\otimes_q^y} \equiv [yx^{1-q} - (y-1)]^{\frac{1}{1-q}} \quad (3.76)$$

Cumpléndose entonces que $\ln_q(x^{\otimes_q^y}) = y \ln_q x$.

La Suma-q.

Análogamente a como definimos el q-producto definiremos la q-suma como:

$$x \oplus_q y \equiv x + y + (1-q)xy \quad (3.77)$$

qué cumplirá las siguientes propiedades:

I.- Para $q = 1$ recuperamos la suma estándar.

$$x \oplus_1 y = x + y \quad (3.78)$$

II.- Cumple la propiedad conmutativa.

$$x \oplus_q y = y \oplus_q x \quad (3.79)$$

III.- La q -exponencial de la q -suma equivale al producto de las q -exponenciales.

$$e_q^{(x \oplus_q y)} = e_q^x e_q^y \quad (3.80)$$

IV.- Cumple la propiedad asociativa.

$$\begin{aligned} x \oplus_q (y \oplus_q z) &= (x \oplus_q y) \oplus_q z = x \oplus_q y \oplus_q z = \\ &= x + y + z + (1 - q)(xy + yz + zx) + (1 - q)^2 xyz \end{aligned} \quad (3.81)$$

V.- Admite en elemento cero.

$$x \oplus_q 0 = x \quad (3.82)$$

VI.- La q -suma de n términos iguales obedece a la expresión:

$$\begin{aligned} x^{\oplus_q^n} &\equiv x \oplus_q x \oplus_q \cdots \oplus_q x = \\ &= nx \left[\sum_{i=0}^{n-2} (1 - q)^i x^i \right] + (1 - q)^{n-1} x^n \quad (n = 2, 3, \dots) \end{aligned} \quad (3.83)$$

VII.- Satisface la siguiente generalización de la propiedad distributiva:

$$a(x \oplus_q y) = (ax) \oplus_{\frac{q+a-1}{a}} (ay) \quad (3.84)$$

Por último enumeraremos un par de propiedades que cumplen la q -exponencial y el q -logaritmo con las dos nuevas operaciones introducidas ahora.

$$\ln_q(xy) = \ln_q x \oplus_q \ln_q y \quad (3.85)$$

$$\ln_q(x \otimes_q y) = \ln_q x + \ln_q y \quad (3.86)$$

y consecuentemente

$$e_q^{x+y} = e_q^x \otimes_q e_q^y \quad (3.87)$$

$$e_q^{(x \oplus_q y)} = e_q^x e_q^y \quad (3.88)$$

Capítulo 4

Principio de Máxima Entropía.

Una vez desarrollada nuestra herramienta de trabajo en el capítulo anterior, la entropía de Tsallis, nos dedicaremos en el presente capítulo a detallar nuestro procedimiento operativo, que será el principio de máxima entropía. Este capítulo será bastante esquemático, careciendo casi por completo de la típica estructura matemática de teoremas y demostraciones.

Comenzaremos introduciendo el principio de máxima entropía desde el punto de vista de la teoría de la información, que será la parte que nos interese para el desarrollo del modelo, dejando a un lado la parte asociada a la física estadística. Para maximizar la entropía dadas ciertas condiciones de ligadura emplearemos el método de los multiplicadores de Lagrange, por lo que la segunda sección estará dedicada a este procedimiento. En las dos últimas secciones se empleará el principio de máxima entropía para maximizar, en la tercera sección la entropía de Boltzmann-Gibbs bajo diferentes condiciones de contorno, y en la cuarta lo propio con la entropía de Tsallis, describiendo brevemente diferentes enfoques de la aplicación de los multiplicadores de Lagrange.

4.1. Introducción al Principio de Máxima Entropía.

El principio de máxima entropía (PME) fue una metodología de la física estadística introducida por E.T. Jaynes [19] en la década de los cincuenta como alternativa al método de los conjuntos desarrollado por Gibbs, que se basaba en la utilización de los conjuntos o colectividades estadísticas vistos en el capítulo anterior, siendo necesario hacer suposiciones previas sobre el sistema, y emplear principios no siempre válidos como la hipótesis ergódica. Además, la metodología de Gibbs solo era válida para casos de equilibrio termodinámico, lo que restringía su utilización en el cada vez más extendido ámbito de la física del no-equilibrio. Ya desde la presentación de las teorías de Gibbs, estas fueron atacadas por eminentes físicos como Ehrenfest, que criticaban las hipótesis de partida de las mismas, pero su éxito al modelar sistemas termodinámicos en equilibrio, obteniendo expresiones de las variables termodinámicas acordes con los datos experimentales, y ostensiblemente mejores que las teorías precedentes como la teoría cinética de Boltzmann, le valieron el reconocimiento durante décadas, de forma que hoy en día la mayoría de las facultades de física emplean aún esta metodología como referente fundamental a la hora de impartir asignaturas relacionadas con la física y la mecánica estadística. Así pues,

aunque la metodología de Gibbs se considera aún hoy como válida, y de hecho es aún mayoritariamente empleada en detrimento de la desarrollada por Jaynes, esta última, basada solamente en una hipótesis, simplifica de manera notable los cálculos necesarios, reproduce los resultados de la metodología de Gibbs en sistemas en equilibrio o procesos cuasiestáticos, y además es extensible a sistemas fuera del equilibrio y procesos irreversibles, dando paso a una rama nueva de la física estadística, la física estadística fuera del equilibrio. Por último, y no menos importante ya que será empleada por nosotros, el principio de máxima entropía se emplea además en la teoría de la información, siendo este el enfoque que le daremos a lo largo del capítulo.

Veremos ahora la aproximación al “principio de máxima entropía” desde el punto de vista de la teoría de la información. Para Shannon la entropía, S (el se refería a la entropía de Boltzmann-Gibbs, pero el concepto es extensible a otros tipos de entropía), es una “mediada de la información”, o más bien de la incertidumbre, que contiene cualquier distribución de probabilidad $p(x)$ sobre un determinado sistema. De esta definición de entropía podemos deducir que la distribución de probabilidad que maximice la misma, sujeta a las ligaduras del sistema que representan la información que tenemos sobre el mismo, proporcionará la más honesta descripción de lo que sabemos del mismo, sin ambigüedades. Podríamos decir que la distribución que maximiza la entropía es la más imparcial de todas las posibles, sujetas a las condiciones de ligadura.

Así, si tenemos una cierta variable x que toma valores discretos (la discusión con una variable continua sería análoga), x_i ($i = 1, 2, \dots, n$), teniendo cada intervalo x_i una cierta probabilidad asociada desconocida a priori, p_i , de tal forma que el espacio probabilístico esté, obviamente, normalizado, $\sum p_i = 1$. Si además conocemos el valor medio de una magnitud que depende de x , $f(x)$, de forma que obedece la ligadura (4.1):

$$\langle f(x) \rangle = \sum_{i=1}^n p_i f(x_i) \quad (4.1)$$

en principio, para encontrar la distribución de probabilidad asociada a la variable aleatoria x nos harían falta conocer $n - 2$ condiciones adicionales. El primer intento de resolver el problema fue el “principio de razón insuficiente” de Laplace, que asigna probabilidades iguales a todos los eventos si no hay condiciones que aseveren lo contrario. Sin embargo esta hipótesis de Laplace se demostró falsa para gran número de casos, por lo que en principio se desechó de manera general para este tipo de casos. Nuestro problema será entonces encontrar una asignación probabilística sin ambigüedad, y acorde con cualquier información que nos sea suministrada sobre el sistema, y la solución a dicho problema será el “principio de máxima entropía”. La metodología más usual asociada a dicho principio se basa en la maximización de la entropía, cualquiera que sea su definición, en nuestro caso entropía de Boltzmann-Gibbs o entropía de Tsallis, atendiendo a las condiciones de ligadura impuestas por el sistema, al menos la condición de normalización de probabilidades ha de estar presente, mediante el método de los multiplicadores de Lagrange, que veremos en el apartado siguiente. El método de los multiplicadores de Lagrange en realidad no nos proporciona máximos, si no puntos críticos, luego nos queda por demostrar que

dichos puntos críticos son en realidad máximos para la entropía. En el caso de la entropía de Boltzmann-Gibbs, dado que tiene forma de función definida positiva, continua y cóncava, como vimos en las propiedades de dicha entropía en el capítulo previo, queda garantizado el hecho de que dicho extremo será un máximo. Respecto a la entropía de Tsallis, dado $q > 0$ se cumplen los mismos requisitos que en el caso de la entropía de Boltzmann-Gibbs, los que nos garantiza que el extremos será un máximo.

Por último comentar en breves pinceladas el principio de máxima entropía desde el punto de vista de la termodinámica y la física estadística. Si nos encontramos ante un sistema en equilibrio, o asiento de un proceso cuasiestático, un corolario del segundo principio de la termodinámica nos dice que la entropía será máxima, lo que concuerda con la hipótesis del principio de máxima entropía. Bajo estas condiciones los resultados obtenidos mediante éste principio concuerdan perfectamente con los obtenidos mediante la metodología de las colectividades de Gibbs, que solo es válida para sistemas en equilibrio. Así, si en el principio de máxima entropía especificamos el valor esperado de la energía, encontraremos los mismos resultados que usando el conjunto canónico. Si especificamos los valores esperados de la energía y el número de moles estaremos ante el conjunto gran-canónico, y si especificamos los valores esperados de la energía y el momento angular obtendremos el conjunto rotacional. Así pues, todos los resultados de la mecánica estadística de Gibbs se derivan de forma rápida y sencilla a través del principio de máxima entropía, lo que nos da una muestra de su validez y su potencia. Además éste método tiene la ventaja, en contra de los conjuntos de Gibbs, de que puede extenderse a sistemas fuera del equilibrio.

4.2. Multiplicadores de Lagrange.

Así pues, hemos llegado a la conclusión que la entropía, $S(p_i)$, tomará el máximo valor posible atendiendo a las condiciones externas impuestas sobre el sistema, dadas por las condiciones de ligadura. Una condición siempre necesaria a la hora de maximizar la entropía es que las probabilidades estén normalizadas, $\sum p_i = 1$ (o en el caso continuo, $\int p(x)dx = 1$). El resto de las condiciones, una o varias, suele estar relacionado con el conocimiento a priori de la media de una determinada magnitud física, $\langle A \rangle = \sum A_i p_i$ ($\langle A \rangle = \int A(x)p(x)dx$ para magnitudes continuas).

El problema de buscar máximos de una función restringida mediante condiciones de ligadura puede abordarse desde una perspectiva de fuerza bruta [28]. Este procedimiento consiste en despejar variables de las ligaduras y sustituirlas en la función a maximizar, reduciendo así el número de variables de las que depende la función y restringiéndola a las condiciones impuestas por el problema. Sin embargo este método adolece de ciertos inconvenientes, ya que en ocasiones las variables no pueden ser despejadas explícitamente de las ecuaciones de ligadura, y de poder serlo, al sustituirlas en la función, la expresión resultante no es manejable desde el punto de vista analítico. Más sutil y eficiente será utilizar el método de los multiplicadores de Lagrange.

Dada una función de varias variables, $f(\vec{x}) = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$, no independientes, esto es, que están sujetas a una determinada condición adicional conocida como ligadura, $\phi(\vec{x}) = \phi(x_1, x_2, \dots, x_n) = 0$, definiremos la función auxiliar,

$g(\vec{x}) = g(x_1, x_2, \dots, x_n)$, donde ahora las variables $\vec{x} = x_1, x_2, \dots, x_n$ sí serán independientes, como:

$$g(\vec{x}) = f(\vec{x}) + \lambda\phi(\vec{x}) \quad (4.2)$$

donde a λ se le conoce como “multiplicador de Lagrange”, es independiente de las variables del sistema, y se determina a la vez que resolvemos los puntos críticos del sistema. Nuestro objetivo es demostrar que la existencia de un punto crítico en la función $g(\vec{x})$ es condición necesaria y suficiente para la existencia de un máximo o mínimo relativo en la función $f(\vec{x})$ restringida por la ligadura $\phi(\vec{x}) = 0$ [39].

Imaginemos que el gradiente de la función $g(\vec{x})$ es nulo en un determinado punto $\vec{x}_0 = (x_{10}, x_{20}, \dots, x_{n0})$, $\nabla g(\vec{x})|_{\vec{x}_0} = 0$. Esto nos querrá decir que, en dicho punto, tanto el gradiente de la función $f(\vec{x})$ como de $\phi(\vec{x})$ serán nulos también, ya que $\nabla g(\vec{x})|_{\vec{x}_0} = \nabla f(\vec{x})|_{\vec{x}_0} + \lambda\nabla\phi(\vec{x})|_{\vec{x}_0} = 0$, por lo que ∇f y $\nabla\phi$ serán paralelos geoméricamente hablando.

Supongamos que la función $f(\vec{x})$ alcanza su máximo sobre $\phi(\vec{x}) = 0$ en el punto \vec{x}_0 , tomando un valor $f(\vec{x}_0) = A$. Considerando la familia de superficies que cumplen que $f(\vec{x}) = cte$, tendremos que para $f(\vec{x}) = B$ con $B < A$ no pasará por \vec{x}_0 , solo lo hará para la superficie $f(\vec{x}_0) = A$. Como en \vec{x}_0 la condición $\nabla f(\vec{x})|_{\vec{x}_0} + \lambda\nabla\phi(\vec{x})|_{\vec{x}_0} = 0$ nos dice que el gradiente de $f(\vec{x}) = A$ y $\phi(\vec{x})$ son paralelos, sabemos que ambas superficies tienen un plano tangente común en un punto que es el máximo de $f(\vec{x})$. Así pues, que el gradiente de $g(\vec{x})$ sea nulo será una condición necesaria para encontrar un máximo relativo de $f(\vec{x})$ en \vec{x}_0 , pero no será una condición suficiente. El punto crítico hallado puede no ser único o no ser un máximo.

El método puede ser generalizado para un conjunto de condiciones de ligadura, $\phi_r(\vec{x}) = 0$, con $r = 1, 2, \dots, R$. La función auxiliar de Lagrange tendrá entonces la forma:

$$g(\vec{x}) = f(\vec{x}) + \sum_{r=1}^R \lambda_r \phi_r(\vec{x}) \quad (4.3)$$

siendo λ_r con $r \in [1, R]$ los multiplicadores de Lagrange. La condición extremal de la función $f(\vec{x})$ con las ligaduras dadas por $\phi_r(\vec{x}) = 0$ será que el gradiente de $g(\vec{x})$ sea nulo.

$$\nabla g(\vec{x}) = 0 \Rightarrow \frac{\partial g(\vec{x})}{\partial x_i} = 0 \quad \text{con } i = 1, 2, \dots, n \quad (4.4)$$

4.3. PME con Entropía de Boltzmann-Gibbs.

En esta sección del capítulo veremos los casos más comunes de optimizaciones entrópicas teniendo como base la entropía de Boltzmann-Gibbs. Para ello recordamos que la expresión de la entropía de Boltzmann-Gibbs para casos continuos y discretos viene dada por las ecuaciones (4.5) y (4.6) respectivamente.

$$S_{BG} = - \int_X p(x) \ln p(x) dx \quad (4.5)$$

$$S_{BG} = - \sum_{i=1}^W p_i \ln p_i \quad (4.6)$$

Haremos los cálculos para el caso continuo, aunque derivar las expresiones para los casos discretos es inmediato siguiendo el mismo procedimiento. No tendremos en cuenta la optimización de la entropía de Boltzmann-Gibbs para sistemas cuánticos debido a que es irrelevante para el proyecto. Para más información sobre el caso cuántico las referencias ([26]) y ([18]) cubren ese tema.

4.3.1. Probabilidades Normalizadas.

A la expresión de la entropía dado por (4.5) añadiremos la condición de ligadura de que las probabilidades estén normalizadas.

$$\int_X p(x) dx = 1 \quad (4.7)$$

La función auxiliar de Lagrange tendrá entonces la forma:

$$L(p) = - \int_X p(x) \ln p(x) dx + \lambda_0 \left(\int_X p(x) dx - 1 \right) \quad (4.8)$$

cuya derivada respecto a $p(x)$ ha de anularse en el máximo.

$$\frac{d}{dp} L(p) = - \int_X [- (\ln p(x) + 1) + \lambda_0] dx = 0 \Rightarrow - \ln p(x) - 1 + \lambda_0 = 0$$

Así pues, tendremos que

$$p(x) = e^{\lambda_0 - 1} \quad (4.9)$$

Llevando el resultado (4.9) a la condición de ligadura (4.7) podemos calcular el valor del multiplicador de Lagrange λ_0 .

$$\int_X e^{\lambda_0 - 1} dx = 1 \Rightarrow e^{\lambda_0 - 1} = \frac{1}{V_f} \Rightarrow \lambda_0 = 1 - \ln V_f$$

Donde $V_f = \int_X dx$ representa el volumen fásico total (hipervolumen del espacio fásico). Llevando el valor del multiplicador de Lagrange hallado a la expresión (4.9) tendremos:

$$p(x) = \frac{1}{V_f} \quad (4.10)$$

que la probabilidad está homogéneamente distribuida en el volumen fásico total.

Comentaremos brevemente este resultado, ya que nos da información para poder apreciar el potencial de esta metodología de trabajo. Podemos notar que el principio de máxima entropía, cuando no se imponen más ligaduras que la normalización del espacio probabilístico, se reduce al principio de razón insuficiente de Laplace, que postulaba la igualdad de probabilidades cuando no había más información disponible. Por otra parte, con tan solo unas líneas de cálculo hemos hallado la entropía y la

función de partición del conjunto microcanónico, ya que este caso es el equivalente del dicho conjunto en la metodología de Gibbs, y solo hemos supuesto la hipótesis de entropía máxima, en lugar del laborioso proceso que llevó a Gibbs a formular dicho conjunto. Por último, mencionar que bajo las probabilidades obtenidas la entropía de Boltzmann-Gibbs se simplifica a la forma de la entropía de Boltzmann, $S = k \ln W$.

4.3.2. Imponiendo un Valor Medio a la Variable.

En este caso, además de la ligadura de probabilidades normalizadas, impondremos que la media de la variable aleatoria tenga un determinado valor prefijado (4.12).

$$\int_X p(x) dx = 1 \quad (4.11)$$

$$\int_X xp(x) dx = \langle x \rangle \quad (4.12)$$

Así pues, la función auxiliar de Lagrange tendrá la forma:

$$L(p) = - \int_X p(x) \ln p(x) dx + \lambda_0 \left(\int_X p(x) dx - 1 \right) + \lambda_1 \left(\int_X xp(x) dx - \langle x \rangle \right) \quad (4.13)$$

y su derivada:

$$\frac{d}{dp} L(p) = \int_X [-(\ln p(x) + 1) + \lambda_0 + \lambda_1 x] dx$$

deberá anularse en el máximo.

$$\frac{d}{dp} L(p) = 0 \Rightarrow \ln p(x) = \lambda_0 - 1 + \lambda_1 x \Rightarrow p(x) = e^{\lambda_0 - 1} e^{\lambda_1 x}$$

Definamos ahora las constantes Z (denominada función de partición) y β como $\ln Z = 1 - \lambda_0$ y $\beta = -\lambda_1$. Tendremos entonces que:

$$p(x) = \frac{e^{-\beta x}}{Z} \quad (4.14)$$

Si llevamos esta expresión a la condición de normalización de probabilidades (4.11) tendremos que:

$$\int_X \frac{e^{-\beta x}}{Z} dx = 1 \Rightarrow Z = \int_X e^{-\beta x} dx$$

Si tomamos el espacio de las fases de forma que $x \in [0, \infty)$ obtendremos que $Z = 1/\beta$. Por otra parte, llevando (4.14) a (4.12) tendremos:

$$\int_X \frac{x e^{-\beta x}}{Z} dx = \langle x \rangle$$

que en el espacio de las fases antes descrito se traduce en que $\beta = 1/\langle x \rangle$. Sustituyendo los valores de ambas constantes en la ecuación (4.14) tendremos que la probabilidad optimizada para el caso en el que imponemos un valor medio a la variable aleatoria obedecerá a la expresión (4.15)

$$p(x) = \frac{1}{\langle x \rangle} e^{-\frac{x}{\langle x \rangle}} \quad (4.15)$$

4.3.3. Imponiendo un Valor Medio al Cuadrado de la Variable.

Las ligaduras serán ahora la normalización de las probabilidades (4.16) y fijar el valor del momento de orden dos (4.17).

$$\int_X p(x) dx = 1 \quad (4.16)$$

$$\int_X x^2 p(x) dx = \langle x^2 \rangle \quad (4.17)$$

La función auxiliar tomará la forma:

$$L(p) = - \int_X p(x) \ln p(x) dx + \lambda_0 \left(\int_X p(x) dx - 1 \right) + \lambda_1 \left(\int_X x^2 p(x) dx - \langle x^2 \rangle \right) \quad (4.18)$$

cuya derivada será:

$$\frac{d}{dp} L(p) = \int_X [-(\ln p(x) + 1) + \lambda_0 + \lambda_1 x^2] dx$$

La anulación de dicha derivada nos llevará a que la función densidad de probabilidad tendrá la forma:

$$\frac{d}{dp} L(p) = 0 \Rightarrow \ln p(x) = \lambda_0 - 1 + \lambda_1 x^2 \Rightarrow p(x) = e^{\lambda_0 - 1} e^{\lambda_1 x^2}$$

Con ayuda de las constantes $\ln Z = 1 - \lambda_0$ y $\beta = -\lambda_1$ podremos reformular dicha función como:

$$p(x) = \frac{e^{-\beta x^2}}{Z} \quad (4.19)$$

Aplicando las ligaduras (4.16) y (4.17) podemos determinar el valor de las constantes.

$$\begin{aligned} \int_X p(x) dx = 1 &\Rightarrow Z = \int_X e^{-\beta x^2} dx \xrightarrow{x \in (-\infty, \infty)} Z = \sqrt{\frac{\pi}{\beta}} \\ \int_X x^2 p(x) dx = \langle x^2 \rangle &\Rightarrow \int_X x^2 \frac{e^{-\beta x^2}}{Z} dx = \langle x^2 \rangle \xrightarrow{x \in (-\infty, \infty)} \beta = \frac{1}{2\langle x^2 \rangle} \end{aligned}$$

Por lo tanto, sustituyendo en (4.19) obtendremos que la distribución de probabilidades para este caso obedece a la expresión (4.20).

$$p(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\langle x^2 \rangle}} e^{-\frac{x^2}{2\langle x^2 \rangle}} \quad (4.20)$$

Esto es, la distribución de probabilidad seguirá una gaussiana centrada en el origen y con desviación típica $\sigma = \sqrt{\langle x^2 \rangle}$.

4.3.4. Imponiendo un Valor Medio y una Varianza a la Variable.

En este caso fijaremos tres condiciones de ligadura, la normalización del espacio probabilístico (4.21), el valor medio de la variable aleatoria (4.22) y su varianza (4.23).

$$\int_X p(x) dx = 1 \quad (4.21)$$

$$\int_X xp(x) dx = \langle x \rangle \quad (4.22)$$

$$\int_X (x - \langle x \rangle)^2 p(x) dx = \text{Var}(x) = \sigma^2 \quad (4.23)$$

Tendremos entonces que la función auxiliar de Lagrange será:

$$L(p) = - \int_X p(x) \ln p(x) dx + \lambda_0 \left(\int_X p(x) dx - 1 \right) + \lambda_1 \left(\int_X xp(x) dx - \langle x \rangle \right) + \lambda_2 \left(\int_X (x - \langle x \rangle)^2 p(x) dx - \sigma^2 \right) \quad (4.24)$$

cuya derivada respecto de p deberá anularse en el máximo.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dp} L(p) &= \int_X [-(\ln p(x) + 1) + \lambda_0 + \lambda_1 x + \lambda_2 (x - \langle x \rangle)^2] dx = 0 \Rightarrow \\ &\Rightarrow p(x) = e^{\lambda_0 - 1} e^{\lambda_1 x} e^{\lambda_2 (x - \langle x \rangle)^2} \end{aligned}$$

Introduciendo las constantes $\ln Z = 1 - \lambda_0$, $\beta_1 = -\lambda_1$ y $\beta_2 = -\lambda_2$, y recurriendo a las ligaduras como en los casos anteriores, podremos calcular el valor de dichas constantes. La distribución de probabilidad así obtenida tendrá por función densidad de probabilidad la expresión (4.25).

$$p(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x - \langle x \rangle)^2}{2\sigma^2}} \quad (4.25)$$

También se tratará de una gaussiana, pero esta vez centrada en la media, $\langle x \rangle$, y con desviación típica, $\sigma = \sqrt{\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2} = \sqrt{\text{Var}}$.

4.3.5. Imponiendo un Valor Medio a una Magnitud Dependiente de la Variable.

Por último estudiaremos la optimización de la entropía de Boltzmann-Gibbs asociando un valor medio a una determinada magnitud, $f = f(x)$, que dependa de la variable aleatoria del sistema. Para ello las condiciones de ligadura vendrán dadas por (4.26) y (4.27).

$$\int_X p(x)dx = 1 \quad (4.26)$$

$$\int_X f(x)p(x)dx = \langle f \rangle \quad (4.27)$$

El procedimiento de optimización en este caso es análogo al de optimización imponiendo un valor medio a la variable aleatoria, por lo que no detallaremos los pasos. Las probabilidades del espacio fásico vendrán dadas por la expresión (4.28),

$$p(x) = \frac{e^{-\beta f(x)}}{Z} \quad (4.28)$$

donde la función de partición y la constante β vendrán especificadas por las condiciones de ligadura. Esta forma de optimizar la entropía es muy usada en física estadística, por ejemplo la energía media por molécula de un gas ideal no sujeto a interacciones exteriores (como por ejemplo un campo gravitatorio) vendrá dada por el momento de dichas moléculas mediante la relación $E = p^2/2m$.

4.4. PME con Entropía de Tsallis.

Terminaremos este capítulo repasando las optimizaciones más usuales para la entropía de Tsallis tal y como hicimos en la sección anterior con la entropía de Boltzmann-Gibbs. Recordamos que las expresiones de la entropía de Tsallis para sistemas continuos y discretos obedecen a las ecuaciones (4.29) y (4.30) respectivamente.

$$S_q = \frac{1}{q-1} \left(1 - \int_X p^q(x)dx \right) \quad (4.29)$$

$$S_q = \frac{1}{q-1} \left(1 - \sum_{i=1}^W p_i^q \right) \quad (4.30)$$

Al igual que en el apartado anterior, haremos las demostraciones solo para el caso continuo, siendo el caso discreto similar de demostrar. Dejaremos los sistemas cuánticos (ver [26] para más información sobre dichos sistemas).

4.4.1. Probabilidades Normalizadas.

Partiendo de la expresión de la entropía de Tsallis para sistemas continuos (4.29), y añadiendo la condición de ligadura de que las probabilidades deben estar normalizadas (4.31)

$$\int_X p(x)dx = 1 \quad (4.31)$$

podemos construir la función auxiliar de Lagrange.

$$L(p) = \frac{1}{q-1} \left(1 - \int_X p^q(x)dx \right) + \lambda_0 \left(\int_X p(x)dx - 1 \right) \quad (4.32)$$

La derivada de la función auxiliar de Lagrange con respecto a $p(x)$ a de anularse en el máximo.

$$\frac{d}{dp}L(p) = \int_X [\lambda_0 - p^{q-1}(x)] dx = 0 \Rightarrow \lambda_0 - p^{q-1}(x) = 0$$

De ahí deducimos que:

$$p(x) = \lambda_0^{\frac{1}{q-1}} \quad (4.33)$$

Si llevamos (4.33) a la condición de ligadura (4.31) podremos calcular el valor del multiplicador de Lagrange λ_0 .

$$\int_X \lambda_0^{\frac{1}{q-1}} dx = 1 \Rightarrow \lambda_0^{\frac{1}{q-1}} = \frac{1}{V_f} \Rightarrow \lambda_0 = V_f^{1-q}$$

Sustituyendo el valor del multiplicador de Lagrange en (4.33) tendremos que la distribución de probabilidad en este caso obedecerá a la función densidad de probabilidad dada por (4.34).

$$p(x) = \frac{1}{V_f} \quad (4.34)$$

Obtenemos el mismo resultado que obtuvimos en el caso de la optimización de la entropía de Boltzmann-Gibbs con la misma ligadura.

4.4.2. Imponiendo un Valor Medio a la Variable.

Ahora impondremos dos condiciones de ligadura al sistema, que las probabilidades estén normalizadas, (4.35), y asignar un valor medio a la variable independiente, (4.36).

$$\int_X p(x)dx = 1 \quad (4.35)$$

$$\int_X xP(x)dx = \langle x \rangle_q \quad (4.36)$$

En la condición (4.36) fijamos en realidad la q -media de la variable aleatoria, que viene dada por la distribución de escolta (4.37)

$$P(x) \equiv \frac{p^q(x)}{\int_X p^q(x')dx'} \quad (4.37)$$

que es la renormalización de la distribución dada por la función densidad de probabilidad $\tilde{p}(x) = p^q(x)$. Por lo tanto dicha distribución estará también normalizada, $\int_X P(x)dx = 1$.

Como en los casos anteriores construiremos la función auxiliar de Lagrange, $L(p)$, e impondremos que dicha función se anula en el máximo, obteniendo así una expresión de la función densidad de probabilidad de la distribución dada en función de los multiplicadores de Lagrange λ_0 y λ_1 . Aplicando las condiciones de ligadura seremos capaces de eliminar la dependencia de dicha función con respecto a λ_0 , obteniendo la expresión (4.38).

$$p(x) = \frac{1}{\int_X e_q^{-\lambda_1(x'-\langle x \rangle_q)} dx'} e_q^{-\lambda_1(x-\langle x \rangle_q)} = C e_q^{-\lambda_1(x-\langle x \rangle_q)} \quad (4.38)$$

4.4.3. Imponiendo un Valor Medio al Cuadrado de la Variable.

En el caso de imponer la ligadura de tener un valor conocido para el momento de orden 2 de la variable aleatoria (4.40), además de la normalización probabilística, (4.39), asumiendo, como en el caso anterior, que será el q-momento de orden dos el que conoceremos, dado a partir de la distribución de escolta,

$$\int_X p(x)dx = 1 \quad (4.39)$$

$$\int_X x^2 P(x)dx = \langle x^2 \rangle_q \quad (4.40)$$

tendremos que, construyendo la función asociada de Lagrange, e imponiendo su derivada nula para calcular el máximo, además de aplicar las condiciones de ligadura, la distribución de probabilidades obedecerá a la expresión (4.41)

$$p(x) = \frac{1}{\int_X e_q^{-\lambda_1(x'^2-\langle x^2 \rangle_q)} dx'} e_q^{-\lambda_1(x^2-\langle x^2 \rangle_q)} \quad (4.41)$$

Podemos construir la constante $\tilde{\lambda}_1$ a partir del multiplicador la Lagrange de la forma dada en (4.42)

$$\tilde{\lambda}_1 = \frac{\lambda_1}{1 + (1 - q)\lambda_1 \langle x^2 \rangle_q} \quad (4.42)$$

de forma que la ecuación (4.41) se transforma en

$$p(x) = \frac{1}{\int_X e_q^{-\tilde{\lambda}_1 x'^2} dx'} e_q^{-\tilde{\lambda}_1 x^2} = C e_q^{-\tilde{\lambda}_1 x^2} \quad (4.43)$$

A las funciones que comparten estructura con la expresión (4.43) se las denominan q-gaussianas por analogía con las funciones gaussianas. Así pues, las distribuciones de probabilidad obtenidas al optimizar la entropía de Tsallis imponiendo un valor medio al cuadrado de la variable aleatoria seguirán una distribución q-gaussiana, como en el caso de la entropía de Boltzmann-Gibbs bajo la misma optimización seguía una distribución gaussiana.

4.4.4. Imponiendo un Valor Medio a una Magnitud Dependiente de la Variable.

Veremos ahora el caso de la optimización de la entropía de Tsallis más general posible, aquel al que además de imponerle la condición de la normalización del espacio probabilístico, asignamos un valor a una o varias magnitudes dependientes de la variable aleatoria [26][23].

$$\int_X p(x)dx = 1 \quad (4.44)$$

$$\frac{\int_X f_j(x)p^q(x)dx}{\int_X p^q(x)dx} = \langle f_j \rangle_q \quad (4.45)$$

Construyendo la función auxiliar de Lagrange obtenemos:

$$L(p) = \frac{1}{q-1} \left(1 - \int_X p^q(x)dx \right) + \lambda_0 \left(\int_X p(x)dx - 1 \right) + \sum_{j=1}^n \lambda_j \left(\frac{\int_X f_j(x)p^q(x)dx}{\int_X p^q(x)dx} - \langle f_j \rangle_q \right) \quad (4.46)$$

y maximizándola obtenemos que la distribución de probabilidad asociada a la variable aleatoria obedecerá la expresión (4.47)

$$p(x) = \frac{g^{\frac{1}{1-q}}(x)}{Z_q} \quad (4.47)$$

donde $f(x)$ es la llamada característica configuracional

$$g(x) = 1 - \frac{(1-q) \sum_j \lambda_j (f_j(x) - \langle f_j \rangle_q)}{\int_X p^q(x)dx} \quad (4.48)$$

y Z_q la función de partición.

$$Z_q = \int_X g^{\frac{1}{1-q}}(x)dx \quad (4.49)$$

El procedimiento descrito fue propuesto por Plastino [26] y a partir de él se deducen los dos apartados anteriores. No obstante, este método de maximización tiene algunas pegas [23]. El hecho de que en la expresión de $p(x)$ se autoreferencie hace que puedan aparecer problemas de cálculo al intentar su expresión explícita para un determinado problema. Por otra parte, mediante este procedimiento, y analizando el Hessiano concomitante, no podemos garantizar que el punto crítico hallado sea un máximo.

Para subsanar este fallo, Martínez et al. [23] proponen otro algoritmo para optimizar la entropía de Tsallis mediante los multiplicadores de Lagrange. Partiendo de las mismas condiciones de ligadura, proponen despreciar el uso de la distribución de escolta, formando la función auxiliar de Lagrange como se muestra en (4.50).

$$L(p) = \frac{1}{q-1} \left(1 - \int_X p^q(x) dx \right) + \lambda_0 \left(\int_X p(x) dx - 1 \right) + \sum_{j=1}^n \lambda_j \left(\int_X p^q(x) (f_j(x) - \langle f_j \rangle_q) dx \right) \quad (4.50)$$

Maximizando esta expresión obtendremos la misma relación para la distribución de probabilidad, $p(x) = g'^{\frac{1}{1-q}}(x)/Z_q$, pero ahora la característica configuracional tendrá la forma:

$$g'(x) = 1 - (1-q) \sum_j \lambda'_j (f_j - \langle f_j \rangle_q) \quad (4.51)$$

Comparando (4.48) con (4.51) podemos descubrir la relación entre los multiplicadores de Lagrange de ambos procedimientos:

$$\lambda'_j = \frac{\lambda_j}{\int_X p^q(x) dx} \quad (4.52)$$

lo que nos conduce a que las características configuracionales de ambos métodos son iguales, $g'(x) = g(x)$, y por lo tanto también sus funciones de partición. Las probabilidades que aparecen en (4.52) son aquellas que maximizan la entropía, no unas genéricas.

Así pues, dado que la distribución de probabilidad no se autoreferencia con este método, se evitan problemas de cálculo. Además, puede demostrarse que para $q > 0$ el punto crítico encontrado mediante los multiplicadores de Lagrange es un máximo.

Parte II
DESARROLLO DEL MODELO.

Capítulo 5

Desarrollo y Discusión del Modelo.

En el segundo capítulo del presente proyecto describíamos los principales modelos que caracterizan el proceso de supervivencia a la radiación ionizante por parte de células y tejidos biológicos. De entre todos ellos, actualmente se impone el modelo lineal-cuadrático o modelo LQ, aunque es considerado como uno de los que mejor ajusta los datos y el más manejable con radiación de baja LET a bajas dosis, situación que suele darse frecuentemente en los procesos de irradiación en el ámbito clínico, muestra algunas inconsistencias y falta de correlación con los datos experimentales a dosis elevadas. Un posible modelo que pretenda competir con el modelo LQ deberá ser tan consistente y manejable en el ámbito de las bajas dosis como lo es éste, y además presentar mejores resultados en la región de dosis elevadas y ser más general.

Partiendo del modelo exponencial simple o lineal, que obedece a la expresión (5.1),

$$\sigma_L(D) = e^{-\alpha D} \quad (5.1)$$

donde hemos denotado a la fracción de supervivencia celular como $\sigma(D)$ para no confundirla con la entropía, notación que mantendremos durante todo el capítulo. Es inmediato demostrar que la fracción de supervivencia es acumulativa siguiendo un modelo aditivo:

$$\sigma_L(D_1 + D_2) = e^{-\alpha(D_1+D_2)} = e^{-\alpha D_1} e^{-\alpha D_2} = \sigma_L(D_1)\sigma_L(D_2) \quad (5.2)$$

siendo el efecto tejido, $E_L = -\ln \sigma_L = \alpha D$, la variable aditiva.

$$E_L(D_1 + D_2) = \alpha(D_1 + D_2) = \alpha D_1 + \alpha D_2 = E_L(D_1) + E_L(D_2) \quad (5.3)$$

Sin embargo para el modelo LQ, cuya fracción de supervivencia venía descrita por la ecuación (5.4),

$$\sigma_{LQ}(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (5.4)$$

el efecto tejido tendrá la forma $E_{LQ} = \alpha D + \beta D^2$, y para un conjunto de dos dosis, se cumplirá que:

$$E_{LQ}(D_1 + D_2) = \alpha(D_1 + D_2) + \beta(D_1 + D_2)^2 =$$

$$= \alpha D_1 + \alpha D_2 + \beta D_1^2 + \beta D_2^2 + 2\beta D_1 D_2 = E_{LQ}(D_1) + E_{LQ}(D_2) + 2\beta D_1 D_2 \quad (5.5)$$

siendo en este caso una variable no aditiva debido al término cuadrático. La fracción de supervivencia tendrá entonces la forma:

$$\sigma_{LQ}(D_1 + D_2) = \sigma_{LQ}(D_1) \cdot \sigma_{LQ}(D_2) \cdot e^{2\beta D_1 D_2} \quad (5.6)$$

Dado que $e^{2\beta D_1 D_2} < 1$ tendremos que $\sigma_{LQ}(D_1 + D_2) > \sigma_{LQ}(D_1) \cdot \sigma_{LQ}(D_2)$, esto es, la fracción de supervivencia es superaditiva.

Teniendo en cuenta lo expuesto, Sotolongo et al. propusieron que el problema podía ser abordado desde la óptica de la física estadística y la teoría de la información. Dado que en el modelo LQ el efecto tejido no es aditivo, plantearon el problema desde la aproximación de la física estadística y la entropía propuestos por Tsallis, en el marco de la mal llamada física estadística no-extensiva.

Empezaremos el capítulo describiendo el proceso de deducción del modelo llevado a cabo por Sotolongo et al. [31][32][33]. Tras ello veremos los resultados experimentales obtenidos por los autores [31][32], con datos obtenidos de bibliografía. Continuaremos discutiendo las propiedades del modelo y expendiéndolo a un modelo dinámico como hicimos con el modelo LQ en el tema 2 [34]. Por último veremos algunas aplicaciones del modelo de Sotolongo et al. en el ámbito de la radioterapia y la medicina [34][27].

5.1. Deducción del Modelo.

A diferencia de los modelos interpretativos vistos en el capítulo 2, Sotolongo et al. optaron por un enfoque del problema desde la óptica de la teoría de la información. Esta aproximación es totalmente novedosa en el ámbito de la radiobiología, y presenta ventajas y desventajas respecto a los modelos interpretativos.

Se dice que la metodología del principio de máxima entropía es de carácter inferencial, ya que proporciona un modelo general para el sistema infiriéndolo a partir a partir de unas pocas imposiciones sobre las probabilidades de los estados posibles. No requiere, por lo tanto, un conocimiento detallado y microscópico de los mecanismos que rigen el comportamiento del sistema, solo unas pocas ligaduras macroscópicas de carácter teórico o experimental. Esto simplifica bastante el proceso de modelado si dichas condiciones de ligadura son pocas y sencillas, proporcionando el modelo más imparcial con la información proporcionada de entre todos los posibles. No obstante las ligaduras han de ser correctas y completas para que dicho modelo se ajuste a la realidad que pretende modelar, lo que representa la mayor dificultad a la hora de implementar el PME de Jaynes. Por otra parte los modelos mecanísticos confieren a sus parámetros un significado biológico, lo que ayuda al estudio de los procesos microscópicos que rigen el sistema, mientras que en los modelos inferenciales los parámetros son meramente magnitudes matemáticas sin, en principio, significado biofísico.

Así pues, la gran ventaja que posee esta metodología es que nos proporciona un modelo simple, general e imparcial, sin necesidad de hacer suposiciones sobre los numerosos y complejos procesos expuestos en el capítulo 1 del proyecto.

Antes de comenzar a modelar el sistema debemos describirlo correctamente desde un punto de vista estadístico. Nuestro sistema estará descrito por un espacio de

las fases monodimensional caracterizado por una única variable aleatoria, el efecto tejido $E(D)$, que será un indicador de la pérdida de viabilidad celular. Asociada a esta variable aleatoria tendremos una función densidad de probabilidad (FDP) que denotaremos como $p(E)$, y que nos proporciona la probabilidad de que entre todas las células que pierden la viabilidad en un proceso de irradiación con un rango amplio de efecto tejido, nos encontremos ante la proporción de células que presentan un efecto tejido en el rango entre E y $E + dE$. La fracción de células que mueren tras una exposición a una dosis que genera unos efectos E será entonces la función de probabilidad, o función acumulativa:

$$P(E) = \int_{\Omega_{min}}^E p(E)dE \quad (5.7)$$

siendo Ω_{min} el extremo inferior del rango de la variable aleatoria E , $\Omega_E = (\Omega_{min}, \Omega_{max})$. Por último, la fracción de supervivencia celular, que denotaremos por σ para no confundirla con la entropía, S , vendrá dada por la expresión:

$$\sigma(E) = 1 - \int_{\Omega_{min}}^E p(E)dE = \int_E^{\Omega_{max}} p(E)dE \quad (5.8)$$

Esta fracción de supervivencia no es una función densidad de probabilidad ya que no está normalizada, es simplemente una función que nos da la probabilidad de supervivencia de una célula a un efecto de tejido dado.

Para comprobar la fiabilidad y potencia de este tipo de modelado haremos una aproximación clásica al modelo mediante la entropía de Boltzmann-Gibbs, para recuperar de forma sencilla las formulaciones lineal y lineal-cuadrática del sistema.

5.1.1. Aproximación Clásica.

Para la aproximación clásica al problema de la supervivencia celular partiremos de la expresión de la entropía de Boltzmann-Gibbs [32][33].

$$S = - \int_{\Omega} p(E) \ln p(E) dE \quad (5.9)$$

Al que impondremos las condiciones de ligadura de que la FDP de la variable aleatoria está normalizada y que la media de dicha variable tenga un valor dado $\langle E \rangle$.

$$\int_{\Omega} p(E) dE = 1 \quad (5.10)$$

$$\int_{\Omega} E p(E) dE = \langle E \rangle \quad (5.11)$$

Bajo estas condiciones ya vimos en el apartado 4.3.2 del capítulo 4 que la distribución de probabilidad de E vendrá caracterizada por la función densidad de probabilidad mostrada en la ecuación (5.12).

$$p(E) = \frac{1}{\langle E \rangle} e^{-\frac{E}{\langle E \rangle}} \quad (5.12)$$

Así pues, la probabilidad de que una célula irradiada que muere haya recibido una dosis que cause un efecto en el intervalo $(E, E + dE)$ sigue una distribución exponencial. Si calculamos la fracción de supervivencia en función del efecto tejido a través de las expresiones (5.8) y (5.12), suponiendo que $\Omega = (0, \infty)$, tendremos que:

$$\sigma(E) = \int_E^{\Omega_{max}} \frac{1}{\langle E \rangle} e^{-\frac{E}{\langle E \rangle}} dE = e^{-\frac{E}{\langle E \rangle}} \quad (5.13)$$

Nos queda por último determinar la relación entre el efecto tejido y la dosis absorbida para obtener las curvas de supervivencia en función de la dosis. Veremos dos casos típicos que derivan en los dos modelos matemáticos más generales descritos en el capítulo 2.

Efecto Proporcional a la Dosis.

Si suponemos que el efecto tejido es proporcional a la dosis absorbida, esto es, que la dosis genera lesiones de primer orden, producidas en un único evento, como es el caso de las radiaciones de alto LET, tendremos que $E = \alpha D$, siendo α la constante de proporcionalidad. Así pues, la FDP de la variable aleatoria en función de la dosis tendrá la forma:

$$\begin{aligned} p(E)dE &= p(D) \frac{dD}{dE} dE = p(D) \left(\frac{dE}{dD} \right)^{-1} dE = \frac{1}{\alpha} p(D) dE \Rightarrow \\ &\Rightarrow p(D) = \frac{1}{\langle D \rangle} e^{-\frac{D}{\langle D \rangle}} \end{aligned} \quad (5.14)$$

La media de esta variable aleatoria será $\langle D \rangle = 1/\alpha$, e integrando para conseguir la fracción de supervivencia tendremos que:

$$\sigma(D) = \int_D^{\Omega_{max}} \frac{1}{\langle D \rangle} e^{-\frac{D}{\langle D \rangle}} dD = e^{-\alpha D} \quad (5.15)$$

Obteniendo así el modelo exponencial simple de supervivencia celular. Para un conjunto de condiciones de ligadura simples y la condición de que el efecto es proporcional a la dosis hemos obtenido el mismo resultado que el modelo de objetivo de Lea.

Relación Efecto-Dosis de Tipo Lineal-Cuadrático.

La relación más común en la bibliografía entre el efecto tejido y la dosis absorbida es la de tipo lineal-cuadrático, empleada por ejemplo en el modelo LQ, $E = \tilde{\alpha}D + \tilde{\beta}D^2$. El parámetro $\tilde{\alpha}$ dará cuenta de la proporcionalidad con las lesiones de primer orden y $\tilde{\beta}$ con las de segundo orden. Sustituyendo la relación anterior en (5.13), y teniendo en cuenta que $\langle E \rangle = \tilde{\alpha}\langle D \rangle + \tilde{\beta}\langle D \rangle^2$ es una constante que no depende de la dosis, tendremos que:

$$\sigma(D) = e^{-\frac{\tilde{\alpha}D + \tilde{\beta}D^2}{\langle E \rangle}} = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (5.16)$$

con $\alpha = \tilde{\alpha}/\langle E \rangle$ y $\beta = \tilde{\beta}/\langle E \rangle$.

Hemos obtenido por lo tanto el modelo matemático lineal-cuadrático. El hecho de haber obtenido los dos modelos más reconocidos para estudiar la supervivencia celular a la radiación es una muestra del potencial que ofrecen los modelos inferenciales. También mencionar que otros modelos minoritarios, como el modelo lineal-cuadrático-cúbico, pueden ser obtenidos introduciendo la relación dosis-efecto adecuada.

5.1.2. Aproximación Generalizada.

Como ya comentamos, Sotolongo et al. plantean una aproximación generalizada mediante la física estadística no-extensiva aplicando la entropía de Tsallis al principio de máxima entropía [31][32][33]. Recordamos que la entropía de Tsallis tiene la forma para una variable aleatoria continua mostrada en la expresión (5.17).

$$S_q(E) = \frac{1}{q-1} \left[1 - \int_{\Omega} p^q(E) dE \right] \quad (5.17)$$

Se dice que la aproximación es generalizada ya que para el caso en que $q = 1$ la entropía de Tsallis converge a la entropía de Boltzmann-Gibbs, obteniendo por lo tanto la aproximación clásica. Sotolongo et al. introdujeron además la hipótesis de que existe una dosis máxima, D_0 , a partir de la cual la fracción de supervivencia es nula. A dicha dosis máxima le corresponde un efecto de tejido máximo, $E_0 = E(D_0)$, que se corresponde con Ω_{max} . Así pues, tendremos que $\Omega = (0, E_0)$. Añadiremos también las típicas condiciones de ligadura de normalización del espacio probabilístico (5.18) y especificación de un valor medio para el efecto (5.19).

$$\int_0^{E_0} p(E) dE = 1 \quad (5.18)$$

$$\int_0^{E_0} E p(E) dE = \langle E \rangle_q \quad (5.19)$$

Empleando el principio de máxima entropía según lo vimos en los apartados 4.4.2 o 4.4.4 del tema 4 obtenemos que para que la entropía sea máxima, el efecto E_0 y los multiplicadores de Lagrange han de tener los siguientes valores [33]:

$$E_0 = \frac{2-q}{1-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{\frac{1}{2-q}} \quad (5.20)$$

$$\lambda_0 = -\frac{q}{1-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{\frac{1-q}{2-q}} \quad (5.21)$$

$$\lambda_1 = -\frac{1}{2-q} \left(\frac{\langle E \rangle_q}{2-q} \right)^{-\frac{1}{2-q}} \quad (5.22)$$

La probabilidad de que una célula que muriese recibiese una dosis que provocase un efecto $(E, E + dE)$ será entonces:

$$p(E) = \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{1}{2-q}} \left[1 - \frac{1-q}{2-q} \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{1}{2-q}} E \right]^{\frac{1}{1-q}} \quad (5.23)$$

Derivar la fracción de supervivencia es trivial a partir de (5.8) y (5.23).

$$\sigma(E) = \left[1 - \frac{1-q}{2-q} \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{1}{2-q}} E \right]^{\frac{2-q}{1-q}} \quad (5.24)$$

Teniendo en cuenta el valor del efecto E_0 (5.20), y definiendo $\gamma = (2-q)/(1-q)$, podemos reescribirla como:

$$\sigma(E) = \begin{cases} \left(1 - \frac{E}{E_0} \right)^\gamma & \text{para } E \in \Omega \\ 0 & \text{para } E \notin \Omega \end{cases} \quad (5.25)$$

o en una notación más compacta:

$$\sigma(E) = \left(1 - \frac{E}{E_0} \right)^\gamma [H(E) - H(E - E_0)] \quad (5.26)$$

siendo $H(x-x_0)$ la función asociada a la distribución de Heaviside o función escalón. Cuando $q \rightarrow 1$ la entropía de Tsallis convergerá hacia la entropía de Boltzmann-Gibbs, y por lo tanto recuperaremos la ecuación (5.13). Así pues, la forma general de la curva de supervivencia para cualquier valor del parámetro q vendrá dad por la expresión (5.27).

$$\sigma(E) = \begin{cases} \left(1 - \frac{E}{E_0} \right)^\gamma [H(E) - H(E - E_0)] & \text{si } q \neq 1 \Rightarrow \gamma < \infty. \\ e^{-\frac{E}{\langle E \rangle_q}} & \text{si } q = 1 \Rightarrow \gamma \rightarrow \infty. \end{cases} \quad (5.27)$$

Para completar el modelo solo nos queda suponer una relación formal entre el efecto tejido y la dosis absorbida.

Modelo de Sotolongo et al.

Si consideramos el efecto tejido directamente proporcional a la dosis obtendremos el modelo de Sotolongo et al., el cual es objetivo de el presente proyecto. Tomando $E = \alpha D$, tendremos que $E_0 = \alpha D_0$ y la expresión (5.27) tomará la forma:

$$\sigma(D) = \begin{cases} \left(1 - \frac{D}{D_0} \right)^\gamma [H(D) - H(D - D_0)] & \text{si } \gamma < \infty. \\ e^{-\frac{D}{\langle D \rangle}} & \text{si } \gamma \rightarrow \infty. \end{cases} \quad (5.28)$$

Cuando $\gamma \rightarrow \infty$ la dosis superior tiende a infinito, $D_0 \rightarrow \infty$, y la convergencia es absoluta la modelo lineal. Para $q \simeq 1$, esto es $\gamma \gg 1$, y baja dosis absorbida, podemos aproximar la expresión anterior a un desarrollo de Taylor [33]:

$$-\ln \sigma(D) \simeq \alpha_0 \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{1}{2-q}} D + \frac{\alpha_0^2}{2} \frac{1-q}{2-q} \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{2}{2-q}} D^2 + \mathcal{O}(D^3) \quad (5.29)$$

aproximándose el modelo de Sotolongo al modelo LQ con parámetros:

$$\alpha_{LQ} = \alpha \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{1}{2-q}} \quad (5.30)$$

$$\beta_{LQ} = \frac{\alpha^2}{2} \frac{1-q}{2-q} \left(\frac{2-q}{\langle E \rangle_q} \right)^{\frac{2}{2-q}} \quad (5.31)$$

El modelo de Sotolongo et al. es un modelo de tipo potencial, formalmente simple y que depende únicamente de dos parámetros, D_0 y γ . Esto lo convierte en un modelo manejable desde el punto de vista operacional, lo que es un gran punto a su favor.

De entre todos los modelos interpretativos vistos en el capítulo 2, vemos que guarda cierto parecido con el modelo RMR considerando un eurepair lineal y un misrepair cuadrático.

$$\sigma_{RMR} = e^{-\alpha D} \left[1 + \frac{D}{\varepsilon/\alpha} \right]^\varepsilon \quad (5.32)$$

Podría interpretarse la expresión del modelo RMR como el producto de dos fracciones de supervivencia independientes, uno dado por los efectos extensivos de la dosis, $e^{-\alpha D}$, y otro por unos efectos no-extensivos de la misma $(1 + \alpha D/\varepsilon)^\varepsilon$. Desde el punto de vista de la teoría de la información esto refuerza el modelo RMR frente a otros, y explica por que tiene un mejor ajuste en todo el rango de dosis que el modelo LQ.

Modelo Entrópico No-Aditivo Cuadrático.

Aunque en principio que el efecto tejido tenga una relación de tipo cuadrático con la dosis, $E = \beta D^2$, no tiene demasiado sentido biofísico, deriva en una situación interesante. Bajo esta suposición tendremos que el modelo entrópico tiene la forma definida en (5.33).

$$\sigma(D) = \left(1 - \frac{D^2}{D_0^2} \right)^\gamma [H(D) - H(D - D_0)] \quad (5.33)$$

Si tomamos el modelo RMR considerando un eurepair lineal y un misrepair cuadrático, y aproximamos a una situación de baja dosis, de tal forma que podamos emplear el infinitésimo equivalente $e^{-x} \simeq 1 - x$, tendremos que:

$$\sigma_{RMR} = \left[e^{-\frac{D}{\varepsilon/\alpha}} \left(1 + \frac{D}{\varepsilon/\alpha} \right) \right]^\varepsilon \simeq \left[\left(1 - \frac{D}{\varepsilon/\alpha} \right) \left(1 + \frac{D}{\varepsilon/\alpha} \right) \right]^\varepsilon = \left(1 - \frac{D^2}{D_0^2} \right)^\gamma \quad (5.34)$$

donde $\gamma = \varepsilon$ y $D_0 = (\varepsilon/\alpha)^2$. El modelo RMR converge al modelo entrópico no-aditivo cuadrático para bajas dosis. Esto refleja nuestra hipótesis anterior de que el modelo RMR es la combinación de dos contribuciones que actúan de forma acumulativa, una asociada a altas dosis y otra de forma no-extensiva asociada a bajas dosis. Si definimos como η la fracción de la dosis que actúa de forma extensiva, tendremos que la fracción de supervivencia asociada a dicha dosis según el modelo entrópico aditivo tendrá la forma:

$$\sigma_\eta = e^{-\frac{D\eta}{\langle D \rangle}} = e^{-\frac{D}{\langle D \rangle/\eta}} = e^{-\frac{D}{\langle D \rangle}}$$

Para la parte no-extensiva tendremos que:

$$\sigma_{(1-\eta)} = \left(1 - \frac{D_{(1-\eta)}}{D_{(1-\eta),0}}\right)^\gamma = \left(1 - \frac{D}{D_{(1-\eta),0}/(1-\eta)}\right)^\gamma = \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma$$

Así pues, si consideramos que ambas contribuciones actúan de forma acumulativa, tendremos que:

$$\sigma(D) = \sigma_\eta(D) \cdot \sigma_{(1-\eta)}(D) = e^{-\frac{D}{\langle D \rangle}} \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma \quad (5.35)$$

Obteniendo el modelo RMR. Por lo tanto el modelo RMR puede ser deducido también mediante la metodología del principio de máxima entropía.

Modelo Entrópico No-Aditivo Lineal-Cuadrático.

Por último consideraremos de forma meramente informativa el modelo entrópico no-aditivo lineal-cuadrático, donde el efecto tejido sigue una relación de tipo lineal-cuadrática con la dosis. $E = \tilde{\alpha}D + \tilde{\beta}D^2$. Bajo estas condiciones la fracción de supervivencia celular tendrá la forma dada por (5.36).

$$\begin{aligned} \sigma(D) &= \left(1 - \frac{\tilde{\alpha}}{E_0}D - \frac{\tilde{\beta}}{E_0}D^2\right)^\gamma [H(D) - H(D - D_0)] = \\ &= (1 - \alpha D - \beta D^2)^\gamma [H(D) - H(D - D_0)] \end{aligned} \quad (5.36)$$

Este ya es un modelo de tres parámetros, lo que lo convierte en menos manejable, y no representa una mejora respecto del modelo de Sotolongo et al.

5.2. Ajuste del Modelo a Curvas Experimentales.

Una vez obtenida la expresión del modelo de Sotolongo et al., los autores comprobaron su validez ajustando un conjunto de curvas de supervivencia celular obtenidas de bibliografía. Partiendo de la expresión (5.28) y reescalando la dosis como $\hat{D} = 1 - D/D_0$ tendremos que:

$$\ln \sigma(D) = \gamma \ln \left(1 - \frac{D}{D_0}\right) = \gamma \ln \hat{D} \quad (5.37)$$

En una representación de tipo doble-logaritmo, o log-log plot, tendremos que los datos muestran un aspecto lineal bajo el modelo, siendo γ la pendiente de la recta.

Para realizar el ajuste los autores proponen el método “steepest descent” para minimizar el parámetro χ^2 , definido como:

$$\chi^2 = \sum_i \sum_{j=1}^{n_i} \left[\gamma \ln \left(1 - \frac{D_j}{D_{0,i}}\right) - \ln(\sigma_j) \right]^2 \quad (5.38)$$

donde i denota el conjunto de muestras a ajustar (esto es, diferentes experimentos con un mismo tejido), cada uno con un determinado número de puntos n_i , conformados por una fracción de supervivencia en una dosis asociada (σ_j, D_j) , siendo $D_{0,i}$ la dosis mínima de aniquilación para el conjunto i -ésimo.

Los autores emplearon diferentes tipos de tejidos conformados por células humanas y de mamífero en general (CHO, HELA, HEK,...) irradiadas con diferentes tipos de radiación ionizante (radiación electromagnética a baja y alta tasa de dosis, neutrones, electrones rápidos y lentos, partículas α de diferentes energías, dueterones,...) y en diferentes condiciones fisiológicas (anoxia y bien oxigenadas). Tras realizar los ajustes se obtuvieron los parámetros mostrados en las siguientes tablas [32].

1. Melanoma humano ($\gamma = 14,0 \pm 0,9$) irradiado a diferentes tasas de dosis.

Tasa de dosis	D_0
150 cGy/min	27 ± 2 Gy
7,6 cGy/min	38 ± 4 Gy
1,6 cGy/min	46 ± 5 Gy

2. Células madre intestinales ($\gamma = 35,5 \pm 0,4$) irradiadas con diferentes partículas y condiciones.

Condiciones	D_0
Neutrones	$36,0 \pm 0,7$ Gy
Electrones (alta tasas de dosis)	$62,2 \pm 1,2$ Gy
Electrones (baja tasas de dosis)	$68,8 \pm 1,6$ Gy
Electrones (condiciones de hipoxia)	162 ± 3 Gy

3. Cultivo de células de mamífero ($\gamma = 8,9 \pm 0,6$) expuestas a condiciones óxica e hipóxica.

Condiciones	D_0
Óxica	$21,7 \pm 1,4$ Gy
Hipóxica	61 ± 4 Gy

4. Células CHO ($\gamma = 14,2 \pm 0,6$) irradiadas en presencia o ausencia de misonidazole.

Condiciones	D_0
Hipóxica	85 ± 7 Gy
Hipóxica, 1mM	46 ± 3 Gy
Hipóxica, 10mM	33 ± 2 Gy
Aeróbico	29 ± 3 Gy
Aeróbico, 1mM	28 ± 3 Gy
Aeróbico, 10mM	32 ± 4 Gy

5. Células HEK ($\gamma = 8,8 \pm 0,3$) expuestas in vitro a radiaciones de diferentes energías.

Condiciones	D_0
Rayos X, 250kVp	$22,4 \pm 0,8$ Gy
Deuterones, 14.9MeV	22 ± 3 Gy
Deuterones, 3MeV	17 ± 2 Gy
Partículas α , 26MeV	15 ± 2 Gy
Partículas α , 8.3MeV	$9,1 \pm 1,2$ Gy
Partículas α , 5.1MeV	$7,2 \pm 0,8$ Gy
Partículas α , 4MeV	$6,9 \pm 0,6$ Gy
Partículas α , 2.5MeV	$9,2 \pm 0,7$ Gy

El parámetro γ solo depende del tipo de tejido al que pertenecen las células, mientras que D_0 depende de las condiciones de irradiación (tipo de radiación ionizante, energía de ésta, condiciones ambientales a las que está expuesto el tejido como oxigenación del medio, etc). En la figura 5.1 observamos la representación gráfica de los ajustes para los diferentes tejidos en representación doble-logarítmica.

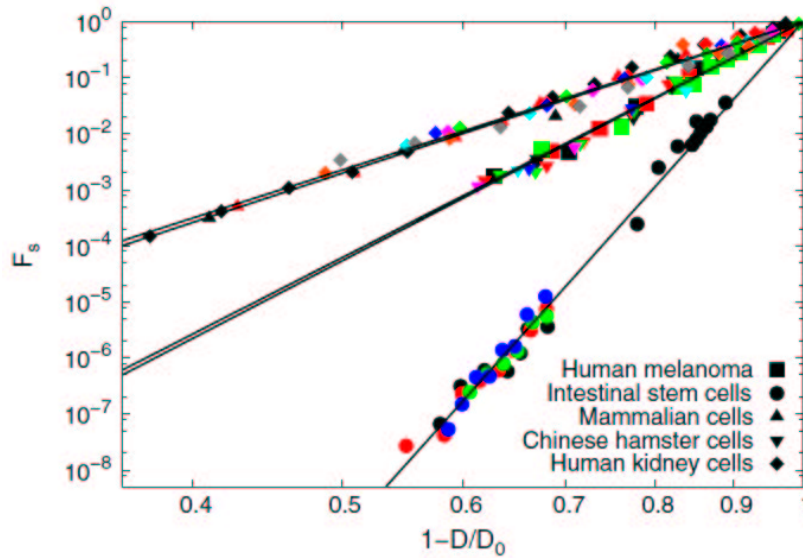


Figura 5.1: Ajustes de datos experimentales al modelo de Sotolongo et al. en escala doble-logarítmica y con el cambio de variable $\hat{D} = 1 - D/D_0$.

Si normalizamos el modelo haciendo la raíz γ -ésima de la fracción de supervivencia celular, $\sigma^{1/\gamma}(D)$, tendremos que para todos los conjuntos de datos, independientemente del tejido, la pendiente será unitaria en representación doble-logarítmica, como se puede ver en la figura 5.2. Podemos observar que la correlación del modelo con los datos experimentales es muy buena.

Para comparar los ajustes del modelo de Sotolongo et al. y el modelo LQ los autores emplearon un conjunto de datos con un rango muy amplio de la dosis absorbida, de hasta 16 Gy. Generalmente las curvas de supervivencia celular no llegan a dosis tan altas, suelen tener un rango de hasta 10-12 Gy, por lo que la última parte de esas curvas suele mostrar el comportamiento ya mencionado de que el logaritmo de la fracción de supervivencia es prácticamente lineal con la dosis. Sin embargo en esta curva se aprecia claramente que a partir de los 12-14 Gy la pendiente del logaritmo de la curva vuelve a decrecer de forma brusca. El resultado

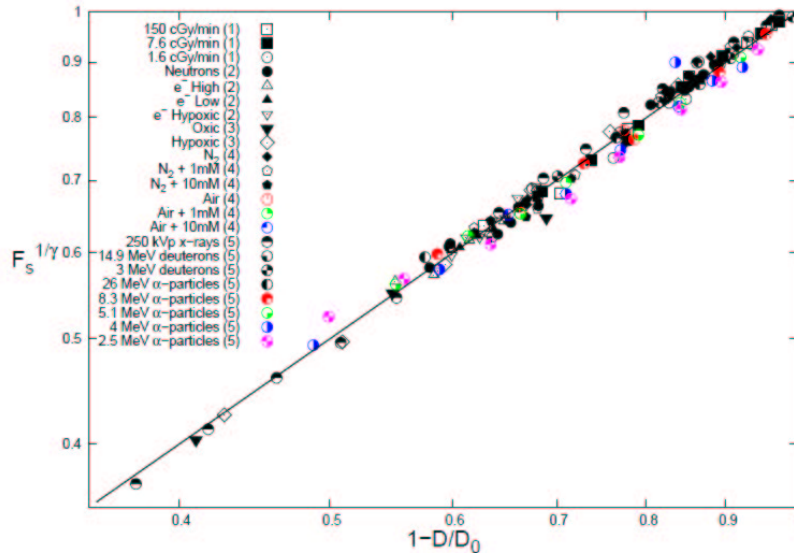


Figura 5.2: Representación de los ajustes de la figura 5.1 con la pendiente normalizada.

del ajuste para el modelo LQ arroja unos parámetros de $\alpha = 0,167 \pm 0,015 \text{ Gy}^{-1}$ y $\beta = 0,0205 \pm 0,0015 \text{ Gy}^{-2}$ mientras que el modelo de Sotolongo et al. nos proporciona unos valores de $\gamma = 5,0 \pm 0,4$ y $D_0 = 19,4 \pm 0,4 \text{ Gy}$. La representación de ambos ajustes se muestra en la figura 5.3.

Podemos observar como el modelo de Sotolongo ajusta mejor globalmente el conjunto de datos experimentales, sobre todo la última parte donde la fracción de supervivencia se desploma con la dosis.

5.3. Discusión del Modelo.

Una vez modelado el sistema y comprobado que el modelo de Sotolongo et al. ajusta correctamente la curva de supervivencia celular, en esta sección discutiremos las implicaciones del modelo y los parámetros de los que depende. En un último apartado estudiaremos la extensión del modelo a un sistema dinámico que tenga en cuenta el tiempo, como ya hicimos con el modelo lineal-cuadrático.

5.3.1. Propiedades del Modelo.

Comenzamos deduciendo las propiedades matemáticas básicas. A partir de la expresión general (5.28) tendremos que si $\gamma \rightarrow \infty$ el modelo de sotolongo et al. converge hacia el modelo lineal, que ya conocemos. Nosotros estamos interesados en la situación no extensiva, donde $\gamma < \infty$, que obedecerá a la expresión (5.39).

$$\sigma_S(D) = \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma (H(D) - H(D - D_0)) \quad (5.39)$$

Su derivada nos dará la pendiente de la curva de supervivencia.

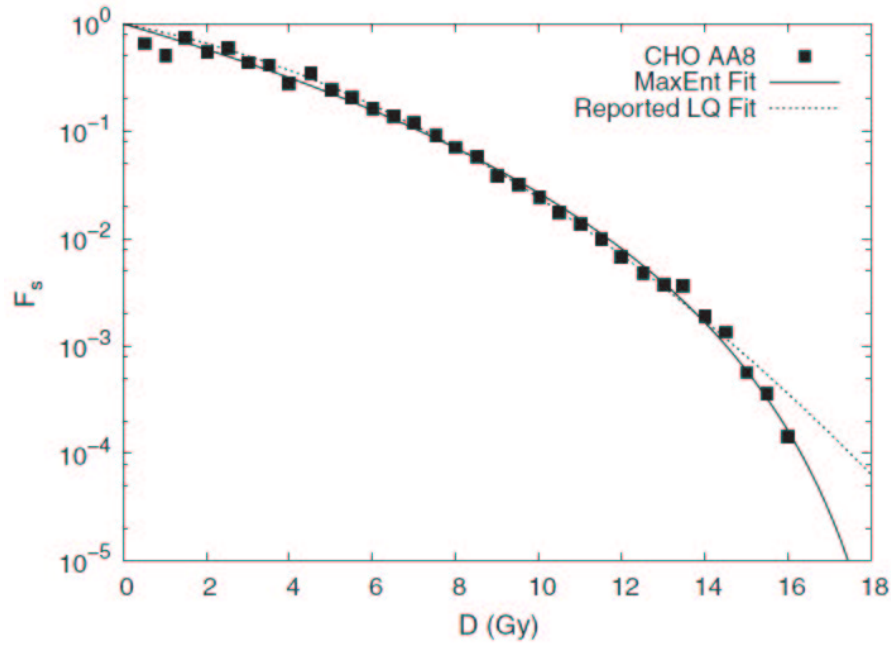


Figura 5.3: Ajuste de una curva de amplio rango de dosis con el modelo de Sotolongo et al. y el modelo LQ.

$$\frac{d}{dD}\sigma_S(D) = -\frac{\gamma}{D_0} \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^{\gamma-1} \quad (5.40)$$

que se anula para $\gamma = 0$ y $D = D_0$. Por otro lado, experimentalmente se sabe que la curva de supervivencia es estrictamente decreciente, lo que implica que la pendiente ha de ser siempre negativa, $d\sigma_S(D)/dD < 0$, lo cual implica que $0 < D < D_0$, algo implícito en la expresión (5.39), y que $\gamma > 0$.

Respecto a la derivada del logaritmo de la curva de supervivencia, tendremos que:

$$\frac{d}{dD} \ln \sigma_S(D) = -\frac{\gamma}{D_0 - D} \quad (5.41)$$

La pendiente inicial será no nula, $d \ln \sigma_S(D)/dD|_{D=0} = -\gamma/D_0$, lo que concuerda perfectamente con los datos experimentales. Para dosis elevadas era mayoritaria la idea de que la pendiente se mantenía constante, mientras que el modelo de Sotolongo et al. predice que es inversamente proporcional a la dosis. Como ya comentamos en la sección precedente, curvas experimentales con un rango amplio de dosis muestran que, si bien la curva presenta una zona intermedia en la cual el logaritmo de la fracción de supervivencia se aproxima a una recta, con una pendiente relativamente constante, repentinamente muestra un cliff que disminuye su pendiente de forma brusca. Teniendo esto en cuenta el modelo de Sotolongo et al. predice correctamente el comportamiento de la curva.

Por otra parte, la segunda derivada de la curva de supervivencia nos proporciona el carácter cóncavo o convexo de la misma.

$$\frac{d^2}{dD^2}\sigma_S(D) = \frac{\gamma(\gamma - 1)}{D_0^2} \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^{\gamma-2} \quad (5.42)$$

Si γ es mayor que 1 tendremos que la segunda derivada será positiva, $\gamma > 1 \Rightarrow \sigma_S''(D) > 0$, por lo que la curva será convexa. Lo contrario ocurrirá si $0 < \gamma < 1$. Experimentalmente también se conoce el carácter convexo de la curva de supervivencia, por lo que de forma general el parámetro γ tendrá que ser mayor que la unidad en cualquier circunstancia.

El modelo de Sotolongo et al. depende de dos parámetros, γ y D_0 . Recordamos que $\gamma = (2 - q)/(1 - q)$, por lo que representa la extensividad del sistema, cuanto mayor sea γ el sistema presentará una propiedad no-aditiva más marcada. Como pudimos comprobar en los ajustes, el parámetro γ solo depende del tipo de célula o tejido que es irradiado, por lo que puede ser denominado parámetro tisular. D_0 era la dosis mínima de aniquilación, dosis media a partir de la cual no sobrevive ninguna célula. Dado que supusimos una relación lineal entre el efecto tejido y la dosis teníamos que $E_0 = D_0/\alpha$, con E_0 obedeciendo la ecuación (5.20), por lo que depende del efecto medio y del parámetro q de Tsallis. La relación lineal entre E_0 y q se muestra en la figura 5.4, y nos demuestra que cuanto mayor sea q , esto es, cuanto mayor sea la no-aditividad del sistema, mayor será el efecto mínimo de aniquilación, por lo que el sistema es infra-aditivo. La dosis mínima de aniquilación, según los ajustes, dependerá del tipo de radiación empleada y de las condiciones ambientales durante la irradiación.

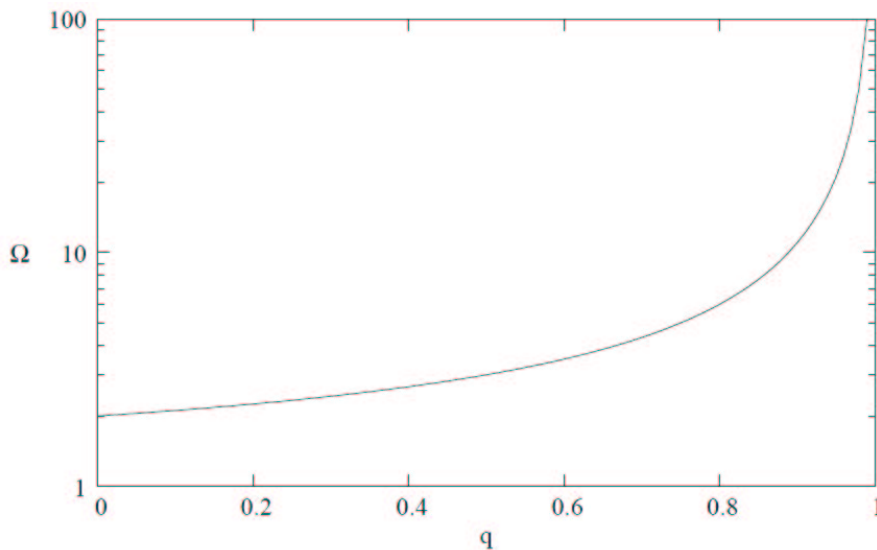


Figura 5.4: Dependencia de $\Omega \equiv E_0$ en función del valor de q .

Así pues, cada uno de los parámetros del modelo estará relacionado con una propiedad del sistema, el parámetro γ con las propiedades tisulares, y la dosis mínima de aniquilación con las propiedades físicas de la radiación y las propiedades bioquímicas del medio.

5.3.2. Modelo Dinámico.

El modelo de Sotolongo et al., como sucedía con el modelo LQ, es, en principio, un modelo estático que no tiene en cuenta explícitamente el tiempo. Pero al igual que con el modelo LQ, el modelo de Sotolongo puede ser expandido a un modelo dinámico realizando algunas consideraciones [34][27]. Para ello reorganizaremos la expresión (5.39) realizando el cambio de variable $x = D/D_0$, siendo entonces x una forma adimensional de dosis. Tendremos de esta manera que la fracción de supervivencia celular obedecerá a la expresión (5.43).

$$\sigma_S(x) = (1 - x)^\gamma \quad (5.43)$$

La probabilidad de supervivencia dada según es modelo de Sotolongo et al. no seguirá la propiedad aditiva. Así, si tenemos que el sistema está expuesto a dos dosis consecutivas, x_A y x_B , podemos encontrarnos con dos situaciones diferentes. Si consideramos que la dosis total es aditiva, $x = x_A + x_B$, la probabilidad de supervivencia celular será $\sigma_S(x) = (1 - x_A - x_B)^\gamma \neq \sigma_S(x_A) \cdot \sigma_S(x_B)$. Por otro lado, si consideramos que las probabilidades son multiplicativas, $\sigma_S(x) = \sigma_S(x_A) \cdot \sigma_S(x_B)$, tendremos que la dosis no es aditiva, $x \neq x_A + x_B$. Debemos por lo tanto desarrollar una serie de reglas de composición para caracterizar este proceso no-extensivo. Para ello los autores introdujeron dos operaciones no-extensivas relacionadas con la q-suma y el q-producto vistas en el capítulo 3. Denominaremos a dicha suma y producto no-extensivos como γ -suma y γ -producto respectivamente, y se definirán como:

$$x \oplus_\gamma y = x + y - xy \quad (5.44)$$

$$x \otimes_\gamma y = (x^{1/\gamma} + y^{1/\gamma} - 1)^\gamma \quad (5.45)$$

Empleando dichas operaciones las dos situaciones antes descritas quedarán como:

$$x = x_A \oplus_\gamma x_B \Leftrightarrow \sigma_S(x) = \sigma_S(x_A) \cdot \sigma_S(x_B) \quad (5.46)$$

$$x = x_A + x_B \Leftrightarrow \sigma_S(x) = \sigma_S(x_A) \otimes_\gamma \sigma_S(x_B) \quad (5.47)$$

Sotolongo et al. dedujeron que si las dosis eran administradas separadas por un tiempo largo, la capacidad de reparación celular propiciaría que los efectos físicos fuesen independientes uno de otro. Por otro lado, si las dosis se aplican de forma conjunta, éstas deben ser consideradas aditivas. Así pues, la expresión (5.46) se correspondería con un tiempo entre dosis elevado ($t \rightarrow \infty$) mientras que (5.47) se corresponde con la impartición consecutiva de las dosis, ($t \rightarrow 0$).

Para extender el razonamiento a un conjunto de dosis debemos generalizar el concepto de operador suma y operador producto. Si la dosis es aditiva tendremos que la fracción de supervivencia obedecerá a la expresión:

$$\sigma_n = \left(1 - \sum_{i=1}^n x_i \right)^\gamma \quad (5.48)$$

que puede ser reescrita como:

$$\sigma_n = \left(1 - \frac{x_n}{1 - \sum_{k=1}^{n-1} x_k}\right)^\gamma \sigma_{n-1} = \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{x_i}{1 - \sum_{k=1}^{i-1} x_k}\right)^\gamma \quad (5.49)$$

Por otro lado, si las probabilidades son independientes tendremos que:

$$\sigma_n = \prod_{i=1}^n (1 - x_i)^\gamma \quad (5.50)$$

Podemos combinar ambas expresiones mediante la introducción de un nuevo parámetro, $\epsilon \in [0, 1]$, de forma que si $\epsilon = 1$ la expresión resultante describe eventos totalmente correlacionados mientras que si $\epsilon = 0$ los eventos serán independientes. Definiendo de paso los operadores no-extensivos suma, \oplus , y producto, \otimes , tendremos que:

$$\sigma_n = \bigotimes_{i=1}^n (1 - x_i)^\gamma = \left(1 - \bigoplus_{i=1}^n x_i\right)^\gamma = \prod_{i=1}^n \left(1 - \frac{x_i}{1 - \epsilon \bigoplus_{k=1}^{i-1} x_k}\right)^\gamma \quad (5.51)$$

El coeficiente ϵ recibirá el nombre de coeficiente de acoplamiento de sesiones y representará el proceso de reparación entre la aplicación de las dosis. Por lo tanto deberá haber alguna relación entre el coeficiente ϵ y el factor de Lea-Catcheside. Ambos parámetros dan cuenta de la dependencia temporal y el proceso de reparación celular, y ambas tienen valores comprendidos entre 0 y 1. Deberá, por lo tanto, existir alguna relación formal entre ellos, de forma que podamos expresar $\epsilon = \epsilon(D)$ y viceversa. ϵ tiene un carácter opuesto a G (cuando $t \rightarrow 0 \Rightarrow \epsilon \rightarrow 1$; $G \rightarrow 0$ y cuando $t \rightarrow \infty \Rightarrow \epsilon \rightarrow 0$; $G \rightarrow 1$), en el capítulo de conclusiones obtendremos una relación entre ϵ y G para el caso especial de tasa de dosis constante.

Aunque en (5.51) se definen de forma implícita los operadores generalizados suma y producto, es conveniente introducir una definición explícita. Si suponemos un único evento X correspondiente a todo el proceso, que denominamos dosis efectiva, tendremos que:

$$\sigma_n = (1 - X)^\gamma = \left(1 - \bigoplus_{i=1}^n x_i\right)^\gamma \quad (5.52)$$

Tras el evento i -ésimo, la dosis efectiva tendrá la forma:

$$X_i = X_{i-1} + x_i \left(\frac{1 - X_{i-1}}{1 - \epsilon X_{i-1}}\right) \quad (5.53)$$

donde $X_1 = x_1$ y $X_n = X$. De aquí se obtiene que:

$$x = x_A \oplus x_B = x_A + x_B \left(\frac{1 - x_A}{1 - \epsilon x_A}\right) \quad (5.54)$$

$$\sigma = \sigma_A \otimes \sigma_B = \sigma_A \left[\frac{\sigma_B^{1/\gamma} - \epsilon(1 - \sigma_A^{1/\gamma})}{1 - \epsilon(1 - \sigma_A^{1/\gamma})} \right]^\gamma \quad (5.55)$$

siendo $\sigma_A = \sigma(x_A)$ y $\sigma_B = \sigma(x_B)$. Recuperaremos las expresiones (5.46) y (5.47) en los límites $\epsilon = 0$ y $\epsilon = 1$ respectivamente.

Lo expuesto hasta el momento es válido para dosis fraccionadas, para estudiar los efectos de una dosis prolongada debemos adaptar el modelo al límite del continuo [34]. Si las sesiones de irradiación se imparten muy próximas unas de otras la expresión (5.53) se convierte en:

$$\dot{X} = r \frac{1 - X}{1 - \epsilon X} \quad (5.56)$$

donde \dot{X} es la tasa de dosis efectiva mientras que $r \equiv \dot{x}$ es la tasa de dosis real. Al comienzo de la irradiación la dosis efectiva es pequeña, por lo que podemos asumir que $\epsilon X \ll 1$ y $1/(1 - \epsilon X) \simeq 1 + \epsilon X$, por lo que:

$$\dot{X} \simeq r[1 - (1 - \epsilon)X] \quad (5.57)$$

donde los términos de segundo orden y superiores son despreciados. Podemos observar como evoluciona la dosis absorbida efectiva con el tiempo en la figura 5.5.

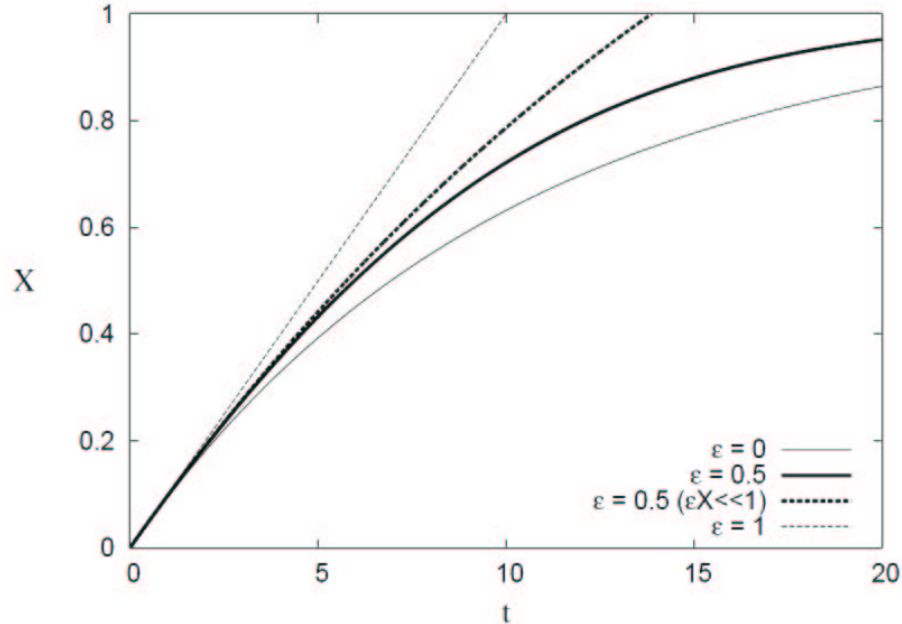


Figura 5.5: Aproximación al límite del continuo para la dosis efectiva con $r = 0,1$.

Si se cumple la aditividad de la dosis ($\epsilon \rightarrow 1$, $X = \sum_i x_i$) es inmediato, transformando el sumatorio en una integral, que:

$$X = \int_{t_0}^{t_1} r dt \quad (5.58)$$

Esto se cumplirá si $t_1 - t_0$ es suficientemente reducido para que los procesos de reparación no sean tenidos en cuenta y se garantice la aditividad de la dosis. Si no es así la expresión no será válida y tendremos que extender el concepto de integral para sistemas no-aditivos. Recordando el concepto de q-suma y q-diferencia:

$$x \boxplus y = x + y - \theta xy \quad (5.59)$$

$$x \boxminus y = \frac{x - y}{1 - \theta y} \quad (5.60)$$

siendo $\theta = q - 1 \in [0, 1]$, podemos definir la derivada no-extensiva como:

$$\frac{\mathcal{D}}{dt} f = \lim_{t \rightarrow t_0} \frac{f(t) \boxminus f(t_0)}{t - t_0} = \frac{\dot{f}}{1 - \theta f} \quad (5.61)$$

Definimos entonces la tasa de dosis física, r , como la derivada no extensiva de la dosis equivalente.

$$r = \frac{\mathcal{D}}{dt} X = \frac{\dot{X}}{1 - \theta X} \quad (5.62)$$

Así pues, tendremos la E.D.

$$\dot{X} + \theta r X = r \quad (5.63)$$

donde θ y r son funciones dependientes del tiempo, $\theta = \theta(t)$ y $r = r(t)$. Si no hay procesos de reparación $\theta = 0$ y la tasas de dosis física coincide con la tasa de dosis equivalente, $\dot{X} = r$. Si hay procesos de reparación, el término $\theta r X$, que depende de factores biológicos y físicos, disminuirá la tasa de dosis equivalente frente a la tasa de dosis física.

Si consideramos que r y θ son constantes, algo asumible en ciertas condiciones clínicas, tendremos que la solución de (5.63) es:

$$X = \frac{1}{\theta} (1 - e^{-\theta r t}) \quad (5.64)$$

por lo que se alcanzará la dosis media de aniquilación ($X=1$) a tiempo t_k .

$$t_k = -\frac{\ln(1 - \theta)}{\theta r} \quad (5.65)$$

La tasa de dosis equivalente tendrá entonces la forma:

$$\dot{X} = r e^{-\theta r t} \quad (5.66)$$

Así pues, la tasa de dosis efectiva irá disminuyendo exponencialmente según aumente el tiempo hasta alcanzar la dosis de aniquilación. Si la capacidad de recuperación celular es alta ($\theta \simeq 1$) siempre quedarán células supervivientes, ya que la dosis efectiva de aniquilación de alcanzará a tiempo infinito, $t_k = \infty$, mientras que si la capacidad de recuperación es nula ($\theta = 0$) el tiempo de irradiación hasta alcanzar la dosis de aniquilación será el menor posible, $t_k = 1/r$.

5.4. Aplicación del Modelo a Radioterapia.

En esta última sección del capítulo veremos de forma muy breve dos aplicaciones directas del modelo de Sotolongo et al. a la planificación de sesiones de radioterapia. Un modelo básico de TCP basado en el modelo entrópico, y el cálculo de isoefectos para planificar tratamientos de dosis fraccionada.

5.4.1. TCP.

En el apartado 2.3.1 del tema 2 estudiamos los modelos de probabilidad de control tumoral o modelos TCP, generalmente asociados al modelo LQ, que junto con los modelo NTCP sirven para calcular la dosimetría en orden a causar el mayor daño al tumor y el menor al tejido sano circundante.

Vimos que el modelo TCP estándar derivaba de la distribución binomial,

$$TCP = [1 - \sigma(D)]^N \quad (5.67)$$

donde N es el número de células cancerosas que conforman el tumor y $\sigma(D)$ la fracción de supervivencia celular de las mismas. Si N es muy grande y $\sigma(D)$ muy pequeña, la distribución binomial se aproxima por una distribución de Poisson.

$$TCP = e^{-N \cdot \sigma(D)} \quad (5.68)$$

que es una expresión mucho más manejable. A partir del modelo de Sotolongo (5.39) se deduce inmediatamente que el modelo TCP basado en la fracción de supervivencia de Sotolongo et al. tendrá la forma dada en (5.69).

$$TCP_S = e^{-N \cdot \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma (H(D) - H(D - D_0))} \quad (5.69)$$

Comparando el modelo TCP_S con el modelo TCP_{LQ} con los datos del ajuste de la figura 5.3 obtendremos la figura 5.6. Podemos observar que los dos modelos son muy similares, mostrando apenas pequeñas discrepancias en la zona de subida, en especial en la parte final de ésta. El modelo TCP_{LQ} es ampliamente utilizado, y sus predicciones aceptadas como correctas, por lo que el modelo TCP basado en el modelo de Sotolongo et al. sea compatible con el modelo TCP lineal-cuadrático es una prueba más de la bondad del primero.

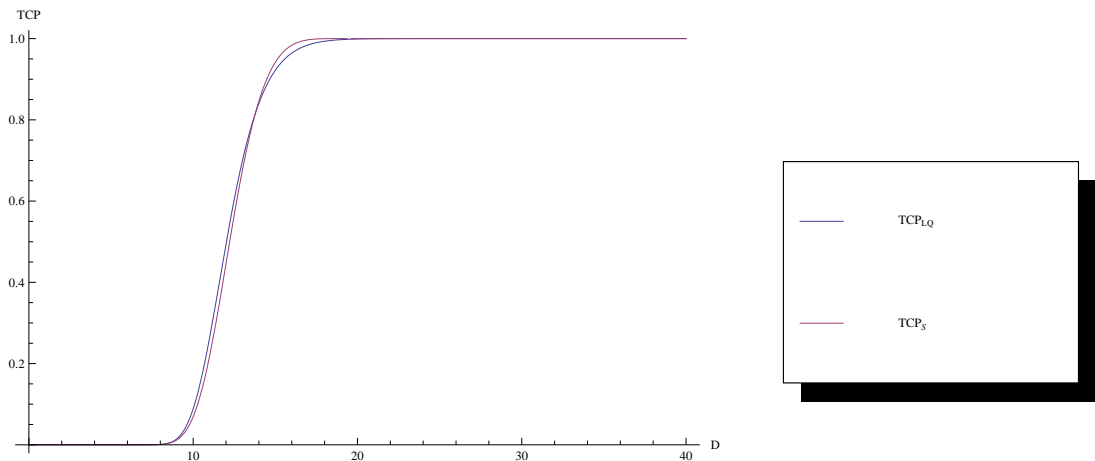


Figura 5.6: Comparación entre los modelos TCP_S y TCP_{LQ} con parámetros correspondientes al mismo conjunto de datos experimentales y $N = 100$.

5.4.2. Cálculo de Isoefectos.

Ya vimos en el tema 2 que el cálculo de isoefectos era una parte fundamental en radioterapia. Recordamos que se definía isoefecto como el conjunto de valores de sesiones de radioterapia y dosis por sesión, (n, x) , que producirán un mismo efecto sobre el tejido. Ya que las curvas de supervivencia del tumor, σ_{tumor} , son diferentes a las del tejido sano, σ_{tejido} , ambos tendrán comportamientos diferentes bajo una irradiación fraccionada. El cálculo de isoefectos en radioterapia pretende, o bien maximizar el daño biológico al tumor manteniendo constante el efecto sobre el tejido sano en parámetros aceptables, o bien fijando el efecto sobre el tumor, de modo que sea erradicado, minimizar el daño sobre el tejido normal.

La fracción de supervivencia para una irradiación fraccionada seguirá la expresión:

$$\sigma_n(X) = (1 - X)^\gamma = \left(1 - \bigoplus_{i=1}^n x_i\right)^\gamma \quad (5.70)$$

donde n es el número de fracciones, x_i la dosis por fracción y X la dosis efectiva, luego para que dos tratamientos tengan el mismo efecto deben tener la misma dosis efectiva, $X_A = X_B$. Dichas dosis efectivas tendrán una relación recursiva para la sesión i -ésima dada por la ecuación (5.71).

$$X_i = X_{i-1} + x_i \left(\frac{1 - X_{i-1}}{1 - \epsilon X_{i-1}}\right) \quad (5.71)$$

Para comprobar la validez del modelo los autores realizaron ajustes a datos obtenidos de bibliografía para tejidos de pulmón de ratón, piel de ratón y células de las criptas yuyenales de ratón. Obtuvieron valores de $\epsilon = 0,50$, $D_0 = 11,3$ Gy para el pulmón de ratón, $\epsilon = 0,58$, $D_0 = 24,0$ Gy para la piel de ratón y $\epsilon = 0,62$, $D_0 = 16,1$ Gy para las células yuyenales. Los ajustes se muestran en la figura 5.7.

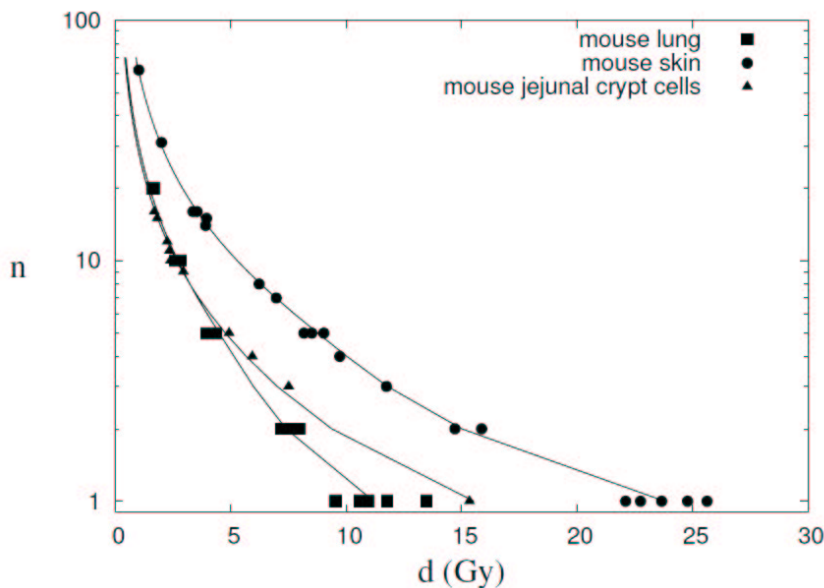


Figura 5.7: Relación de isoefecto para diferentes tejidos de ratón.

Los valores del coeficiente de acoplamiento de sesiones, ϵ , quedan más o menos situados en el medio de su rango, $\epsilon \in [0, 1]$. Para cada valor de la dosis efectiva total, X , se obtiene una relación de isoefectos diferentes, como puede observarse en la figura 5.8. Conocidos ϵ y D_0 se puede calcular el isoefecto óptimo para un determinado tratamiento. Para el cálculo de dicho isoefecto el parámetro γ no juega ningún papel, disminuyéndose así el número de parámetros implicados.

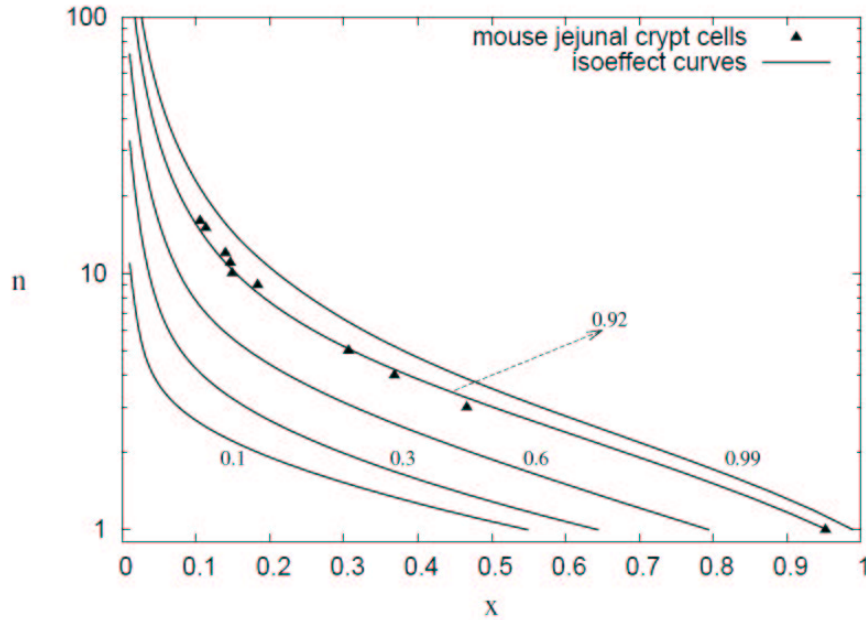


Figura 5.8: Relación de isoefecto para células yuyenales de ratón a diferentes dosis efectivas totales.

Un problema que tenemos al calcular isoefectos mediante el método de Sotolongo et al. es que, a diferencia del factor de Lea-Catcheside, no tenemos ninguna relación formal del parámetro de acoplamiento de sesiones, ϵ . Tampoco hay bibliografía para poder deducir una relación empírica. Para intentar deducir dicha relación, los autores emplearon el modelo LQ para simular el sistema y obtener una relación temporal del parámetro ϵ . Dicha relación se muestra en la figura 5.9.

Obviamente esta relación no debe basarse en otro modelo con el que pretendemos comparar el modelo de Sotolongo et al., pero nos da una cierta indicación de como debería ser en realidad. Es necesario encontrar una relación formal o empírica para ϵ .

Para acabar con esta sección introduciremos el concepto de dosis crítica, x_c . Si suponemos que las dosis por fracción son iguales, $x_i = x$, la expresión (5.71) conforma un mapa recursivo, de cuyo análisis llegamos a la conclusión de que para cada ϵ existe un valor crítico de x , $x_c = 1 - \epsilon$, que divide el plano (x, ϵ) en dos regiones diferentes. Para $x < x_c$ siempre existirá una fracción de células supervivientes ya que nunca se alcanzará la dosis efectiva de aniquilación, $X_n < 1 \forall n$. Si $x > x_c$, sin embargo, a partir de una determinada sesión n tendremos que la dosis efectiva supera la dosis efectiva de aniquilación, $X_n > 1$, por lo que con las fracciones suficientes se erradicará el tumor. Podemos observar el comportamiento de la dosis crítica en la figura 5.10.

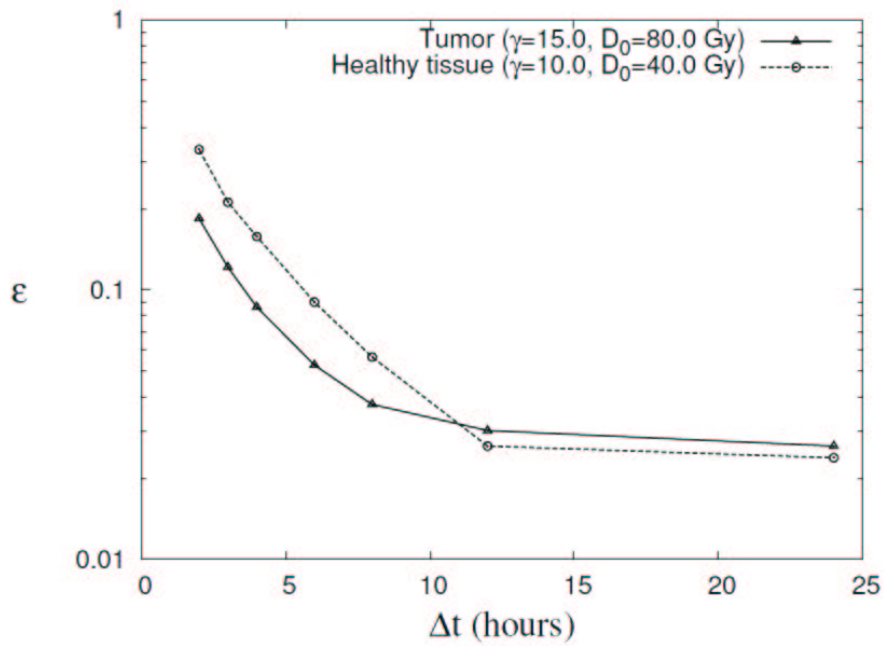


Figura 5.9: Valor del parámetro ϵ en función del periodo entre sesiones basados en la inferencia a partir del modelo LQ.

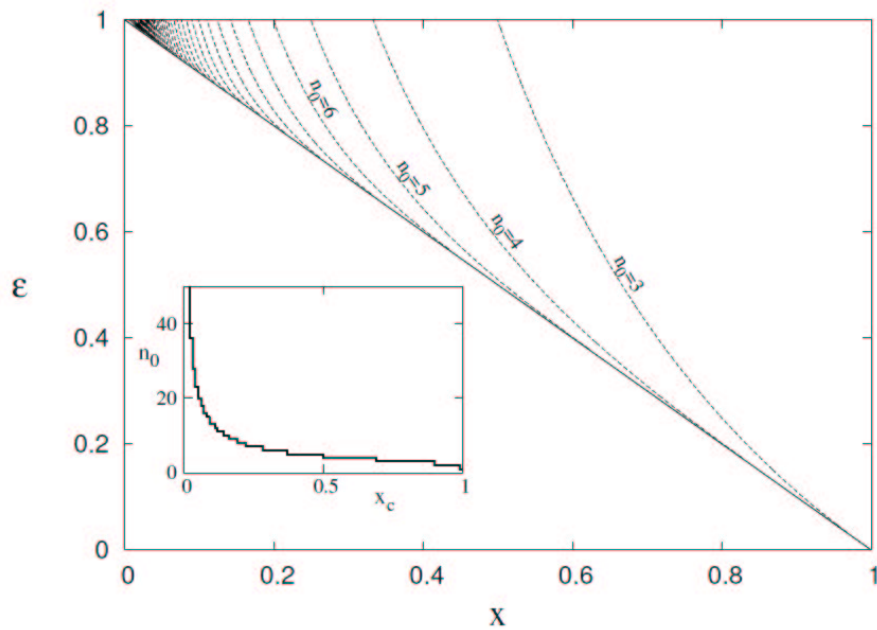


Figura 5.10: El gráfico mayor representa las isolíneas n_0 como función de ϵ y x por encima del valor crítico. El gráfico menor representa el número de fracciones mínimas en función de x_c .

Parte III
CONCLUSIONES.

Capítulo 6

Conclusiones.

Este proyecto fin de master está planteado como un resumen de los artículos publicados sobre el modelo que los doctores Sotolongo-Grau O., Rodríguez-Pérez D., Antoranz J.C. y Sotolongo-Costa O. propusieron para modelar el proceso de supervivencia celular a la radiación ionizante. No pretende ser, por lo tanto, un trabajo de investigación que aporte nuevas ideas originales.

En la introducción resumimos los aspectos bioquímicos que determinaban y describían la fracción de supervivencia celular a la radiación y repasamos brevemente los principales modelos que ajustaban las curvas de supervivencia. Podíamos diferenciar entre dos tipos de curvas, las de tipo lineal, que se ajustaban a un modelo exponencial simple, y las de tipo sigmoide o de hombro, para las cuales los modelos RMR y LQ obtenían los mejores resultados. Si bien el modelo RMR obtiene en general mejores ajustes que el modelo LQ, la mayor simpleza de éste último, unido a un desarrollo más completo que incluye una versión dinámica del mismo al introducir el factor de Lea-Catcheside y una metodología para su aplicación a radioterapia probadamente demostrada, convierten al modelo lineal-cuadrático en el modelo estándar en radiobiología. Si se pretende desarrollar un modelo alternativo al modelo LQ debería al menos igualar al mismo en potencial y simpleza.

El modelo de Sotolongo et al. emplea la teoría de la información y el principio de máxima entropía para obtener la expresión analítica que describe al sistema, imponiendo únicamente las condiciones de ligadura de normalización del espacio probabilístico y que la dosis media para provocar la muerte celular por radiación venga dada por un valor determinado, $\langle D \rangle$. Dado que el sistema se comporta de forma no-aditiva, implementa la metodología no-extensiva desarrollada por Tsallis, empleando entonces la entropía de Tsallis en el PME.

Una aproximación clásica el problema mediante la aplicación del principio de máxima entropía empleando la entropía de Boltzmann-Gibbs nos permite deducir directamente las expresiones de los modelos lineal y lineal-cuadrático, lo que pone de manifiesto el potencial de dicho principio aplicado al modelado de curvas de supervivencia celular a la radiación ionizante. Si suponemos un efecto tejido proporcional a la dosis obtendremos el modelo lineal, mientras que si suponemos el efecto tejido tiene una relación de tipo lineal-cuadrática con la dosis obtendremos el modelo lineal cuadrático. La aproximación clásica representa un enfoque extensivo del sistema, ya que la entropía de Boltzmann-Gibbs es aditiva. Sotolongo et al. postularon que el sistema que describe el proceso de supervivencia celular tiene, de forma general, un

carácter no-extensivo en el sentido de que la entropía es no-aditiva. Para abordar el problema propusieron la entropía de Tsallis sobre la cual aplicar el principio de máxima entropía. Además de las condiciones de ligadura antes descritas, también se imponen en el modelo de Sotolongo et al. que existe una dosis mínima de aniquilación, D_0 , a partir de la cual las probabilidades de supervivencia de las células son nulas, $\sigma(D > D_0) = 0$, y que el efecto tejido es directamente proporcional a la dosis absorbida, $E = \alpha D$. Bajo estas condiciones se infiere que el modelo de Sotolongo et al. obedece a la expresión (6.1).

$$\sigma(D) = \begin{cases} \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma [H(D) - H(D - D_0)] & \text{si } \gamma < \infty. \\ e^{-\frac{D}{D_0}} & \text{si } \gamma \rightarrow \infty. \end{cases} \quad (6.1)$$

El modelo de Sotolongo et al. ajusta correctamente los conjuntos de datos experimentales a los que los autores le han aplicado. Si bien estos conjuntos son reducidos, abarcan gran cantidad de tejidos y condiciones experimentales, como LET de la radiación aplicada, nivel de oxigenación del medio, etc., por lo que en principio consideramos el modelo como válido en el rango habitual de baja dosis en el que las curvas de supervivencia suelen ser obtenidas. El modelo de Sotolongo et al. presenta una pendiente inicial del logaritmo de la fracción de supervivencia no nula,

$$\left. \frac{d}{dD} - \ln \sigma(D) \right|_{D=0} = -\frac{\gamma}{D_0} \quad (6.2)$$

lo que concuerda con los resultados experimentales y es reconocido en el ámbito de la radiobiología como un indicador de la bondad del modelo. Para dosis altas, históricamente se consideraba que el logaritmo de la curva de supervivencia a la radiación se comportaba de forma lineal con la dosis, lo cual discordaba con las predicciones del modelo lienal-cuadrático. El modelo de Sotolongo et al. prevé una relación inversamente proporcional entre el logaritmo de la curva de supervivencia y la dosis para altas dosis absorbidas, lo cual discrepa aún más de esta tesis que lo que lo hace el modelo LQ. Ahora bien, suponer que para altas dosis el logaritmo de la curva es proporcional a la dosis implica que la curva de supervivencia se aproxima asintóticamente a la supervivencia nula con la dosis, lo que significa que para cualquier dosis absorbida, por alta que esta sea, siempre se encontrarán células supervivientes. Esto es algo absurdo desde el punto de vista biológico, donde tiene más sentido la existencia de una dosis media mínima de aniquilación, a partir de la cual, en promedio, la probabilidad de supervivencia es nula. En curvas experimentales con un rango alto de dosis absorbida se puede observar que el logaritmo de la fracción de supervivencia sí presenta un comportamiento cuasilineal tras el hombro, pero para muy altas dosis, superiores a las habituales mostradas en las curvas de supervivencia, aparece un cliff súbito en el logaritmo de la fracción de supervivencia que hace que la probabilidad de supervivencia celular decaiga rápidamente hasta anularse en D_0 . Este fenómeno es reproducido fielmente por el modelo de Sotolongo et al., no así en el modelo LQ, por lo que el primero proporciona mejores correlaciones con la curva de supervivencia experimental en la zona de altas dosis que el segundo. Si bien los autores solo comprobaron esta correlación con un único juego de datos experimentales, por lo que se antoja necesario verificarlo con otras curvas experimentales de alto rango de dosis en diferentes condiciones para poder aseverar

que el modelo de Sotolongo et al. modela correctamente esta zona de altas dosis de forma general.

Si suponemos que el efecto tejido se relaciona con la dosis absorbida mediante una expresión de tipo cuadrático, $E = \beta D^2$, obtenemos el modelo entrópico no-aditivo cuadrático, que tendrá por expresión para $\gamma < \infty$ la ecuación (6.3).

$$\sigma(D) = \left(1 - \frac{D^2}{D_0^2}\right)^\gamma [H(D) - H(D - D_0)] \quad (6.3)$$

Este modelo, que en principio no tiene demasiado sentido biológico, tiene la peculiaridad de que para dosis bajas o γ altos se aproxima al modelo RMR con eurepair lineal - misrepair cuadrático. Dicho modelo, aunque complejo, era el que mejor ajustaba las curvas experimentales. Su expresión analítica venía dada por la ecuación (6.4).

$$\sigma_{RMR}(D) = e^{-\alpha D} \left[1 + \frac{D}{\epsilon/\alpha}\right]^\epsilon \quad (6.4)$$

Se puede considerar que el sistema descrito mediante el modelo RMR está conformado por dos subsistemas independientes, \mathbf{A} y \mathbf{B} , de tal forma que el sistema total es la unión de ambos, $\mathbf{T} = \mathbf{A} \cup \mathbf{B} \Rightarrow p_T = p_A + p_B \Rightarrow S_T = S_A \cdot S_B$. Uno de dichos subsistemas tendrá carácter extensivo mientras que el otro será no extensivo, de modo que la fracción de supervivencia del sistema total será el producto de las fracciones de supervivencia de ambos subsistemas, $\sigma_T = \sigma_A \cdot \sigma_B$, obteniendo el modelo RMR con eurepair lineal - misrepair cuadrático.

El modelo de Sotolongo et al. es un modelo de tipo potencial bastante simple que depende solo de dos parámetros, lo que lo convierte en un modelo muy manejable desde el punto de vista operacional, como sucede con el modelo LQ. El parámetro γ depende únicamente de las características tisulares o celulares de la muestra, y da cuenta de la extensividad del sistema al depender exclusivamente del parámetro q de Tsallis.

$$\gamma = \frac{2 - q}{1 - q} \quad (6.5)$$

El sistema es aditivo si $q = 1$ ($\gamma \rightarrow \infty$), por lo que cuanto mayor sea γ más aditivo será el sistema. Por otro lado D_0 es la dosis mínima de aniquilación, a partir de la cual la probabilidad de supervivencia celular es nula. Este parámetro depende del tipo de radiación y de las condiciones biológicas del tejido, como nivel de oxigenación o presencia de radioprotectores o radiosensibilizadores. Los parámetros del modelo estarán relacionados con un solo tipo de propiedades del sistema, γ con las propiedades tisulares y D_0 con las propiedades físicas y bioquímicas.

Un hecho interesante del modelo de Tsallis es que, al igual que sucedía con el modelo LQ, se puede extender a un modelo dinámico que tenga en cuenta el tiempo. Se plantea por parte de los autores la hipótesis de que cuando dos dosis son impartidas de forma consecutiva ($t \rightarrow 0$), la dosis (expresada en este caso de forma adimensional como $x = D/D_0$) se comportará de forma aditiva y la supervivencia celular tendrá la forma $\sigma_S(x) = \sigma_S(x_A) \otimes_\gamma \sigma_S(x_B)$, siendo \otimes_γ el γ -producto. Por otro lado, si el tiempo entre dosis es elevado ($t \rightarrow \infty$), la dosis ya no será aditiva, $x = x_A \oplus_\gamma x_B$, siendo \oplus_γ la γ -suma, mientras que la fracción de supervivencia

celular será el producto de las correspondientes fracciones de supervivencia, $\sigma_S(x) = \sigma_S(x_A) \cdot \sigma_S(x_B)$. Así, podemos definir una nueva magnitud, la dosis “efectiva” (no confundir con la dosis “equivalente”, H), X , que caracteriza la dosis impartida en un determinado periodo como si fuese irradiada en una sola dosis, de forma que la fracción de supervivencia total tras n dosis obedezca a la expresión $\sigma_n = (1 - X_n)^\gamma$. Dicha dosis “efectiva” puede ser calculada a partir del operador suma no-extensivo y de un nuevo parámetro, ϵ , denominado coeficiente de acoplamiento de sesiones, a través de la expresión recurrente:

$$X_n = \bigoplus_{i=1}^n x_i = X_{n-1} + x_n \left(\frac{1 - X_{n-1}}{1 - \epsilon X_{n-1}} \right) \quad (6.6)$$

En el límite del continuo esta expresión se transforma en:

$$\dot{X} = r \left(\frac{1 - X}{1 - \epsilon X} \right) \quad (6.7)$$

donde \dot{X} es la tasa de dosis efectiva y $r \equiv \dot{x}$ es la tasa de dosis física real. El coeficiente de acoplamiento de sesiones es una magnitud equivalente al factor de Lea-Catcheside en el modelo LQ, y es esencial para modelar el sistema dinámico, sin embargo, a diferencia del factor G no tiene una expresión analítica establecida que la defina. La E.D. (6.7) no es resoluble analíticamente, por lo no podemos despejar ϵ a partir de ella. Es posible expresar la relación entre la dosis efectiva acumulada y la tasa de dosis física a través de la derivada no-extensiva, \mathcal{D} :

$$r = \frac{\mathcal{D}}{dt} X = \frac{\dot{X}}{1 - \theta X} \Rightarrow \dot{X} + \theta r X = r \quad (6.8)$$

siendo $\theta = q - 1$. En general tanto θ como r dependerán del tiempo, pero para ciertas aplicaciones como la radioterapia pueden considerarse constantes. Siendo así, tendremos que:

$$X = \frac{1}{\theta} (1 - e^{-\theta r t}) \quad (6.9)$$

Si llevamos esta expresión a (6.7) podremos despejar ϵ , y teniendo en cuenta que $\gamma = (\theta - 1)/\theta$, obtendremos la expresión (6.10).

$$\epsilon = \frac{\gamma}{\gamma - 1} e^{-\frac{1}{\gamma-1} r t} \quad (6.10)$$

Dado que el factor de Lea-Catcheside para una tasa de dosis constante tiene la forma:

$$G = \frac{2}{(\lambda t)^2} (\lambda t - 1) + \frac{2}{(\lambda t)^2} e^{-\lambda t} \quad (6.11)$$

tendremos que este factor y el coeficiente de acoplamiento de sesiones se relacionarán mediante una expresión del tipo:

$$G = C_1(t)\epsilon + C_2(t) \quad (6.12)$$

donde, operando, tendremos que:

$$\lambda = \frac{r}{\gamma - 1} \quad (6.13)$$

$$C_1(t) = \frac{2}{(\lambda t)^2} \frac{r}{r + \lambda} \quad (6.14)$$

$$C_2(t) = \frac{2}{(\lambda t)^2} (\lambda t - 1) \quad (6.15)$$

Para el caso de r y θ constantes habremos relacionado el factor G con el coeficiente ϵ , obteniendo además una expresión para la tasa de reparación λ en la formulación no-extensiva.

Por último mencionar que el modelo de Sotolongo et al. puede ser aplicado a la planificación de radioterapia. A partir de él se puede deducir un modelo TCP.

$$TCP_S = e^{-N \left(1 - \frac{D}{D_0}\right)^\gamma [H(D) - H(D - D_0)]} \quad (6.16)$$

y modelos NTCP que permiten calcular las dosis óptimas para eliminar el tumor permitiendo que el tejido sano pueda recuperarse. Además se pueden calcular isoefectos a través de la ecuación (6.6). El cálculo de isoefectos mediante el modelo de Sotolongo et al. tiene dos inconvenientes básicos, el primero es que la expresión (6.6) es recursiva, y por lo tanto menos manejable que la expresión explícita obtenida para el modelo LQ, y segundo que no disponemos de una expresión analítica general para ϵ , aunque la expresión (6.10) puede ser válida para condiciones estándar de radioterapia.

El objetivo del trabajo era comprobar si el modelo de Sotolongo et al. era capaz de predecir correctamente un sistema biológico expuesto a radiación ionizante, en particular sus parámetros radiobiológicos y radiológicos, y en particular comparar sus resultados con los brindados por el modelo lineal-cuadrático, al ser éste último el referente actual en el ámbito de la radiobiología. Podemos concluir según lo expuesto en el trabajo que el modelo de Sotolongo et al. posee el mismo potencial que el modelo LQ para modelar tanto sistemas estáticos como dinámicos, siendo más fidedigno a los datos experimentales en el caso estático y más complicado que el modelo LQ en el caso dinámico, además de no estar la teoría dinámica aún completamente desarrollada. También tiene las mismas aplicaciones radiobiológicas que el modelo LQ, esto es, modelos TCP/NTCP e isoefectos, aunque el cálculo de isoefectos con el modelo de Sotolongo et al. es más complejo que empleando el modelo LQ. Queda comprobar de forma clínica las predicciones radiobiológicas del modelo entrópico. Así pues concluimos que el modelo de Sotolongo et al. puede competir en estudios radiobiológicos con el modelo LQ, siendo en algunos aspectos superior a éste. En el ámbito clínico a día de hoy no pueda competir con el modelo LQ por falta de desarrollo y pruebas empíricas que demuestren su validez, aunque en el futuro si puede erigirse como una alternativa viable.

Fuentes de las Figuras.

Capítulo 1.

Fig1.1: Bibliografía [20].

Fig1.2: Bibliografía [24].

Fig1.3: “Cell Cycle 2-2” by Cell_Cycle_2.svg: *Cell_Cycle_2.png: Original uploader was Zephyris at en.wikipediaderivative work: Beaderivative work: Histidine (talk) - Cell_Cycle_2.svg. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cell_Cycle_2-2.svg#/media/File:Cell_Cycle_2-2.svg

Fig1.4: Bibliografía [14].

Fig1.5: “Nucleotides 1” by Boris (PNG), SVG by Sjef - en:Image:Nucleotides.png. Licensed under Public Domain via Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nucleotides_1.svg#/media/File:Nucleotides_1.svg

Fig1.6a: “DNA Structure+Key+Labelled.pn NoBB” by Zephyris - Own work. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_Structure%2BKey%2BLabelled.pn_NoBB.png#/media/File:DNA_Structure%2BKey%2BLabelled.pn_NoBB.png

Fig1.6b: “A-DNA, B-DNA and Z-DNA” by Original uploader was Richard Wheeler (Zephyris) at en.wikipedia - Originally from en.wikipedia; description page is/was here.. Licensed under GFDL via Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:A-DNA,_B-DNA_and_Z-DNA.png#/media/File:A-DNA,_B-DNA_and_Z-DNA.png

Fig1.7: “Chromatin Structures” by Original uploader was Richard Wheeler at en.wikipedia Later version(s) were uploaded by Seans Potato Business at en.wikipedia. - Transferred from en.wikipedia; Transfer was stated to be made by User:sevela.p.. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Commons - https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chromatin_Structures.png#/media/File:Chromatin_Structures.png

Fig1.8: Bibliografía [24].

Fig1.9: Bibliografía [24].

Fig1.10: Bibliografía [20].

Fig1.11: Bibliografía [14].

Fig1.12: Bibliografía [14].

Capítulo 2.

Fig2.1: Figura propia.

Fig2.2: Figura propia basada en [3].

Fig2.3: Figura propia basada en [3].

Fig2.4: Figura propia basada en [20].

Fig2.5: Figura propia basada en [6].

Fig2.6: Bibliografía [12].

Fig2.7: Bibliografía [25].

Capítulo 3.

Fig3.1: Figura propia basada en [35].

Fig3.2: Figura propia.

Fig3.3: Figura propia.

Capítulo 5.

Fig1: Bibliografía [31].

Fig2: Bibliografía [32].

Fig3: Bibliografía [31].

Fig4: Bibliografía [33].

Fig5: Bibliografía [34].

Fig6: Figura propia.

Fig7: Bibliografía [34][27].

Fig8: Bibliografía [34].

Fig9: Bibliografía [34][27].

Fig10: Bibliografía [34][27].

Bibliografía

- [1] AAPM Report no. 166.
“The Use and QA of Biologically Related Models for Treatment Planning.”
http://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_166.pdf
- [2] Aguilar J.
“Curso de Termodinámica.”
Alhambra; 1^a ed.; ISBN 10: 84-205-1382-2
- [3] Alpen E.L.
“Radiation Biophysics.”
Academic Press; 2^a ed.; ISBN 10: 0-12-053085-6
- [4] Ballarini F.
“From DNA Radiation Damage to Cell Death: Theoretical Approaches.”
Journal of Nucleic Acids; Vol. 2010; Art. ID 350608
- [5] Becker W.M.; Kleinsmith L.J.; Hardin J.
“El Mundo de la Célula”
Pearson, Addison Wesley; 6^a ed.; ISBN 13: 978-84-205-5013-8
- [6] Sachs R.K.; Hahnfeld P.; Brenner D.J.
“The Link between Low-LET Dose-response Relations and the Underlying Kinetics of Damage Production/Repair/Misrepair.”
Int. J. Radiat. Biol.; 1997 Vol.72; n^o 4
- [7] Brenner D.J.; Hlatky L.R.; Hahnfeldt P.J.; Huang Y.; Sachs R.K.
“The Linear-Quadratic Model and Most Others Common Radiobiological Modelos Result in Similar Predictions of Time-Dose Relationships.”
Radiation Research; 1998 Vol. 150
- [8] Brillouin L.
“Science and Information Theory.”
Dover Publications; 2^a ed.; ISBN 13: 978-0486497556
- [9] Chandler D.
“Introduction to Modern Statistical Mechanics.”
Oxford University Press; 1^a ed.; ISBN 10: 0-19-504277-8

- [10] Cobos J.C.
“**Apuntes de Física Estadística.**”
Universidad de Valladolid; No Editados.
- [11] Dale R.
“**Use of the Linear-Quadratic Radiobiological Model for Quantifying Kidney Response in Targeted Radiotherapy.**”
Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals; Vol 19; N.3; 2004
- [12] Duben H.
“**Studies on Radiobiological Parameters Relevant to Quantitative Radiation Oncology.**”
http://www.uke.de/institute/allgemeinmedizin/downloads/institut-allgemeinmedizin/Dubben_-_Studies_on_radiobiological_parameters_relevant_to_quantitative_radiation_oncology.pdf
- [13] Gopal E.S.R.
“**Statistical Mechanics and Propierties of Matter. Theory and Applications.**”
John Wiley & Sons; 1^a ed.; ISBN 10: 8531-012-9
- [14] Hall E.J.; Giaccia A.J.
“**Radiobiology for the Radiologist.**”
Lippincott Williams & Wilkins; 7^a ed.; ISBN 13: 978-1-60831-193-4
- [15] Brenner D.J.; Herbert D.E.
“**The Use of the Linear-Quadratic Model in Clinical Radiation Oncology Can Be Defended on the Basis of Empirical Evidence and Theoretical Argument.**”
Med. Phys.; 24 (8); August 1997
- [16] Hobbie R.K.; Roth B.J.
“**Intermediate Physics for Medicine and Biology.**”
Springer; 4^a ed.; ISBN 13: 978-0-387-30942-2
- [17] Jaynes E.T.
“**Information Theory and Statistical Mechanics.**”
The Physical Review; Vol. 106, No. 4; 620-630
- [18] Jaynes E.T.
“**Information Theory and Statistical Mechanics II.**”
The Physical Review; Vol. 108, No. 2; 171-190
- [19] Jaynes E.T.
“**Papers on Probability, Statistics and Statistical Physics.**”
Kluwer Academic Publishers; 1^a ed.; ISBN 13: 978-0-7923-0213-1
- [20] Joiner M.; van der Kogel A.
“**Basic Clinical Radiobiology.**”
Hodder Arnold; 4^a ed.; ISBN 13: 978-0-340-929-667

- [21] Kondepudi D.; Prigogine I.
“**Modern Thermodynamics. From Heat Engines to Dissipative Structures.**”
John Wiley & Sons; 1^a ed.; ISBN 13: 987-0-471-97394-2
- [22] Lomax M.E.; Folkes L.K.; O’Neill P.
“**Biological Consequences of Radiation-induced DNA Damage: Relevance to Radiotherapy.**”
Clinical Oncology; 25 (2013), p. 578-585
- [23] Martinez S.; Nicolás F.; Pennini F.; Plastino A.
“**Tsallis’ Entropy Maximization Procedure Revised.**”
Physica A; 286(2000); 489-502
- [24] Nias A.H.W.
“**An Introduction to Radiobiology.**”
John Wiley & Sons; 2^a ed.; ISBN 10: 0-471-97589-3
- [25] O’Rourke S.F.C.; McAneney H.; Hillen T.
“**Linear Quadratic and Tumor Control Probability Modelling in External Beam Radiotherapy.**”
J Math Biol.; 2009 Apr; 58(4-5):799-817
- [26] Plastino A.; Plastino A.R.
“**Tsallis Entropy and Jaynes’ Information Theory Formalism.**”
Brazilian Journal of Physics; March 1999; Vol. 29, No. 1
- [27] Rodriguez-Perez D.; Sotolongo-Grau O.; Sotolongo-Costa O.; Antoranz J.C.
“**Radiotherapy Treatments Using Tsallis Entropy Statistical Approach.**”
Journal of Physics: Conference Series 490 (2014) 012132
- [28] Santander M.
“**Apuntes de Física Matemática.**”
Universidad de Valladolid; No Editados.
- [29] Smith C.; Marks A.D.; Lieberman M.
“**Bioquímica Básica de Marks. Un enfoque clínico.**”
McGraw-Hill Interamericana; 2^a ed.; ISBN 10: 84-481-4529-1
- [30] Sommerfeld A.
“**Thermodynamics and Statistical Mechanics. Lectures on Theoretical Physics, vol V.**”
Academic Press; 1^a ed.; LCCCN: 50-8749
- [31] Sotolongo-Grau O.; Rodriguez-Perez D.; Antoranz J.C.; Sotolongo-Costa O.
“**Tissue Radiation Response with Maximum Tsallis Entropy.**”
Physical Review Letters PRL; 105; 158105 (2010)

- [32] Sotolongo-Grau O.; Rodriguez-Perez D.; Antoranz J.C.; Sotolongo-Costa O.
“**Non-Extensive Radiobiology.**”
<http://www.dfmf.uned.es/medphys/files/maxent2010.pdf>
- [33] Sotolongo-Grau O.; Rodriguez-Perez D.; Antoranz J.C.; Sotolongo-Costa O.
“**Statistical Mechanics Formulation of Radiobiology.**”
<http://arxiv.org/abs/0907.5551>
- [34] Sotolongo-Grau O.; Rodriguez-Perez D.; Sotolongo-Costa O.; Antoranz J.C.
“**Tsallis Entropy Approach to Radiotherapy Treatments.**”
Physica A: Statistical Mechanics and its Applications; Vol. 392; Issue 9
- [35] Tejerina A.F.
“**Termodinámica.**”
Paraninfo
- [36] Touchette H.
“**When is a Quantity Additive, and when is it Extensive?**”
Physica A: Stat. Mech. and its App.; Vol. 305, Issues 1-2, 1 March 2002, p. 84-88
- [37] Tsallis C.
“**Introduction to Nonextensive Statistical Mechanics.**”
Springer; 1^a ed.; ISBN 13: 978-0-387-85358-1
- [38] Tubiana M.; Dutreix J.; Wambersie A.
“**Introduction to Radiobiology.**”
Taylor & Francis; 1^a ed.; ISBN 10: 0-85066-745-3
- [39] Wrede R.; Spiegel M.R.
“**Theory and Problems of Advanced Calculus.**”
Schaum's Outline Series, McGraw-Hill; 2^a ed.; ISBN 13: 978-0071623667