



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

POSGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS  
FACULTAD DE CIENCIAS

**Modelos matemáticos aplicados  
al estudio de la respuesta inmune  
y resistencia a los antibióticos del  
bacilo de la tuberculosis**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:  
**Doctor en Ciencias**

PRESENTA:

**M. en C. Eduardo Ibarguen Mondragon**

DIRECTOR DE TESIS:

**Dra. María de Lourdes Esteva Peralta**



México D.F.

Abril, 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



*A mi familia, en especial a mi hija Kenya Isabel y mi esposa Sandra Patricia*



# Agradecimientos

Con aprecio agradezco a la Dra. María de Lourdes Peralta por su asesoría en la realización de este trabajo, y sobre todo su amistad, apoyo y respeto. También expreso mi agradecimiento al Dr. Manuel Falconi Magaña, Dra. Catherine García Reimbert, Dra. Natalia Mantilla Beniers, Dr. Gustavo Cruz Pacheco y Dr. Jesús López Estrada por el apoyo que amablemente me brindaron en todo momento y por sus sugerencias que fueron fundamentales para el desarrollo de este proyecto de investigación.

Agradezco a las secretarias del Posgrado Laura, Socorro, Teresa, Alexia y M. Inés por su amistad, aprecio y eficiencia en sus labores.

Agradezco a mis compañeros, amigos y profesores que siempre me brindaron una mano amiga. Especialmente le agradezco a Alma, Gibran, Jairo, Javier, Solange, Aleja, José, Carlos, Juan Martín, Martha Luz, Daniela, Dora y Jhon Jairo.

Agradezco a mis amigos y compañeros de la Universidad de Nariño. En especial a Claudia, Saulo y Fernando por sus consejos apropiados.

Agradezco a Dios por todo lo que me ha dado. En especial por el mejor regalo de mi vida, mi hija Kenya Isabel. Le agradezco a mi esposa Sandra por su apoyo incondicional.

Agradezco a la Universidad de Nariño y la Facultad de Ciencias de la UNAM por su apoyo durante la realización de mis estudios de doctorado.

Por su apoyo económico agradezco a los proyectos PAPIIT-IN108607-3, PAPIIT-IN1051103 de DGAPA-UNAM y CONACYT por la beca otorgada (210355).



# Resumen

En este trabajo de investigación se abordan algunas de las inquietudes de la comunidad científica relacionadas con la inmunología celular de la Tuberculosis (TB) y la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) a los antibióticos. La motivación es determinar, ¿bajo qué condiciones la infección con el bacilo del Mtb es controlada por el sistema inmune y la acción de antibióticos? Para este fin, se planteó el objetivo general de describir la dinámica poblacional de las principales poblaciones de células del sistema inmune (macrófagos y células T) que interactúan con la bacteria por medio de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales. Específicamente, se formulan y analizan dos modelos de la inmunología celular de la TB y un modelo sobre la inmunología de la TB y la resistencia del Mtb a los antibióticos. La dinámica de los modelos matemáticos se describe en términos de números reproductivos básicos y el principal aporte de este trabajo es el análisis cualitativo de dichos modelos y la interpretación biológica de sus resultados.

El contenido de este trabajo está organizado de la siguiente manera: en el segundo capítulo se presenta un modelo matemático sobre la inmunología celular de la TB en el pulmón, que considera las siguientes variables: macrófagos no infectados, macrófagos infectados, células T y bacilos de Mtb. El análisis cualitativo de este modelo revela la existencia de un equilibrio libre de infección y un equilibrio endémico que podría representar TB latente o activa dependiendo de la cantidad de bacterias. En el tercer capítulo, se presenta un segundo modelo de la inmunología celular de la TB con las mismas variables del modelo anterior, pero para este modelo la población de bacterias está dentro del granuloma. En este caso, se prueba la existencia de una bifurcación hacia adelante o una bifurcación hacia atrás, dependiendo de los valores que asumen algunos parámetros. En el cuarto capítulo, se formula una extensión del modelo del tercer capítulo. En este modelo se describen aspectos relacionados con la inmunología de la TB y la adquisición de resistencia bacteriana. Las variables que se consideran son las siguientes: macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacterias sensibles, bacterias resistentes y células T. Para este modelo también se demuestra la existencia de una bifurcación hacia adelante o hacia atrás, en este caso los parámetros que determinan las bifurcaciones hacia adelante o hacia atrás son diferentes a los del modelo anterior.





# Abstract

In this investigation work it is addresses some of the scientific community concerns related cellular immunology of TB and Mtb resistance to antibiotics. The motivation is to determine conditions which ensure the control or elimination of infection with Mtb bacilli due to immune system and the action of antibiotics. To this end, the overall objective was to describe the population dynamics of the main cell populations of immune system (macrophages and T cells) interacting with the bacteria through systems of nonlinear ordinary differential equations. Specifically, it is formulates and discusses two models of cellular immunology of TB and one model on the immunology of TB and Mtb resistance to antibiotics. The dynamics of mathematical models is described in terms of basic reproductive numbers and the main contribution of this work is the qualitative analysis of these models and its biological interpretation.

The contents of this work is organized as follows: in the second chapter it presents a mathematical model on cellular immunology of TB in the lung, which considers the following variables: uninfected macrophages, infected macrophages, T cells, Mtb bacilli. Qualitative analysis of this model reveals the existence of an infection-free equilibrium and an endemic equilibrium that could represent latent or active TB depending on the amount of bacteria. In the third chapter, it is presents a second model of cellular immunology of TB with the same variables as the previous model, but for this model bacterial population is within the granuloma. In this case, it is proves the existence of a forward and backward bifurcation, depending on the values of some parameters. In the fourth chapter, it is formulates an extension model of the model in the third chapter. In this model are described aspects related to the immunology of TB and the acquisition of bacterial resistance. The variables considered are follows: uninfected macrophages, infected macrophages, sensitive bacteria, resistant bacteria and T cells. For this model also we demonstrate the existence of a forward and backward bifurcation.



# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Modelo sobre la inmunología celular de la tuberculosis en el pulmón</b>	<b>5</b>
2.1. Formulación del modelo . . . . .	5
2.2. Soluciones de equilibrio . . . . .	9
2.3. Estabilidad del equilibrio libre de infección . . . . .	14
2.4. Estabilidad del equilibrio endémico . . . . .	17
2.5. Soluciones Numéricas . . . . .	22
2.6. Conclusión . . . . .	25
<b>3. Modelo sobre la inmunología celular de la tuberculosis en el granuloma</b>	<b>27</b>
3.1. Formulación del modelo . . . . .	27
3.2. Equilibrios, bifurcaciones hacia adelante y hacia atrás . . . . .	30
3.2.1. Interpretación de los parámetros de bifurcación . . . . .	36
3.3. Análisis de estabilidad de las soluciones de equilibrio . . . . .	41
3.3.1. Estabilidad del equilibrio libre de infección . . . . .	41
3.3.2. Estabilidad de los equilibrios endémicos . . . . .	44
3.4. Estudios Numéricos . . . . .	49
3.5. Conclusión . . . . .	52
<b>4. Modelo sobre la inmunología celular de la tuberculosis y la resistencia del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a los antibióticos en el granuloma</b>	<b>57</b>
4.1. Formulación del modelo . . . . .	57
4.2. Soluciones de equilibrio . . . . .	60
4.3. Análisis de estabilidad de soluciones de equilibrio . . . . .	72
4.3.1. Estabilidad del equilibrio libre de infección . . . . .	72
4.3.2. Estabilidad de los estados de equilibrio cuya componente $B_S$ es cero . . . . .	73
4.3.3. Estabilidad de las soluciones de equilibrio donde coexisten todas las poblaciones . . . . .	76
4.4. Resultados Numéricos . . . . .	81

---

4.5. Conclusión . . . . .	85
<b>5. Conclusiones generales</b>	<b>87</b>
<b>A. Tuberculosis</b>	<b>91</b>
A.0.1. Mecanismo de la Enfermedad . . . . .	91
A.0.2. Resistencia hacia los antibióticos del Mtb . . . . .	92
<b>Bibliografía</b>	<b>95</b>

# Índice de figuras

2.1.	Transcurso temporal de las poblaciones de células normalizadas. En estas gráficas se observa que las poblaciones de macrófagos infectados, bacterias y células T tienden a cero cuando que el tiempo aumenta, mientras que la población de macrófagos infectados tiende a uno. . .	23
2.2.	Transcurso temporal de las poblaciones de células normalizadas. Estas gráficas predicen que la infección progresa a un estado de latencia . .	25
2.3.	Transcurso temporal de las poblaciones de células normalizadas. Estas gráficas predicen que la infección progresa a TB activa. . . . .	26
3.1.	(a) La gráfica de G muestra una única raíz positiva. (b) La gráfica de G muestra la existencia de dos raíces positivas. . . . .	35
3.2.	El diagrama de bifurcación está dado por (a) una bifurcación hacia adelante que ocurre cuando $\eta > \eta_c$ , (b) una bifurcación hacia atrás que ocurre cuando $\eta < \eta_c$ . . . . .	36
3.3.	Región de existencia de las soluciones de equilibrios del sistema (3.3) en el espacio $R_1$ vs $\eta$ . . . . .	41
3.4.	En esta gráfica podemos observar que $B^- < \tilde{B} < B^+$ . . . . .	48
3.5.	Simulaciones numéricas del sistema (3.3). Gráficas de la propagación en el tiempo de macrófagos, bacterias y células T durante los primeros 300 días. . . . .	51
3.6.	Simulaciones numéricas del sistema (3.3). La gráfica de la solución numérica muestra la propagación de macrófagos, bacterias y células T durante los primeros 300 días. . . . .	52
3.7.	Simulaciones numéricas del sistema (3.3). Gráficas del transcurso temporal de los macrófagos no infectados con diez condiciones iniciales muy cercanas a $\bar{M}_U=0.8168$ . . . . .	53
3.8.	Este diagrama de bifurcación muestra una bifurcación hacia atrás cuando $\nu$ varía de 0 a 0.5. Los otros parámetros fueron tomados de la Tabla 3.2. En este caso $R_1$ varía de 0 a 1.21. . . . .	55
4.1.	El diagrama de bifurcación está dado por (a) una bifurcación hacia adelante que ocurre cuando $\sigma > \sigma_c$ , (b) una bifurcación hacia atrás que ocurre cuando $\sigma < \sigma_c$ . $R_2^*$ es el valor que toma $R_2$ cuando $\sigma = \sigma_0$ . . . . .	64

- 4.2. Simulaciones numéricas del sistema (4.3). Las gráficas muestran el transcurso temporal de macrófagos infectados y no infectados, células T, bacterias resistentes y sensibles a un antibiótico. . . . . 82
- 4.3. Simulaciones numéricas del sistema (4.3). Las gráficas muestran el transcurso temporal de macrófagos infectados y no infectados, células T, bacterias resistentes y sensibles a un antibiótico. . . . . 83
- 4.4. Simulaciones numéricas del sistema (4.3). Las gráficas muestran el transcurso temporal de macrófagos infectados y no infectados, células T, bacterias resistentes y sensibles a un antibiótico. . . . . 84

# Índice de cuadros

2.1. Signos de los coeficientes del polinomio $f$ definido en (2.22). . . . .	14
2.2. Condiciones de existencia y estabilidad para las soluciones de equilibrio del sistema (2.2). . . . .	22
2.3. Los valores de los parámetros fueron estimados por medio de los datos publicados en [8]. Las letras B, M, T en las unidades representan a las bacterias, macrófagos y células T, respectivamente. . . . .	24
3.1. Condiciones de existencia y estabilidad para las soluciones de equilibrio del sistema (3.3). . . . .	50
3.2. Datos utilizados en las simulaciones de las Figuras 3.5 y 3.6. Para estos valores se obtienen las siguientes cantidades: $R_1=0.9$ , $R_B=2.8$ , $R_\beta=2.5$ , $R_{\gamma_U}=2.1$ , $\rho=0.52$ , $R_1^*=0.24$ , $\eta=0.18$ , $\eta_c=0.86$ y $\eta_0=0.04$ . . . . .	50
4.1. Condiciones de existencia y estabilidad para las soluciones de equilibrio del sistema (4.3). . . . .	80





# Capítulo 1

## Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), que es uno de los problemas de salud pública más importantes de la humanidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta alrededor de 8 millones de casos nuevos y 1.7 millones de muertes cada año. Además, el combate contra la TB cuesta más de 3.3 billones de dólares al año [1, 2]. Sin embargo, se estima que sólo el 10% de las personas infectadas con el bacilo del Mtb desarrolla la enfermedad en alguna etapa de su vida [3].

El Mtb puede afectar diferentes tejidos, pero usualmente desarrolla TB pulmonar. La infección con Mtb sigue un proceso bien definido. Los bacilos infecciosos son inhalados como microgotas desde la atmósfera (se sabe que estas microgotas pueden permanecer en la atmósfera por varias horas y la dosis infecciosa se estima en una bacteria) [4]. En el pulmón, las bacterias son fagocitadas por macrófagos alveolares que inducen una respuesta proinflamatoria dando lugar al reclutamiento de células mononucleares a partir de los vasos sanguíneos circundantes. Estas células forman bloques que posteriormente se constituyen en el granuloma. El granuloma consiste de un núcleo de macrófagos infectados rodeado por macrófagos no infectados, con una capa de linfocitos asociada a tiras fibrosas de colágeno y otros componentes extracelulares en la periferia de la estructura [4]. Esta respuesta del tejido tipifica la TB latente o fase de contención en la que no hay signos manifiestos de enfermedad y el hospedador no transmite la enfermedad a otros. La contención usualmente falla cuando el sistema inmune del hospedador cambia, sea por envejecimiento, malnutrición o co-infección con VIH, esto es, cualquier condición que reduzca el número, o atente contra las funciones de las células T hace que falle la contención. A raíz de ese cambio en la estructura del granuloma este se desintegra en una masa de escombros sin estructura celular y liberan miles de bacilos infecciosos en las vías respiratorias. Esto resulta en enfermedad o TB activa, en la cual se desarrolla una tos que facilita la diseminación en aerosol de los bacilos infecciosos [4].

En la actualidad, los individuos infectados con TB pulmonar son tratados con los siguientes antibióticos: rifampicina (RIF), isoniazida, etambutol y pirazinamida. Cuan-

do el tratamiento se realiza como se recomienda, es muy poco probable que se desarrolle resistencia. Sin embargo, si el paciente no sigue el tratamiento anti-TB adecuadamente la bacteria puede adquirir resistencia a uno o más antibióticos [5].

Es bien conocido que la vacunación a través del bacilo Calmette-Guérin (BCG) no ha sido completamente eficiente en la prevención de la TB pulmonar. Por lo tanto, para combatir esta enfermedad se debe mejorar el diseño de vacunas contra la TB. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que para desarrollar una vacuna más eficiente, es necesario un mejor entendimiento de la relación entre la respuesta inmune del hospedador, el bacilo tuberculoso y la adquisición de resistencia del Mtb a los antibióticos [2].

En este sentido, diferentes modelos matemáticos fueron aplicados para comprender el efecto del sistema inmune en el control del Mtb y la adquisición de resistencia de este bacilo a uno o dos antibióticos en tratamientos de TB latente. Kirschner y colaboradores [6] utilizan un modelo para predecir la respuesta mediada por células contra la TB. Marino y Kirschner [7] extendieron el modelo a un modelo bicompartamental, que captura la interacción de las células inmunes y bacilos de Mtb en el pulmón. En [8], los mismos autores exploran el papel de las células CD8<sup>+</sup>T. Describen la dinámica de las citocinas, mismas que son secretadas por las células T y macrófagos no infectados como el resultado del reconocimiento de antígeno por parte de los macrófagos infectados. Así mismo utilizan simulaciones numéricas y análisis de sensibilidad para predecir y explicar posibles resultados de la enfermedad debido a la dinámica de las citocinas. Por otra parte, Magombedze et al. [9] desarrollan un modelo para la TB humana en el sitio de la infección en el pulmón. Estos autores examinan el efecto que producen los linfocitos citotóxicos en macrófagos infectados y otros mecanismos inmunológicos para determinar cuando una persona infectada con TB desarrollará TB activa o latente, pero no consideran la población de citocinas como una variable dinámica.

Por otro lado, Alavez J. et al. [12] describen aspectos importantes de la resistencia del Mtb a los antibióticos dentro de individuos a través del análisis cualitativo de dos modelos matemáticos. Estos modelos abordan el uso de uno o dos antibióticos para el tratamiento de TB latente, considerando el efecto de la respuesta inmune por medio de un parámetro.

Colijn et al. en [13] hacen una excelente reseña histórica del desarrollo de diferentes modelos matemáticos sobre la dinámica de la TB. Ellos clasifican los modelos por su estructura: ecuaciones diferenciales ordinarias (modelos tipo SEIR), modelos con estructura de edad y retardo, modelos que comprenden tanto ecuaciones diferenciales parciales como compartimientos de tiempo discreto, modelos espacialmente estructurados. A continuación haremos un breve resumen: El primer modelo matemático de la TB fue presentado por Waaler et al. [14]. Revelle et al. [15] usa un modelo con una tasa de progresión y diferentes clases latentes que representan diferentes tratamientos y estrategias de control de la infección. A través de varios experimentos numéricos concluyó que la vacunación es rentable en países con un alto índice de personas con TB. Waaler continuó su trabajo en [16, 17, 18, 19, 20, 21]. En el periodo comprendido

entre 1970 y 1990 disminuyó la producción de trabajos sobre modelación matemática de la TB.

En 1995, Blower et al. [22] a través del análisis teórico y numérico de dos modelos tipo SEIR concluyen que se necesita de uno a varios cientos de años para que una epidemia de TB inicie, alcance un máximo, decaiga hasta un mínimo y posteriormente alcance un nivel endémico estable.

En 1997, Castillo-Chavez and Feng [23] formularon modelos para determinar posibles mecanismos que pueden permitir la supervivencia y propagación de cepas resistentes a los antibióticos. Feng y Castillo-Chávez presentan un modelo de dos cepas, en el que a los individuos con cepas resistentes a los antibióticos no se les suministra ningún antibiótico mientras que los individuos tratados pueden volver a infectarse con la cepa resistente a los antibióticos. Cada cepa tiene un número reproductivo básico diferente, y hay tres puntos de equilibrio (sin enfermedad, coexistencia de ambas cepas, y sólo la cepa resistente a los medicamentos). Sin adquisición de resistencia a los antibióticos, existe un equilibrio adicional con sólo la cepa sensible a los fármacos. Los autores discuten la estabilidad de los equilibrios y encuentran áreas del espacio de parámetros donde la coexistencia de las cepas es posible.

En 1996, Blower et al. [24, 25] presentan el primer modelo de cepas multiresistentes. Ellos discuten dos modelos con un enfoque en tratamiento quimioproláctico que previene la progresión de latente a TB activa. A partir de sus resultados concluyen que en países con alto índice de individuos infectados con TB la eficacia del tratamiento combinado debe mantenerse alta a fin de controlar la TB. En 1999, Blower et al. [26] concluyen que el incremento en el uso de antibióticos puede contribuir en la emergencia de resistencia bacteriana y el incremento de tratamientos con mayor eficacia pueden tener un efecto beneficioso en general.

Otros trabajos que contribuyen en el entendimiento de la dinámica de la TB son: Sánchez y Blower (1997, [27]), Porco y Blower (1998, [28]), Vynnycky y Fine (1998, [29]), Vynnycky y Fine (1999, [30]), Lietman y Blower (2000, [31]), Ziv et al. (2001, [32]), Murray y Salomón (1998, [33]), Dye et al. (1998, [34]), Espinal et al. (2001, [35]), Cohen et al. (2003, [36]), Cohen y Murray (2004, [37]), Blower y Chou (2004, [39]), Gomes et al. (2004, [41]), Gomes et al. (2005, [42]), Cohen et al. (2006b, [40]), Dye et al. (2006, [38]), Gomes et al. (2007, [43]), Clarelli et al. (2010, [44]), Liu et al. (2010, [45]).

En este trabajo de investigación abordamos algunas de las inquietudes de la comunidad científica relacionadas con la inmunología celular de la TB y la resistencia del Mtb a los antibióticos. En concreto, estamos interesados en determinar, ¿bajo qué condiciones la infección con el bacilo del Mtb es controlada por el sistema inmune y la acción de antibióticos? Para este fin, nos planteamos el objetivo general de describir la dinámica poblacional de las principales poblaciones de células del sistema inmune (macrófagos y células T) que interactúan con la bacteria por medio de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales. Específicamente, formulamos y analizamos dos modelos de la inmunología celular de la TB y un modelo sobre

la inmunología de la TB y la resistencia del Mtb a los antibióticos. La dinámica de los modelos matemáticos se describe en términos de números reproductivos básicos, umbrales que han sido ampliamente utilizados en el entendimiento de la persistencia viral o bacterial en individuos.

Es importante resaltar que el principal aporte de este trabajo es el análisis cualitativo de los modelos matemáticos y la interpretación de sus resultados.

El contenido de este trabajo está organizado de la siguiente manera: en el segundo capítulo se presenta un modelo matemático sobre la inmunología celular de la TB en el pulmón, que considera las siguientes variables: macrófagos no infectados, macrófagos infectados, células T y bacilos de Mtb. El análisis cualitativo de este modelo revela la existencia de un equilibrio libre de infección y un equilibrio endémico que podría representar TB latente o activa dependiendo de la cantidad de bacterias. En el tercer capítulo, presentamos un segundo modelo de la inmunología celular de la TB con las mismas variables del modelo anterior, pero esta vez la población de bacterias está dentro del granuloma. En este caso, se prueba la existencia de una bifurcación hacia adelante o una bifurcación hacia atrás, dependiendo de los valores que asumen algunos parámetros. En el cuarto capítulo, formulamos una extensión del modelo del capítulo 3 en la cual tratamos de describir aspectos relacionados con la inmunología de la TB y la adquisición de resistencia bacteriana. Las variables que consideramos son las siguientes: macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacterias sensibles, bacterias resistentes y células T. Para este modelo también se demuestra la existencia de una bifurcación hacia adelante o hacia atrás, en este caso los parámetros que determinan las bifurcaciones hacia adelante o hacia atrás son diferentes a los del modelo anterior. El quinto capítulo está dedicado a las conclusiones generales del trabajo de investigación. Finalmente, en el apéndice se presenta una breve introducción de la inmunología de la TB y resistencia bacteriana a los antibióticos.

## Capítulo 2

# Modelo sobre la inmunología celular de la tuberculosis en el pulmón

La respuesta del sistema inmune contra la TB se divide en dos etapas, la respuesta inmune innata y la específica. En la primera etapa, las diferentes células del sistema inmunológico (leucocitos neutrófilos, células mástil, macrófagos, células asesinas naturales y dendríticas) entran en contacto con el Mtb tratando de detener su avance. En contraste con el sistema innato, la respuesta inmune específica o adaptativa requiere del reconocimiento específico de antígenos extraños. La respuesta inmune específica ejecuta diversas funciones efectoras vía la activación de componentes de la inmunología innata. Además, puede ser dividida en la respuesta celular mediada, que consiste en la activación de células T con sus mecanismos efectoros y la respuesta humoral, que consiste en la maduración de células B y la producción de anticuerpos [2]. Al igual que en otras infecciones intracelulares, la principal respuesta inmune protectora contra el Mtb es la celular mediada. Por esta razón, decidimos modelar la interacción entre las poblaciones celulares más relevantes en la inmunología celular de la TB en el pulmón. En este capítulo formulamos y analizamos un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias que busca describir la dinámica de dichas poblaciones.

### 2.1. Formulación del modelo

En esta sección formulamos un modelo matemático para la respuesta celular mediada contra la TB en el pulmón considerando las poblaciones de macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacilos de Mtb y células T, cuyas densidades al tiempo  $t$  denotamos por  $\bar{M}_U(t)$ ,  $\bar{M}_I(t)$ ,  $B(t)$  y  $\bar{T}(t)$ , respectivamente.

Las suposiciones sobre las que se construye el modelo matemático con el que aquí trabajamos son las siguientes: los macrófagos no infectados se reproducen a una tasa

constante  $\Lambda_U$  y mueren a una tasa per cápita constante  $\mu_U$ , estos macrófagos se convierten en infectados  $\bar{M}_I$  a una razón proporcional al producto de  $\bar{M}_U$  y  $B$ , con constante de proporcionalidad  $\beta$ . Ahora, los macrófagos infectados mueren a razón per cápita constante  $\mu_I$ , donde  $\mu_I \geq \mu_U$ . Las células T eliminan macrófagos infectados a una razón proporcional al producto de  $\bar{M}_I$  y  $\bar{T}$ , con constante de proporcionalidad  $\bar{\alpha}_T$ .

Los bacilos de Mtb se multiplican dentro de un macrófago infectado hasta llegar a una cantidad después de la cual los macrófagos explotan y liberan bacterias. Por este motivo, suponemos que el crecimiento del Mtb está dado por  $\bar{r}\mu_I\bar{M}_I$  donde  $\bar{r}$  es el número promedio de bacterias producidas en el interior de un macrófago infectado. Las bacterias liberadas se convierten temporalmente en extracelulares. Estas bacterias pueden infectar nuevos macrófagos o ser eliminadas por macrófagos no infectados a una razón proporcional al producto de  $\bar{M}_U$  y  $B$  con constante de proporcionalidad  $\bar{\gamma}_U$ , el Mtb muere naturalmente a una tasa per cápita  $\mu_B$ .

En la presencia de macrófagos infectados, el reclutamiento de células T específicas está dado por  $k_I(1 - \bar{T}/T_{max})\bar{M}_I$  donde  $k_I$  es la razón de crecimiento de las células T y  $T_{max}$  es el nivel máximo de células T. Finalmente, las células T mueren de forma natural a una tasa per cápita  $\mu_T$ .

Bajo estas consideraciones, obtenemos el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{M}_U}{dt} &= \Lambda_U - \mu_U\bar{M}_U - \beta B\bar{M}_U \\ \frac{d\bar{M}_I}{dt} &= \beta B\bar{M}_U - \bar{\alpha}_T\bar{M}_I\bar{T} - \mu_I\bar{M}_I \\ \frac{dB}{dt} &= \bar{r}\mu_I\bar{M}_I - \bar{\gamma}_U\bar{M}_U B - \mu_B B \\ \frac{d\bar{T}}{dt} &= \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}}\right) \bar{k}_I\bar{M}_I - \mu_T\bar{T}.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Con el propósito de reducir el número de parámetros introducimos el siguiente cambio de variables

$$M_U = \frac{\bar{M}_U}{\Lambda_U/\mu_U}, M_I = \frac{\bar{M}_I}{\Lambda_U/\mu_U} \text{ y } T = \frac{\bar{T}}{T_{max}}.$$

En las nuevas variables el sistema (2.1) se reescribe como

$$\begin{aligned}\frac{dM_U}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U \\ \frac{dM_I}{dt} &= \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I \\ \frac{dB}{dt} &= r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B \\ \frac{dT}{dt} &= (1 - T) k_I M_I - \mu_T T\end{aligned}\tag{2.2}$$

donde,

$$\alpha_T = \bar{\alpha}_T T_{max}, \quad \gamma_U = \frac{\bar{\gamma}_U \Lambda_U}{\mu_U}, \quad k_I = \frac{\bar{k}_I \Lambda_U}{T_{max} \mu_U}, \quad \text{y } r = \bar{r} \mu_I \frac{\Lambda_U}{\mu_U}.$$

El conjunto de interés biológico está dado por

$$\Omega_1 = \{(M_U, M_I, B, T) \in \mathbb{R}_+^4 : 0 \leq M_U + M_I \leq 1, 0 \leq B \leq B_M, 0 \leq T \leq T_M\}, \quad (2.3)$$

donde  $B_M = \frac{r}{\mu_B}$  y  $T_M = \frac{k_I}{\mu_T + k_I}$ .

El siguiente lema asegura que el sistema (2.2) está bien planteado, en el sentido que las soluciones con condiciones iniciales en  $\Omega_1$  permanecen en  $\Omega_1$  para todo  $t \geq 0$ .

**Lema 1.** *El conjunto  $\Omega_1$  definido en (2.3) es un conjunto positivamente invariante para las soluciones del sistema (2.2).*

*Demostración.* Sumando las dos primeras ecuaciones del sistema (2.2) y utilizando la desigualdad  $\mu_I \geq \mu_U$  llegamos a

$$\begin{aligned} \frac{dM_U}{dt} + \frac{dM_I}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I \\ &\leq \mu_U - \mu_U (M_U + M_I) - \alpha_T M_I T \\ &\leq \mu_U - \mu_U (M_U + M_I). \end{aligned}$$

Observemos que la desigualdad anterior es equivalente a

$$\frac{d}{dt}(M_U + M_I) + \mu_U(M_U + M_I) \leq \mu_U. \quad (2.4)$$

Ahora resolveremos (2.4) bajo la condición inicial  $x_0 \in \Omega_1$ ,  $x_0 = (M_U^0, M_I^0, B^0, T^0)$ . Multiplicando (2.4) por  $e^{\mu_U \tau}$  obtenemos

$$\begin{aligned} \left[ \frac{d}{dt}(M_U + M_I) + \mu_U(M_U + M_I) \right] e^{\mu_U \tau} &\leq \mu_U e^{\mu_U \tau} \\ \frac{d}{dt} [(M_U + M_I) e^{\mu_U \tau}] &\leq \mu_U e^{\mu_U \tau}. \end{aligned}$$

Ahora, integrando en ambos lados de la desigualdad anterior entre 0 y  $t$  obtenemos

$$\begin{aligned} e^{\mu_U t}(M_U + M_I) - (M_U^0 + M_I^0) &\leq e^{\mu_U t} - 1 \\ e^{\mu_U t}(M_U + M_I) &\leq e^{\mu_U t} - 1 + M_U^0 + M_I^0 \\ M_U + M_I &\leq 1 + (-1 + M_U^0 + M_I^0) e^{-\mu_U t}, \end{aligned}$$

donde la condición inicial satisface  $M_U^0 + M_I^0 \leq 1$ . En consecuencia,  $M_U(t) + M_I(t) \leq 1$  para todo  $t \geq 0$ . Por otro lado, de la tercera ecuación de (2.2) tenemos

$$\frac{dB}{dt} + \mu_B B = r M_I - \gamma_U M_U B.$$



Dado que  $0 \leq M_I \leq 1$ , entonces la ecuación anterior implica

$$\frac{dB}{dt} + \mu_B B \leq r.$$

Multiplicando por el factor integrante e integrando en ambos lados entre 0 y  $t$  tenemos

$$\begin{aligned} e^{\mu_B t} B(t) - B^0 &\leq \frac{r}{\mu_B} (e^{\mu_B t} - 1) \\ e^{\mu_B t} B(t) &\leq \frac{r}{\mu_B} e^{\mu_B t} - \frac{r}{\mu_B} + B^0 \\ B(t) &\leq B_M + (-B_M + B^0) e^{-\mu_B t}. \end{aligned}$$

En la desigualdad anterior se tiene que la condición inicial satisface  $B^0 \leq B_M$ . Por lo tanto,  $B(t) \leq B_M$  para todo  $t \geq 0$ . Por hipótesis  $T = \bar{T}/T_{max}$  lo cual implica que  $0 < T \leq 1$ , además

$$\frac{dT}{dt} + \mu_T T = k_I M_I (1 - T) \leq k_I (1 - T)$$

o equivalentemente

$$\frac{dT}{dt} + (\mu_T + k_I) T \leq k_I.$$

Siguiendo el mismo procedimiento, integrando de ambos lados entre 0 y  $\tau$  obtenemos

$$\begin{aligned} e^{(\mu_T + k_I)t} T(t) - T^0 &\leq \frac{k_I}{\mu_T + k_I} (e^{(\mu_T + k_I)t} - 1) \\ e^{(\mu_T + k_I)t} T(t) &\leq \frac{k_I}{\mu_T + k_I} e^{(\mu_T + k_I)t} - \frac{k_I}{\mu_T + k_I} + T^0 \\ T(t) &\leq T_M + (-T_M + T^0) e^{-(\mu_T + k_I)t}. \end{aligned}$$

A partir de la desigualdad anterior se establece que  $T(t) \leq T_M$  para todo  $t \geq 0$ . Ahora vamos a determinar la dirección del campo vectorial  $CV$  definido por (2.2) sobre  $\partial\Omega_1$ . Observemos que el conjunto

$$A = \{(M_U, 0, 0, T) \in \Omega_1 : 0 \leq M_U \leq 1, 0 \leq T \leq T_M\}$$

es un subconjunto de  $\partial\Omega_1$ . Sea  $\vec{v}_1 = (M_U, 0, 0, T) \in A$ , entonces el vector  $\vec{n}_1 = (0, -1/\sqrt{2}, -1/\sqrt{2}, 0)$  es un vector normal exterior unitario a  $\vec{v}_1$ . Además, el campo vectorial  $CV$  evaluado en el vector  $\vec{v}_1$  está dado por  $CV(\vec{v}_1) = (\mu_U - \mu_U M_U, 0, 0, -\mu_T T)$ . Dado que el producto escalar  $CV(\vec{v}_1) \cdot \vec{n}_1$  es cero, entonces el campo vectorial apunta hacia el conjunto  $A$ , es decir, que toda solución que inicie en  $A$  permanecerá allí para todo  $t \geq 0$ . Por otro lado, el conjunto

$$S = \{(M_U, M_I, 0, 0) \in \Omega_1 : 0 \leq M_U \leq 1, 0 \leq M_I \leq 1, M_U + M_I = 1\}$$

pertenece a otra de las caras de  $\partial\Omega_1$ , y el vector  $\vec{n}_2 = (0, 0, -1/\sqrt{2}, -1/\sqrt{2})$  es un vector normal unitario a este conjunto que apunta hacia el exterior de dicha cara. El campo vectorial  $CV$  evaluado en el vector  $\vec{v}_2 = (M_U, M_I, 0, 0) \in S$  está dado por  $CV(\vec{v}_2) = (\mu_U, -\mu_I, r, k_I)M_I$ . El producto escalar

$$CV(\vec{v}_2) \cdot \vec{n}_2 = -\frac{(r + k_I)M_I}{\sqrt{2}},$$

es negativo, lo que implica que el ángulo entre estos dos vectores está entre  $\pi/2$  y  $3\pi/2$ . Por lo tanto, el campo vectorial sobre esta cara apunta hacia adentro de  $\Omega_1$ . Siguiendo un procedimiento similar para las otras caras de  $\partial\Omega_1$  se verifica que el campo vectorial definido por (2.2) sobre  $\partial\Omega_1$  no apunta hacia el exterior de  $\Omega_1$ .  $\square$

## 2.2. Soluciones de equilibrio

En esta sección caracterizaremos las soluciones de equilibrio del sistema (2.2). Antes de la infección, el sistema está en el equilibrio  $B = 0$ ,  $M_I = 0$ ,  $T = 0$ , y  $M_U = 1$ . Supongamos que la bacteria entra en el organismo. La progresión de la infección dependerá de una condición muy similar a la usada en Epidemiología para determinar la propagación de enfermedades infecciosas en una población de individuos. La cantidad crucial es el *número reproductivo básico*  $R_0$ , dado por

$$R_0 = \frac{r\beta}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)}. \quad (2.5)$$

El número  $R_0$  puede ser interpretado biológicamente como sigue: dado que un macrófago infectado da origen a  $r\beta/(\gamma_U + \mu_B)$  nuevos macrófagos infectados por unidad de tiempo cuando el resto de macrófagos no están infectados, entonces

$$\frac{1}{\mu_I} \left( \frac{r\beta}{\gamma_U + \mu_B} \right)$$

es el número de infecciones secundarias que surgen de un macrófago infectado mientras permanezca vivo.

El siguiente teorema prueba la existencia de las soluciones de equilibrio del sistema (2.2).

**Teorema 2.** *Si  $R_0 \leq 1$ , entonces el único punto de equilibrio en  $\Omega_1$  es el equilibrio libre de infección  $E_1 = (1, 0, 0, 0)$ . Si  $R_0 > 1$ , además de  $E_1$ , existe el equilibrio endémico  $E_2 = (M_U^*, M_I^*, B^*, T^*)$ .*

*Demostración.* Igualando las partes derechas del sistema (2.2) a cero obtenemos el

siguiente sistema de ecuaciones algebraicas

$$\begin{aligned}
\mu_U - \mu_U M_U^* - \beta B^* M_U^* &= 0 \\
\beta B^* M_U^* - \alpha_T M_I^* T^* - \mu_I M_I^* &= 0 \\
r M_I^* - \gamma_U M_U^* B^* - \mu_B B^* &= 0 \\
(1 - T^*) k_I M_I^* - \mu_T T^* &= 0.
\end{aligned} \tag{2.6}$$

Observemos que si  $B^* = 0$ , entonces de la primera ecuación de (2.6) se concluye que  $M_U^* = 1$  y de la tercera ecuación de (2.6), se tiene que  $M_I^* = 0$ , lo cual implica que  $T^* = 0$ , en consecuencia el equilibrio trivial es  $E_1 = (1, 0, 0, 0)$ . Ahora vamos a probar que si  $R_0 > 1$  existe un equilibrio no trivial  $E_2$ . Despejando  $M_I^*$  de la cuarta ecuación de (2.6) obtenemos

$$M_I^* = \frac{\mu_T T^*}{(1 - T^*) k_I}. \tag{2.7}$$

Dado que  $0 \leq T^* \leq T_M \leq 1$  entonces

$$\frac{1}{1 - T^*} \leq \frac{1}{1 - T_M}. \tag{2.8}$$

Multiplicando la desigualdad (2.8) por  $\mu_T T_M / k_I$  se verifica que

$$M_I^* = \frac{\mu_T T^*}{(1 - T^*) k_I} \leq \frac{\mu_T T_M}{(1 - T^*) k_I} \leq \frac{\mu_T T_M}{(1 - T_M) k_I}. \tag{2.9}$$

Reemplazando el valor de  $T_M$  en el último término de la desigualdad (2.9) se tiene

$$M_I^* \leq \frac{\mu_T T_M}{(1 - T_M) k_I} = 1,$$

lo cual implica que  $0 \leq M_I^* \leq 1$ . Por otro lado, de la primera ecuación de (2.6) llegamos a que

$$B^* = \frac{\mu_U (1 - M_U^*)}{\beta M_U^*}. \tag{2.10}$$

De la segunda y tercera ecuación de (2.6) obtenemos las siguientes ecuaciones

$$\frac{B^*}{M_I^*} = \frac{\alpha_T T^* + \mu_I}{\beta M_U^*} \tag{2.11}$$

$$\frac{B^*}{M_I^*} = \frac{r}{\gamma_U M_U^* + \mu_B}. \tag{2.12}$$

Igualando las ecuaciones (2.11) y (2.12) obtenemos

$$\frac{\alpha_T T^* + \mu_I}{\beta M_U^*} = \frac{r}{\gamma_U M_U^* + \mu_B}, \tag{2.13}$$

o equivalentemente

$$\begin{aligned} r\beta M_U^* &= (\alpha_T T^* + \mu_I)(\gamma_U M_U^* + \mu_B) \\ M_U^*[r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)] &= (\alpha_T T^* + \mu_I)\mu_B. \end{aligned}$$

Por consiguiente

$$M_U^* = \frac{(\alpha_T T^* + \mu_I)\mu_B}{r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)}. \quad (2.14)$$

Es claro que  $M_U^* > 0$  si y sólo si  $r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I) > 0$ . Se puede ver que esta desigualdad implica que

$$T^* < T_M^*, \quad (2.15)$$

donde

$$\begin{aligned} T_M^* &= \frac{r\beta - \mu_I\gamma_U}{\gamma_U\alpha_T} \\ &= \frac{\mu_I\mu_B R_0 + \mu_I\gamma_U(R_0 - 1)}{\gamma_U\alpha_T}, \end{aligned}$$

con  $R_0$  definido en (2.5).

Ahora, encontraremos las condiciones para las cuales  $M_U^* \leq 1$ . Reemplazando  $M_U^*$  definida en (2.14) en la desigualdad  $M_U^* \leq 1$  se obtiene

$$\frac{(\alpha_T T^* + \mu_I)\mu_B}{r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)} \leq 1,$$

o equivalentemente

$$(\alpha_T T^* + \mu_I)\mu_B \leq r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I).$$

Factorizando el sumando  $\alpha_T T^* + \mu_I$  en la desigualdad anterior se obtiene

$$(\alpha_T T^* + \mu_I)(\mu_B + \gamma_U) \leq r\beta. \quad (2.16)$$

A partir de (2.16) se tiene

$$T^* \leq \frac{\mu_I}{\alpha_T}(R_0 - 1). \quad (2.17)$$

Es decir que  $M_U^* \leq 1$  si y sólo si  $T^*$  satisface la desigualdad (2.17). Ahora vamos a utilizar las ecuaciones (2.7)-(2.14) para probar la unicidad de  $T^*$  cuando  $R_0 > 1$ . Reemplazando las ecuaciones (2.7) y (2.10) en (2.11) se obtiene

$$\mu_U(1 - M_U^*) = \frac{\mu_T T^*}{(1 - T^*)k_I}(\alpha_T T^* + \mu_I). \quad (2.18)$$

Reemplazando  $M_U^*$  de la ecuación (2.14) en (2.18), obtenemos

$$\mu_U k_I (1 - T^*) \left[ 1 - \frac{(\alpha_T T^* + \mu_I)\mu_B}{r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)} \right] = \mu_T T^* (\alpha_T T^* + \mu_I).$$

Multiplicando la ecuación anterior por  $r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)$  se tiene

$$\begin{aligned} \mu_U k_I (1 - T^*) [r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I) - (\alpha_T T^* + \mu_I)\mu_B] = \\ [r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)] \mu_T T^* (\alpha_T T^* + \mu_I). \end{aligned}$$

Factorizando  $r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)$  y agrupando en la ecuación anterior obtenemos

$$\begin{aligned} [r\beta - \gamma_U(\alpha_T T^* + \mu_I)] [\mu_U k_I (1 - T^*) - \mu_T T^* (\alpha_T T^* + \mu_I)] = \\ \mu_B \mu_U k_I (1 - T^*) (\alpha_T T^* + \mu_I). \quad (2.19) \end{aligned}$$

De la ecuación (2.19) se concluye que  $T^*$  debe ser una raíz de la ecuación  $f(T) = 0$  donde la función  $f$  está definida por

$$\begin{aligned} f(T) &= [r\beta - \gamma_U(\alpha_T T + \mu_I)] [\mu_U k_I (1 - T) - \mu_T T (\alpha_T T + \mu_I)] \\ &\quad - \mu_B \mu_U k_I (1 - T) (\alpha_T T + \mu_I) \\ &= - [r\beta - \gamma_U(\alpha_T T + \mu_I)] [\mu_T \alpha_T T^2 + (\mu_U k_I + \mu_T \mu_I) T - \mu_U k_I] \\ &\quad - \mu_B \mu_U k_I (1 - T) (\alpha_T T + \mu_I) \\ &= -\mu_T \alpha_T [r\beta - \gamma_U(\alpha_T T + \mu_I)] \left[ T^2 + \frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T} T - \frac{\mu_U k_I}{\mu_T \alpha_T} \right] \\ &\quad - \mu_B \mu_U k_I (1 - T) (\alpha_T T + \mu_I). \quad (2.20) \end{aligned}$$

Observemos que

$$T^2 + \frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T} T - \frac{\mu_U k_I}{\mu_T \alpha_T} = (T - \zeta)(T - \eta), \quad (2.21)$$

donde

$$\begin{aligned} \zeta &= \frac{-\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T} + \sqrt{\left(\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}\right)^2 + 4\frac{\mu_U k_I}{\mu_T \alpha_T}}}{2}, \\ \eta &= \frac{-\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T} - \sqrt{\left(\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}\right)^2 + 4\frac{\mu_U k_I}{\mu_T \alpha_T}}}{2}. \end{aligned}$$

Es claro que  $\eta < 0$ , además a partir de la desigualdad  $0 < \mu_T \alpha_T + \mu_T \mu_I$  obtenemos

$$\mu_U k_I < \mu_U k_I + \mu_T \alpha_T + \mu_T \mu_I.$$

Multiplicando la desigualdad anterior por  $4/\mu_T \alpha_T$  se tiene

$$4\frac{\mu_U k_I}{\mu_T \alpha_T} < 4 + 4\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}.$$

Sumando en ambos lados de la desigualdad anterior el término  $\left(\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}\right)^2$  y factorizando obtenemos

$$\left(\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}\right)^2 + 4\frac{\mu_U k_I}{\mu_T \alpha_T} < \left(2 + \frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}\right)^2.$$

Evaluando raíz cuadrada en ambos lados de la desigualdad anterior se tiene

$$\sqrt{\left(\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}\right)^2 + 4\frac{\mu_U k_I}{\mu_T \alpha_T}} < 2 + \frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}.$$

A partir de la desigualdad anterior se verifica que

$$\zeta = \frac{-\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T} + \sqrt{\left(\frac{\mu_U k_I + \mu_T \mu_I}{\mu_T \alpha_T}\right)^2 + 4\frac{\mu_U k_I}{\mu_T \alpha_T}}}{2} < 1.$$

Mas aún, partiendo de la desigualdad  $\mu_U \leq \mu_I$  y siguiendo un procedimiento similar se verifica que  $\zeta \leq T_M$ . Ahora, reemplazando (2.21) en (2.20) escribimos  $f$  como

$$\begin{aligned} f(T) = & -\mu_T \alpha_T [r\beta - \gamma_U (\alpha_T T + \mu_I)] (T - \zeta)(T - \eta) \\ & -\mu_B \mu_U k_I (1 - T)(\alpha_T T + \mu_I). \end{aligned}$$

Una observación importante es que

$$f(\zeta) = -\mu_B \mu_U k_I (1 - \zeta)(\alpha_T \zeta + \mu_I) < 0.$$

Por otro lado, la función  $f$  definida en (2.20) se puede escribir como

$$f(T) = b_3 T^3 + b_2 T^2 + b_1 T + b_0, \tag{2.22}$$

donde

$$\begin{aligned} b_3 &= \mu_T \gamma_U \alpha_T^2 \\ b_2 &= \mu_U k_I (\gamma_U \alpha_T + \alpha_T \mu_B) + \mu_T \mu_I [\gamma_U (\alpha_T + \mu_I) - r\beta] \\ b_1 &= -[\mu_U k_I (\gamma_U \alpha_T + \alpha_T \mu_B) + \mu_T \mu_I (r\beta - \mu_I \gamma_U)] - \mu_B k_I [r\beta - \mu_I (\gamma_U + \mu_B)] \\ &= -\{\mu_U k_I (\gamma_U \alpha_T + \alpha_T \mu_B) + \mu_T \mu_I^2 [\gamma_U (R_0 - 1) + \mu_B R_0]\} \\ &\quad - \mu_B k_I \mu_I (\gamma_U + \mu_B) (R_0 - 1) \\ b_0 &= \mu_B k_I [r\beta - \mu_I (\gamma_U + \mu_B)] = \mu_B k_I \mu_I (\gamma_U + \mu_B) (R_0 - 1). \end{aligned}$$

Dado que  $f(\zeta) < 0$  y  $f(0) = b_0 > 0$  para  $R_0 > 1$ , entonces existe al menos un cero de  $f$  en el intervalo  $(0, \zeta)$ . Para determinar la colocación de las otras dos raíces de  $f(T) = 0$ , utilizaremos el criterio de Descartes. Para esto, observemos que para  $R_0 > 1$  se tiene que  $b_0$  y  $b_3$  son positivos,  $b_1$  es siempre negativo mientras que  $b_2$  puede

$b_3$	$b_2$	$b_1$	$b_0$
+	+	-	+
+	-	-	+

Cuadro 2.1: Signos de los coeficientes del polinomio  $f$  definido en (2.22).

ser positivo o negativo. Entonces los cambios de signo de los coeficientes se pueden determinar a partir de la Tabla 2.1.

A partir de la Tabla 2.1 establecemos que sólo existen dos cambios de signo en cada caso, por lo cual el criterio de Descartes nos asegura la existencia de una única raíz negativa y cero o dos raíces positivas para la ecuación  $f(T) = 0$ . Dado que ya conocemos la existencia de una raíz positiva ( $T^* < T_M$ ), concluimos que  $f$  tiene una raíz negativa y dos positivas. Las raíces de  $f(T) = 0$  deben ser menores que  $T_M$  y  $T_M^*$ , esto implica que deben ser menores que  $\tilde{T} = \min\{T_M, T_M^*\}$ . Ahora, para probar que  $f(T) = 0$  sólo tiene una raíz entre cero y  $\tilde{T}$ , es suficiente probar que  $f(\tilde{T}) < 0$ . Observemos que si  $\tilde{T} = T_M$ , entonces  $T_M < T_M^*$  y por tanto

$$r\beta - \gamma_U(\alpha_T T_M + \mu_I) > r\beta - \gamma_U(\alpha_T T_M^* + \mu_I) = 0$$

esto implica que

$$\begin{aligned} f(\tilde{T}) = f(T_M) &= -\mu_T \alpha_T [r\beta - \gamma_U(\alpha_T T_M + \mu_I)] (T_M - \zeta)(T_M - \eta) \\ &\quad - \mu_B \mu_U k_I (1 - T_M)(\alpha_T T_M + \mu_I) < 0. \end{aligned}$$

Mientras que si  $\tilde{T} = T_M^*$ , entonces  $T_M^* < T_M < 1$  y por tanto

$$f(\tilde{T}) = f(T_M^*) = -\mu_B \mu_U k_I (1 - T_M^*)(\alpha_T T_M^* + \mu_I) < 0,$$

es decir que  $f(\tilde{T}) < 0$ . Dado que  $f(0) > 0$ , entonces existe una única raíz de  $f(T) = 0$  en  $[0, \tilde{T}]$ .  $\square$

### 2.3. Estabilidad del equilibrio libre de infección

En esta sección analizaremos tanto la estabilidad asintótica local así como global del equilibrio trivial  $E_1 = (1, 0, 0, 0)$  en la región  $\Omega_1$ . En la siguiente proposición establecemos la estabilidad asintótica local de  $E_1$ .

**Proposición 1.** *Si  $R_0 < 1$ , el equilibrio trivial  $E_1$  es localmente asintóticamente estable en la región  $\Omega_1$ . Si  $R_0 > 1$ , entonces  $E_1$  es inestable.*

*Demostración.* Iniciemos analizando la estabilidad local a través de la linealización del sistema (2.2) alrededor de  $E_1$  la cual está dada por  $x' = J(E_1)x$  donde  $x =$

$(M_U, M_I, B, T)^T$  y el Jacobiano evaluado en  $E_1$  es

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\mu_U & 0 & -\beta & 0 \\ 0 & -\mu_I & \beta & 0 \\ 0 & r & -(\gamma_U + \mu_B) & 0 \\ 0 & k_I & 0 & -\mu_T \end{pmatrix},$$

Ahora, para determinar la estabilidad local de  $E_1$  es suficiente conocer el signo de la parte real de los valores propios de  $J(E_1)$ , los cuales se determinan por medio de los signos de las raíces de su polinomio característico. El polinomio característico de  $J(E_1)$  está dado por

$$p(\lambda) = (\lambda + \mu_U)(\lambda + \mu_T) [\lambda^2 + (\mu_I + \gamma_U + \mu_B)\lambda + \mu_I(\gamma_U + \mu_B) - r\beta]. \quad (2.23)$$

Los ceros del polinomio  $p$  definido en (2.23) son  $\lambda_1 = -\mu_U$ ,  $\lambda_2 = -\mu_T$  y las raíces de la ecuación cuadrática

$$\lambda^2 + (\mu_I + \gamma_U + \mu_B)\lambda + \mu_I(\gamma_U + \mu_B) - r\beta = \lambda^2 + (\mu_I + \gamma_U + \mu_B)\lambda + \mu_I(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_0) = 0. \quad (2.24)$$

El criterio de Routh-Hurwitz para un polinomio de grado dos afirma que las raíces de la ecuación cuadrática (2.24) tienen parte real negativa si y sólo si sus coeficientes son mayores que cero [46]. Esto se satisface si y sólo si  $R_0 < 1$ . Por lo tanto,  $E_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_0 < 1$  y es un punto de silla cuando  $R_0 > 1$ .  $\square$

En la siguiente proposición probamos la estabilidad asintótica global de  $E_1$  en la región  $\Omega_1$ .

**Proposición 2.** *Si  $R_0 \leq 1$ , todas las trayectorias que comienzan en  $\Omega_1$  se aproximan a  $E_1$  cuando  $t$  tiende a infinito.*

*Demostración.* La función  $V$  definida como

$$V = rM_I + \mu_I B, \quad (2.25)$$

satisface  $V(E_1) = 0$  y  $V(x) \geq 0$  para todo  $x \in \Omega_1$  donde  $x = (M_U, M_I, B, T)^T$ . Por otro lado, la derivada orbital de  $V$  está dada por

$$\begin{aligned} \dot{V} &= r \frac{dM_I}{dt} + \mu_I \frac{dB}{dt} \\ &= r(\beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I) + \mu_I(r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B) \\ &= B M_U(r\beta - \mu_I \gamma_U) - (r\alpha_T M_I T + \mu_I \mu_B B) \\ &= \mu_I(\gamma_U + \mu_B) B M_U \left( R_0 - \frac{\mu_I \gamma_U}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} \right) - (r\alpha_T M_I T + \mu_I \mu_B B). \end{aligned} \quad (2.26)$$



Si  $R_0 \leq 1$ , entonces

$$\begin{aligned}
\dot{V} &\leq \mu_I(\gamma_U + \mu_B)BM_U \left(1 - \frac{\mu_I\gamma_U}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)}\right) - (r\alpha_T M_I T + \mu_I\mu_B B) \\
&= \mu_I(\gamma_U + \mu_B)BM_U \frac{\mu_I\mu_B}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} - (r\alpha_T M_I T + \mu_I\mu_B B) \\
&= BM_U\mu_I\mu_B - (r\alpha_T M_I T + \mu_I\mu_B B) \\
&= \mu_I\mu_B B(M_U - 1) - r\alpha_T M_I T.
\end{aligned}$$

Dado que  $M_U \leq 1$ , entonces  $\dot{V}(E) \leq 0$  para todo  $E \in \Omega_1$  donde  $E = (M_U, M_I, B, T)^T$ . Ahora, vamos a determinar el conjunto donde  $\dot{V} = 0$ . Para este fin analizaremos los casos  $R_0 = 1$  y  $R_0 < 1$ . Reemplazando  $R_0 = 1$ , en la ecuación (2.26) se llega a

$$\dot{V} = \mu_I\mu_B B(M_U - 1) - r\alpha_T M_I T.$$

Observemos que en este caso, el conjunto donde  $\dot{V} = 0$  está definido por

$$\Theta_3 = \{(M_U, M_I, B, T) \in \Omega_1 : B(M_U - 1) = 0 \text{ y } M_I T = 0\}.$$

Por otro lado, para  $R_0 < 1$ , se deduce de la ecuación (2.26), que la derivada orbital es cero si y sólo si  $M_I T = 0$  y

$$\left[ \mu_I(\gamma_U + \mu_B)M_U \left( R_0 - \frac{\mu_I\gamma_U}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} \right) - \mu_I\mu_B \right] B = 0. \quad (2.27)$$

La ecuación (2.27) se anula si  $B = 0$  o

$$M_U = \frac{\mu_I\mu_B}{\mu_I\mu_B R_0 + (R_0 - 1)\mu_I\gamma_U} > \frac{1}{R_0}. \quad (2.28)$$

Dado que  $R_0 < 1$ , se tiene que  $M_U$  definido en (2.28) es mayor que uno; es decir,  $M_U$  no pertenece a las coordenadas de un punto en  $\Omega_1$ . En consecuencia, para  $R_0 < 1$ , el conjunto donde  $\dot{V} = 0$  está dado por

$$\Phi_3 = \{(M_U, M_I, B, T) \in \Omega_1 : B = 0 \text{ y } M_I T = 0\}.$$

Por lo tanto, para  $R_0 \leq 1$ , el conjunto donde  $\dot{V} = 0$  está dado por

$$\Psi_3 = \Theta_3 \cup \Phi_3 = \Theta_3.$$

A partir del sistema (2.2) podemos ver que el máximo conjunto invariante contenido en  $\Psi_3$  es el plano  $B = 0$  y  $M_I = 0$ . En efecto, para  $B = 0$  el sistema (2.2) se reduce a

$$\frac{dM_U}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U, \quad \frac{dM_I}{dt} = -\mu_I M_I, \quad \frac{dB}{dt} = rM_I, \quad \frac{dT}{dt} = k_I M_I - \mu_T T. \quad (2.29)$$

Si  $M_I \neq 0$ , entonces de la tercera ecuación de (2.29) se llega a que  $dB/dt > 0$ , en consecuencia  $B(t)$  no es constante, lo cual contradice el supuesto  $B \equiv 0$ . Por lo tanto,  $M_I = 0$  y el sistema (2.29) se transforma en

$$\frac{dM_U}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U, \quad \frac{dM_I}{dt} = 0, \quad \frac{dB}{dt} = 0, \quad \frac{dT}{dt} = -\mu_T T,$$

lo cual implica que el máximo conjunto invariante contenido en  $\dot{V} = 0$  es  $E_1$ . Por lo tanto, aplicando el Teorema de LaSalle-Lyapunov [47] se sigue que todas las trayectorias que comienzan en  $\Omega_1$  tienden asintóticamente a  $E_1$  cuando  $t$  tiende a infinito, para  $R_0 \leq 1$ .  $\square$

## 2.4. Estabilidad del equilibrio endémico

En esta sección probaremos que bajo ciertas condiciones  $E_2$  es globalmente asintóticamente estable en

$$\Theta_1 = \Omega_1 - \{(M_U, 0, 0, T) \in \Omega_1 : 0 \leq M_U \leq 1, 0 \leq T \leq T_M\},$$

a través del método directo de Lyapunov. A continuación, probaremos que la función tipo Goh definida así

$$\begin{aligned} V = & (a_1 + a_2) \left[ M_U - M_U^* - M_U^* \ln \left( \frac{M_U}{M_U^*} \right) \right] + (a_3 + a_4) \left[ M_I - M_I^* - M_I^* \ln \left( \frac{M_I}{M_I^*} \right) \right] \\ & + a_5 \left[ B - B^* - B^* \ln \left( \frac{B}{B^*} \right) \right] + a_6 \left[ T - T^* - T^* \ln \left( \frac{T}{T^*} \right) \right], \end{aligned}$$

donde  $a_1$  es una constante positiva y

$$\begin{aligned} a_2 &= \left( \frac{\mu_U}{\beta B^* M_U^*} \frac{\mu_B}{\gamma_U} - 1 \right) a_1, \quad a_3 = \frac{\mu_U}{\beta B^* M_U^*} \frac{\mu_B}{\gamma_U} a_1, \quad a_4 = \frac{\mu_U M_U^*}{\beta B^* M_U^*} a_1 \\ a_5 &= \frac{\mu_U M_U^*}{\gamma_U M_U^* B^*} a_1, \quad a_6 = \frac{\alpha_T T^* M_I^*}{k_I M_I^* (1 - T^*)} \frac{\mu_U M_U^*}{\beta B^* M_U^*} \left( \frac{\mu_B}{\gamma_U M_U^*} + 1 \right) a_1. \end{aligned} \quad (2.30)$$

es una función de Lyapunov para  $E_2$  en  $\text{int } \Omega_1$ . Es decir, demostraremos que

- $V(x) \geq 0$  para todo  $x \in \text{int } \Omega_1$ .
- $\dot{V}(x) < 0$  para todo  $x \in \text{int } \Omega_1$ ,

Antes probaremos algunos resultados relevantes en el desarrollo del resultado principal de esta sección.

**Proposición 3.** La derivada orbital  $\dot{V}$  de  $V$  está dada por  $\dot{V} = -f$  donde  $f$  está definida por

$$\begin{aligned}
f(x, y, z, w) = & (a_1 + a_2)\mu_U M_U^* \left( x + \frac{1}{x} - 2 \right) + (a_1 + a_2)\beta B^* M_U^* \left( xz + \frac{1}{x} - z - 1 \right) \\
& + (a_3 + a_4)\beta B^* M_U^* \left( \frac{xz}{y} + y - xz - 1 \right) \\
& + (a_3 + a_4)\alpha_T T^* M_I^* (yw + 1 - y - w) \\
& + a_5 r M_I^* \left( \frac{y}{z} + z - y - 1 \right) + a_5 \gamma_U M_U^* B^* (xz + 1 - x - z) \\
& + a_6 k_I M_I^* \left( \frac{y}{w} + w - y - 1 \right) + a_6 k_I M_I^* T^* (wy + 1 - w - y), \quad (2.31)
\end{aligned}$$

donde  $x = M_U/M_U^*$ ,  $y = M_I/M_I^*$ ,  $z = B/B^*$  y  $w = T/T^*$ .

*Demostración.* La derivada orbital de  $V$  es igual a

$$\begin{aligned}
\dot{V}(X) &= DV(X) \frac{dX}{dt} \quad (2.32) \\
&= (a_1 + a_2) \left( 1 - \frac{M_U^*}{M_U} \right) \frac{dM_U}{dt} + (a_3 + a_4) \left( 1 - \frac{M_I^*}{M_I} \right) \frac{dM_I}{dt} + a_5 \left( 1 - \frac{B^*}{B} \right) \frac{dB}{dt} \\
&\quad + a_6 \left( 1 - \frac{T^*}{T} \right) \frac{dT}{dt} \\
&= (a_1 + a_2) \left( 1 - \frac{M_U^*}{M_U} \right) (\mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U) \\
&\quad + (a_3 + a_4) \left( 1 - \frac{M_I^*}{M_I} \right) (\beta B M_U - \alpha_T T M_I - \mu_I M_I) \\
&\quad + a_5 \left( 1 - \frac{B^*}{B} \right) (r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B) \\
&\quad + a_6 \left( 1 - \frac{T^*}{T} \right) [k_I (1 - T) M_I - \mu_T T].
\end{aligned}$$

Ahora, despejando  $\mu_U$ ,  $\mu_I$ ,  $\mu_B$  y  $\mu_T$  de las ecuaciones de equilibrio (2.6) llegamos a que

$$\begin{aligned}
\mu_U &= \mu_U M_U^* + \beta B^* M_U^*, \\
\mu_I &= \frac{\beta B^* M_U^*}{M_I^*} - \frac{\alpha_T T^* M_I^*}{M_I^*}, \\
\mu_B &= \frac{r M_I^*}{B^*} - \frac{\gamma_U M_U^* B^*}{B^*}, \\
\mu_T &= \frac{k_I M_I^*}{T^*} - \frac{k_I M_I^* T^*}{T^*}. \quad (2.33)
\end{aligned}$$

Reemplazando  $\mu_U$ ,  $\mu_I$ ,  $\mu_B$  y  $\mu_T$  definidos en (2.33) en la ecuación (2.32) obtenemos para el primer término

$$\begin{aligned}
 (a_1 + a_2) \left(1 - \frac{M_U^*}{M_U}\right) \frac{dM_U}{dt} &= (a_1 + a_2) \left(1 - \frac{M_U^*}{M_U}\right) (\mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U) \quad (2.34) \\
 &= (a_1 + a_2) \mu_U M_U^* \left(1 - \frac{M_U^*}{M_U}\right) \left(1 - \frac{M_U}{M_U^*}\right) \\
 &\quad + (a_1 + a_2) \beta B^* M_U^* \left(1 - \frac{M_U^*}{M_U}\right) \left(1 - \frac{B M_U}{B^* M_U^*}\right) \\
 &= -(a_1 + a_2) \mu_U M_U^* \left(\frac{M_U}{M_U^*} + \frac{M_U^*}{M_U} - 2\right) \\
 &\quad - (a_1 + a_2) \beta B^* M_U^* \left(\frac{B M_U}{B^* M_U^*} + \frac{M_U^*}{M_U} - \frac{B}{B^*} - 1\right).
 \end{aligned}$$

Mientras que, para el segundo término, obtenemos

$$\begin{aligned}
 (a_3 + a_4) \left(1 - \frac{M_I^*}{M_I}\right) \frac{dM_I}{dt} &= (a_3 + a_4) \left(1 - \frac{M_I^*}{M_I}\right) \beta B^* M_U^* \left(\frac{B M_U}{B^* M_U^*} - \frac{M_I}{M_I^*}\right) \quad (2.35) \\
 &\quad + (a_3 + a_4) \left(1 - \frac{M_I^*}{M_I}\right) \alpha_T T^* M_I^* \left(\frac{M_I}{M_I^*} - \frac{T M_I}{T^* M_I^*}\right) \\
 &= -(a_3 + a_4) \beta B^* M_U^* \left(\frac{B M_U M_I^*}{B^* M_U^* M_I} + \frac{M_I}{M_I^*} - \frac{B M_U}{B^* M_U^*} - 1\right) \\
 &\quad - (a_3 + a_4) \alpha_T T^* M_I^* \left(\frac{T M_I}{T^* M_I^*} + 1 - \frac{M_I}{M_I^*} - \frac{T}{T^*}\right).
 \end{aligned}$$

Análogamente, para el tercer término, obtenemos

$$\begin{aligned}
 a_5 \left(1 - \frac{B^*}{B}\right) \frac{dB}{dt} &= a_5 \left(1 - \frac{B^*}{B}\right) (r M_I - \gamma_U M_U B - \gamma_T T B - \mu_B B) \quad (2.36) \\
 &= -a_5 r M_I^* \left(\frac{B^* M_I}{B M_I^*} + \frac{B}{B^*} - \frac{M_I}{M_I^*} - 1\right) \\
 &\quad - a_5 \gamma_U M_U^* B^* \left(\frac{M_U B}{M_U^* B^*} + 1 - \frac{B}{B^*} - \frac{M_U}{M_U^*}\right).
 \end{aligned}$$

Finalmente, para el cuarto término se tiene

$$\begin{aligned}
 a_6 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) \frac{dT}{dt} &= a_6 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) (k_I (1 - T) M_I - \mu_T T) \quad (2.37) \\
 &= a_6 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) \left[ k_I M_I^* \left(\frac{M_I}{M_I^*} - \frac{T}{T^*}\right) + k_I M_I^* T^* \left(\frac{T}{T^*} - \frac{T M_I}{T^* M_I^*}\right) \right] \\
 &= -a_6 k_I M_I^* \left(\frac{T^* M_I}{T M_I^*} + \frac{T}{T^*} - \frac{M_I}{M_I^*} - 1\right) \\
 &\quad - a_6 k_I M_I^* T^* \left(\frac{T M_I}{T^* M_I^*} + 1 - \frac{T}{T^*} - \frac{M_I}{M_I^*}\right).
 \end{aligned}$$

Reemplazando (2.34-2.37) en (2.32) obtenemos

$$\begin{aligned}
\dot{V} = & -(a_1 + a_2)\mu_U M_U^* \left( \frac{M_U}{M_U^*} + \frac{M_U^*}{M_U} - 2 \right) \\
& -(a_1 + a_2)\beta B^* M_U^* \left( \frac{B M_U}{B^* M_U^*} + \frac{M_U^*}{M_U} - \frac{B}{B^*} - 1 \right) \\
& -(a_3 + a_4)\beta B^* M_U^* \left( \frac{B M_U M_I^*}{B^* M_U^* M_I} + \frac{M_I}{M_I^*} - \frac{B M_U}{B^* M_U^*} - 1 \right) \\
& -(a_3 + a_4)\alpha_T T^* M_I^* \left( \frac{T M_I}{T^* M_I^*} + 1 - \frac{M_I}{M_I^*} - \frac{T}{T^*} \right) \\
& -a_5 r M_I^* \left( \frac{B^* M_I}{B M_I^*} + \frac{B}{B^*} - \frac{M_I}{M_I^*} - 1 \right) \\
& -a_5 \gamma_U M_U^* B^* \left( \frac{M_U B}{M_U^* B^*} + 1 - \frac{B}{B^*} - \frac{M_U}{M_U^*} \right) \\
& -a_6 k_I M_I^* \left( \frac{T^* M_I}{T M_I^*} + \frac{T}{T^*} - \frac{M_I}{M_I^*} - 1 \right) \\
& -a_6 k_I M_I^* T^* \left( \frac{T M_I}{T^* M_I^*} + 1 - \frac{T}{T^*} - \frac{M_I}{M_I^*} \right). \tag{2.38}
\end{aligned}$$

Haciendo el cambio de variables

$$x = \frac{M_U}{M_U^*}, \quad y = \frac{M_I}{M_I^*}, \quad z = \frac{B}{B^*}, \quad w = \frac{T}{T^*},$$

podemos escribir  $\dot{V}(x, y, z, w) = -f(x, y, z, w)$ . □

Si comprobamos que  $f$  es no negativa, se sigue que  $V$  es una función de Lyapunov para (2.2). Esto es lo que afirma el siguiente lema.

**Lema 3.** *Si  $\gamma_U \leq \mu_B$ , entonces la función  $f$  es no negativa.*

*Demostración.* A partir de las siguientes igualdades

$$\begin{aligned}
(a_1 + a_2)\beta B^* M_U^* &= a_3 \beta B^* M_U^* = a_5 \mu_B B^* \\
a_1 \mu_U M_U^* &= a_4 \beta B^* M_U^* = a_5 \gamma_U M_U^* B^* \\
a_6 k_I M_I^* &= (a_3 + a_4)\alpha_T T^* M_I^* + a_6 k_I M_I^* T^*,
\end{aligned}$$

obtenemos las constantes definidas en (2.30). Reemplazando la ecuación de equilibrio

$rM_I^* = \gamma_U M_U^* B^* + \mu_U B^*$  y las constantes definidas en (2.33) en la función  $f$  obtenemos

$$\begin{aligned}
 f(x, y, z, w) &= (a_1 + a_2)\mu_U M_U^* \left(x + \frac{1}{x} - 2\right) + (a_1 + a_2)\beta B^* M_U^* \left(xz + \frac{1}{x} - z - 1\right) \\
 &\quad + (a_3 + a_4)\beta B^* M_U^* \left(\frac{xz}{y} + y - xz - 1\right) \\
 &\quad + (a_3 + a_4)\alpha_T T^* M_I^* (yw + 1 - y - w) \\
 &\quad + a_5 \mu_B B^* \left(\frac{y}{z} + z - y - 1\right) + a_5 \gamma_U M_U^* B^* \left(\frac{y}{z} + xz - x - y\right) \\
 &\quad + a_6 k_I M_I^* \left(\frac{y}{w} + w - y - 1\right) + a_6 k_I M_I^* T^* (wy + 1 - w - y) \\
 &= a_2 \mu_U M_U^* \left(x + \frac{1}{x} - 2\right) + (a_3 + a_4)\beta B^* M_U^* \left(\frac{xz}{y} + \frac{y}{z} + \frac{1}{x} - 3\right) \\
 &\quad + a_6 k_I M_I^* y \left(\frac{1}{w} + w - 2\right). \tag{2.39}
 \end{aligned}$$

Es claro que  $a_i > 0$  para  $i = 1, 3, 4, 5, 6$ , además como  $\gamma_U \leq \mu_U$  entonces  $a_2 > 0$ . Tomando  $d_1 = x$ ,  $d_2 = y$ ,  $d_3 = z$  y  $d_4 = w$  en la desigualdad  $\sum_{i=1}^n d_i \geq n\sqrt{\prod_{i=1}^n d_i}$  se verifica fácilmente que

$$\begin{aligned}
 x + \frac{1}{x} - 2 &\geq 0 \\
 \frac{xz}{y} + \frac{y}{z} + \frac{1}{x} - 3 &\geq 0 \\
 \frac{1}{w} + w - 2 &\geq 0.
 \end{aligned}$$

Por consiguiente, a partir de las desigualdades anteriores se concluye que  $f$  es no negativa. □

En el siguiente teorema se resumen los resultados obtenidos acerca de la estabilidad global de  $E_2$  en  $\Theta_1$ .

**Teorema 4.** *Si  $\gamma_U \leq \mu_B$ , todas las trayectorias que comienzan en  $\Theta_1$  se aproximan a  $E_2$  cuando  $t$  tiende a infinito, esto es,  $E_2$  es globalmente asintóticamente estable.*

*Demostración.* Es claro que  $V(E_2) = 0$  y  $V(E) \geq 0$  para todo  $E \in \text{int } \Omega_1$ , ahora de la Proposición 3 se tiene que  $\dot{V} = -f$  y del Lema 3 se tiene que  $f$  es no negativa, por tanto  $\dot{V}(E) \leq 0$  para todo  $E \in \text{int } \Omega_1$ . Además  $\dot{V}(E) = 0$  si y sólo si  $E = E_2$ , esto implica que todas las trayectorias en  $\text{int } \Omega_1$  tienden a  $E_2$  cuando  $t$  tiende a infinito.

En lo que sigue hay que demostrar que todas las trayectorias que comienzan en  $\Theta_1$  se aproximan a  $E_2$ . En la Proposición 2 se probó que toda trayectoria que inicia en

el plano  $B = 0$ ,  $M_I = 0$  se aproxima al equilibrio libre de infección  $E_1$ . Lo anterior implica que el conjunto

$$\{(M_U, 0, 0, T) \in \Omega_1 : 0 \leq M_U \leq 1, 0 \leq T \leq T_M\}, \quad (2.40)$$

es una región invariante donde toda trayectoria que inicia allí se aproxima a  $E_1$  cuando  $t$  tiende a infinito y por tanto las soluciones con condiciones iniciales en el conjunto definido en (2.40) no pueden tender a  $E_2$ . Por consiguiente, sólo nos resta probar que toda solución  $E$  del sistema (2.2) que inicia en

$$\partial\Omega_1 - \{(M_U, 0, 0, T) \in \Omega_1 : 0 \leq M_U \leq 1, 0 \leq T \leq T_M\}. \quad (2.41)$$

entra a  $\Omega_1$ . Pero esto se concluye del hecho de que el campo vectorial definido por el sistema (3.7) apunta hacia el interior sobre el conjunto anterior.  $\square$

La Tabla 2.2 resume los resultados de existencia y estabilidad de las soluciones de equilibrio.

	Existencia	Estabilidad
$E_1$		$R_0 \leq 1$
$E_2$	$R_0 > 1$	$R_0 > 1, \gamma_U \leq \mu_B$

Cuadro 2.2: Condiciones de existencia y estabilidad para las soluciones de equilibrio del sistema (2.2).

## 2.5. Soluciones Numéricas

En esta sección verificaremos que  $\beta$  es el parámetro que más influye en el resultado de la infección. Además haremos simulaciones numéricas para diferentes valores de  $\beta$ , manteniendo fijos los otros parámetros, esto con el propósito de observar el efecto que produce la variación de  $\beta$  en el control del Mtb. En este modelo la eliminación o progresión de la infección depende de los valores que tome el *número reproductivo básico*  $R_0$  definido en (2.5). Más precisamente, si  $R_0 \leq 1$  la infección tiende a ser eliminada, mientras que si  $R_0 > 1$  la infección persistirá. En términos de los parámetros originales  $R_0$  está dado por

$$R_0 = \frac{\bar{r} \frac{\Lambda_U}{\mu_U} \beta}{\bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U} + \mu_B} \quad (2.42)$$

donde  $\bar{r}$  es el número promedio de bacterias producidas dentro de un macrófago infectado;  $\beta$  es la razón de infección;  $\mu_B$  es la razón de muerte natural de la bacteria;  $\bar{\gamma}_U$  es la razón con que los macrófagos no infectados eliminan bacterias, y finalmente  $\Lambda_U$ , y  $\mu_U$  son las razones de nacimiento y muerte de los macrófagos no infectados, respectivamente.

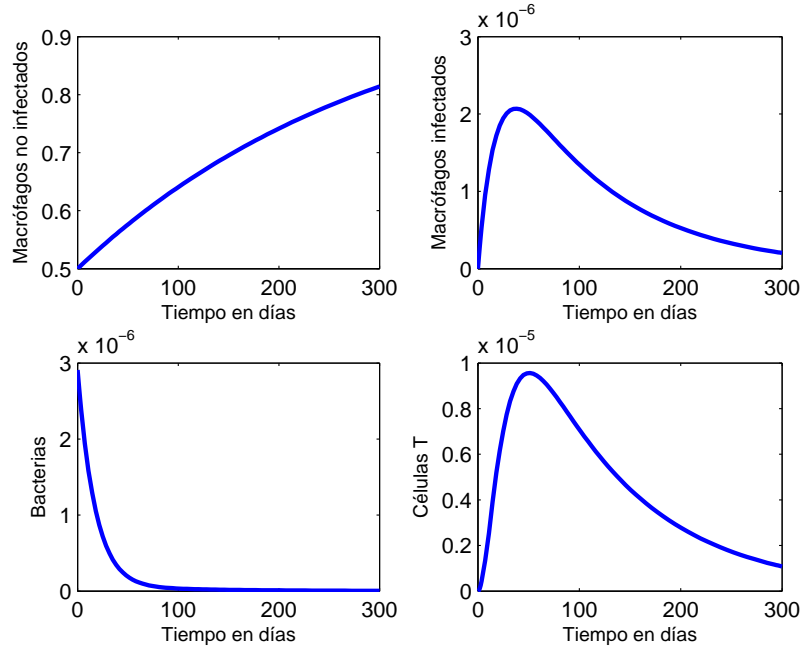


Figura 2.1: Transcurso temporal de las poblaciones de células normalizadas. En estas gráficas se observa que las poblaciones de macrófagos infectados, bacterias y células T tienden a cero cuando que el tiempo aumenta, mientras que la población de macrófagos infectados tiende a uno.

Es claro que la variación de cualquiera de los parámetros de la parte derecha de (2.42) producirá una variación en el valor de  $R_0$ , pero sólo analizaremos las variaciones de  $R_0$  con respecto a los parámetros  $\beta$ ,  $\bar{\gamma}_U$  y  $\bar{r}$  ya que  $\mu_U$ ,  $\mu_B$  y  $\Lambda_U$  permanecen inalterados en el transcurso de la infección. Sea  $\epsilon > 0$ , entonces

$$\begin{aligned}
 R_{\bar{r}}^0 &= \frac{(\bar{r} + \epsilon) \frac{\Lambda_U}{\mu_U} \beta}{\bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U} + \mu_B} = R_0 A_{\bar{r}}(\epsilon) \\
 R_{\beta}^0 &= \frac{\bar{r} \frac{\Lambda_U}{\mu_U} (\beta + \epsilon)}{\bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U} + \mu_B} = R_0 A_{\beta}(\epsilon) \\
 R_{\bar{\gamma}_U}^0 &= \frac{\bar{r} \frac{\Lambda_U}{\mu_U} \beta}{(\bar{\gamma}_U + \epsilon) \frac{\Lambda_U}{\mu_U} + \mu_B} = R_0 A_{\bar{\gamma}_U}(\epsilon)
 \end{aligned}$$

donde

$$A_{\bar{r}}(\epsilon) = 1 + \frac{\epsilon}{\bar{r}}, \quad A_{\beta}(\epsilon) = 1 + \frac{\epsilon}{\beta}, \quad A_{\bar{\gamma}_U}(\epsilon) = \frac{\bar{\gamma}_U + \frac{\mu_U \mu_B}{\Lambda_U}}{\bar{\gamma}_U + \frac{\mu_U \mu_B}{\Lambda_U} + \epsilon},$$

representan las variaciones de  $R_0$  con respecto a  $\bar{r}$ ,  $\beta$  y  $\bar{\gamma}_U$  respectivamente. Observemos que  $A_{\beta}(\epsilon) \geq A_{\bar{\gamma}_U}(\epsilon)$ . Para el caso de equilibrios endémicos el número promedio



Parámetros	Figura 2.1	Figura 2.2	Figura 2.3	Unidades
$\bar{\alpha}_T$	$2 * 10^{-5}$	$2 * 10^{-5}$	$2 * 10^{-5}$	$T^{-1} \text{día}^{-1}$
$\beta$	$8,25 * 10^{-9}$	$8,25 * 10^{-8}$	$8,25 * 10^{-7}$	$B^{-1} \text{día}^{-1}$
$\bar{\gamma}_U$	$2,9 * 10^{-7}$	$2,9 * 10^{-7}$	$2,9 * 10^{-7}$	$B^{-1} \text{día}^{-1}$
$\mu_B$	0.012	0.012	0.012	$\text{día}^{-1}$
$\mu_I$	0.011	0.011	0.011	$\text{día}^{-1}$
$\mu_T$	0.33	0.33	0.33	$\text{día}^{-1}$
$\mu_U$	0.0033	0.0033	0.0033	$\text{día}^{-1}$
$\bar{k}_I$	0.008	0.008	0.008	$TM^{-1} \text{día}^{-1}$
$\bar{r}$	5	5	5	escalar
$T_{max}$	50000	50000	50000	T
$\Lambda_U$	1000	1000	1000	$M \text{día}^{-1}$

Cuadro 2.3: Los valores de los parámetros fueron estimados por medio de los datos publicados en [8]. Las letras B, M, T en las unidades representan a las bacterias, macrófagos y células T, respectivamente.

de bacterias producidas por un macrófago infectado  $\bar{r}$  es mayor o igual a uno, mientras que la razón de infección  $\beta$  siempre es menor o igual a uno, es decir,  $\bar{r} \geq \beta$ . Lo anterior implica que  $A_\beta(\epsilon) \geq A_{\bar{r}}(\epsilon)$ . Por lo tanto variaciones de  $\beta$  producen una mayor amplificación en el número reproductivo básico  $R_0$  que variaciones en  $\bar{r}$ .

Los valores de los parámetros usados en las simulaciones numéricas representadas en las Figuras 2.1-2.3 están dados en la Tabla 2.3. En estas figuras se muestran las gráficas de los transcurros temporales de las poblaciones normalizadas de macrófagos no infectados ( $M_U$ ), macrófagos infectados ( $M_I$ ), bacilos de Mtb ( $B/B_M$ ) donde  $B_M$  es la cota superior de las bacterias en la frontera del conjunto  $\Omega_1$  definido en (2.3) y células T ( $T$ ).

En la Figura 2.1,  $\beta = 8.25 * 10^{-9}$  y  $R_0 = 0.125$ . En este caso la población inicial de bacterias y macrófagos infectados decrecen a cero.

En la Figura 2.2 el valor de  $\beta$  aumentó a  $8.25 * 10^{-8}$  y  $R_0$  se incrementó a 1.25 posibilitando la persistencia de la infección. En este caso se observa un incremento inicial de todas las poblaciones indicando una respuesta inmune en la etapa temprana de la infección, lo cual coincide con los resultados reportados por Egen J.G. *et al.* [48]. Estos autores encontraron que durante la formación del granuloma, la interacción entre macrófagos y células T ocurre bajo la participación de señales de TNF- $\alpha$ , [49]. La Figura 2.3 ilustra el comportamiento de la bacteria y las poblaciones de células para ( $\beta = 8.25 * 10^{-7}$ ). En este caso  $R_0 = 12.5$ , indicando que en promedio surgen 12 nuevos macrófagos infectados por día al inicio de la infección lo cual muestra una proliferación significativa de células infectadas [8]. A diferencia de la Figura 2.2, en esta figura la población de macrófagos no infectados decrece drásticamente, mientras que la población de bacterias crece dos ordenes de magnitud, los macrófagos infectados y las células T un orden de magnitud. Esto puede ser indicativo de una infección

activa donde, a pesar del incremento de las células T, la bacteria es capaz de evadir la respuesta inmune de los macrófagos.

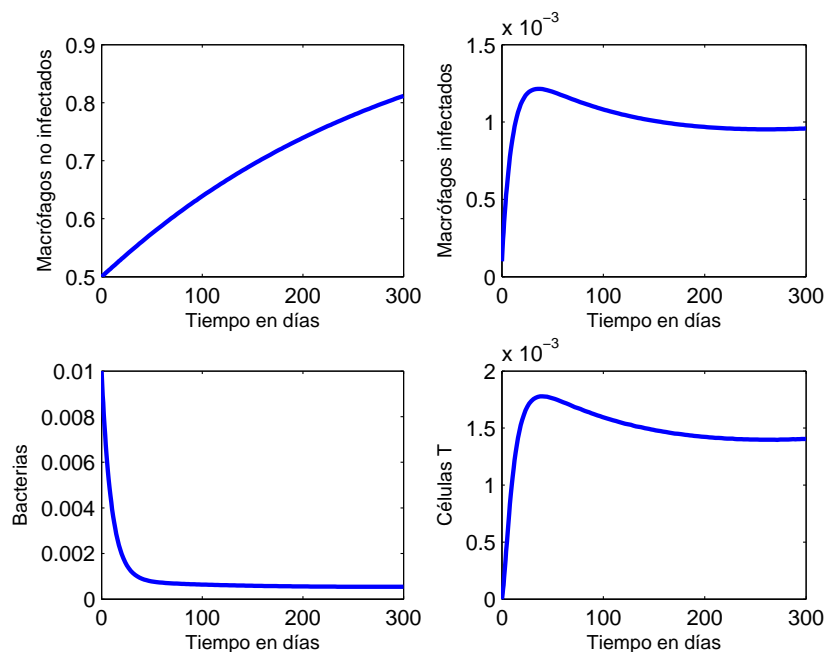


Figura 2.2: Transcurso temporal de las poblaciones de células normalizadas. Estas gráficas predicen que la infección progresa a un estado de latencia

## 2.6. Conclusión

En esta sección formulamos un modelo matemático para la respuesta inmune contra la TB dentro del pulmón, el cual se enfoca en la acción de los macrófagos y células T para controlar la infección con Mtb.

Aunque nuestro modelo es simple comparado con la complejidad de la respuesta inmune hacia la TB, este predice en términos del número reproductivo básico,  $R_0$ , cuando la bacteria es eliminada o la infección progresa a la enfermedad.  $R_0$  representa el nuevo número de macrófagos infectados que resultan de un macrófago infectado. Este es directamente proporcional al crecimiento del Mtb en su nivel de equilibrio,  $\bar{r}_{\mu_U}^{\Lambda_U}$  y la razón de infección  $\beta$  e inversamente proporcional a la razón a la cual los macrófagos no infectados eliminan a las bacterias en su nivel de equilibrio más la muerte natural de las bacterias,  $\bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U} + \mu_B$ .

Si  $R_0 \leq 1$ , la bacteria y los macrófagos infectados decrecerán hasta ser eliminados. Este escenario se presenta cuando el Mtb no es capaz de infectar suficientes células,

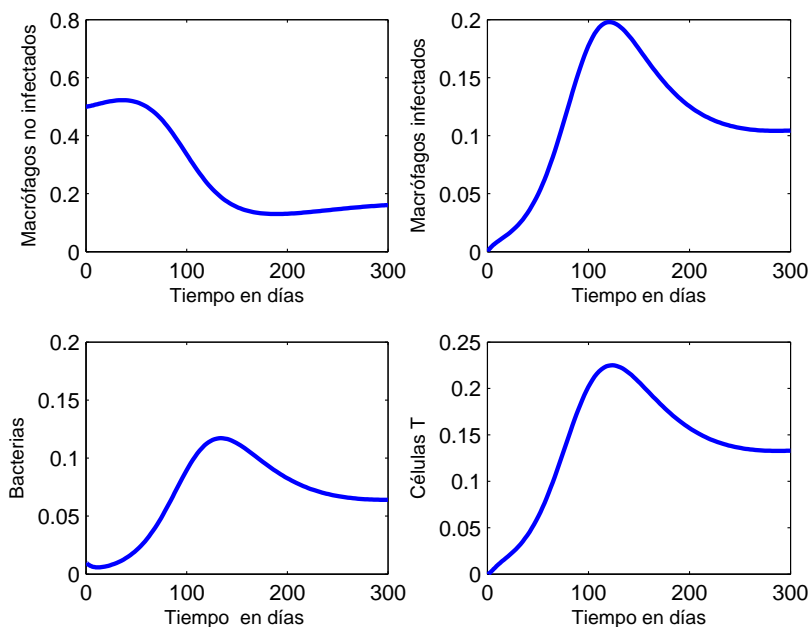


Figura 2.3: Transcurso temporal de las poblaciones de células normalizadas. Estas gráficas predicen que la infección progresa a TB activa.

o la razón de crecimiento de las bacterias es muy limitada o la respuesta inmune es suficiente para controlar la infección. Cuando  $R_0 > 1$  existe un equilibrio endémico  $E_2$ , donde las bacterias y los macrófagos infectados están presentes. Este estado estacionario puede representar TB latente o activa, dependiendo de la cantidad de bacterias.

El comportamiento temporal de la respuesta celular durante el inicio de la infección es reflejada en las Figuras 2.2 y 2.3. Puede ser visto que al inicio hay una gran proliferación de bacteria y células inmunes, seguido por el decrecimiento de estas poblaciones, las cuales se aproximan a un estado de equilibrio.

Como mencionamos en la Introducción, es razonable pensar que la carga bacteriana puede usarse como un indicador del grado de avance de la progresión de la enfermedad. Suponiendo esto, la Figura 2.2 podría representar un estado de latencia donde el crecimiento de la población bacteriana se controla por medio del sistema inmune, mientras que la Figura 2.3 podría describir TB activa.

# Capítulo 3

## Modelo sobre la inmunología celular de la tuberculosis en el granuloma

Diferentes autores [5, 12] han probado a través de experimentos en vivo e in vitro que la dinámica mas relevante de la bacteria tiene lugar dentro del granuloma pulmonar. Por esta razón decidimos formular un modelo matemático que describa la interacción de la población de células T, bacterias, macrófagos infectados y no infectados en el granuloma tuberculoso.

### 3.1. Formulación del modelo

Para construir el modelo matemático de la dinámica de las poblaciones mencionadas anteriormente dentro del granuloma consideramos las mismas poblaciones que en el capítulo anterior, esto es, macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacilos de Mtb y células T, cuyas densidades al tiempo  $t$  denotamos por  $\bar{M}_U(t)$ ,  $\bar{M}_I(t)$ ,  $\bar{B}(t)$  y  $\bar{T}(t)$ , respectivamente. Las suposiciones con las que se construye el modelo con el que aquí trabajamos son las siguientes: los macrófagos no infectados se reproducen a una tasa constante  $\Lambda_U$  y mueren a una razón per cápita constante  $\mu_U$ . Estos macrófagos se convierten en infectados a una razón proporcional al producto de  $\bar{M}_U$  y  $\bar{B}$ , con constante de proporcionalidad  $\bar{\beta}$ . Por otro lado, los macrófagos infectados mueren a razón per cápita constante  $\mu_I \geq \mu_U$ . Las células T eliminan macrófagos infectados a una razón proporcional al producto de  $\bar{M}_I$  y  $\bar{T}$ , con constante de proporcionalidad  $\bar{\alpha}_T$ .

En este modelo suponemos que los bacilos de Mtb tienen un crecimiento logístico con tasa de reproducción  $\nu$ , y capacidad de carga  $K$  (número máximo de bacteria que puede soportar un granuloma) y además mueren a razón per cápita constante  $\mu_B$ . Los macrófagos no infectados eliminan al bacilo del Mtb a una tasa proporcional al producto de  $\bar{M}_U$  y  $\bar{B}$ , con constante de proporcionalidad  $\bar{\gamma}_U$ .

Debido a que en el sitio de la infección sólo pueden permanecer un número máximo de células T, decidimos expresar este hecho, utilizando el término de saturación  $k_I (1 - \bar{T}/T_{max}) \bar{M}_I$ , donde  $\bar{k}_I$  es la tasa de reclutamiento de células T activadas por las señales que envían los macrófagos infectados y  $T_{max}$  es el número máximo de células T específicas para eliminar bacilos de Mtb. Las células T mueren a una razón per cápita constante  $\mu_T$ . Con estas consideraciones, obtenemos el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales

$$\begin{aligned}
\frac{d\bar{M}_U}{dt} &= \Lambda_U - \mu_U \bar{M}_U - \bar{\beta} \bar{B} \bar{M}_U \\
\frac{d\bar{M}_I}{dt} &= \bar{\beta} \bar{B} \bar{M}_U - \bar{\alpha}_T \bar{M}_I \bar{T} - \mu_I \bar{M}_I \\
\frac{d\bar{B}}{dt} &= \nu \left(1 - \frac{\bar{B}}{K}\right) \bar{B} - \bar{\gamma}_U \bar{M}_U \bar{B} - \mu_B \bar{B} \\
\frac{d\bar{T}}{dt} &= \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}}\right) \bar{k}_I \bar{M}_I - \mu_T \bar{T}.
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Haciendo el siguiente cambio de variables

$$M_U = \frac{\bar{M}_U}{\Lambda_U/\mu_U}, M_I = \frac{\bar{M}_I}{\Lambda_U/\mu_U}, B = \frac{\bar{B}}{K} \text{ y } T = \frac{\bar{T}}{T_{max}}, \tag{3.2}$$

obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dM_U}{dt} &= \frac{1}{\frac{\Lambda_U}{\mu_U}} \frac{d\bar{M}_U}{dt} \\
&= \frac{\mu_U}{\Lambda_U} (\Lambda_U - \mu_U \bar{M}_U - \bar{\beta} \bar{B} \bar{M}_U) \\
&= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U,
\end{aligned}$$

donde  $\beta = \bar{\beta} K$ . Siguiendo el mismo procedimiento para las otras ecuaciones llegamos a

$$\begin{aligned}
\frac{dM_I}{dt} &= \frac{1}{\frac{\Lambda_U}{\mu_U}} \frac{d\bar{M}_I}{dt} \\
&= \frac{\mu_U}{\Lambda_U} (\bar{\beta} \bar{B} \bar{M}_U - \bar{\alpha}_T \bar{M}_I \bar{T} - \mu_I \bar{M}_I) \\
&= \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I,
\end{aligned}$$

donde  $\alpha_T = \bar{\alpha}_T T_{max}$ . Para la tercera ecuación tenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dB}{dt} &= \frac{1}{K} \frac{d\bar{B}}{dt} \\
&= \frac{1}{K} \left[ \nu \left(1 - \frac{\bar{B}}{K}\right) \bar{B} - \bar{\gamma}_U \bar{M}_U \bar{B} - \mu_B \bar{B} \right] \\
&= \nu (1 - B) B - \gamma_U M_U B - \mu_B B,
\end{aligned}$$

donde  $\gamma_U = \bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U}$ . Finalmente, para la cuarta ecuación tenemos

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \frac{1}{T_{max}} \frac{d\bar{T}}{dt} \\ &= \frac{1}{T_{max}} \left[ \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}}\right) \bar{k}_I \bar{M}_I - \mu_T \bar{T} \right] \\ &= (1 - T) k_I M_I - \mu_T T, \end{aligned}$$

donde  $k_I = \frac{\bar{k}_I \Lambda_U}{T_{max} \mu_U}$ . Por lo tanto, el sistema (3.1) en las nuevas variables se reescribe como

$$\begin{aligned} \frac{dM_U}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U \\ \frac{dM_I}{dt} &= \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I \\ \frac{dB}{dt} &= \nu(1 - B)B - \gamma_U M_U B - \mu_B B \\ \frac{dT}{dt} &= (1 - T) k_I M_I - \mu_T T. \end{aligned} \tag{3.3}$$

Nuestro conjunto de interés biológico está dado por

$$\Omega_2 = \{(M_U, M_I, B, T) \in \mathbb{R}_+^4 : 0 \leq M_U + M_I \leq 1, 0 \leq B \leq 1, 0 \leq T \leq 1\}. \tag{3.4}$$

En el siguiente lema probamos que el sistema (3.3) está bien planteado en el sentido que soluciones con condiciones iniciales en  $\Omega_2$  permanecen allí para todo  $t \geq 0$ .

**Lema 5.** *El conjunto  $\Omega_2$  definido en (3.4) es un conjunto positivamente invariante del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (3.3).*

*Demostración.* Por hipótesis  $\mu_I \geq \mu_U$  entonces

$$\begin{aligned} \frac{dM_U}{dt} + \frac{dM_I}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I \\ &\leq \mu_U - \mu_U (M_I + M_U) - \alpha_T M_I T \\ &\leq \mu_U - \mu_U (M_I + M_U), \end{aligned}$$

o equivalentemente

$$\frac{d}{dt} (M_U + M_I) + \mu_U (M_I + M_U) \leq \mu_U. \tag{3.5}$$

La solución de la desigualdad (3.5) está dada por

$$M_U(t) + M_I(t) \leq 1 + (-1 + M_U^0 + M_I^0) e^{-\mu_U t},$$

donde  $M_U^0 + M_I^0 \leq 1$ , lo cual implica que  $M_U(t) + M_I(t) \leq 1$  para todo  $t \geq 0$ . Por otro lado

$$\frac{dB}{dt} \leq \nu(1 - B)B. \quad (3.6)$$

A través del análisis cualitativo de la desigualdad (3.6) se establece que toda solución de (3.6) con condición inicial  $0 \leq B^0 \leq 1$  satisface  $0 \leq B(t) \leq 1$  para todo  $t \geq 0$ . Observemos que

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= (1 - T)k_I M_I - \mu_T T \\ &\leq (1 - T)k_I, \end{aligned}$$

o equivalentemente

$$\frac{dT}{dt} + k_I T \leq k_I. \quad (3.7)$$

De la desigualdad (3.7) obtenemos que

$$T(t) \leq 1 + (-1 + T^0)e^{-k_I t},$$

donde  $T^0 \leq 1$ . Por lo tanto  $T(t) \leq 1$  para todo  $t \geq 0$ . Finalmente, de manera similar al Lema 1 se verifica fácilmente que el campo vectorial definido por (3.3) sobre  $\partial\Omega_2$  no apunta hacia el exterior de  $\Omega_2$ . Por lo tanto, las soluciones que inician en  $\Omega_2$  permanecen allí para todo  $t \geq 0$ .  $\square$

## 3.2. Equilibrios, bifurcaciones hacia adelante y hacia atrás

Las soluciones de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales (3.3) están dadas por las soluciones del siguiente sistema de ecuaciones algebraicas

$$\begin{aligned} \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U &= 0 \\ \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I &= 0 \\ \nu(1 - B)B - \gamma_U M_U B - \mu_B B &= 0 \\ (1 - T)k_I M_I - \mu_T T &= 0. \end{aligned} \quad (3.8)$$

De la primera ecuación del sistema algebraico (3.8) obtenemos

$$\begin{aligned} \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U &= 0 \\ (\mu_U + \beta B)M_U &= \mu_U \\ M_U &= \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = f_1(B). \end{aligned} \quad (3.9)$$

Es claro que  $M_U \leq 1$ . Por otro lado, de la segunda ecuación del sistema (3.8) tenemos

$$\begin{aligned} \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I &= 0 \\ (\alpha_T T + \mu_I) M_I &= \beta B M_U \\ M_I &= \frac{\beta B f_1(B)}{\alpha_T T + \mu_I}. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Dado que  $\mu_U = f_1(B)(\mu_U + \beta B) \leq \mu_I$ , entonces

$$\begin{aligned} f_1(B)(\mu_U + \beta B) &\leq \mu_I \\ &\leq \mu_I + \alpha_T T \end{aligned}$$

o equivalentemente

$$\frac{f_1(B)}{\alpha_T T + \mu_I} \leq \frac{1}{\mu_U + \beta B}.$$

Multiplicando la desigualdad anterior en ambos lados por  $\beta B$  se tiene que

$$M_I = \frac{\beta B f_1(B)}{\alpha_T T + \mu_I} \leq \frac{\beta B}{\mu_U + \beta B},$$

lo cual implica que

$$M_I \leq \frac{\beta B}{\mu_U + \beta B} = 1 - \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = 1 - M_U. \quad (3.11)$$

A partir de la desigualdad (3.11) se verifica que  $M_U + M_I \leq 1$  lo cual implica que  $M_U$  y  $M_I$  satisfacen las condiciones de  $\Omega_2$ . Ahora, reemplazando el valor de  $M_I$  dado en la ecuación (3.10), en la cuarta ecuación del sistema algebraico (3.8) obtenemos

$$(1 - T) k_I \frac{\beta B f_1(B)}{\alpha_T T + \mu_I} - \mu_T T = 0,$$

o equivalentemente

$$(1 - T) k_I \beta B f_1(B) - \mu_T T (\alpha_T T + \mu_I) = 0.$$

La ecuación anterior implica

$$k_I \beta B f_1(B) - [k_I \beta B f_1(B) + \mu_T \mu_I] T - \mu_T \mu_I T^2 = 0 \quad (3.12)$$

Después de algunas simplificaciones, la ecuación (3.12) se reescribe como

$$\psi(T) = T^2 + b(B)T - c(B) = 0 \quad (3.13)$$

donde

$$c(B) = \frac{k_I \beta B f_1(B)}{\mu_T \alpha_T} \quad y \quad b(B) = c(B) + \frac{\mu_I}{\alpha_T}.$$



Las soluciones de la ecuación cuadrática (3.13) están dadas por

$$\begin{aligned} T^+(B) &= \frac{-b(B) + \sqrt{[b(B)]^2 + 4c(B)}}{2} \\ T^-(B) &= -\frac{b(B) + \sqrt{[b(B)]^2 + 4c(B)}}{2}. \end{aligned}$$

Dado que  $c(B) \geq 0$  para  $B \geq 0$ , entonces  $T^+(B)$  es la única raíz positiva de (3.13). Además, como  $R(0) = -c(B) < 0$  y  $R(1) = \mu_I/\alpha_T > 0$ , entonces  $0 \leq T^+(B) \leq 1$ . En consecuencia,  $T^+(B)$  satisface la condición dada en el conjunto  $\Omega_2$  definido en (3.4). La tercera ecuación del sistema (3.8) es equivalente a

$$[\nu(1 - B) - \gamma_U M_U - \mu_B]B = 0.$$

Lo cual implica que  $B = 0$  o

$$\nu(1 - B) - \gamma_U M_U - \mu_B = 0. \quad (3.14)$$

Reemplazando  $B = 0$  en el sistema (3.8) llegamos a que  $M_U = 1$ ,  $M_I = 0$  y  $T = 0$ . Por lo tanto, obtenemos el equilibrio libre de infección  $P_0 = (1, 0, 0, 0)$ . Supongamos que  $B \neq 0$ , entonces la ecuación (3.14) se reescribe como

$$\nu - \mu_B = \nu B + \gamma_U M_U, \quad (3.15)$$

lo cual implica que una condición suficiente y necesaria para que  $M_U$  y  $B$  sean positivas es que el crecimiento neto de las bacterias (tasa de crecimiento de las bacterias en ausencia de macrófagos no infectados) sea positivo; es decir,

$$d_0 = \nu - \mu_B > 0. \quad (3.16)$$

Reemplazando  $M_U$  definido en (3.9) y  $d_0$  definido en (3.16), en la ecuación (3.15) tenemos

$$\begin{aligned} d_0 &= \nu B + \frac{\gamma_U \mu_U}{\mu_U + \beta B} \\ d_0(\mu_U + \beta B) &= \nu B(\mu_U + \beta B) + \gamma_U \mu_U. \end{aligned}$$

De aquí obtenemos que  $B$  satisface la ecuación

$$G(B) = \beta \nu \left[ B^2 + \frac{\gamma_U}{\nu} (\eta - \eta_c) B + \frac{\mu_U (\gamma_U + \mu_B)}{\nu \beta} (1 - R_1) \right] = 0, \quad (3.17)$$

donde

$$R_1 = \frac{\nu}{\gamma_U + \mu_B}, \quad \eta = \frac{\nu \mu_U}{\gamma_U \beta} \text{ y } \eta_c = \frac{d_0}{\gamma_U}. \quad (3.18)$$

Las soluciones de la ecuación cuadrática (3.17) están dadas por

$$\begin{aligned}
 B^+ &= \frac{-\frac{\gamma_U}{\nu}(\eta - \eta_c) + \sqrt{\left[\frac{\gamma_U}{\nu}(\eta - \eta_c)\right]^2 - \frac{4\mu_U(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)}{\nu\beta}}}{2} \\
 B^- &= -\frac{\frac{\gamma_U}{\nu}(\eta - \eta_c) + \sqrt{\left[\frac{\gamma_U}{\nu}(\eta - \eta_c)\right]^2 - \frac{4\mu_U(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)}{\nu\beta}}}{2}
 \end{aligned} \tag{3.19}$$

Ahora vamos a determinar las condiciones bajo las cuales estas raíces son reales positivas. Para este fin consideraremos los siguientes casos:  $\eta < \eta_c$ ,  $\eta = \eta_c$  y  $\eta > \eta_c$ . A partir de (3.19) observamos que si  $\eta = \eta_c$  entonces

$$B^+ = B^- = \sqrt{\frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)(R_1 - 1)}{\nu\beta}}.$$

Por lo tanto, si  $\eta = \eta_c$  existe una única raíz real y positiva cuando  $R_1 > 1$ . Supongamos ahora que  $\eta \neq \eta_c$ , en este caso las raíces  $B^+$  y  $B^-$  se pueden escribir como

$$\begin{aligned}
 B^+ &= \frac{\gamma_U}{2\nu} \left( -(\eta - \eta_c) + \sqrt{(\eta - \eta_c)^2 (1 - \eta_0/\eta)} \right) \\
 B^- &= -\frac{\gamma_U}{2\nu} \left( \eta - \eta_c + \sqrt{(\eta - \eta_c)^2 (1 - \eta_0/\eta)} \right),
 \end{aligned} \tag{3.20}$$

donde

$$\eta_0 = \frac{4(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)}{\gamma_U (1 - \eta_c/\eta)^2}. \tag{3.21}$$

De las ecuaciones (3.20) se observa que una condición necesaria y suficiente para que  $B^+$  y  $B^-$  sean reales es  $\eta_0 \leq \eta$ . Como  $\eta_0$  cambia de signo dependiendo de si  $R_1$  es mayor o menor que uno analizaremos los casos  $\eta < \eta_c$  y  $\eta > \eta_c$  teniendo en cuenta los siguientes subcasos:  $R_1 < 1$ ,  $R_1 = 1$  y  $R_1 > 1$ .

Para  $\eta < \eta_c$  tenemos las siguientes opciones:

1. Si  $R_1 < 1$ , entonces  $\eta_0 > 0$ . Ahora, para  $\eta = \eta_0$  existe una única solución real positiva  $B^+ = B^- = \gamma_U(\eta - \eta_c)/2\nu$  mientras que para  $\eta > \eta_0$  se tiene que  $0 < 1 - \eta_0/\eta < 1$  lo cual implica que tanto  $B^+$  como  $B^-$  definidas en (3.20) son ambas raíces reales positivas. Por lo tanto
  - a) Si  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 < \eta < \eta_c$  existen dos raíces positivas.
  - b) Si  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 = \eta < \eta_c$  existe una raíz positiva.
2. Si  $R_1 = 1$ , entonces  $\eta_0 = 0$ , lo cual implica que  $B^+ = \gamma_U(\eta - \eta_c)/\nu$  es la única raíz positiva. Por lo tanto, si  $R_1 = 1$  y  $\eta < \eta_c$  entonces existe una única raíz positiva.

3. Si  $R_1 > 1$ , entonces  $\eta_0 < 0$  por consiguiente  $1 - \eta_0/\eta > 0$ , lo cual implica que  $B^+$  definido en (3.20) es la única raíz positiva. Por lo tanto, si  $R_1 > 1$  y  $\eta < \eta_c$  entonces existe una única raíz positiva.

Para  $\eta > \eta_c$  tenemos las siguientes opciones:

1. Siguiendo un procedimiento similar al caso  $\eta < \eta_c$  se verifica que si  $R_1 \leq 1$  las raíces son reales negativas. Mientras que si  $R_1 > 1$  entonces  $B^+$  definido en (3.20) es la única raíz positiva. Por lo tanto, si  $R_1 > 1$  y  $\eta > \eta_c$  entonces existe una única raíz positiva.

A continuación verificaremos que en todos los casos las raíces positivas  $B^+$  y  $B^-$  están en el intervalo  $(0, 1)$  y por lo tanto satisfacen las condiciones de  $\Omega_2$ .

En el literal 1(a), para  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 < \eta < \eta_c$  se tiene que

$$G(0) > 0, G'(0) = \beta\gamma_U(\eta - \eta_c) < 0 \text{ y } 0 < G(0) < G(1) = \mu_B\beta + \mu_U(\gamma_U + \mu_B),$$

las desigualdades anteriores implican que  $B^+$  y  $B^-$  están en el intervalo  $(0, 1)$  (véase la Figura 3.1b). Por otro lado, en el literal 2 para  $R_1 = 1$  y  $\eta < \eta_c$  tenemos que

$$G(0) = 0, G'(0) = \beta\gamma_U(\eta - \eta_c) < 0 \text{ y } G(1) = \mu_U\nu + \mu_B\beta > 0,$$

esto implica que la raíz positiva está en el intervalo  $(0, 1)$  (véase la Figura 3.1a). Finalmente, se estableció la existencia de una única solución positiva  $B^+$  cuando  $R_1 > 1$ , en consecuencia

$$G(0) = \mu_U(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1) < 0 \text{ y } G(1) = \mu_B\beta + \mu_U(\gamma_U + \mu_B) > 0.$$

Los resultados anteriores sobre la existencia de soluciones de equilibrio se resumen en la siguiente proposición.

**Proposición 4.** *El sistema (3.3) siempre tiene el equilibrio libre de infección  $P_0 = (1, 0, 0, 0)$ . Supongamos que  $d_0 > 0$ .*

*Para  $\eta < \eta_c$  se tienen las siguientes opciones:*

1. *Si  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 < \eta$ , existen dos equilibrios endémicos  $P_1$  y  $P_2$ .*
2. *Si  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 = \eta$  existe un único equilibrio endémico  $P_1$ .*
3. *Si  $R_1 \geq 1$ , existe un único equilibrio endémico  $P_1$ .*

*Para  $\eta > \eta_c$  se tienen las siguientes opciones:*

1. *Si  $R_1 \leq 1$ , no existen equilibrios endémicos infectados.*
2. *Si  $R_1 > 1$ , existe un único equilibrio endémico  $P_1$ .*

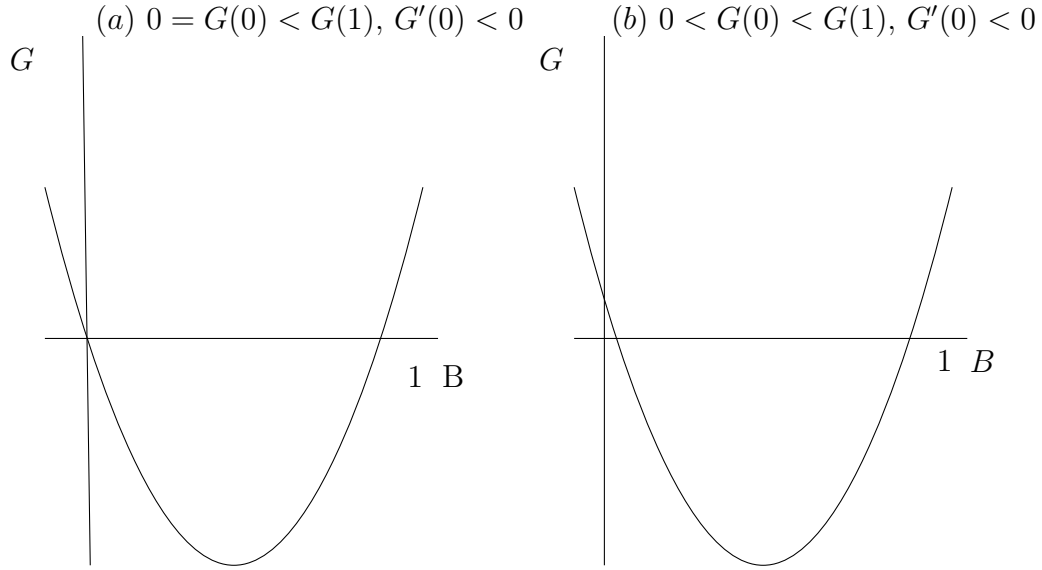


Figura 3.1: (a) La gráfica de  $G$  muestra una única raíz positiva. (b) La gráfica de  $G$  muestra la existencia de dos raíces positivas.

A partir de la Proposición 4 se concluye que el comportamiento para el caso  $\eta > \eta_c$  corresponde a una bifurcación hacia adelante (véase la Figura 3.2a); es decir

- Si  $R_1 \leq 1$  sólo existe el equilibrio libre de infección  $P_0$ .
- Si  $R_1 > 1$ , además de  $P_0$  existe un equilibrio endémico  $P_1$ .

Por otro lado, para el caso  $\eta < \eta_c$  se tiene una bifurcación hacia atrás en donde coexisten dos equilibrios endémicos cuando  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 < \eta$  que componen las dos ramas de una bifurcación tangencial; típicamente una es localmente estable y la otra es inestable. Estas dos soluciones de equilibrio chocan cuando  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 = \eta$ , eliminándose y dejando al equilibrio libre de infección como la única solución estacionaria cuando  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 < \eta_c$ .

Con el propósito de construir el diagrama para la bifurcación hacia atrás como una relación de las soluciones de equilibrio,  $P$ , y el número reproductivo básico,  $R_1$ , debemos expresar el parámetro  $\eta_0$  en términos de  $R_1$ , para este fin, encontraremos el valor que toma  $R_1$  cuando  $\eta = \eta_0$  el cual denotaremos por  $R_1^*$ . Reemplazando  $\eta = \eta_0$ , en (3.21) se tiene que

$$\eta_0 = \frac{4(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)}{\gamma_U (1 - \eta_c/\eta_0)^2} = \frac{4\nu(1/R_1 - 1)}{\gamma_U (1 - \eta_c/\eta_0)^2}.$$

Despejando  $R_1$  de la ecuación anterior se obtiene que  $R_1 = R_1^*$  con

$$R_1^* = \left[ 1 + \frac{\gamma_U(\eta_0 - \eta_c)^2}{4\eta_0\nu} \right]^{-1} < 1. \tag{3.22}$$

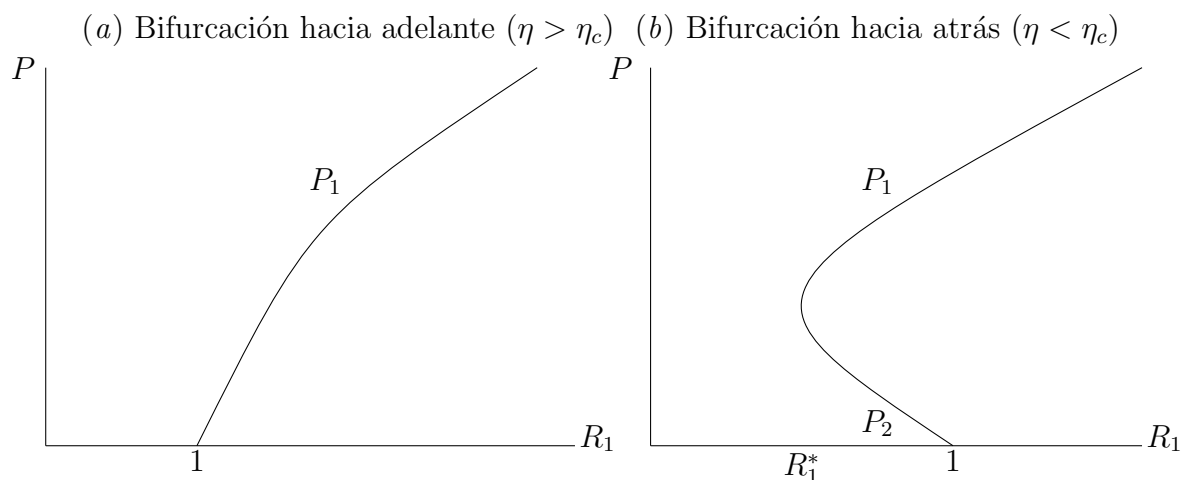


Figura 3.2: El diagrama de bifurcación está dado por (a) una bifurcación hacia adelante que ocurre cuando  $\eta > \eta_c$ , (b) una bifurcación hacia atrás que ocurre cuando  $\eta < \eta_c$ .

Sabemos que cuando  $\eta_0 = \eta$  existe un único punto de equilibrio  $P_1$ , es decir que para  $R_1 = R_1^*$  sólo existe un equilibrio endémico  $P_1$ . Ahora vamos a verificar que si  $R_1 < R_1^*$ , entonces  $\eta < \eta_0$  y por lo tanto no existen equilibrios distintos de  $P_0$   $R_1 < R_1^*$ . En efecto, despejando  $R_1$  de (3.21) tenemos que

$$R_1 = \left[ 1 + \frac{\eta_0 \gamma_U (1 - \eta_c / \eta)^2}{4\nu} \right]^{-1}. \quad (3.23)$$

Ahora, reemplazando  $R_1^*$  y  $R_1$  definidos en (3.22) y (3.23) en la desigualdad  $R_1 < R_1^*$  y simplificando la expresión se obtiene que

$$\frac{(\eta_0 - \eta_c)^2}{\eta_0} < \eta_0 \left( 1 - \frac{\eta_c}{\eta} \right)^2. \quad (3.24)$$

Después de manipular y simplificar la desigualdad (3.24) se tiene que

$$[\eta(\eta_0 - \eta_c) + \eta_0(\eta - \eta_c)](\eta_0 - \eta) < 0. \quad (3.25)$$

A través del análisis de existencia se estableció que tanto  $\eta$  como  $\eta_0$  son menores que  $\eta_c$ . Por lo tanto, el primer factor de (3.25) es negativo de donde se concluye que  $\eta < \eta_0$ . Siguiendo un procedimiento similar, se verifica que si  $R_1^* < R_1 < 1$ , entonces existen dos soluciones de equilibrio endémicos  $P_1$  y  $P_2$ . Finalmente, existe un único punto de equilibrio  $P_1$  cuando  $R_1 \geq 1$  (véase la Figura 3.2b).

### 3.2.1. Interpretación de los parámetros de bifurcación

En esta subsección interpretaremos biológicamente las condiciones que determinan la existencia de soluciones de equilibrio en función de los siguientes parámetros:

- El número reproductivo básico de las bacterias,  $R_B$ .
- El número reproductivo básico de la infección,  $R_\beta$ .
- El número de bacterias eliminadas por los macrófagos no infectados en el periodo de vida de una bacteria,  $R_{\gamma_U}$ .
- El número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_1$ .

El número  $R_B$  se define como el producto de la tasa de reproducción de las bacterias,  $\nu$ , por el tiempo de vida media de la bacterias,  $1/\mu_B$ , es decir

$$R_B = \frac{\nu}{\mu_B}. \quad (3.26)$$

Este parámetro se interpreta biológicamente como el número de bacterias generadas una bacteria.

Dado que una bacteria infecta un macrófago a una razón  $\bar{\beta}$  y este macrófago infectado produce  $K/\mu_I$  bacterias durante su vida, entonces el número reproductivo básico de la infección es

$$R_\beta = \frac{\bar{\beta}K}{\mu_I} = \frac{\beta}{\mu_I}, \quad (3.27)$$

que se interpreta como el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado en una población de macrófagos no infectados.

Por otro lado, el producto de la razón a la cual los macrófagos no infectados eliminan a la bacteria en su nivel de equilibrio,  $\gamma_U = \bar{\gamma}_U \Lambda_U / \mu_U$ , por el tiempo de vida promedio de las bacterias  $1/\mu_B$  es el número de bacterias eliminadas por los macrófagos durante la vida de una bacteria.

$$R_{\gamma_U} = \frac{\gamma_U}{\mu_B} = \frac{\bar{\gamma}_U \frac{\Lambda}{\mu_U}}{\mu_B}. \quad (3.28)$$

Este número mide la eficacia del macrófago en el control de la enfermedad. En términos de  $R_B$ , la tasa crecimiento neto de las bacterias  $d = \nu - \mu_B$  se reescribe como

$$d = \mu_B(R_B - 1). \quad (3.29)$$

Sabemos que una condición necesaria para la existencia de equilibrios endémicos es  $d > 0$ . A partir de (3.29) se establece que dicha condición se cumple cuando  $R_B > 1$ . Es decir, que cada bacteria debe generar más de una bacteria para que la infección progrese a un estado estacionario endémico. En términos de  $R_B$  el parámetro  $R_1$  definido en (3.18) se reescribe como

$$R_1 = \frac{\nu}{\gamma_U + \mu_B} = F(\gamma_U)R_B \quad (3.30)$$

donde el factor  $F$  está dado por

$$F(\gamma_U) = \frac{\mu_B}{\gamma_U + \mu_B} = 1 - \frac{\gamma_U}{\gamma_U + \mu_B}. \quad (3.31)$$

Dado que  $\gamma_U = \bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U}$  representa la razón a la cual los macrófagos no infectados eliminan a las bacterias, entonces

$$\frac{\gamma_U}{\gamma_U + \mu_B}$$

se interpreta como la fracción de bacterias eliminadas por macrófagos. Por lo tanto, de (3.31) concluimos que el factor  $F$  determina la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados.

De (3.30) se observa que el producto de la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados,  $F$ , y el número de bacterias producidas por otra bacteria,  $R_B$ , define el número reproductivo básico de las bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_1$ .

Ahora vamos a interpretar biológicamente en términos de  $R_1$ ,  $R_B$ ,  $R_\beta$  y  $R_{\gamma_U}$  las condiciones de existencia de soluciones estacionarias endémicas. Para este fin, expresaremos dichas condiciones con estos parámetros. En primer lugar, una condición necesaria para que progrese la infección es que una bacteria produzca más de una bacteria en su vida, es decir,  $R_B > 1$ .

En términos de los parámetros definidos arriba  $R_1$ ,  $\eta$  y  $\eta_c$  dados en (3.18) se reescriben como

$$R_1 = \frac{R_B}{R_{\gamma_U} + 1}, \quad \eta = \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{R_B}{R_\beta R_{\gamma_U}}, \quad \eta_c = \frac{R_B - 1}{R_{\gamma_U}}. \quad (3.32)$$

A partir de (3.32), se establece que

$$\begin{aligned} R_1 &\leq 1 \text{ si y sólo si } R_B \leq 1 + R_{\gamma_U}. \\ R_1 &> 1 \text{ si y sólo si } R_B > 1 + R_{\gamma_U}. \\ \eta &> \eta_c \text{ si y sólo si } R_\beta < \rho, \end{aligned} \quad (3.33)$$

donde

$$\rho = \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{R_B}{R_B - 1}. \quad (3.34)$$

En el caso  $\eta > \eta_c$  se tiene una bifurcación hacia adelante, en la cual no existen soluciones de equilibrio endémicas cuando  $R_1 \leq 1$ , y existe una única solución de equilibrio endémico,  $P_1$ , cuando  $R_1 > 1$ .

A partir de las equivalencias definidas en (3.33) se establece que esta bifurcación hacia adelante se presenta cuando  $R_\beta < \rho$ . Además, si  $R_B \leq 1 + R_{\gamma_U}$  no existen equilibrios endémicos mientras que si  $R_B > 1 + R_{\gamma_U}$  existe un único equilibrio endémico  $P_1$ . En resumen,

- La infección no se desarrolla cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados es menor o igual a uno ( $R_1 \leq 1$ ), lo cual implica que el número de bacterias producidas por cada bacteria,  $R_B$ , está dentro del rango  $(1, 1 + R_{\gamma_U}]$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado  $R_\beta$  es menor que  $\rho$ .
- La infección persiste cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados es mayor que uno ( $R_1 > 1$ ). En este caso el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , está dentro del rango  $(1 + R_{\gamma_U}, \infty)$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado  $R_\beta$  es menor que  $\rho$ .

Este análisis nos permite interpretar situaciones particulares.

**Ejemplo 1.** *En un proceso de infección el promedio de vida de un macrófago no infectado  $1/\mu_U$  es de 300 días mientras que el de un macrófago infectado  $1/\mu_I$  es de 100 días (véase [7, 9]). Supongamos que una bacteria no infecta nuevos macrófagos ( $R_\beta = 0$ ) y que a su vez produce cuatro bacterias ( $R_B = 4$ ), también supongamos que un macrófago no infectado elimina en promedio tres bacterias ( $R_{\gamma_U} = 3$ ). Bajo estas condiciones se tiene  $R_1 = 1$  y  $\rho$  definido en (3.34) es  $4/9$ . En este caso, aunque las bacterias son capaces de reproducirse la infección no se desarrolla. Esto se debe a que el crecimiento poblacional de bacterias y macrófagos infectados es controlado por la respuesta de los macrófagos y células T. También podemos resaltar que si las bacterias producidas por una bacteria son menos de cuatro por macrófagos no podría controlarse la infección. Por ejemplo, para  $R_B = 5$  obtenemos  $R_1 = 1.25$  lo cual implica que existencia de un estado endémico donde coexisten todas las poblaciones.*

Sabemos que para  $\eta < \eta_c$  se obtiene una bifurcación hacia atrás en la cual no existen equilibrios endémicos cuando  $0 < R_1 < R_1^*$ , donde  $R_1^*$  es el valor que toma  $R_1$  cuando  $\eta_0 = \eta$ . Además, existe un único equilibrio cuando  $R_1 = R_1^*$  y existen dos equilibrios cuando  $R_1^* < R_1 < 1$ . Finalmente existe un único equilibrio cuando  $R_1 \geq 1$ . Nuevamente, de (3.32) se obtienen las siguientes equivalencias

$$\begin{aligned}
 & \eta < \eta_c \quad \text{si y sólo si } R_\beta > \rho. \\
 & 0 < R_1 < R_1^* \quad \text{si y sólo si } R_B < (1 + R_{\gamma_U})R_1^*. \\
 & R_1 = R_1^* \quad \text{si y sólo si } R_B = (1 + R_{\gamma_U})R_1^*. \\
 & R_1^* < R_1 < 1 \quad \text{si y sólo si } (1 + R_{\gamma_U})R_1^* < R_B < 1 + R_{\gamma_U}. \\
 & R_1 \geq 1 \quad \text{si y sólo si } R_B \geq 1 + R_{\gamma_U}.
 \end{aligned} \tag{3.35}$$

A partir de la primera equivalencia definida en (3.35) se concluye que la bifurcación hacia atrás se presenta cuando el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , supera el umbral  $\rho$ . En este caso el comportamiento de los estados estacionarios se determina de la siguiente manera



- De las dos primeras equivalencias de (3.35) se establece que la infección no se desarrolla cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados no alcanza el mínimo ( $R_1 < R_1^*$ ), o equivalentemente, el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , está en el rango  $(1, (1 + R_{\gamma_U})R_1^*)$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$  es mayor que  $\rho$ .
- De la primera y tercera equivalencia de (3.35) se observa que el equilibrio libre de infección,  $P_0$ , se bifurca de forma discontinua en un equilibrio endémico  $P_1^*$  (aparece la infección), cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados alcanza el mínimo ( $R_1 = R_1^*$ ), lo cual implica que el número de bacterias producidas por una bacteria es  $R_B = (1 + R_{\gamma_U})R_1^*$ . En este caso, el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , es mayor que  $\rho$ .
- De la primera y cuarta equivalencia de (3.35) se infiere que la infección persiste dentro de una parábola (el punto de equilibrio endémico  $P_1^*$  se bifurca en dos equilibrios endémicos  $P_1$  y  $P_2$ ), cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_1$ , está en el rango  $(R_1^*, 1)$ , o equivalentemente, el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , está en el rango  $((1 + R_{\gamma_U})R_1^*, 1 + R_{\gamma_U})$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , es mayor que  $\rho$ .
- De la primera y quinta equivalencia de (3.35) concluimos que la infección persiste, pero sólo en una rama de la parábola (el punto de equilibrio endémico  $P_2$  pierde sentido biológico, dejando a  $P_1$  como el único equilibrio endémico), cuando el número de nuevas bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_1$ , es mayor que uno, lo cual implica que el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , es mayor que  $1 + R_{\gamma_U}$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , es mayor que  $\rho$ .

En el siguiente ejemplo se ilustra una situación donde se presenta una bifurcación hacia atrás.

**Ejemplo 2.** *En este ejemplo consideraremos los mismos parámetros que en el Ejemplo 1, a excepción del número básico de la infección, que en este caso es uno ( $R_\beta = 1$ ). Es decir,  $\mu_U = 1/300$ ,  $\mu_I = 1/100$ ,  $R_B = 4$  y  $R_{\gamma_U} = 3$ . Bajo estas condiciones se tiene  $R_1 = 1$  y  $\rho = 4/9$ . Dado que  $R_\beta > \rho$ , estamos en una bifurcación hacia atrás en la cual el número de bacterias producidas por una bacteria que sobrevive al ataque de los macrófagos infectados es uno. A diferencia del Ejemplo 1, en este caso se desarrolla la infección. Una posible explicación a este hecho es que las bacterias, además de infectar también tienen capacidad para reproducirse.*

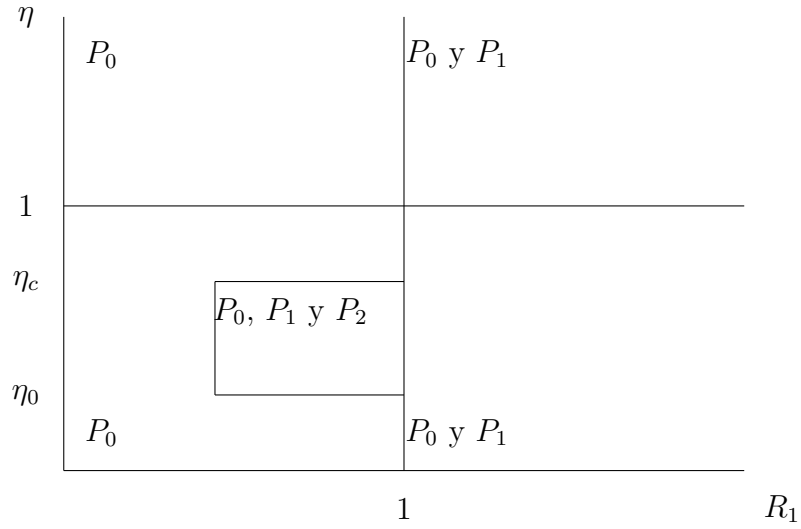


Figura 3.3: Región de existencia de las soluciones de equilibrios del sistema (3.3) en el espacio  $R_1$  vs  $\eta$ .

### 3.3. Análisis de estabilidad de las soluciones de equilibrio

En esta sección realizamos el análisis de estabilidad de las soluciones de equilibrio del sistema no lineal de ecuaciones diferenciales (3.3). Para llevar a cabo el análisis de estabilidad local utilizaremos el jacobiano del sistema (3.3) el cual está dado por

$$J \begin{pmatrix} M_U \\ M_I \\ B \\ T \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(\mu_U + \beta B) & 0 & -\beta M_U & 0 \\ \beta B & -(\alpha_T T + \mu_I) & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B & 0 & a & 0 \\ 0 & (1 - T)k_I & 0 & -(k_I M_I + \mu_T) \end{pmatrix}, \quad (3.36)$$

donde

$$a = \nu(1 - 2B) - \gamma_U M_U - \mu_B. \quad (3.37)$$

Para el análisis de estabilidad global utilizaremos el método directo de Lyapunov.

#### 3.3.1. Estabilidad del equilibrio libre de infección

En esta subsección probaremos que  $P_0$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_1 < 1$  y globalmente asintóticamente estable cuando  $R_1 < R_1^*$ . Evaluando el

Jacobiano (3.36) en  $P_0$  obtenemos

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\mu_U & 0 & -\beta & 0 \\ 0 & -\mu_I & \beta & 0 \\ 0 & 0 & \nu - (\gamma_U + \mu_B) & 0 \\ 0 & k_I & 0 & -\mu_T \end{pmatrix}. \quad (3.38)$$

Un cálculo directo muestra que el polinomio característico de  $J(P_0)$  es

$$p_0(\lambda) = (\lambda + \mu_U)(\lambda + \mu_T)(\lambda + \mu_I)\{\lambda - [\nu - (\gamma_U + \mu_B)]\} \quad (3.39)$$

y por tanto los valores propios de  $P_0$  están dados por las raíces del polinomio  $p_0$  definido en (3.39) las cuales son

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\mu_U, & \lambda_2 &= -\mu_T, & \lambda_3 &= -\mu_I, \\ \lambda_4 &= \nu - (\gamma_U + \mu_B) = (\gamma_U + \mu_B)(R_1 - 1). \end{aligned}$$

Observemos que  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  son reales negativos, y  $\lambda_4 < 0$  si y sólo si  $R_1 < 1$ . Por lo tanto,  $P_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si  $R_1 < 1$ . La siguiente proposición resume el resultado anterior.

**Proposición 5.** *El equilibrio libre de infección  $P_0 = (1, 0, 0, 0)$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si  $R_1 < 1$ , y es inestable si  $R_1 > 1$ .*

Demostremos la estabilidad global de  $P_0$  en  $\Omega_2$  cuando  $R_1 < R_1^*$ . Para esto utilizaremos la función  $V : R_+^4 \cup \bar{0} \rightarrow R$  dada por

$$V = q_1(1 - M_U) + q_2M_I + q_3B + q_4T,$$

donde  $q_i$ ,  $i = 1, \dots, 4$  son constantes positivas. Observemos que  $V$  satisface  $V(P_0) = 0$  y  $V(x) > 0$  para todo  $x \in \Omega_2$ . Ahora vamos a encontrar los valores de las constantes  $q_i$  para los cuales la derivada orbital de  $V$  es negativa. Dicha derivada está dada por

$$\begin{aligned} \dot{V} &= -q_1M'_U + q_2M'_I + q_3B' + q_4T' \\ &= -q_1(\mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U) + q_2(\beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I) \\ &\quad + q_3[\nu(1 - B)B - \gamma_U M_U B - \mu_B B] + q_4[(1 - T)k_I M_I - \mu_T T] \\ &= -q_1\mu_U(1 - M_U) + [(q_1 + q_2)\beta - q_3\gamma_U]B M_U + (q_4k_I - q_2\mu_I)M_I \\ &\quad + q_3d_0B - [q_3\nu B^2 + (q_2\alpha_T + q_4k_I)M_I T + \mu_T T]. \end{aligned}$$

Haciendo

$$(q_1 + q_2)\beta - q_3\gamma_U = -q_3d_0 \text{ y } q_4k_I - q_2\mu_I = 0,$$

$\dot{V}$  se reduce a

$$\begin{aligned} \dot{V} &= -q_1\mu_U(1 - M_U) - q_3d_0B M_U + (q_4k_I - q_2\mu_I)M_I \\ &\quad + q_3d_0B - [q_3\nu B^2 + (q_2\alpha_T + q_4k_I)M_I T + \mu_T T] \\ &= -q_1\mu_U(1 - M_U) + q_3d_0B(1 - M_U) - [\nu B^2 + (q_2\alpha_T + q_4k_I)M_I T + \mu_T T] \\ &= (-q_1\mu_U + q_3d_0)(1 - M_U) - [\nu B^2 + (q_2\alpha_T + q_4k_I)M_I T + \mu_T T]. \end{aligned} \quad (3.40)$$

Despejando  $q_3$  y  $q_4$  en términos de  $q_1$  y  $q_2$  obtenemos las siguientes expresiones.

$$q_3 = \frac{(q_1 + q_2)\beta}{(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)} \text{ y } q_4 = \frac{\mu_I q_2}{k_I}. \quad (3.41)$$

Debemos encontrar  $q_1$  y  $q_2$  positivas de tal forma que  $\dot{V}(P) < 0$  para todo  $P \in \Omega_2$ ,  $P \neq P_0$ . De la expresión (3.40) se desprende que esto se cumple si y sólo si  $-q_1\mu_U + q_3d_0 < 0$  o equivalentemente

$$q_3d_0 < q_1\mu_U. \quad (3.42)$$

Reemplazando  $q_3$  definido en (3.41), en la desigualdad (3.42) se tiene

$$\frac{(q_1 + q_2)\beta d_0}{(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)} < q_1\mu_U. \quad (3.43)$$

Despejando  $R_1$  de la desigualdad (3.43), se tiene

$$\begin{aligned} R_1 &< 1 - \frac{(q_1 + q_2)\beta d_0}{(\gamma_U + \mu_B)\mu_U q_1} \\ &< 1 - \frac{(q_1 + q_2)\beta d_0 R_1}{\nu \mu_U q_1}, \end{aligned}$$

o equivalentemente

$$R_1 < \frac{1}{1 + \frac{(q_1 + q_2)\beta d_0}{\nu \mu_U q_1}}. \quad (3.44)$$

Si hacemos

$$q_1 = \frac{\beta d_0}{\nu \mu_U} \frac{4\eta_0 \nu}{\gamma_U (\eta_0 - \eta)^2} \text{ y } q_2 = 1, \quad (3.45)$$

y los sustituimos en la parte derecha de la desigualdad (3.44) se obtiene

$$R_1 < \frac{1}{1 + (q_1 + 1) \frac{\gamma_U (\eta_0 - \eta)^2}{4\eta_0 \nu}}.$$

De la desigualdad anterior obtenemos la desigualdad equivalente  $R_1 < R_1^*$  la cual se cumple por hipótesis. El resultado anterior se resume en la siguiente proposición.

**Proposición 6.** *El equilibrio libre de infección  $P_0$  es globalmente asintóticamente estable si y sólo si  $R_1 < R_1^*$ .*

### 3.3.2. Estabilidad de los equilibrios endémicos

En esta sección analizaremos la estabilidad de los puntos de equilibrio que reflejan la persistencia de la infección. Observemos que la ecuación (3.14) es equivalente a

$$\nu = \nu B + \gamma_U M_U + \mu_B. \quad (3.46)$$

Reemplazando (3.46) en la expresión para  $a$  definida en (3.37) se obtiene que  $a = -\nu B$ , lo cual implica que el Jacobiano (3.36) evaluado en  $P_i$ ,  $i = 1, 2$  se reescribe como

$$J(P_i) = \begin{pmatrix} -(\mu_U + \beta B) & 0 & -\beta M_U & 0 \\ \beta B & -(\alpha_T T + \mu_I) & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B & 0 & -\nu B & 0 \\ 0 & (1 - T)k_I & 0 & -(k_I M_I + \mu_T) \end{pmatrix}. \quad (3.47)$$

Por otro lado, a partir de las ecuaciones de equilibrio (3.8) obtenemos las siguientes igualdades

$$\begin{aligned} \frac{\mu_U}{M_U} &= \mu_U + \beta B \\ \frac{\beta B M_U}{M_I} &= \alpha_T T + \mu_I \\ \frac{k_I M_I}{T} &= k_I M_I + \mu_T. \end{aligned} \quad (3.48)$$

Reemplazando las ecuaciones (3.48) en (3.47) obtenemos

$$J(P_i) = \begin{pmatrix} -\frac{\mu_U}{M_U} & 0 & -\beta M_U & 0 \\ \beta B & -\frac{\beta B M_U}{M_I} & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B & 0 & -\nu B & 0 \\ 0 & (1 - T)k_I & 0 & -\frac{k_I M_I}{T} \end{pmatrix}, \quad (3.49)$$

Ahora, vamos a determinar las condiciones para las cuales los valores propios de  $J(P_i)$ ,  $i = 1, 2$  tienen parte real negativa. Observemos que el polinomio característico de  $J(P_i)$ ,  $i = 1, 2$  está dado por

$$p_1(\lambda) = \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & 0 & \beta M_U & 0 \\ -\beta B & \lambda + \frac{\beta B M_U}{M_I} & -\beta M_U & \alpha_T M_I \\ \gamma_U B & 0 & \lambda + \nu B & 0 \\ 0 & -(1 - T)k_I & 0 & \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \end{vmatrix}. \quad (3.50)$$

Utilizando el método de cofactores en la primera fila de  $p_1$  se tiene

$$p_1(\lambda) = \left( \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} \right) \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\beta B M_U}{M_I} & -\beta M_U & \alpha_T M_I \\ 0 & \lambda + \nu B & 0 \\ -(1-T)k_I & 0 & \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \end{vmatrix} \\ + \beta M_U \begin{vmatrix} -\beta B & \lambda + \frac{\beta B M_U}{M_I} & \alpha_T M_I \\ \gamma_U B & 0 & 0 \\ 0 & -(1-T)k_I & \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \end{vmatrix}.$$

Resolviendo los determinantes de orden tres, se obtiene

$$p_1(\lambda) = \left( \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} \right) \left( \lambda + \frac{\beta B M_U}{M_I} \right) (\lambda + \nu B) \left( \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \right) \\ + \alpha_T M_I (1-T) k_I (\lambda + \nu B) \left( \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} \right) \\ + \beta M_U \left[ - \left( \lambda + \frac{\beta B M_U}{M_I} \right) \gamma_U B \left( \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \right) - \alpha_T M_I \gamma_U B (1-T) k_I \right] \\ = \lambda^4 + g_1 \lambda^3 + g_2 \lambda^2 + g_3 \lambda + g_4, \quad (3.51)$$

donde

$$g_1 = \frac{\mu_U}{M_U} + \frac{\beta B M_U}{M_I} + \nu B + \frac{k_I M_I}{T} \\ g_2 = \nu B \frac{k_I M_I}{T} + \frac{\mu_U}{M_U} \frac{\beta B M_U}{M_I} + \left( \frac{\mu_U}{M_U} + \frac{\beta B M_U}{M_I} \right) \left( \nu B + \frac{k_I M_I}{T} \right) \\ + \alpha_T M_I (1-T) k_I - \beta M_U \gamma_U B \\ g_3 = \frac{\mu_U}{M_U} \frac{\beta B M_U}{M_I} \left( \nu B + \frac{k_I M_I}{T} \right) + \nu B \frac{k_I M_I}{T} \left( \frac{\mu_U}{M_U} + \frac{\beta B M_U}{M_I} \right) \\ + \alpha_T M_I (1-T) k_I \left( \nu B + \frac{\mu_U}{M_U} \right) - \beta B \gamma_U M_U \left( \frac{\beta B M_U}{M_I} + \frac{k_I M_I}{T} \right) \\ g_4 = \frac{\mu_U}{M_U} \frac{\beta B M_U}{M_I} \nu B \frac{k_I M_I}{T} + \alpha_T M_I (1-T) k_I \nu B \frac{\mu_U}{M_U} \\ - \beta M_U \gamma_U B \frac{\beta B M_U}{M_I} \frac{k_I M_I}{T} - \beta M_U \gamma_U B \alpha_T k_I M_I (1-T). \quad (3.52)$$

Puesto que los parámetros son positivos, a partir de (3.52) se verifica que  $g_1 > 0$ . Las constantes  $g_2$ ,  $g_3$  y  $g_4$  se reescriben como

$$\begin{aligned} g_2 &= \frac{\beta B M_U}{M_I} \left( \frac{\mu_U}{M_U} + \nu B + \frac{k_I M_I}{T} \right) + \frac{k_I M_I}{T} \left( \frac{\mu_U}{M_U} + \nu B \right) \\ &\quad + \alpha_T M_I (1 - T) k_I + \frac{\beta \gamma_U B}{M_U} (\eta - M_U^2) \\ g_3 &= \left( \frac{\beta B M_U}{M_I} + \frac{k_I M_I}{T} \right) \frac{\beta \gamma_U B}{M_U} (\eta - M_U^2) \\ &\quad + \left[ \frac{\beta B M_U}{M_I} \frac{k_I M_I}{T} + \alpha_T k_I M_I (1 - T) \right] \left( \frac{\mu_U}{M_U} + \nu B \right) \\ g_4 &= \left[ \frac{\beta B M_U}{M_I} \frac{k_I M_I}{T} + \alpha_T k_I M_I (1 - T) \right] \frac{\beta \gamma_U B}{M_U} (\eta - M_U^2), \end{aligned}$$

donde  $\eta$  está definida en (2.5). El criterio de Routh-Hurwitz establece que las raíces del polinomio  $p_1$  definido en (3.51) tienen parte real negativa si y sólo si  $g_i > 0$  y  $(g_1 g_2 - g_3) g_3 > g_1^2 g_4$  (véase [46]). Con el propósito de determinar las condiciones para las cuales se satisfacen las desigualdades anteriores, vamos a definir las siguientes constantes

$$\begin{aligned} A &= \frac{\mu_U}{M_U}, \quad N = \frac{\beta B M_U}{M_I}, \quad C = \nu B, \quad D = \frac{k_I M_I}{T} \\ E &= \alpha_T k_I M_I (1 - T), \quad X(M_U) = AC - \beta M_U \gamma_U M_U = \frac{\beta \gamma_U B}{M_U} (\eta - M_U^2). \end{aligned} \quad (3.53)$$

Reemplazando  $A$ ,  $N$ ,  $C$ ,  $E$  y  $X(M_U)$  definidas por (3.53) en  $g_1, \dots, g_4$  obtenemos

$$\begin{aligned} g_1 &= A + N + C + D \\ g_2 &= N(A + C + D) + D(A + C) + E + X(M_U) \\ g_3 &= (N + D)X(M_U) + (BD + E)(A + C) \\ g_4 &= (E + ND)X(M_U). \end{aligned}$$

Después de algunas simplificaciones llegamos a que

$$\begin{aligned} \Delta_3 &= (g_1 g_2 - g_3) g_3 - g_1^2 g_4 \\ &= (N + D)(A + C)(N + D)[(N + D)X(M_U) + (ND + E)(A + C)] \\ &\quad + (N + D)(A + C)^2(N + D)X(M_U) + (N + D)(A^2 + C^2)(ND + E)(A + C) \\ &\quad + (N + D)(DN + E)^2(A + C) + (A + C)[X(M_U)]^2(N + D) \\ &\quad + 2\beta M_U \gamma_U M_U (A + C)(N + D)(E + ND). \end{aligned} \quad (3.54)$$

A partir de (3.53) se observa que las constantes  $A$ ,  $N$ ,  $C$  y  $E$  son positivas, mientras que

$$X(M_U) > 0 \quad \text{si y sólo si} \quad M_U < \sqrt{\eta}. \quad (3.55)$$

Dado que  $M_U < 1$ , entonces a partir de (3.55) se establece que  $X(M_U) > 0$  cuando  $\eta \geq 1$ , lo anterior implica que  $g_i > 0$  y  $\Delta_3 > 0$  para  $i = 1, \dots, 4$  cuando  $\eta \geq 1$ . Por lo tanto, a través del criterio de Routh-Hurwitz se concluye que si existe una única solución de equilibrio endémico cuando  $\eta \geq 1$ , ésta será localmente asintóticamente estable en  $\Omega_2$ .

Los parámetros  $R_1$  y  $\eta_c$  definidos en (3.18) satisfacen que

$$R_1 - 1 = \frac{\gamma_U}{\gamma_U + \mu_B}(\eta_c - 1). \quad (3.56)$$

A partir de (3.56) se tiene que  $R_1 \geq 1$  si y sólo si  $\eta_c \geq 1$ . Ahora vamos a analizar los casos  $\eta > \eta_c$  y  $\eta < \eta_c$  cuando  $\eta$  y  $\eta_c$  son mayores o iguales a uno. Los resultados de la Proposición 4 implican que si  $\eta < \eta_c$ , entonces  $P_1$  es el único equilibrio cuando  $R_1 \geq 1$ . Mientras que si  $\eta > \eta_c$ , entonces  $P_1$  es el único equilibrio cuando  $R_1 > 1$ .

El resultado anterior se resume en la siguiente proposición

**Proposición 7.** *Supongamos que  $d_0 > 0$*

1. *Si  $\eta < \eta_c$ , entonces el equilibrio endémico  $P_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_1 \geq 1$ .*
2. *Si  $\eta > \eta_c$ , entonces el equilibrio endémico  $P_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_1 > 1$ .*

Hasta el momento hemos probado la estabilidad local para las soluciones de equilibrios  $P_i$  cuando  $\eta \geq 1$ . Ahora vamos a analizar la estabilidad local de dichas soluciones cuando  $\eta < 1$ . En este caso probaremos la estabilidad de  $P_1$  e inestabilidad de  $P_2$  encontrando valores donde  $X(M_U)$  es positiva y negativa, respectivamente. Sea  $\bar{M}_U = \sqrt{\bar{\eta}}$ , entonces  $X(\bar{M}_U) = 0$ . Dado que

$$M_U = f_1(B) = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B},$$

es una función continua y estrictamente decreciente de  $B$ , entonces

$$\tilde{B} = \frac{\mu_U}{\beta} \left( \frac{1}{\sqrt{\bar{\eta}}} - 1 \right). \quad (3.57)$$

es el único valor de  $B$  que satisface  $\tilde{M}_U = f_1(\tilde{B}) = \sqrt{\bar{\eta}}$ . Sustituyendo  $R_1 = \nu/(\gamma_U + \mu_B)$  en la función  $G$  definida en (3.17) y evaluando en  $\tilde{B}$  se obtiene

$$G(\tilde{B}) = \beta\nu \left\{ \left[ \frac{\mu_U}{\beta} \left( \frac{1}{\sqrt{\bar{\eta}}} - 1 \right) \right]^2 + \frac{\gamma_U}{\nu}(\eta - \eta_c) \frac{\mu_U}{\beta} \left( \frac{1}{\sqrt{\bar{\eta}}} - 1 \right) + \frac{\mu_U}{\nu\beta}(\gamma_U + \mu_B - \nu) \right\}$$



Factorizando  $\mu_U/\beta$  y descomponiendo el término cuadrático se reescribe como

$$G(\tilde{B}) = \nu\mu_U \left\{ \frac{\mu_U}{\beta} \left( \frac{1}{\eta} - \frac{2}{\sqrt{\eta}} + 1 \right) + \frac{\gamma_U}{\nu} (\eta - \eta_c) \left( \frac{1}{\sqrt{\eta}} - 1 \right) + \frac{1}{\nu} (\gamma_U + \mu_B - \nu) \right\}.$$

Sustituyendo  $\eta$  en el primer término se obtiene

$$G(\tilde{B}) = \nu\mu_U \left\{ \frac{\gamma_U}{\nu} - \frac{2}{\sqrt{\eta}} \frac{\mu_U}{\beta} + \frac{\mu_U}{\beta} + \frac{\gamma_U}{\nu} (\eta - \eta_c) \left( \frac{1}{\sqrt{\eta}} - 1 \right) + \frac{1}{\nu} (\gamma_U + \mu_B - \nu) \right\}$$

Factorizando  $1/\sqrt{\eta}$  y agrupando términos tenemos

$$G(\tilde{B}) = \nu\mu_U \left\{ \frac{1}{\sqrt{\eta}} \left[ -\frac{2\mu_U}{\beta} + \frac{\gamma_U}{\nu} (\eta - \eta_c) \right] + 2\frac{\gamma_U}{\nu} + \frac{\mu_U}{\beta} - \frac{\gamma_U}{\nu} (\eta - \eta_c) + \frac{1}{\nu} (\mu_B - \nu) \right\}.$$

Sustituyendo  $\eta$  en el cuarto sumando y simplificando se obtiene

$$G(\tilde{B}) = \nu\mu_U \left\{ \frac{1}{\sqrt{\eta}} \left[ -\frac{2\mu_U}{\beta} + \frac{\gamma_U}{\nu} (\eta - \eta_c) \right] + 2\frac{\gamma_U}{\nu} + \frac{\gamma_U}{\nu} \eta_c + \frac{1}{\nu} (\mu_B - \nu) \right\}.$$

Sustituyendo  $\eta_c$  en el tercer sumando y simplificando se obtiene

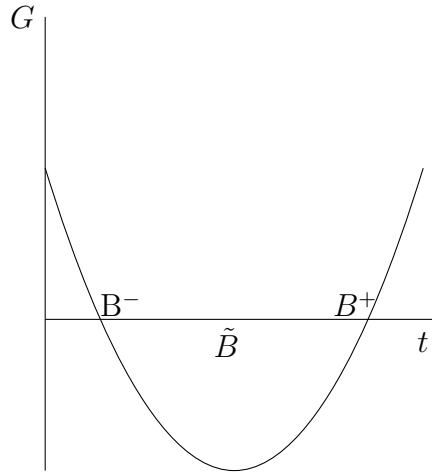


Figura 3.4: En esta gráfica podemos observar que  $B^- < \tilde{B} < B^+$ .

$$\begin{aligned} G(\tilde{B}) &= \nu\mu_U \left\{ \frac{1}{\sqrt{\eta}} \left[ -\frac{2\mu_U}{\beta} + \frac{\gamma_U}{\nu} (\eta - \eta_c) \right] + 2\frac{\gamma_U}{\nu} \right\} \\ &= \nu\mu_U \left\{ -2 \left( \frac{1}{\sqrt{\eta}} \frac{\mu_U}{\beta} - \frac{\gamma_U}{\nu} \right) + \frac{1}{\sqrt{\eta}} \frac{\gamma_U}{\nu} (\eta - \eta_c) \right\}. \end{aligned}$$

Factorizando  $\gamma_U/\nu$  obtenemos

$$G(\tilde{B}) = \nu\mu_U \frac{\gamma_U}{\nu} \left\{ -2 \left( \frac{1}{\sqrt{\eta}} \frac{\mu_U \nu}{\beta \gamma_U} - 1 \right) + \frac{1}{\sqrt{\eta}} (\eta - \eta_c) \right\}.$$

Sustituyendo  $\eta = \nu\mu_U/\gamma_U\beta$  en el primer sumando de la parte derecha tenemos

$$G(\tilde{B}) = \mu_U\gamma_U \left\{ -2 \left( \frac{\eta}{\sqrt{\eta}} - 1 \right) + \frac{1}{\sqrt{\eta}} (\eta - \eta_c) \right\}.$$

Simplificando y agrupando términos se obtiene

$$G(\tilde{B}) = \mu_U\gamma_U \left\{ -\frac{\eta}{\sqrt{\eta}} + 2 - \frac{\eta_c}{\sqrt{\eta}} \right\}.$$

Factorizando  $2/\sqrt{\eta}$  y simplificando obtenemos

$$G(\tilde{B}) = \frac{2\mu_U\gamma_U}{\sqrt{\eta}} \left\{ \sqrt{\eta} - \frac{\eta + \eta_c}{2} \right\}.$$

Observemos que para  $\eta \ll 1$  se tiene que  $G(\tilde{B}) < -\mu_U\gamma_U\eta_c/\sqrt{\eta} < 0$ . Por otro lado, de acuerdo a la Proposición 4 existen dos puntos de equilibrio  $P_1$  y  $P_2$  con  $B^+$  y  $B^-$  como sus coordenadas en  $B$  donde coexisten todas las poblaciones. Dado que la ecuación cuadrática (3.17) satisface  $G(B^-) = G(B^+) = 0$  y  $G(\tilde{B}) < 0$ ,  $B^- < \tilde{B} < B^+$  (véase la Figura 3.4). Nuevamente, como  $f_1$  es continua y estrictamente decreciente existen  $M_U^-$  y  $M_U^+$  positivos tales que  $M_U^- = f_1(B^+)$ ,  $M_U^+ = f_1(B^-)$  y  $M_U^+ < \bar{M}_U < M_U^-$ . En consecuencia,  $X(M_U^-) > 0$  y  $X(M_U^+) < 0$ . Por lo tanto,  $P_1$  es localmente asintóticamente estable y  $P_2$  es inestable. A partir de (3.56) se tiene que  $R_1 < 1$  si y sólo si  $\eta_c < 1$ . En este caso,  $\eta$  y  $\eta_c$  son menores que uno, y los resultados de la Proposición 4 implican que si  $\eta < \eta_c$  existen dos soluciones de equilibrio cuando  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 < \eta$ , una solución de equilibrio cuando  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 = \eta$ . Mientras que si  $\eta > \eta_c$  no existen soluciones de equilibrio endémico. El resultado anterior se resume en la siguiente proposición

**Proposición 8.** *Supongamos que  $d_0 > 0$ . Para  $\eta < \eta_c$  tenemos que*

1. *Si  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 < \eta$ , entonces  $P_1$  es localmente asintóticamente estable y  $P_2$  es inestable.*
2. *Si  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 = \eta$ , entonces  $P_1$  es localmente asintóticamente estable.*

### 3.4. Estudios Numéricos

En esta sección presentamos algunos resultados numéricos y gráficas que ilustran el crecimiento de todas las poblaciones del modelo. En este modelo la eliminación o progresión de la infección depende del número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_1$ , el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , el número de macrófagos infectados por

	Existencia	Estabilidad
$P_0$		$R_1 < 1, \eta < \eta_0$
$P_1$	$d_0 > 0, R_1 > 1$	$d_0 > 0, R_1 > 1$
	$d_0 > 0, R_1 = 1, \eta < \eta_c$	$d_0 > 0, R_1 = 1, \eta < \eta_c$
	$d_0 > 0, R_1 < 1, \eta_0 \leq \eta < \eta_c$	$d_0 > 0, R_1 < 1, \eta_0 \leq \eta < \eta_c$
$P_2$	$d_0 > 0, R_1 < 1, \eta_0 < \eta < \eta_c$	inestable

Cuadro 3.1: Condiciones de existencia y estabilidad para las soluciones de equilibrio del sistema (3.3).

un macrófago infectado,  $R_\beta$ , y el número de bacterias eliminadas por los macrófagos no infectados en su nivel de equilibrio,  $R_{\gamma_U}$ .

En las Figuras 3.5-3.6 se presentan las gráficas de la evolución en el tiempo de las poblaciones de macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacilos de Mtb y células T.

Parámetro	Descripción	Valor	Unidad	Referencia
$\Lambda_U$	Tasa de rep. de $M_U$	1000	M día <sup>-1</sup>	[6]
$\bar{\alpha}_T$	Tasa de elim. $M_I$ por $T$	$3 * 10^{-5}$	$T^{-1}$ día <sup>-1</sup>	Est. [6, 9]
$\bar{\beta}$	Tasa de infección	$2,5 * 10^{-11}$	$B^{-1}$ día <sup>-1</sup>	Est. [6, 9]
$\bar{\gamma}_U$	Tasa de elim. $B$ por $M_U$	$10^{-6}$	$B^{-1}$ día <sup>-1</sup>	Est. [6, 9]
$\bar{k}_I$	Tasa de reclutamiento de $T$	$8 * 10^{-3}$	$TM^{-1}$ día <sup>-1</sup>	Est. [6, 9]
$\nu$	Tasa de reproducción de $B$	0.4	1/día	[6, 12]
$\mu_U$	Tasa de muerte nat. para $M_U$	0,003	1/día	[6, 9]
$\mu_I$	Tasa de muerte nat. para $M_I$	0.01	1/día	[6, 9]
$\mu_B$	Tasa de muerte nat. para $B$	0,143	1/día	Estimado
$\mu_T$	Tasa de muerte nat. para $T$	0.3	1/día	[6, 9]
$T_{max}$	Numero máximo para $T$	50000	células T	Est.[6, 9]
$K$	Capacidad de carga	$10^9$	bacterias	[12]

Cuadro 3.2: Datos utilizados en las simulaciones de las Figuras 3.5 y 3.6. Para estos valores se obtienen las siguientes cantidades:  $R_1=0.9$ ,  $R_B=2.8$ ,  $R_\beta=2.5$ ,  $R_{\gamma_U}=2.1$ ,  $\rho=0.52$ ,  $R_1^*=0.24$ ,  $\eta=0.18$ ,  $\eta_c=0.86$  y  $\eta_0=0.04$ .

Observemos que los parámetros de la Tabla 3.2 satisfacen la condición,  $R_\beta > \rho$ , esto implica la existencia de una bifurcación hacia atrás. Más aún, cuando  $R_1^* < R_1 < 1$  tanto  $P_0$  como  $P_1$  son localmente asintóticamente estables, es decir, se presenta un región de bi-estabilidad para  $P_0$  y  $P_1$ .

Para la realización de las gráficas que aparecen en las Figuras 3.5 y 3.6 se utilizaron las condiciones iniciales  $x_0=(0.999\bar{M}_U,0.0,0.008,0.0)$  y  $y_0=(1.001\bar{M}_U,0.0,0.008,0.0)$  donde  $\bar{M}_U$  es la primera coordenada del equilibrio inestable  $P_2$ . Aunque ambas simulaciones numéricas fueron hechas con los valores de la Tabla 3.2, el comportamiento de las soluciones es totalmente diferente. En la Figura 3.5 las soluciones tienden a la

solución de equilibrio libre de infección  $P_0$ , mientras que en la Figura 3.6 las soluciones tienden al equilibrio endémico  $P_1$ .

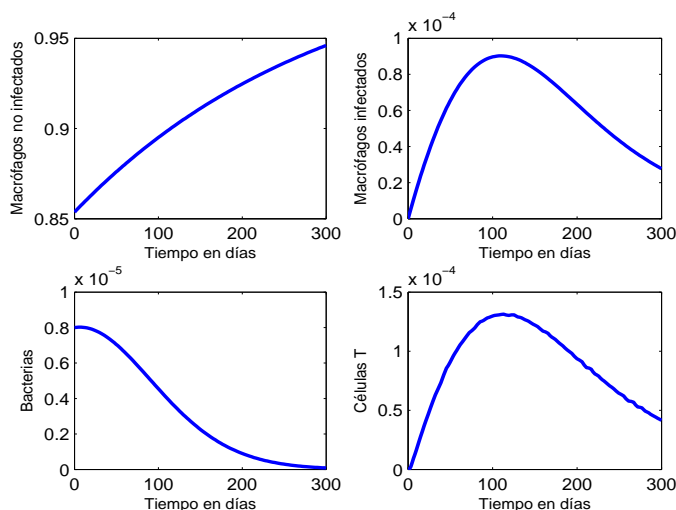


Figura 3.5: Simulaciones numéricas del sistema (3.3). Gráficas de la propagación en el tiempo de macrófagos, bacterias y células T durante los primeros 300 días.

Estas simulaciones numéricas sugieren que la rama inestable correspondiente a  $P_2 = (\bar{M}_U, \bar{M}_I, \bar{B}, \bar{T})$  separa las regiones de estabilidad de  $P_0$  y  $P_1$ . Más explícitamente, la condición inicial  $(M_U(0), \bar{M}_I, \bar{B}, \bar{T})$  con  $M_U(0) < \bar{M}_U$  (resp.  $M_U(0) > \bar{M}_U$ ) son cuencas de atracción de  $P_1$  (resp.  $P_0$ ). Lo anterior se confirma en la Figura 3.7, que muestra el curso temporal de  $M_U$  con diez condiciones iniciales diferentes.

Observemos que en el caso presentado en las Figuras 3.5-3.7 se tiene  $R_B=2.8$  y  $R_\beta=2.5$ , es decir que una bacteria puede producir 2.8 bacterias e infectar 2.5 macrófagos por día. Como el bacilo del Mtb se multiplica en promedio cada 20 horas [56], los datos indican que las bacterias se están reproduciendo por encima del promedio. Sin embargo, la eliminación o progresión de la infección depende de las condiciones iniciales. Por ejemplo, bajo las condiciones mencionadas anteriormente tenemos que si la población inicial de bacterias es 0.008 y el número de macrófagos no infectados es mayor que  $\bar{M}_U=0.8168$ , entonces la infección es eliminada (véase la Figura 3.5). Mientras que si la población inicial de macrófagos es menor que  $\bar{M}_U$  se presenta una progresión de la infección (véase la Figura 3.6). Este comportamiento concuerda con diferentes reportes que afirman que la contención del patógeno generalmente falla cuando el estado inmune del hospedero cambia, lo cual suele ser consecuencia del envejecimiento, desnutrición o la coinfección con el VIH, [2, 48, 56].

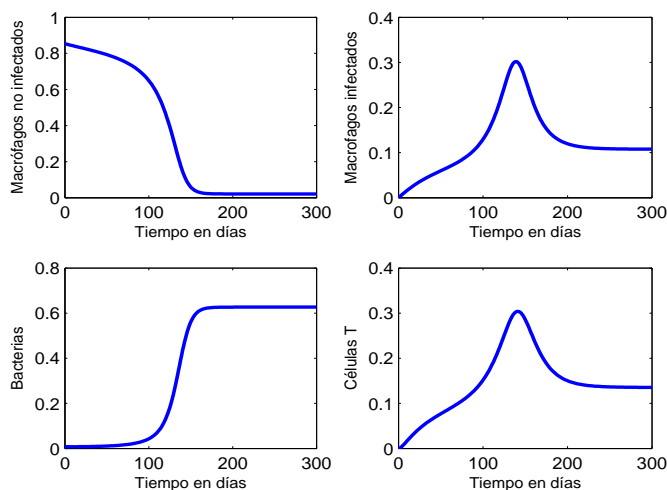


Figura 3.6: Simulaciones numéricas del sistema (3.3). La gráfica de la solución numérica muestra la propagación de macrófagos, bacterias y células T durante los primeros 300 días.

### 3.5. Conclusión

El diseño de vacunas para la TB pulmonar es un campo en el cual se han invertido muchos esfuerzos. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que para desarrollar una vacuna más eficaz, es necesaria una mejor comprensión de la relación entre la respuesta inmune del hospedero y el bacilo de la TB. Como en otras infecciones intracelulares, la principal respuesta inmune protectora es la celular mediada en la que intervienen las células T, [2]. Es por esto que en este capítulo, nosotros propusimos y analizamos un modelo matemático de la dinámica poblacional de macrófagos no infectados, macrófagos infectados, células T y bacilos de Mtb dentro del granuloma. El análisis cualitativo revela: la existencia del punto de equilibrio libre de infección  $P_0 = (1, 0, 0, 0)$  del cual se deduce que la infección no se desarrolló o nunca ocurrió. Una condición necesaria para que existan estados de equilibrio con una población de Mtb positiva es que la tasa neta de crecimiento de la bacteria sea positiva, esto es,  $d = \nu - \mu_B > 0$ . En este caso, tendremos una bifurcación hacia adelante o hacia atrás dependiendo de los valores de los parámetros  $R_1$ ,  $\eta$ ,  $\eta_c$ ,  $\eta_0$  y  $R_1^*$  (valor de  $R_1$  cuando  $\eta = \eta_0$ ). Mas precisamente, si  $\eta > \eta_c$  se tiene una bifurcación hacia adelante, en la cual el equilibrio libre de infección  $P_0$  se bifurca en el equilibrio endémico  $P_1$  cuando  $R_1 \geq 1$ , mientras que si  $\eta < \eta_c$  la bifurcación es hacia atrás. El parámetro que define la bifurcación del equilibrio libre de infección  $P_0$  en los equilibrios endémicos  $P_1$  y  $P_2$  es  $\eta_0$ .

En resumen, la dinámica de las soluciones del sistema (3.3) es

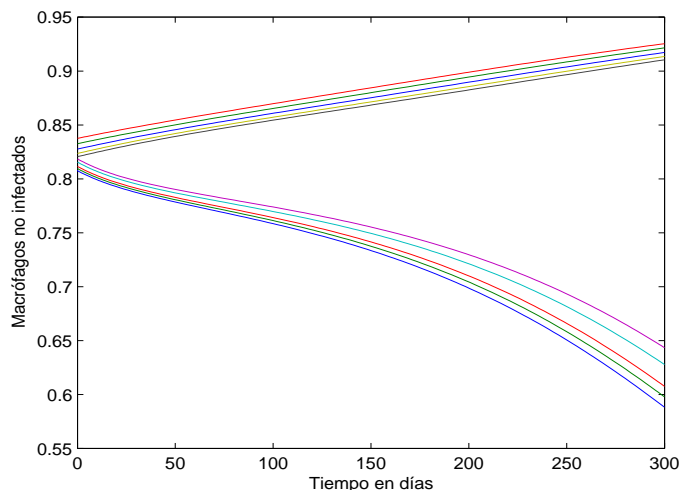


Figura 3.7: Simulaciones numéricas del sistema (3.3). Gráficas del transcurso temporal de los macrófagos no infectados con diez condiciones iniciales muy cercanas a  $\overline{M}_U=0.8168$ .

- Para  $\eta > \eta_c$  se tiene que:
  1. Si  $R_1 \leq 1$ , entonces el equilibrio libre de infección  $P_0 = (1, 0, 0, 0)$  es el único equilibrio del sistema (3.3), además es globalmente asintóticamente estable en  $\Omega_2$ .
  2. Si  $R_1 > 1$ , entonces  $P_0$  se convierte en inestable y aparece un equilibrio endémico  $P_1 = (M_U^*, M_U^*, B^*, T^*)$  localmente asintóticamente estable.
- Para  $\eta < \eta_c$  se tiene que:
  1. Si  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 < \eta$ , entonces además de  $P_0$  y  $P_1$  existe un tercer equilibrio endémico  $P_2 = (\overline{M}_U, \overline{M}_I, \overline{B}, \overline{T})$ . En este caso,  $P_0$  y  $P_1$  son localmente asintóticamente estables y  $P_2$  es inestable.
  2. Si  $R_1 < 1$  y  $\eta_0 = \eta$ , solo existen  $P_0$  y  $P_1$ . Tanto  $P_0$  como  $P_1$  son localmente asintóticamente estables.
  3. Si  $R_1 \geq 1$ , solo existen  $P_0$  y  $P_1$ .  $P_0$  es inestable y  $P_1$  es localmente asintóticamente estable.

La interpretación biológica de las condiciones que determinan la dinámica de las soluciones del sistema (3.3) se hizo en términos de

- El número reproductivo básico de las bacterias,  $R_B$ .
- El número reproductivo básico de la infección,  $R_\beta$ .

- El número de bacterias eliminadas por los macrófagos durante el tiempo de vida de una bacteria,  $R_{\gamma_U}$ .
- El número reproductivo básico de las bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_1$ .

Una condición necesaria para la existencia de equilibrios endémicos es que el número de bacterias producidas por una bacteria sea mayor que uno ( $R_B > 1$ ). Además, si el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , sobrepasa el valor umbral,  $\rho$ , se presenta una bifurcación hacia delante. Si este número es inferior al umbral se tiene una bifurcación hacia atrás.

En el caso de la bifurcación hacia adelante se estableció que

- La infección es eliminada cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados es menor o igual a uno ( $R_1 \leq 1$ ), el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , está dentro del rango  $(1, 1 + R_{\gamma_U}]$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado  $R_\beta$  es menor que  $\rho$ .
- La infección persiste cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados es mayor que uno ( $R_1 > 1$ ), el número de bacterias producidas por una bacteria durante su vida promedio,  $R_B$ , está dentro del rango  $(1 + R_{\gamma_U}, \infty)$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado  $R_\beta$  es menor que  $\rho$ .

Para la bifurcación hacia atrás se tiene que

- La infección no se desarrolla cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados no alcanza el valor umbral mínimo ( $R_1 < R_1^*$ ), o equivalentemente, el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , está en el rango  $(1, (1 + R_{\gamma_U})R_1^*)$  aunque el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$  es mayor que  $\rho$ .
- Aparece la infección (el equilibrio libre de infección,  $P_0$ , se bifurca de forma discontinua en un equilibrio endémico  $P_1^*$ ), cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados alcanza el valor umbral mínimo ( $R_1 = R_1^*$ ), lo cual implica que el número de bacterias producidas por una bacteria es  $R_B = (1 + R_{\gamma_U})R_1^*$ . En este caso, el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , es mayor que  $\rho$ .
- La infección persiste (el punto de equilibrio endémico  $P_1^*$  se bifurca en dos equilibrios endémicos  $P_1$  y  $P_2$ ) cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados,

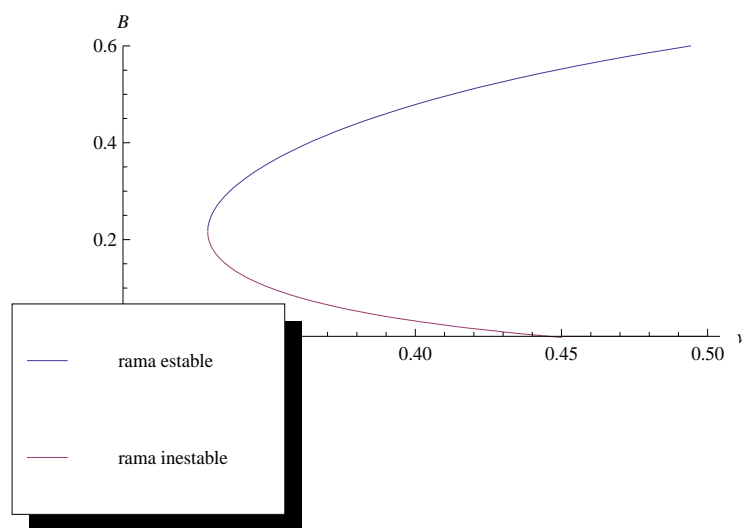


Figura 3.8: Este diagrama de bifurcación muestra una bifurcación hacia atrás cuando  $\nu$  varía de 0 a 0.5. Los otros parámetros fueron tomados de la Tabla 3.2. En este caso  $R_1$  varía de 0 a 1.21.

$R_1$ , está en el rango  $(R_1^*, 1)$ , o equivalentemente, el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , está en el rango  $((1 + R_{\gamma_U})R_1^*, 1 + R_{\gamma_U})$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , es mayor que  $\rho$ .

- La infección persiste, pero sólo en una rama de la parábola (el punto de equilibrio endémico  $P_2$  pierde sentido biológico, dejando a  $P_1$  como el único equilibrio endémico), cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados  $R_1$  es mayor que uno, lo cual implica que el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_B$ , es mayor que  $1 + R_{\gamma_U}$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , es mayor que  $\rho$ .

La Figura 3.8 muestra el diagrama de bifurcación de la población de bacterias normalizada ( $B$ ) vs la razón de crecimiento de las bacterias ( $\nu$ ). Como podemos observar esta gráfica muestra un bifurcación hacia atrás conformadas por dos ramas: una rama inestable asociada a estados de latencia y una rama estable asociada a estados de TB activa.

A diferencia de la dinámica en el pulmón en donde se utiliza la carga bacteriana para determinar si un individuo presenta TB latente o activa. Los resultados de este modelo predicen la existencia de una región en la cual las poblaciones iniciales de macrófagos, células T y bacterias son relevantes en el desarrollo de la infección. En este caso dichas poblaciones iniciales determinan cuando un individuo infectado pasa de TB latente a TB activa.





## Capítulo 4

# Modelo sobre la inmunología celular de la tuberculosis y la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a los antibióticos en el granuloma

En este capítulo se estudian tanto aspectos inmunológicos de la TB como la resistencia del Mtb a los antibióticos. Para este fin formulamos una extensión del modelo anterior donde consideramos dos poblaciones de bacterias: sensibles y resistentes.

### 4.1. Formulación del modelo

Diversos estudios [10, 11] han demostrado que la adquisición de resistencia en Mtb se deriva de eventos mutacionales puntuales en el genoma de la microbacteria que afectan la actividad antimicrobiana de las células T y macrófagos. Estos ocurren a una tasa constante, aún en la ausencia de exposición a los antibióticos [12]. Generalmente, las mutaciones específicas que confieren resistencia al control químico tienen un costo, el cual puede manifestarse como una reducción en la capacidad reproductiva o en la habilidad para competir. Nowak en [55] propone que en ausencia de medicamentos la razón de infección de las bacterias resistentes es menor o igual que la tasa de infección de las bacterias sensibles, ya que de lo contrario la población de bacterias resistentes podría aumentar hasta superar ampliamente la población de bacterias sensibles antes del tratamiento, [5, 55]. En el caso del bacilo Mtb el costo se asocia a la tasa de reproducción de las bacterias [55], por lo tanto cuantificaremos el costo como una reducción en la tasa de reproducción de la cepa resistente con respecto a la tasa de reproducción de la cepa sensible.

Para construir el modelo consideramos las siguientes poblaciones: macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacterias sensibles al antibiótico, bacterias resistentes al antibiótico y células T, cuyas densidades denotamos por  $\bar{M}_U$ ,  $\bar{M}_I$ ,  $\bar{B}_S$ ,  $\bar{B}_R$  y  $\bar{T}$  respectivamente. Las suposiciones para la dinámica de las poblaciones de macrófagos no infectados, macrófagos infectados y células T son las mismas que en el modelo anterior excepto porque en este modelo los macrófagos son infectados tanto por bacterias sensibles, como por bacterias resistentes a una tasa constante  $\bar{\beta}$ .

En este modelo suponemos que tanto las bacterias sensibles como las resistentes presentan un crecimiento logístico con capacidad de carga  $K$  y tasas de reproducción  $\nu$  y  $\nu_1$ , respectivamente. Basándonos en el argumento presentado anteriormente, definimos  $\nu_1 = f\nu$  donde  $0 \leq f < 1$  es el *ajuste de crecimiento relativo* [1, 12].

Durante la reproducción de bacterias sensibles, una porción  $q$  de mutantes resistentes emerge. En el modelo, el tratamiento se incorpora como la tasa  $\alpha$  a la cual la droga elimina bacterias sensibles por día [12]. Bajo estas consideraciones obtenemos el sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned}
\frac{d\bar{M}_U}{dt} &= \Lambda_U - \mu_U \bar{M}_U - \bar{\beta} \bar{B}_S \bar{M}_U - \bar{\beta} \bar{B}_R \bar{M}_U \\
\frac{d\bar{M}_I}{dt} &= \bar{\beta} \bar{B}_S \bar{M}_U + \bar{\beta} \bar{B}_R \bar{M}_U - \bar{\alpha}_T \bar{M}_I \bar{T} - \mu_I \bar{M}_I \\
\frac{d\bar{B}_S}{dt} &= (1-q)\nu \bar{B}_S - \bar{\gamma}_U \bar{M}_U \bar{B}_S - \alpha \bar{B}_S - \frac{\nu(\bar{B}_S + \bar{B}_R)\bar{B}_S}{K} - \mu_{BS} \bar{B}_S \\
\frac{d\bar{B}_R}{dt} &= q\nu \bar{B}_S + \nu_1 \bar{B}_R - \bar{\gamma}_U \bar{M}_U \bar{B}_R - \frac{\nu_1(\bar{B}_S + \bar{B}_R)\bar{B}_R}{K} - \mu_{BR} \bar{B}_R \\
\frac{d\bar{T}}{dt} &= \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}}\right) \bar{k}_I \bar{M}_I - \mu_T \bar{T}
\end{aligned} \tag{4.1}$$

Con el propósito de reducir el número de parámetros en el modelo hacemos como en el capítulo anterior, el siguiente cambio de variables

$$M_U = \frac{\bar{M}_U}{\Lambda_U/\mu_U}, \quad M_I = \frac{\bar{M}_I}{\Lambda_U/\mu_U}, \quad B_S = \frac{\bar{B}_S}{K}, \quad B_R = \frac{\bar{B}_R}{K} \text{ y } T = \frac{\bar{T}}{T_{max}}. \tag{4.2}$$

Reemplazando las variables definidas en (4.2) en la primera ecuación del sistema de ecuaciones diferenciales (4.1) obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dM_U}{dt} &= \frac{1}{\frac{\Lambda_U}{\mu_U}} \frac{d\bar{M}_U}{dt} \\
&= \frac{\mu_U}{\Lambda_U} (\Lambda_U - \mu_U \bar{M}_U - \bar{\beta} \bar{B}_S \bar{M}_U - \bar{\beta} \bar{B}_R \bar{M}_U) \\
&= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B_S M_U - \beta B_R M_U,
\end{aligned}$$

donde  $\beta = \bar{\beta}K$ . Siguiendo el mismo procedimiento para las demás ecuaciones tenemos

$$\begin{aligned}\frac{dM_I}{dt} &= \frac{1}{\frac{\Lambda_U}{\mu_U}} \frac{d\bar{M}_I}{dt} \\ &= \frac{\mu_U}{\Lambda_U} (\bar{\beta}\bar{B}_S\bar{M}_U + \bar{\beta}\bar{B}_R\bar{M}_U - \bar{\alpha}_T\bar{M}_I\bar{T} - \mu_I\bar{M}_I) \\ &= \beta B_S M_U + \beta B_R M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I,\end{aligned}$$

donde  $\alpha_T = \bar{\alpha}_T T_{max}$ .

$$\begin{aligned}\frac{dB_S}{dt} &= \frac{1}{K} \frac{d\bar{B}_S}{dt} \\ &= \frac{1}{K} \left[ (1-q)\nu\bar{B}_S - \bar{\gamma}_U\bar{M}_U\bar{B}_S - \alpha\bar{B}_S - \frac{\nu(\bar{B}_S + \bar{B}_R)\bar{B}_S}{K} - \mu_{BS}\bar{B}_S \right] \\ &= (1-q)\nu B_S - \gamma_U M_U B_S - \alpha B_S - \nu(B_S + B_R)B_S - \mu_{BS}B_S,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dB_R}{dt} &= \frac{1}{K} \frac{d\bar{B}_R}{dt} \\ &= \frac{1}{K} \left[ q\nu\bar{B}_S + \nu_1\bar{B}_R - \bar{\gamma}_U\bar{M}_U\bar{B}_R - \frac{\nu_1(\bar{B}_S + \bar{B}_R)\bar{B}_R}{K} - \mu_{BR}\bar{B}_R \right] \\ &= q\nu B_S + \nu_1 B_R - \gamma_U M_U B_R - \nu_1(B_S + B_R)B_R - \mu_{BR}B_R,\end{aligned}$$

donde  $\gamma_U = \bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U}$ .

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \frac{1}{T_{max}} \frac{d\bar{T}}{dt} \\ &= \frac{1}{T_{max}} \left[ \left(1 - \frac{\bar{T}}{T_{max}}\right) \bar{k}_I \bar{M}_I - \mu_T \bar{T} \right] \\ &= (1-T) k_I M_I - \mu_T T,\end{aligned}$$

donde  $k_I = \frac{\bar{k}_I \Lambda_U}{T_{max} \mu_U}$ . En consecuencia, el modelo (4.1) en las variables definidas en (4.2) se reescribe como

$$\begin{aligned}\frac{dM_U}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B_S M_U - \beta B_R M_U \\ \frac{dM_I}{dt} &= \beta B_S M_U + \beta B_R M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I \\ \frac{dB_S}{dt} &= (1-q)\nu B_S - \gamma_U M_U B_S - \alpha B_S - \nu(B_S + B_R)B_S - \mu_{BS}B_S \\ \frac{dB_R}{dt} &= q\nu B_S + \nu_1 B_R - \gamma_U M_U B_R - \nu_1(B_S + B_R)B_R - \mu_{BR}B_R \\ \frac{dT}{dt} &= (1-T) k_I M_I - \mu_T T.\end{aligned}\tag{4.3}$$

Nuestro conjunto de interés biológico está dado por

$$\Omega_3 = \{(M_U, M_I, B_S, B_R, T) \in \mathbb{R}_+^5 : 0 \leq M_U + M_I \leq 1, 0 \leq B_S + B_R \leq 1, 0 \leq T \leq 1\}. \quad (4.4)$$

El siguiente lema asegura que el sistema (4.3) está bien planteado, en el sentido que las soluciones con condiciones iniciales en (4.4) permanecen allí para todo  $t \geq 0$ .

**Lema 6.** *El conjunto  $\Omega_3$  definido en (4.4) es un conjunto positivamente invariante para las soluciones del sistema de ecuaciones diferenciales (4.3).*

La demostración del Lema 6 es análoga a la de los capítulos anteriores y la omitimos.

## 4.2. Soluciones de equilibrio

Para determinar las soluciones de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales (4.3) debemos resolver el siguiente sistema

$$\begin{aligned} \mu_U - \mu_U M_U - \beta B_S M_U - \beta B_R M_U &= 0 \\ \beta B_S M_U + \beta B_R M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I &= 0 \\ (1 - q)\nu B_S - \gamma_U M_U B_S - \alpha B_S - \nu(B_S + B_R)B_S - \mu_{BS} B_S &= 0 \\ q\nu B_S + \nu_1 B_R - \gamma_U M_U B_R - \nu_1(B_S + B_R)B_R - \mu_{BR} B_R &= 0 \\ (1 - T)k_I M_I - \mu_T T &= 0. \end{aligned} \quad (4.5)$$

Observemos que si determinamos los estados de equilibrio en ausencia de bacterias sensibles ( $B_S = 0$ ) y en presencia de ellas ( $B_S \neq 0$ ), habremos considerado todos los posibles casos. Por consiguiente, dividiremos el análisis de existencia en los casos  $B_S = 0$  y  $B_S \neq 0$ .

### CASO I: ( $B_S = 0$ )

Para  $B_S = 0$  el sistema de ecuaciones algebraicas (4.5) se reduce al siguiente sistema de ecuaciones algebraicas

$$\begin{aligned} \mu_U - \mu_U M_U - \beta B_R M_U &= 0 \\ \beta B_R M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I &= 0 \\ \nu_1 B_R(1 - B_R) - \gamma_U M_U B_R - \mu_{BR} B_R &= 0 \\ (1 - T)k_I M_I - \mu_T T &= 0. \end{aligned} \quad (4.6)$$

Observe que los sistemas algebraicos (3.8) y (4.6) son los mismos salvo por el nombre de las variables y los parámetros. En consecuencia, la solución del sistema (4.6) es muy similar a la del sistema (3.8) salvo por variables y parámetros. Por consiguiente, de manera similar al caso modelo del capítulo anterior se obtienen los siguientes resultados.

Manipulando la primera, segunda y cuarta ecuación del sistema algebraico (4.6) se obtiene que

$$M_U = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B_R} = f_1(B_R), \quad M_I = \frac{\beta B_R f_1(B_R)}{\alpha_T T + \mu_I}, \quad (4.7)$$

y  $T$  es solución de la ecuación cuadrática

$$T^2 + b(B_R)T - c(B_R) = 0, \quad (4.8)$$

donde

$$\begin{aligned} c(B_R) &= \frac{k_I \beta B_R f_1(B_R)}{\mu_T \alpha_T} \\ b(B_R) &= c(B_R) + \frac{\mu_I}{\alpha_T}. \end{aligned} \quad (4.9)$$

La única solución mayor o igual a cero de la ecuación (4.8) es

$$T^+(B_R) = \frac{-b(B_R) + \sqrt{[b(B_R)]^2 + 4c(B_R)}}{2}. \quad (4.10)$$

A partir de la tercera ecuación del sistema (4.6) se tiene que  $B_R = 0$  o

$$\nu_1(1 - B_R) - \gamma_U M_U - \mu_{BR} = 0. \quad (4.11)$$

Cuando  $B_R = 0$  obtenemos que  $M_U = 1$ ,  $M_I = 0$  y  $T = 0$ , lo cual implica que

$$\bar{P}_0 = (1, 0, 0, 0, 0), \quad (4.12)$$

es el equilibrio libre de infección. Finalmente, sustituyendo  $M_U$  definido en (4.7) en la ecuación (4.11) y manipulando la expresión, encontramos que  $B_R \neq 0$  es solución de

$$\bar{G}(B_R) = \beta \nu_1 \left[ B_R^2 + \frac{\gamma_U}{\nu_1} (\sigma - \sigma_c) B_R + \frac{\mu_U (\gamma_U + \mu_{BR})}{\nu_1 \beta} (1 - R_2) \right] = 0, \quad (4.13)$$

donde

$$R_2 = \frac{\nu_1}{\gamma_U + \mu_{BR}}, \quad \sigma = \frac{\nu_1 \mu_U}{\gamma_U \beta}, \quad c_R = \nu_1 - \mu_{BR}, \quad \sigma_c = \frac{c_R}{\gamma_U}. \quad (4.14)$$

Si  $\sigma = \sigma_c$  existe una única solución positiva de la ecuación (4.13) cuando  $R_2 > 1$  dada por

$$B_R^+ = B_R^- = \sqrt{\frac{\mu_U (\gamma_U + \mu_{BR}) (R_2 - 1)}{\nu_1 \beta}}.$$

Para  $\sigma \neq \sigma_c$  las soluciones están dadas por

$$\begin{aligned} B_R^+ &= \frac{\gamma_U}{2\nu_1} \left( -(\sigma - \sigma_c) + \sqrt{(\sigma - \sigma_c)^2 (1 - \sigma_0/\sigma)} \right) \\ B_R^- &= -\frac{\gamma_U}{2\nu_1} \left( \sigma - \sigma_c + \sqrt{(\sigma - \sigma_c)^2 (1 - \sigma_0/\sigma)} \right), \end{aligned} \quad (4.15)$$

donde

$$\sigma_0 = \frac{4(\gamma_U + \mu_{BR})(1 - R_2)}{\gamma_U (1 - \sigma_c/\sigma)^2}. \quad (4.16)$$

Argumentando de manera similar al caso anterior se obtienen los siguientes resultados de existencia de las soluciones de equilibrio

**Proposición 9.** *El sistema (4.3) siempre tiene el equilibrio libre de infección  $\bar{P}_0 = (1, 0, 0, 0, 0)$ . Supongamos que  $c_R$  definido en (4.14) es positivo.*

*Para  $\sigma < \sigma_c$  se tienen las siguientes opciones:*

1. *Si  $R_2 < 1$  y  $\sigma_0 < \sigma$ , existen dos equilibrios endémicos  $\bar{P}_1$  y  $\bar{P}_2$ .*
2. *Si  $R_2 < 1$  y  $\sigma_0 = \sigma$  existe un único equilibrio endémico  $\bar{P}_1$ .*
3. *Si  $R_2 \geq 1$ , existe un único equilibrio endémico  $\bar{P}_1$ .*

*Para  $\sigma > \sigma_c$  se tienen las siguientes opciones:*

1. *Si  $R_2 \leq 1$ , no existen equilibrios endémicos.*
2. *Si  $R_2 > 1$ , existe un único equilibrio endémico  $\bar{P}_1$ ,*

*donde los puntos de equilibrio  $\bar{P}_1$  y  $\bar{P}_2$  son de la forma  $(M_U, M_I, 0, B_R, T)$ .*

Al igual que en el capítulo anterior, haremos una interpretación biológica de las condiciones que determinan la existencia de las soluciones de equilibrio.

### Interpretación de los parámetros de bifurcación

En este caso las condiciones se interpretarán en términos de las siguientes cantidades

- El número reproductivo básico de las bacterias resistentes

$$R_{BR} = \frac{\nu_1}{\mu_{BR}}, \quad (4.17)$$

representa el número de bacterias producidas por una bacteria resistente.

- El número reproductivo básico de la infección,  $R_\beta$ , definido en (3.27).
- El número de bacterias resistentes eliminadas por los macrófagos no infectados en el promedio de vida de una bacteria resistente,  $\tilde{R}_{\gamma_U}$ , definido por

$$\tilde{R}_{\gamma_U} = \frac{\gamma_U}{\mu_{BR}} = \frac{\tilde{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U}}{\mu_{BR}}. \quad (4.18)$$

- El número de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados el cual se define como

$$R_2 = \frac{\nu_1}{\gamma_U + \mu_{BR}} = \frac{\mu_{BR}}{\gamma_U + \mu_{BR}} R_{BR}. \quad (4.19)$$

Argumentando como en el capítulo anterior, se establece que existe una bifurcación hacia adelante cuando  $R_\beta < \rho_R$  donde

$$\rho_R = \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{R_{BR}}{R_{BR} - 1}. \quad (4.20)$$

En esta bifurcación no existen equilibrios infectados cuando  $R_{BR} \leq 1 + \tilde{R}_{\gamma_U}$  y existe un único equilibrio infectado  $\bar{P}_1$  cuando  $R_{BR} > 1 + \tilde{R}_{\gamma_U}$ . En resumen

- La infección es eliminada cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados es menor o igual a uno ( $R_2 \leq 1$ ), lo cual implica que el número de bacterias producidas por una bacteria resistente,  $R_{BR}$ , está dentro del rango  $(1, 1 + \tilde{R}_{\gamma_U}]$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado  $R_\beta$  es menor que  $\rho_R$ .
- La infección persiste cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados es mayor que uno ( $R_2 > 1$ ), el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_{BR}$ , está dentro del rango  $(1 + \tilde{R}_{\gamma_U}, \infty)$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado  $R_\beta$  es menor que  $\rho_R$ .

Cuando  $R_\beta > \rho_R$  se tiene una bifurcación hacia atrás que satisface:

- La infección es eliminada cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_2$ , no alcanza el valor umbral mínimo,  $R_2^*$ , definido como el valor que toma  $R_2$  cuando  $\sigma_0 = \sigma$ , o equivalentemente, el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_{BR}$ , está en el rango  $(1, (1 + \tilde{R}_{\gamma_U})R_2^*)$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$  es mayor que  $\rho_R$ .
- El equilibrio libre de infección,  $\bar{P}_0$ , se bifurca de forma discontinua en un equilibrio endémico,  $\bar{P}_1^*$ , cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados es igual al valor umbral mínimo ( $R_2 = R_2^*$ ), lo cual implica que el número de bacterias producidas por una bacteria es  $R_{BR} = (1 + \tilde{R}_{\gamma_U})R_2^*$ . El número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , es mayor que  $\rho_R$ .



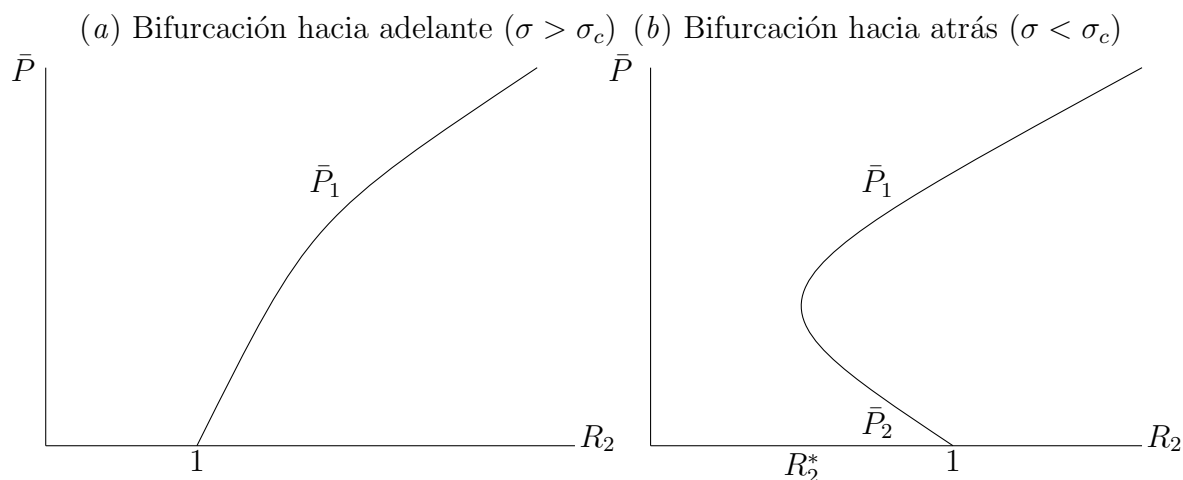


Figura 4.1: El diagrama de bifurcación está dado por (a) una bifurcación hacia adelante que ocurre cuando  $\sigma > \sigma_c$ , (b) una bifurcación hacia atrás que ocurre cuando  $\sigma < \sigma_c$ .  $R_2^*$  es el valor que toma  $R_2$  cuando  $\sigma = \sigma_0$ .

- El punto de equilibrio endémico  $\bar{P}_1^*$  se bifurca en dos equilibrios endémicos ( $\bar{P}_1$  y  $\bar{P}_2$ ), cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_2$ , está en el rango  $(R_2^*, 1)$ , o equivalentemente, el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_{BR}$ , está en el rango  $((1 + \tilde{R}_{\gamma_U})R_2^*, 1 + \tilde{R}_{\gamma_U})$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $R_\beta$ , es mayor que  $\rho_R$ .
- El punto de equilibrio endémico  $\bar{P}_2$  pierde sentido biológico, dejando a  $\bar{P}_1$  como el único equilibrio endémico, cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados,  $R_2$ , es mayor que uno, lo cual implica que el número de bacterias producidas por una bacteria,  $R_{BR}$ , es mayor que  $1 + \tilde{R}_{\gamma_U}$  y el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado,  $\bar{R}_\beta$ , es mayor que  $\rho_R$ .

**CASO II:** ( $B_S \neq 0$ )

A partir de la primera ecuación de (4.5) obtenemos

$$\begin{aligned} \mu_U - \mu_U M_U - \beta B_S M_U - \beta B_R M_U &= 0 \\ (\mu_U + \beta B_S + \beta B_R) M_U &= \mu_U \\ M_U &= \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta(B_S + B_R)} = g_1(B_S, B_R), \end{aligned} \quad (4.21)$$

es claro que  $M_U \leq 1$ . Por otro lado, de la segunda ecuación del sistema algebraico (4.5) tenemos

$$\begin{aligned} (\beta B_S + \beta B_R) M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I &= 0 \\ (\alpha_T T + \mu_I) M_I &= \beta(B_S + B_R) M_U \\ M_I &= \frac{\beta(B_S + B_R) g_1(B_S, B_R)}{\alpha_T T + \mu_I}. \end{aligned} \quad (4.22)$$

Reemplazando  $M_I$  definida en (4.22) en la quinta ecuación de (4.5) tenemos que

$$\begin{aligned} \frac{(1-T) k_I \beta (B_S + B_R) g_1(B_S, B_R)}{\alpha_T T + \mu_I} &= \mu_T T \\ (1-T) k_I \beta (B_S + B_R) g_1(B_S, B_R) &= \mu_T T (\alpha_T T + \mu_I) \\ T^2 + r(B_S, B_R) T - s(B_S, B_R) &= 0, \end{aligned} \quad (4.23)$$

donde

$$\begin{aligned} s(B_S, B_R) &= \frac{k_I \beta (B_S + B_R) g_1(B_S, B_R)}{\mu_T \alpha_T} \\ r(B_S, B_R) &= s(B_S, B_R) + \frac{\mu_I}{\alpha_T} \end{aligned} \quad (4.24)$$

Las soluciones de la ecuación cuadrática (4.23) están dadas por

$$\begin{aligned} T^+(B_S, B_R) &= \frac{-r(B_S, B_R) + \sqrt{[r(B_S, B_R)]^2 + 4s(B_S, B_R)}}{2} \\ T^-(B_S, B_R) &= -\frac{r(B_S, B_R) + \sqrt{[r(B_S, B_R)]^2 + 4s(B_S, B_R)}}{2}. \end{aligned} \quad (4.25)$$

Dado que  $r(B_S, B_R)$  y  $s(B_S, B_R)$  definidas en (4.24) son ambas positivas, entonces  $T^+(B_S, B_R)$  definida en la primera ecuación de (4.25) es la única solución positiva de la ecuación cuadrática (4.23). Además como el polinomio de orden dos definido en (4.23) cambia de signo en el intervalo  $[0, 1]$ , entonces  $0 < T^+(B_S, B_R) < 1$  y por lo tanto  $T^+$  satisface las condiciones de  $\Omega_3$  definidas en (4.4). De manera análoga a los casos anteriores, la desigualdad  $\mu_U = g_1(B_S, B_R)[\mu_U + \beta(B_S + B_R)] \leq \mu_I$  implica

$$\frac{g_1(B_S, B_R)}{\alpha_T T + \mu_I} \leq \frac{1}{\mu_U + \beta(B_S + B_R)}.$$

Multiplicando la desigualdad anterior por  $\beta(B_S + B_R)$  se tiene

$$M_I = \frac{g_1(B_S, B_R)\beta(B_S + B_R)}{\alpha_T T + \mu_I} \leq \frac{\beta(B_S + B_R)}{\mu_U + \beta(B_S + B_R)} = 1 - \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta(B_S + B_R)} = 1 - M_U. \quad (4.26)$$

A partir de la desigualdad (4.26) se verifica que  $M_U + M_I \leq 1$  lo cual implica que  $M_U$  y  $M_I$  satisfacen las condiciones de  $\Omega_3$ .

De la tercera ecuación de (4.5) tenemos que

$$[(1 - q)\nu - \gamma_U M_U - \alpha - \nu(B_S + B_R) - \mu_{BS}]B_S = 0, \quad (4.27)$$

como  $B_S \neq 0$ , entonces la ecuación (4.27) se reduce a

$$(1 - q)\nu - \gamma_U M_U - (\alpha + \mu_{BS}) - \nu(B_S + B_R) = 0,$$

o equivalentemente

$$(1 - q)\nu - (\alpha + \mu_{BS}) = \gamma_U M_U + \nu(B_S + B_R), \quad (4.28)$$

A partir de la ecuación (4.28) podemos observar que una condición necesaria para la existencia de un estado de equilibrio no trivial es que el crecimiento neto de las bacterias sensibles sea positiva, es decir

$$c_S = (1 - q)\nu - (\alpha + \mu_{BS}) > 0. \quad (4.29)$$

De la ecuación (4.28) tenemos

$$\begin{aligned} \gamma_U M_U &= (1 - q)\nu - (\alpha + \mu_{BS}) - \nu(B_S + B_R) \\ &= c_S - \nu(B_S + B_R). \end{aligned} \quad (4.30)$$

Por otro lado, de la cuarta ecuación de (4.5) tenemos

$$q\nu \frac{B_S}{B_R} + \nu_1 - \gamma_U M_U - \nu_1(B_S + B_R) - \mu_{BR} = 0,$$

lo que implica

$$\gamma_U M_U = q\nu \frac{B_S}{B_R} + c_R - \nu_1(B_S + B_R). \quad (4.31)$$

Igualando las ecuaciones (4.30) y (4.31) tenemos la siguiente ecuación en las variables  $B_S$  y  $B_R$ :

$$c_S - \nu(B_S + B_R) = q\nu \frac{B_S}{B_R} + c_R - \nu_1(B_S + B_R). \quad (4.32)$$

Finalmente, despejando  $B_S$  de la ecuación (4.32) obtenemos  $B_S$  en función de  $B_R$

$$B_S = \frac{[c_S - c_R - (1 - f)\nu B_R]B_R}{\nu[q + (1 - f)B_R]}. \quad (4.33)$$

En consecuencia para que  $B_S$  sea positivo se debe cumplir la siguiente desigualdad

$$c_S - c_R - (1 - f)\nu B_R > 0,$$

esto es,  $B_R$  satisface la desigualdad

$$B_R < \frac{c_S - c_R}{(1 - f)\nu}. \quad (4.34)$$

De la desigualdad (4.34), se establece que una condición suficiente y necesaria para que  $B_R > 0$  es que el crecimiento neto de las bacterias sensibles sea mayor que el crecimiento neto de las bacterias resistentes, es decir

$$c_{SR} = c_S - c_R > 0. \quad (4.35)$$

Ahora, vamos a determinar las condiciones bajo las cuales  $B_S$  y  $B_R$  satisfacen las condiciones dadas en el conjunto  $\Omega_2$ , es decir

$$B_S \leq 1 - B_R, \quad (4.36)$$

con  $B_R \leq 1$ . Reemplazando  $B_S$  definida en (4.33) en la desigualdad (4.36), se tiene

$$\frac{[c_S - c_R - (1 - f)\nu B_R]B_R}{\nu[q + (1 - f)B_R]} \leq 1 - B_R$$

de donde

$$[q\nu + c_{SR} - (1 - f)\nu]B_R \leq q\nu. \quad (4.37)$$

En consecuencia, una condición suficiente para que  $B_R \leq 1$  es

$$c_f = c_{SR} - (1 - f)\nu > 0. \quad (4.38)$$

Ahora vamos a determinar las condiciones para la existencia de  $B_R$  en  $\Omega_2$ . Reemplazando  $M_U$  definido en (4.21) en la ecuación (4.30) obtenemos

$$\begin{aligned} \gamma_U M_U + \nu(B_S + B_R) - c_S &= 0 \\ \frac{\gamma_U \mu_U}{\mu_U + \beta(B_S + B_R)} + \nu(B_S + B_R) - c_S &= 0 \\ \gamma_U \mu_U + \nu(B_S + B_R)[\mu_U + \beta(B_S + B_R)] - c_S[\mu_U + \beta(B_S + B_R)] &= 0. \end{aligned} \quad (4.39)$$

Definimos la siguiente variable

$$h = B_S + B_R \quad (4.40)$$

A partir de la desigualdad (4.36) se verifica que  $0 \leq h \leq 1$ . Sustituyendo  $B_S$  definido en (4.33) en la ecuación (4.40) obtenemos  $h$  como una función de  $B_R$ :

$$\begin{aligned} h(B_R) &= \frac{[c_{SR} - (1 - f)\nu B_R]B_R}{\nu[q + (1 - f)B_R]} + B_R \\ &= \left( \frac{c_{SR} - (1 - f)\nu B_R}{\nu[q + (1 - f)B_R]} + 1 \right) B_R \\ &= \frac{(c_{SR} + q\nu)B_R}{q\nu + (1 - f)\nu B_R}. \end{aligned} \quad (4.41)$$

La derivada de  $h$  está dada por

$$h' = \frac{c_{SR} + q\nu}{q\nu + (1-f)\nu B_R} \left[ 1 - \frac{(1-f)\nu B_R}{q\nu + (1-f)\nu B_R} \right].$$

Dado que  $h' > 0$ , entonces la función continua  $h$  definida en (4.41) es estrictamente creciente en  $(0, 1)$ , y por lo tanto es una función biyectiva en su dominio. Reemplazando  $h$  en la ecuación (4.39) se tiene

$$\begin{aligned} \gamma_U \mu_U + \nu h[\mu_U + \beta h] - c_S[\mu_U + \beta h] &= 0 \\ \nu \beta h^2 + (\mu_U \nu - c_S \beta) h + (\gamma_U - c_S) \mu_U &= 0. \\ \nu \beta h^2 + (\mu_U \nu - c_S \beta) h + (\gamma_U + \alpha + \mu_{BS}) \mu_U (1 - R_3) &= 0. \end{aligned}$$

De la ecuación anterior obtenemos que  $h$  debe satisfacer la siguiente ecuación

$$H(h) = \beta \nu \left[ h^2 + \frac{\gamma_U}{\nu} (\delta - \delta_c) h + \frac{\mu_U (\gamma_U + \alpha + \mu_{BS})}{\nu \beta} (1 - R_3) \right] = 0, \quad (4.42)$$

donde

$$R_3 = \frac{(1-q)\nu}{\gamma_U + \alpha + \mu_{BS}}, \quad \delta = \frac{\mu_U \nu}{\beta \gamma_U} \quad \text{y} \quad \delta_c = \frac{c_S}{\gamma_U}. \quad (4.43)$$

Si  $\delta = \delta_c$  existe una única solución positiva cuando  $R_3 > 1$  dada por

$$h^+ = h^- = \sqrt{\frac{\mu_U (\gamma_U + \alpha + \mu_{BS}) (R_3 - 1)}{\nu \beta}}.$$

De manera similar al capítulo anterior se obtiene para  $\delta \neq \delta_c$  las soluciones están dadas por

$$\begin{aligned} h^+ &= \frac{\gamma_U}{2\nu} \left( -(\delta - \delta_c) + \sqrt{(\delta - \delta_c)^2 (1 - \delta_0/\delta)} \right) \\ h^- &= -\frac{\gamma_U}{2\nu} \left( \delta - \delta_c + \sqrt{(\delta - \delta_c)^2 (1 - \delta_0/\delta)} \right), \end{aligned} \quad (4.44)$$

donde

$$\delta_0 = \frac{4(\gamma_U + \alpha_S + \mu_{BS})(1 - R_3)}{\gamma_U (1 - \delta_c/\delta)^2} \quad (4.45)$$

De las ecuaciones (4.44) se observa que una condición necesaria para que  $h^+$  y  $h^-$  sean reales es que  $\delta_0 \leq \delta$ . Además, para  $\delta < \delta_c$  se tienen las siguientes opciones:

1. Si  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 < \delta$ , existen dos raíces positivas  $h^+$  y  $h^-$ .
2. Si  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 = \delta_c$  existe una única raíz positiva  $h^+$ .
3. Si  $R_3 \geq 1$ , existe una única raíz positiva  $h^+$ .

Para  $\delta > \delta_c$  se tienen las siguientes opciones:

1. Si  $R_3 \leq 1$ , no existen raíces positivas.
2. Si  $R_3 > 1$ , existe una única raíz positiva  $h^+$ .

A partir de la expresión para la función  $h$  definida en (4.41) se determina que su función inversa está dada por

$$B_R(h) = \frac{q\nu h}{q\nu + c_{SR} - (1-f)\nu h}.$$

Dado que  $0 \leq h \leq 1$ , entonces  $c_{SR} - (1-f)\nu h \geq c_{SR} - (1-f)\nu = c_f > 0$  por hipótesis, lo cual implica que  $B_R(h) > 0$ , además

$$B_R(h) = \frac{q\nu h}{q\nu + c_{SR} - (1-f)\nu h} \leq \frac{q\nu}{q\nu + c_{SR} - (1-f)\nu h} \leq 1.$$

Por lo tanto  $0 \leq B_R(h) \leq 1$ . De la definición de biyectividad concluimos que para cada  $\tilde{h} \in [0, 1]$  existe un  $\tilde{B}_R \in [0, 1]$  tal que  $B_R(\tilde{h}) = \tilde{B}_R$ , en particular para  $h^+$  y  $h^-$  dados en (4.44) existen  $B_R^+$  y  $B_R^-$  respectivamente, dados por

$$B_R^+ = \frac{q\nu h^+}{c_{SR} + q\nu - (1-f)\nu h^+}$$

$$B_R^- = \frac{q\nu h^-}{c_{SR} + q\nu - (1-f)\nu h^-}.$$

Las cuales a su vez determinan de manera única  $B_S^+$  y  $B_S^-$ . El resultado anterior se resume en la siguiente proposición

**Proposición 10.** *Supongamos que las razones  $c_S$ ,  $c_{SR}$  y  $c_f$  son positivas. Para  $\delta < \delta_c$  se tienen las siguientes opciones:*

1. Si  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 < \delta$ , existen dos equilibrios endémico  $Q_1$  y  $Q_2$ .
2. Si  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 = \delta$  existe un único equilibrio endémico  $Q_1$ .
3. Si  $R_3 \geq 1$ , existe un único equilibrio endémico  $Q_1$ .

Para  $\delta > \delta_c$  se tienen las siguientes opciones:

1. Si  $R_3 \leq 1$ , no existen equilibrios endémicamente infectados.
2. Si  $R_3 > 1$ , existe un único equilibrio endémico  $Q_1$ .

donde  $Q_1$  y  $Q_2$  son soluciones de equilibrio de la forma  $(M_U, M_I, B_S, B_R, T)$ .

Es importante resaltar que las condiciones  $c_{SR} > 0$  y  $c_f > 0$  implican que  $c_S > c_R$  y  $c_S - c_R > \nu - \nu_1$ , respectivamente. Por consiguiente, para la existencia de los equilibrios endémicos  $Q_1$  y  $Q_2$  es necesario que la tasa de crecimiento neto de las bacterias sensibles sea mayor que la tasa de crecimiento neto de las bacterias resistentes, también es necesario que la diferencia de estas tasas sea mayor que la diferencia entre las razones de reproducción de las bacterias sensibles y bacterias resistentes.

A continuación haremos como en los casos anteriores, un resumen de la interpretación biológica de las condiciones que determinan la existencia de las soluciones de equilibrio.

### Interpretación de los parámetros de bifurcación

En este caso las condiciones se interpretarán en términos de las siguientes cantidades

- El número reproductivo básico de las bacterias sensibles

$$R_{BS} = \frac{(1 - q)\nu}{\mu_{BS}}, \quad (4.46)$$

representa el número de bacterias producidas por una bacteria sensible.

- El número reproductivo básico de la infección,  $R_\beta$ , definido en (3.27).
- El número de bacterias sensibles eliminadas por los macrófagos no infectados,  $\bar{R}_{\gamma_U}$ , definido por

$$\bar{R}_{\gamma_U} = \frac{\gamma_U}{\mu_{BS}} = \frac{\bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U}}{\mu_{BS}} \quad (4.47)$$

- El número de bacterias producidas por la fracción de bacterias sensibles que sobreviven tanto al ataque de los macrófagos no infectados así como a la acción del antibiótico,  $R_3$ , definido por

$$R_3 = \frac{\mu_{BS}}{\gamma_U + \alpha + \mu_{BS}} R_{BS} \quad (4.48)$$

- El índice de crecimiento relativo de las bacterias,  $I_{cr}$ , definido por

$$I_{cr} = \frac{c_R}{c_S}, \quad (4.49)$$

el cual determina la magnitud entre las razones de crecimiento neto de las bacterias sensibles y resistentes.

- La razón de cambio de las tasas crecimiento neto con respecto a la tasas de natalidad,  $v$ , definida por

$$v = \frac{c_{SR}}{\nu - \nu_1} = \frac{c_S - c_R}{\nu - \nu_1}. \quad (4.50)$$

A partir de los resultados de la Proposición 10 se observa que la razón de crecimiento neto de las bacterias resistentes,  $c_R$ , no hace parte de las condiciones necesarias para la existencia de los equilibrios endémicos  $Q_1$  y  $Q_2$ . Es decir, este parámetro puede ser negativo y aún así existen soluciones de equilibrio endémicos. Por otro lado, el crecimiento neto de las bacterias sensibles  $c_S$  y los parámetros  $c_{SR}$  y  $c_f$  deben ser positivos. El hecho de que  $c_{SR} = c_S - c_R$  sea positivo implica que la razón neta de crecimiento de las bacterias sensibles debe ser mayor que la de las bacterias resistentes. Factorizando  $c_S$  se tiene que  $c_{SR} = c_S(1 - I_{cr})$  lo cual implica que el índice de crecimiento relativo de las bacterias,  $I_{cr}$ , es menor que uno. Dado que

$$\begin{aligned} c_f &= c_{SR} - (\nu - \nu_1) \\ &= (\nu - \nu_1)(\nu - 1), \end{aligned}$$

entonces  $\nu > 1$ . Nuevamente, procediendo de manera similar a las ocasiones anteriores se tienen los siguientes resultados:

1. Existe una bifurcación hacia adelante cuando  $\delta > \delta_0$ , lo cual se cumple si y sólo si  $R_\beta < \rho_S$  con

$$\rho_S = \frac{\mu_U}{\mu_I(1 - q)} \frac{R_{BS}}{R_{BS} - 1}. \quad (4.51)$$

Si el número de bacterias producidas por una bacteria sensible es menor o igual al número de bacterias eliminadas por los macrófagos infectados mas uno ( $R_{BS} \leq 1 + \bar{R}_{\gamma_U}$ ), entonces la única solución de equilibrio es  $\bar{P}_0 = (1, 0, 0, 0, 0)$ . Cuando  $R_{BS} > 1 + \bar{R}_{\gamma_U}$ , además de  $\bar{P}_0$  también existe un equilibrio endémico  $Q_1 = (M_U^*, M_U^*, B_S^*, B_R^*, T^*)$ .

2. Existe una bifurcación hacia atrás cuando  $\delta < \delta_0$ , lo cual implica que  $R_\beta > \rho_S$ . Siempre existe el equilibrio libre de infección  $\bar{P}_0$ . Las condiciones necesarias para la existencia de equilibrios endémicos donde coexisten todas las poblaciones son: la tasa de crecimiento neto de las bacterias sensibles es positiva ( $c_S > 0$ ), el índice de crecimiento relativo de las bacterias es menor que uno ( $I_{cr} < 1$ ) y la razón de cambio de las tasas de crecimiento neto con respecto a las tasas de natalidad es mayor que uno ( $\nu > 1$ ). Reemplazando  $\delta = \delta_0$  en la ecuación (4.45) y despejando  $R_3$  se llega a que  $R_3 = R_3^*$  donde

$$R_3^* = \left[ 1 + \frac{\gamma_U(\delta_0 - \delta_c)^2}{4\delta_0\nu} \right]^{-1} < 1. \quad (4.52)$$

En esta bifurcación se presentan los siguientes escenarios:

- a) Si  $R_{BS} \in (0, (1 + \bar{R}_{\gamma_U})R_3^*)$ , no existen equilibrios endémicos.
- b) Si  $R_{BS} = (1 + \bar{R}_{\gamma_U})R_3^*$ , existe un equilibrio endémico  $Q_1$ .
- c) Si  $R_{BS} \in ((1 + \bar{R}_{\gamma_U})R_3^*, 1 + \bar{R}_{\gamma_U})$ , existen dos equilibrios endémico  $Q_1$  y  $Q_2$ .
- d) Si  $R_{BS} \in [1 + \bar{R}_{\gamma_U}, \infty)$ , existe un equilibrio endémico  $Q_1$ .



### 4.3. Análisis de estabilidad de soluciones de equilibrio

En esta sección analizaremos la estabilidad local de las soluciones de equilibrio. Para tal fin, observemos que el jacobiano del sistema (4.3) está dado por

$$J = \begin{pmatrix} -(\mu_U + \beta B_S + \beta B_R) & 0 & -\beta M_U & -\beta M_U & 0 \\ \beta B_S + \beta B_R & -(\alpha_T T + \mu_I) & \beta M_U & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B_S & 0 & \bar{a} & -\nu B_S & 0 \\ -\gamma_U B_R & 0 & q\nu - \nu_1 B_R & \bar{b} & 0 \\ 0 & (1-T)k_I & 0 & 0 & -(k_I M_I + \mu_T) \end{pmatrix}, \quad (4.53)$$

donde

$$\begin{aligned} \bar{a} &= (1-q)\nu - \gamma_U M_U - \alpha - 2\nu B_S - \nu B_R - \mu_{BS} \\ &= c_S - (\gamma_U M_U + 2\nu B_S + \nu B_R) \\ \bar{b} &= \nu_1 - \gamma_U M_U - \nu_1 B_S - 2\nu_1 B_R - \mu_{BR} \\ &= c_R - (\gamma_U M_U + \nu_1 B_S + 2\nu_1 B_R). \end{aligned}$$

#### 4.3.1. Estabilidad del equilibrio libre de infección

Aquí analizaremos la estabilidad local de  $P_0$ . Observemos que el Jacobiano definido en (4.53) evaluado en  $\bar{P}_0$  está dado por

$$J(\bar{P}_0) = \begin{pmatrix} -\mu_U & 0 & -\beta & -\beta & 0 \\ 0 & -\mu_I & \beta & \beta & 0 \\ 0 & 0 & (1-q)\nu - (\gamma_U + \alpha + \mu_{BS}) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q\nu & \nu_1 - (\gamma_U + \mu_{BR}) & 0 \\ 0 & k_I & 0 & 0 & -\mu_T \end{pmatrix}, \quad (4.54)$$

y su polinomio característico es

$$p_3(\lambda) = (\lambda + \mu_U)(\lambda + \mu_T)(\lambda + \mu_I)[\lambda - (1-q)\nu + \gamma_U + \alpha + \mu_{BS}][\lambda - \nu_1 + \gamma_U + \mu_{BR}]. \quad (4.55)$$

Los valores propios del polinomio  $p_3$  definido en (4.55) están dados por

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\mu_U, \quad \lambda_2 = -\mu_T, \quad \lambda_3 = -\mu_I \\ \lambda_4 &= (1-q)\nu - (\gamma_U + \alpha + \mu_{BS}) = (\gamma_U + \alpha + \mu_{BS})(R_3 - 1) \\ \lambda_5 &= \nu_1 - (\gamma_U + \mu_{BR}) = (\gamma_U + \mu_{BR})(R_2 - 1). \end{aligned}$$

Por tanto  $\bar{P}_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si  $R_2 < 1$  y  $R_3 < 1$ . La siguiente proposición resume el resultado anterior

**Proposición 11.** *El equilibrio libre de infección  $\bar{P}_0$  es localmente asintóticamente estable si y sólo si  $R_2 < 1$  y  $R_3 < 1$ .*

### 4.3.2. Estabilidad de los estados de equilibrio cuya componente $B_S$ es cero

En esta subsección analizaremos la estabilidad local de los equilibrios  $\bar{P}_1$  y  $\bar{P}_2$ . El Jacobiano (4.53) evaluado en  $\bar{P}_i$  para  $i = 1, 2$  está dado

$$J(\bar{P}_i) = \begin{pmatrix} -(\mu_U + \beta B_R) & 0 & -\beta M_U & -\beta M_U & 0 \\ \beta B_R & -(\alpha_T T + \mu_I) & \beta M_U & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ 0 & 0 & a^* & 0 & 0 \\ -\gamma_U B_R & 0 & q\nu - \nu_1 B_R & b^* & 0 \\ 0 & (1 - T)k_I & 0 & 0 & -(k_I M_I + \mu_T) \end{pmatrix}, \quad (4.56)$$

donde

$$\begin{aligned} a^* &= (1 - q)\nu - (\gamma_U M_U + \alpha + \nu B_R + \mu_{BS}) \\ b^* &= \nu_1 - (\gamma_U M_U + 2\nu_1 B_R + \mu_{BR}). \end{aligned} \quad (4.57)$$

De las ecuaciones de equilibrio (4.5) obtenemos las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{\mu_U}{M_U} &= \mu_U + \beta B_R \\ \frac{\beta B_R M_U}{M_I} &= \alpha_T T + \mu_I \\ \frac{k_I M_I}{T} &= k_I M_I + \mu_T \\ \nu_1 - \gamma_U M_U &= \nu_1 B_R + \mu_{BR}. \end{aligned} \quad (4.58)$$

Reemplazando la cuarta ecuación de (4.58) en la segunda ecuación de (4.57) obtenemos que  $b^* = -\nu_1 B_R$ . Además reemplazando las otras expresiones de (4.58) en  $J(\bar{P}_i)$  definido (4.56) se obtiene

$$J(\bar{P}_i) = \begin{pmatrix} -\frac{\mu_U}{M_U} & 0 & -\beta M_U & -\beta M_U & 0 \\ \beta B_R & -\frac{\beta B_R M_U}{M_I} & \beta M_U & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ 0 & 0 & a^* & 0 & 0 \\ -\gamma_U B_R & 0 & q\nu - \nu_1 B_R & -\nu_1 B_R & 0 \\ 0 & (1 - T)k_I & 0 & 0 & -\frac{k_I M_I}{T} \end{pmatrix}. \quad (4.59)$$

El polinomio característico de (4.59) está dado por

$$\begin{aligned}
p_4(\lambda) &= \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & 0 & \beta M_U & \beta M_U & 0 \\ -\beta B_R & \lambda + \frac{\beta B_R M_U}{M_I} & -\beta M_U & -\beta M_U & \alpha_T M_I \\ 0 & 0 & \lambda - a^* & 0 & 0 \\ \gamma_U B_R & 0 & -(q\nu - \nu_1 B_R) & \lambda + \nu_1 B_R & 0 \\ 0 & -(1-T)k_I & 0 & 0 & \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \end{vmatrix} \\
&= (\lambda - a^*) \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & 0 & \beta M_U & 0 \\ -\beta B_R & \lambda + \frac{\beta B_R M_U}{M_I} & -\beta M_U & \alpha_T M_I \\ \gamma_U B_R & 0 & \lambda + \nu_1 B_R & 0 \\ 0 & -(1-T)k_I & 0 & \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \end{vmatrix} \\
&= (\lambda - a^*)g(\lambda). \tag{4.60}
\end{aligned}$$

Es claro que los valores propios de (4.59) están dados por  $\lambda_1 = a^*$  y las raíces de  $g(\lambda)$  definida en (4.60). Antes de analizar las raíces de  $g$ , encontraremos las condiciones para las cuales  $\lambda_1$  tiene parte real negativa. De la tercera ecuación de (4.6) tenemos que

$$B_R = 1 - \frac{\gamma_U M_U + \mu_{BR}}{\nu_1}. \tag{4.61}$$

Reemplazando (4.61) en la primera ecuación de (4.57), tenemos

$$\begin{aligned}
a^* &= (1-q)\nu - \gamma_U M_U - (\alpha + \mu_{BS}) - \nu \left( 1 - \frac{\gamma_U M_U + \mu_{BR}}{\nu_1} \right) \\
&= -q\nu - \left( \gamma_U - \frac{\gamma_U}{f} \right) M_U - (\alpha + \mu_{BS}) + \frac{\mu_{BR}}{f} \\
&= -\frac{1}{f} [f(q\nu + \alpha + \mu_{BS}) - \mu_{BR} - \gamma_U(1-f)M_U]. \tag{4.62}
\end{aligned}$$

A partir de la ecuación (4.62) se concluye que  $a^* < 0$  si y sólo si

$$f(q\nu + \alpha + \mu_{BS}) - \mu_{BR} > \gamma_U(1-f)M_U.$$

Dado que  $M_U > 0$ , entonces una condición necesaria para la estabilidad de los equilibrio infectados

$$f(q\nu + \alpha + \mu_{BS}) - \mu_{BR} = -f c_S + c_R = c_S(-f + I_{cr}) > 0,$$

lo cual implica que  $f < I_{cr}$ . Es decir que el ajuste de crecimiento relativo,  $f$ , debe ser menor que el índice de crecimiento relativo  $I_{cr}$ . Observemos que los polinomios

$p_1$  y  $g$  definidos en (3.50) y (4.60), respectivamente, tienen la misma estructura. Por consiguiente, utilizaremos el método desarrollado en la demostración de la Proposición 8 para la estabilidad local de  $\bar{P}_1$  y  $\bar{P}_2$ . El polinomio  $g$  se reescribe como

$$g(\lambda) = \lambda^4 + l_1\lambda^3 + l_2\lambda^2 + l_3\lambda + l_4,$$

donde

$$\begin{aligned} l_1 &= \tilde{A} + \tilde{N} + \tilde{C} + \tilde{D} \\ l_2 &= \tilde{N}(\tilde{A} + \tilde{C} + \tilde{D}) + \tilde{D}(\tilde{A} + \tilde{C}) + \tilde{E} + \bar{X}(M_U) \\ l_3 &= (\tilde{N} + \tilde{D})\bar{X}(M_U) + (\tilde{B}\tilde{D} + \tilde{E})(\tilde{A} + \tilde{C}) \\ l_4 &= (\tilde{E} + \tilde{N}\tilde{D})\bar{X}(M_U), \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} \tilde{A} &= \frac{\mu_U}{M_U}, \tilde{N} = \frac{\beta B_R M_U}{M_I}, \tilde{C} = \nu_1 B_R, \tilde{D} = \frac{k_I M_I}{T} \\ \tilde{E} &= \alpha_T k_I M_I (1 - T), \bar{X}(M_U) = \frac{\beta \gamma_U B}{M_U} (\sigma - M_U^2). \end{aligned} \quad (4.63)$$

Recordemos que el criterio de Routh-Hurwitz establece que las raíces del polinomio  $g$  definido en (4.60) tienen parte real negativa si y sólo si  $l_i > 0$  para  $i = 1, \dots, 4$  y  $(l_1 l_2 - l_3) l_3 > l_1^2 l_4$ . Después de algunas simplificaciones se obtiene

$$\begin{aligned} \tilde{\Delta}_3 &= (l_1 l_2 - l_3) l_3 - l_1^2 l_4 \\ &= (\tilde{N} + \tilde{D})(\tilde{A} + \tilde{C})(\tilde{N} + \tilde{D})[(\tilde{N} + \tilde{D})\bar{X}(M_U) + (\tilde{N}\tilde{D} + \tilde{E})(\tilde{A} + \tilde{C})] \\ &\quad + (\tilde{N} + \tilde{D})(\tilde{A} + \tilde{C})^2(\tilde{N} + \tilde{D})\bar{X}(M_U) + (\tilde{N} + \tilde{D})(\tilde{A}^2 + \tilde{C}^2)(\tilde{N}\tilde{D} + \tilde{E})(\tilde{A} + \tilde{C}) \\ &\quad + (\tilde{N} + \tilde{D})(\tilde{D}\tilde{N} + \tilde{E})^2(\tilde{A} + \tilde{C}) + (\tilde{A} + \tilde{C})[\bar{X}(M_U)]^2(\tilde{N} + \tilde{D}) \\ &\quad + 2\beta M_U \gamma_U M_U (\tilde{A} + \tilde{C})(\tilde{N} + \tilde{D})(\tilde{E} + \tilde{N}\tilde{D}). \end{aligned} \quad (4.64)$$

Observemos que si el valor de  $\sigma$  en la ecuación (4.14) es mayor que uno, entonces  $\bar{X}(M_U)$  definido en (4.63) es positivo, además como  $A > 0$ ,  $N > 0$ ,  $C > 0$  y  $E > 0$ , concluimos que  $l_i > 0$  y  $\tilde{\Delta}_3 > 0$  para  $i = 2, 3, 4$  cuando  $\sigma \geq 1$ . Dado que solo existe una única solución de equilibrio endémico cuando  $\sigma \geq 1$ , esta es localmente asintóticamente estable en  $\Omega_3$ . Siguiendo un procedimiento similar al de la Proposición 8 se obtiene el siguiente resultado

**Proposición 12.** *Supongamos que  $f < I_{cr}$  y  $c_R > 0$ .*

1. *Si  $\sigma < \sigma_c$ , entonces el equilibrio endémico  $\bar{P}_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_2 \geq 1$ .*
2. *Si  $\sigma > \sigma_c$ , entonces el equilibrio endémico  $\bar{P}_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_2 > 1$ .*

Resta por analizar la estabilidad de los equilibrios endémicos  $\bar{P}_1$  y  $\bar{P}_2$  cuando  $\sigma < 1$ . De manera análoga a los casos anteriores, probaremos la estabilidad de  $\bar{P}_1$  e inestabilidad de  $\bar{P}_2$  encontrando valores donde  $X(M_U)$  definida en (4.63) es positiva (resp. negativa). Despejando  $B_R$  de la primera ecuación del sistema (4.6) se tiene

$$B_R = \frac{\mu_U}{\beta} \left( \frac{1}{M_U} - 1 \right). \quad (4.65)$$

Dado que  $\bar{X}(\bar{M}_U) = 0$  donde  $\bar{M}_U = \sqrt{\sigma}$ , entonces reemplazando este valor de  $M_U$  en (4.65) se concluye que

$$\bar{B}_R = \frac{\mu_U}{\beta} \left( \frac{1}{\sqrt{\sigma}} - 1 \right). \quad (4.66)$$

es el único valor de  $B_R$  que satisface  $\bar{X}(\bar{M}_U) = 0$ . Después de algunos cálculos se tiene que

$$\bar{G}(\bar{B}_R) = \frac{2\mu_U\gamma_U}{\sqrt{\sigma}} \left( \sqrt{\sigma} - \frac{\sigma + \sigma_c}{2} \right),$$

donde  $\bar{G}$  es la función dada en (4.13).

Es claro que si  $\sigma \ll 1$ ,  $\bar{G}(\bar{B}_R) < -2\mu_U\gamma_U\sigma_c/\sqrt{\sigma} < 0$ . Finalmente se verifica fácilmente la existencia de  $M_U^-$  y  $M_U^+$  únicos y positivos tales que  $M_U^+ < \bar{M}_U < M_U^-$ ,  $\bar{X}(M_U^-) > 0$  y  $\bar{X}(M_U^+) < 0$  y por lo tanto  $\bar{P}_1$  es localmente asintóticamente estable y  $\bar{P}_2$  es inestable. La siguiente proposición resume el resultado anterior.

**Proposición 13.** *Supongamos que  $f < I_{cr}$  y  $c_R > 0$ . Para  $\sigma < \sigma_c$  tenemos que*

1. *Si  $R_2 < 1$  y  $\sigma_0 < \sigma$ , entonces  $\bar{P}_1$  es localmente asintóticamente estable y  $\bar{P}_2$  es inestable.*
2. *Si  $R_2 < 1$  y  $\sigma_0 = \sigma$ , entonces  $\bar{P}_1$  es localmente asintóticamente estable.*

### 4.3.3. Estabilidad de las soluciones de equilibrio donde coexisten todas las poblaciones

Aquí analizaremos la estabilidad de los puntos de equilibrio  $Q_1$  y  $Q_2$ . En este caso el Jacobiano evaluado en  $Q_i$  para  $i = 1, 2$  está dado por (4.53), además de las ecuaciones de equilibrio (4.5) obtenemos las ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{\mu_U}{M_U} &= \mu_U + \beta(B_S + B_R) \\ \frac{\beta(B_S + B_R)M_U}{M_I} &= \alpha_T T + \mu_I \\ \frac{k_I M_I}{T} &= k_I M_I + \mu_T \\ c_S &= \gamma_U M_U + \nu(B_S + B_R) \\ c_R &= \gamma_U M_U + \nu_1(B_S + B_R) - q\nu \frac{B_S}{B_R}. \end{aligned} \quad (4.67)$$

Reemplazando las ecuaciones (4.67) en (4.53) obtenemos que

$$J(Q_i) = \begin{pmatrix} -\frac{\mu_U}{M_U} & 0 & -\beta M_U & -\beta M_U & 0 \\ \beta(B_S + B_R) & -\frac{\beta(B_S + B_R)M_U}{M_I} & \beta M_U & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B_S & 0 & \bar{a} & -\nu B_S & 0 \\ -\gamma_U B_R & 0 & q\nu - \nu_1 B_R & \bar{b} & 0 \\ 0 & (1-T)k_I & 0 & 0 & -\frac{k_I M_I}{T} \end{pmatrix} \quad i = 1, 2, \quad (4.68)$$

donde  $\bar{a}$  y  $\bar{b}$  se reducen a

$$\begin{aligned} \bar{a} &= -\nu B_S \\ \bar{b} &= -\left(q\nu \frac{B_S}{B_R} + \nu_1 B_R\right). \end{aligned} \quad (4.69)$$

El polinomio característico de (4.68) está dado por

$$p_5(\lambda) = \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & 0 & \beta M_U & \beta M_U & 0 \\ -\beta(B_S + B_R) & \lambda + \frac{\beta(B_S + B_R)M_U}{M_I} & -\beta M_U & -\beta M_U & \alpha_T M_I \\ \gamma_U B_S & 0 & \lambda - a & \nu B_S & 0 \\ \gamma_U B_R & 0 & -(q\nu - \nu_1 B_R) & \lambda - b & 0 \\ 0 & -(1-T)k_I & 0 & 0 & \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \end{vmatrix}. \quad (4.70)$$

Aplicando el método de los cofactores en la quinta fila del determinante (4.70) se obtiene

$$\begin{aligned} p_5 &= \left(\lambda + \frac{k_I M_I}{T}\right) \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & 0 & \beta M_U & \beta M_U \\ -\beta(B_S + B_R) & \lambda + \frac{\beta(B_S + B_R)M_U}{M_I} & -\beta M_U & -\beta M_U \\ \gamma_U B_S & 0 & \lambda - a & \nu B_S \\ \gamma_U B_R & 0 & -(q\nu - \nu_1 B_R) & \lambda - b \end{vmatrix} \\ &+ (1-T)k_I \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & \beta M_U & \beta M_U & 0 \\ -\beta(B_S + B_R) & -\beta M_U & -\beta M_U & \alpha_T M_I \\ \gamma_U B_S & \lambda - a & \nu B_S & 0 \\ \gamma_U B_R & -(q\nu - \nu_1 B_R) & \lambda - b & 0 \end{vmatrix}. \end{aligned}$$

Nuevamente aplicando el método de cofactores en los determinantes de cuarto orden se obtiene

$$p_5 = \left( \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \right) \left( \lambda + \frac{\beta(B_S + B_R)M_U}{M_I} \right) \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & \beta M_U & \beta M_U \\ \gamma_U B_S & \lambda - a & \nu B_S \\ \gamma_U B_R & -(q\nu - \nu_1 B_R) & \lambda - b \end{vmatrix} \\ + (1 - T) k_I \alpha_T M_I \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & \beta M_U & \beta M_U \\ \gamma_U B_S & \lambda - a & \nu B_S \\ \gamma_U B_R & -(q\nu - \nu_1 B_R) & \lambda - b \end{vmatrix}.$$

Factorizando el determinante de orden tres se obtiene

$$p_5(\lambda) = n(\lambda)m(\lambda), \quad (4.71)$$

donde

$$n(\lambda) = \left( \lambda + \frac{k_I M_I}{T} \right) \left( \lambda + \frac{\beta(B_S + B_R)M_U}{M_I} \right) + (1 - T) k_I \alpha_T M_I \\ = \lambda^2 + \left( \frac{k_I M_I}{T} + \frac{\beta(B_S + B_R)M_U}{M_I} \right) \lambda + (1 - T) k_I \alpha_T M_I, \quad (4.72)$$

y

$$m(\lambda) = \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} & \beta M_U & \beta M_U \\ \gamma_U B_S & \lambda - a & \nu B_S \\ \gamma_U B_R & -(q\nu - \nu_1 B_R) & \lambda - b \end{vmatrix} \\ = \left( \lambda + \frac{\mu_U}{M_U} \right) [(\lambda - a)(\lambda - b) + \nu B_S(q\nu - \nu_1 B_R)] \\ - \beta M_U [\gamma_U B_S(\lambda - b) - \nu B_S \gamma_U B_R] \\ - \beta M_U [\gamma_U B_S(q\nu - \nu_1 B_R) + \gamma_U B_R(\lambda - a)] \\ = \lambda^3 + b_1 \lambda^2 + b_2 \lambda + b_3, \quad (4.73)$$

con

$$b_1 = \nu B_S + q\nu \frac{B_S}{B_R} + \nu_1 B_R + \frac{\mu_U}{M_U} \\ b_2 = q\nu \frac{B_S}{B_R} \left( \nu B_S + \nu B_R + \frac{\mu_U}{M_U} \right) + \frac{\gamma_U \beta}{M_U} [B_S(\delta - M_U^2) + B_R(\sigma - M_U^2)] \\ b_3 = q\nu \frac{B_S}{B_R} \frac{B_S}{M_U} \gamma_U \beta \left( \frac{B_S}{B_R} + 1 \right) (\delta - M_U^2).$$

Dado que los coeficientes de  $n$  definido en (4.72) son positivos, entonces sus ceros tienen parte real negativa. Por lo tanto, la estabilidad local de  $Q_1$  y  $Q_2$  dependerá del signo de las raíces de  $m(\lambda)$ .

Nuevamente utilizaremos las ideas de la Proposición 8 para probar la estabilidad local de  $Q_1$  y  $Q_2$ . En este caso, el criterio de Routh-Hurwitz establece que las raíces del polinomio  $m$  definido en (4.73) tienen parte real negativa si y sólo si  $b_i > 0$  para  $i = 1, 2, 3$  y  $\Delta_2 = b_1 b_2 - b_3 > 0$ . Después de algunas simplificaciones obtenemos

$$\begin{aligned} \Delta_2 = & [\nu B_S + \nu_1 B_R] q \nu \frac{B_S}{B_R} \left( \nu B_S + \nu B_R + \frac{\mu_U}{M_U} \right) \\ & + [\nu B_S + \nu_1 B_R] \frac{\gamma_U \beta}{M_U} [B_S(\delta - M_U^2) + B_R(\sigma - M_U^2)] \\ & + \frac{\mu_U}{M_U} \left\{ q \nu \frac{B_S}{B_R} \left( \nu B_S + \frac{\mu_U}{M_U} \right) + \frac{\gamma_U \beta}{M_U} [B_S(\delta - M_U^2) + B_R(\sigma - M_U^2)] \right\} \\ & + \left( q \nu \frac{B_S}{B_R} \right)^2 \left( \nu B_S + \nu_1 B_R + \frac{\mu_U}{M_U} \right) + q \nu \frac{B_S}{B_R} \frac{\mu_U}{M_U} \nu_1 B_R. \end{aligned}$$

A partir de las definiciones de  $\sigma$  y  $\delta$  en (4.14) y (4.43) respectivamente, se obtiene que  $\delta = f\sigma$ . Como  $0 < f \leq 1$ , entonces  $\delta \leq \sigma$  y por lo tanto, si  $\delta \geq 1$  entonces  $\Delta_2 > 0$ ,  $b_2$  y  $b_3$  son mayores que cero. En el caso,  $\delta \geq 1$ , se tiene el punto de equilibrio  $Q_1$ , y el resultado de estabilidad está dado por la siguiente proposición.

**Proposición 14.** *Supongamos que las razones  $c_S$ ,  $c_{SR}$  y  $c_f$  son positivas.*

1. Si  $\delta < \delta_c$ , entonces el equilibrio endémico  $Q_1$  es localmente asintóticamente cuando  $R_3 \geq 1$ .
2. Si  $\delta > \delta_c$ , entonces el equilibrio endémico  $Q_1$  es localmente asintóticamente cuando  $R_3 > 1$ .

Ahora vamos a analizar el caso  $\delta < 1$ . Sea  $Z(M_U) = \delta - M_U^2$  entonces  $b_3$  se reescribe como

$$b_3 = q \nu \frac{B_S}{B_R} \frac{B_S}{M_U} \gamma_U \beta \left( \frac{B_S}{B_R} + 1 \right) Z(M_U).$$

Haciendo  $\widehat{M}_U = \sqrt{\delta}$  es claro que  $Z(\widehat{M}_U) = 0$ , lo cual implica que  $b_3 = 0$ . Demostraremos la estabilidad de  $Q_1$  e inestabilidad de  $Q_2$  encontrando valores de  $M_U$  para los cuales  $b_3$  es positiva (resp. negativa). A partir de la expresión para  $M_U$  dada (4.21) y la definición de  $h = B_S + B_R$  se obtiene

$$M_U = g_1(B_S, B_R) = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta(B_S + B_R)} = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta h} = g_1(h).$$

Dado que la función  $g_1$  es continua y estrictamente decreciente, entonces

$$\widehat{h} = \frac{\mu_U}{\beta} \left( \frac{1}{\sqrt{\delta}} - 1 \right). \quad (4.74)$$



es el único valor de  $h$  que satisface  $\widehat{M}_U = f_1(\widehat{h}) = \sqrt{\delta}$ . La función  $H$  definida en (4.42) evaluada en  $\widehat{h}$  satisface

$$H(\widehat{h}) = \frac{2\mu_U\gamma_U}{\sqrt{\delta}} \left( \sqrt{\delta} - \frac{\delta + \delta_c}{2} \right).$$

Como en los casos anteriores, se verifica que si  $\delta \ll 1$  entonces  $H(\widehat{h}) < 0$ . Dado que la ecuación cuadrática (4.42) satisface  $H(\widehat{h}^-) = H(\widehat{h}^+) = 0$  y  $H(\widehat{h}) < 0$  entonces  $\widehat{h}^- < \widehat{h} < \widehat{h}^+$ . Esto implica que  $H(\widehat{h}^-) < 0$  y  $H(\widehat{h}^+) > 0$ . Nuevamente, como  $f_1$  es continua y estrictamente decreciente existen  $\widehat{M}_U^-$  y  $\widehat{M}_U^+$  positivas tales que  $M_U^- = g_1(\widehat{h}^+)$ ,  $M_U^+ = g_1(\widehat{h}^-)$  y  $\widehat{M}_U^+ < \widehat{M}_U < \widehat{M}_U^-$ . En consecuencia,  $b_3(\widehat{M}_U^-) > 0$  y  $b_3(\widehat{M}_U^+) < 0$  y por lo tanto  $Q_1$  es localmente asintóticamente estable y  $Q_2$  es inestable. En el caso  $\delta < 1$  se tiene el siguiente resultado sobre la estabilidad de  $Q_1$  y  $Q_2$ .

**Proposición 15.** *Supongamos que los parámetros  $c_S$ ,  $c_{SR}$  y  $c_f$  son positivos. Para  $\delta < \delta_c$  tenemos que*

1. *Si  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 < \delta$ , entonces  $Q_1$  es localmente asintóticamente estable y  $Q_2$  es inestable.*
2. *Si  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 = \delta$ , entonces  $Q_1$  es localmente asintóticamente estable.*

La Tabla 4.1 resume los resultados de existencia y estabilidad de las soluciones de equilibrio del sistema (4.3).

	Existencia	Estabilidad
$\bar{P}_0$		$R_2 < 1, R_3 < 1$
$\bar{P}_1$	$c_R > 0, R_2 > 1$	$c_R > 0, R_2 > 1$
	$c_R > 0, R_2 = 1, \sigma < \sigma_c$	$c_R > 0, R_2 = 1, f < I_{cr}, \eta < \eta_c$
	$c_R > 0, R_2 < 1, \sigma_0 \leq \sigma < \sigma_c$	$c_R > 0, R_2 < 1, f < I_{cr}, \eta_0 \leq \eta < \eta_c$
$\bar{P}_2$	$c_R > 0, R_2 < 1, \sigma_0 < \sigma < \sigma_c$	
$Q_1$	$R_3 > 1, c_S, c_{SR}, c_f$ positivos	$R_3 > 1, c_S, c_{SR}, c_f$ positivos
	$R_3 = 1, \delta < \delta_c, c_S, c_{SR}, c_f$ positivos	$R_3 = 1, \delta < \delta_c, c_S, c_{SR}, c_f$ positivos
	$R_3 < 1, \delta_0 \leq \delta < \delta_c, c_S, c_{SR}, c_f$ positivos	$R_3 < 1, \delta_0 \leq \delta < \delta_c, c_S, c_{SR}, c_f$ positivos
$Q_2$	$R_3 < 1, \delta_0 < \delta < \delta_c, c_S, c_{SR}, c_f$ positivos	

Cuadro 4.1: Condiciones de existencia y estabilidad para las soluciones de equilibrio del sistema (4.3).

## 4.4. Resultados Numéricos

En esta sección se presentan algunas simulaciones numéricas y gráficas que ilustran el crecimiento de la población de macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacterias sensibles, bacterias resistentes y células T dentro del granuloma.

En las simulaciones numéricas se supone que el paciente no se ha tratado previamente contra la TB. Además, dado que estamos interesados en la generación de resistencia, vamos a suponer que el paciente no tiene bacterias resistentes al inicio del tratamiento. Las Figuras 4.2-4.4 ilustran los resultados del comportamiento dinámico de las poblaciones mencionadas anteriormente bajo la administración de sólo un medicamento. En todas las figuras,  $\mu_U=0.0033$ ,  $\mu_I=0.011$ ,  $\mu_{BS} = \mu_{BR}=0.12$ ,  $\mu_T=0.33$ ,  $\nu=0.4$ ,  $\nu_1=0.32$ ,  $\bar{\beta}=2.5*10^{-10}$ ,  $\bar{k}_I=0.008$ ,  $q = 10^{-7}$ ,  $T_{max}=50000$  y  $\lambda=1000$ , que son tomados de [7, 12]. En la Figura 4.2,  $R_2=0.81$  y  $R_3=0.58$  lo cual implica la estabilidad de  $\bar{P}_0$ . Observemos que al inicio de la infección la población de bacterias resistentes crece muy rápidamente. Sin embargo, bajo un tratamiento que elimina el 30 % de las bacterias sensibles ( $\alpha=0.3$ ) y con una respuesta inmune fuerte ( $\alpha_T=0.25$  y  $\gamma_U=0.27$ ) las bacterias sensibles, resistentes y macrófagos infectados son eliminados.

En la Figura 4.3 no se considera el suministro de antibiótico y se mantiene la misma respuesta inmune ( $\alpha_T=0.25$ ,  $\gamma_U=0.27$  y  $\alpha = 0$ ). En este caso el número reproductivo básico de las bacteria sensibles que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados y al antibiótico es mayor que uno ( $R_3 = 1.02$ ) lo cual dio lugar a la infección. En este caso los resultados teóricos implican que las soluciones tienden a la solución de equilibrio  $Q_1$  en donde todas las poblaciones coexisten.

En la Figura 4.4, mantenemos fijos la respuesta inmune de las células T ( $\alpha_T=0.25$ ) y el tratamiento ( $\alpha=0.3$ ) pero hicimos decrecer la respuesta de los macrófagos no infectados ( $\gamma_U=0.027$ ). Como podemos observar, se controló la progresión de la bacterias sensibles, pero proliferó la población de bacterias resistentes y macrófagos infectados. En este caso, se verifica que  $f < I_{cr}$ ,  $c_R > 0$  y  $R_2 > 1$ . A partir de la teoría se establece que las poblaciones tienden a la solución de equilibrio  $\bar{P}_1$ . Por otro lado, cuando mantenemos fijos la respuesta inmune de los macrófagos ( $\gamma_U=0.27$ ) y el tratamiento ( $\alpha=0.3$ ) pero hacemos decrecer la respuesta inmune de las células T ( $\alpha_T=0.025$ ), las soluciones se comportan de manera muy similar a las gráficas que aparecen en la Figura 4.2 tendiendo a la solución de equilibrio libre de infección  $\bar{P}_0$ .

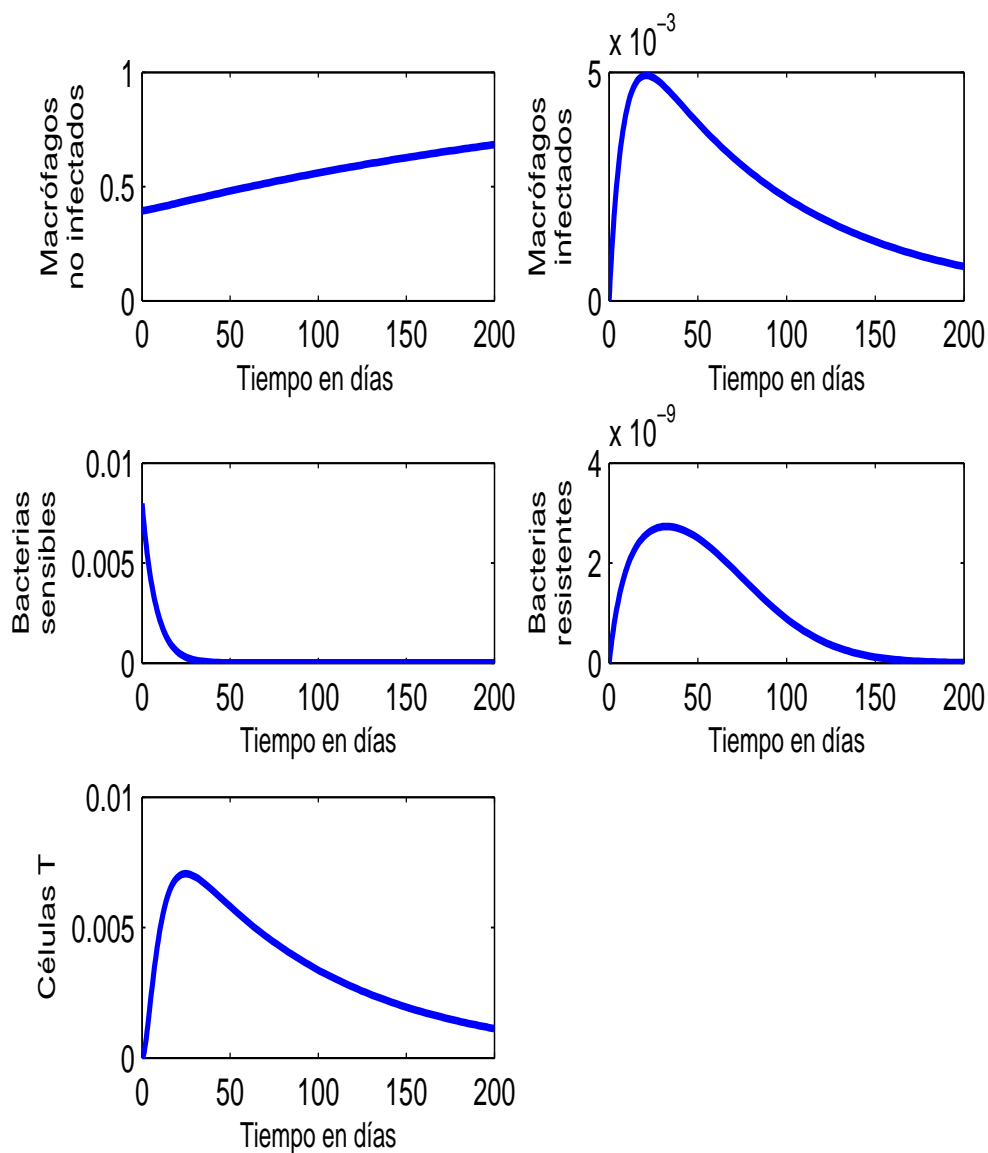


Figura 4.2: Simulaciones numéricas del sistema (4.3). Las gráficas muestran el transcurso temporal de macrófagos infectados y no infectados, células T, bacterias resistentes y sensibles a un antibiótico.

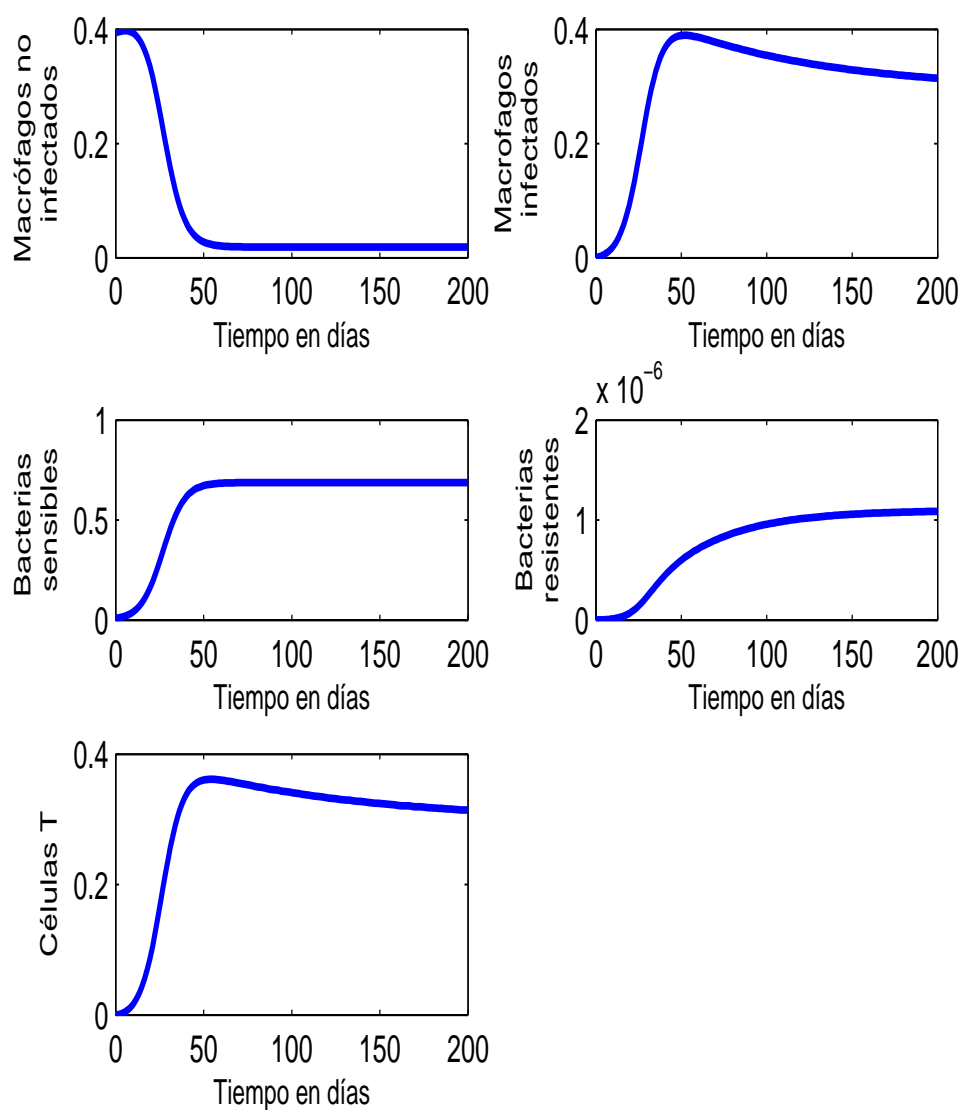


Figura 4.3: Simulaciones numéricas del sistema (4.3). Las gráficas muestran el transcurso temporal de macrófagos infectados y no infectados, células T, bacterias resistentes y sensibles a un antibiótico.

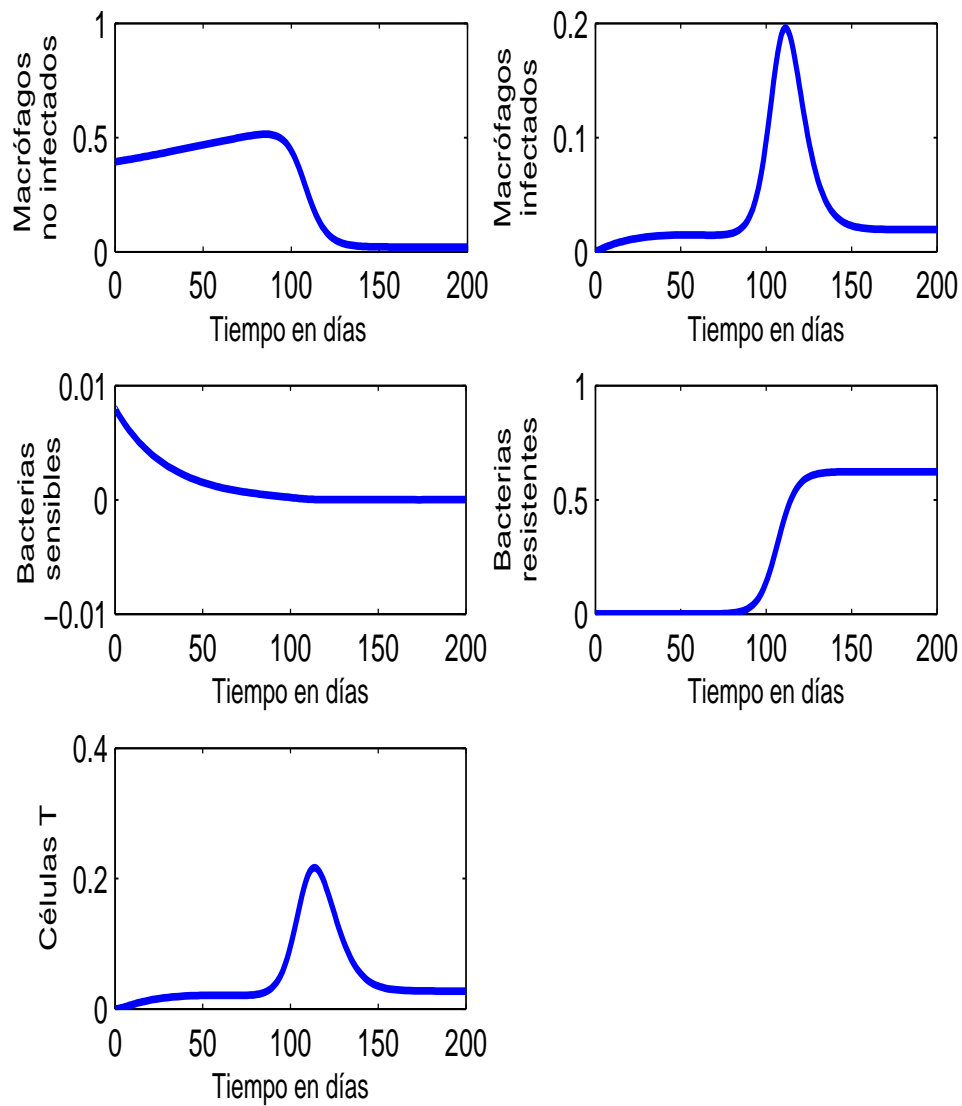


Figura 4.4: Simulaciones numéricas del sistema (4.3). Las gráficas muestran el transcurso temporal de macrófagos infectados y no infectados, células T, bacterias resistentes y sensibles a un antibiótico.

## 4.5. Conclusión

La TB fue una de las primeras enfermedades infecciosas que presentó casos clínicos de resistencia bacteriana a los antibióticos. Inicialmente era tratada con un sólo medicamento generando hasta el 40 % de bacilos de Mtb resistentes a este antibiótico en un periodo de un año [5]. En los años siguientes se desarrollaron tratamientos multidroga que redujeron el porcentaje de resistencia bacteriana. Sin embargo surgieron bacilos de Mtb multi-resistentes a los medicamentos que dispararon nuevamente los casos de resistencia convirtiéndose en un importante problema de salud pública [5]. En este capítulo formulamos y analizamos un modelo matemático que describe la dinámica de macrófagos infectados y no infectados, células T, bacterias sensibles y resistentes a un antibiótico. El análisis cualitativo del modelo se dividió en dos casos  $B_S = 0$  y  $B_S \neq 0$ .

Para el caso  $B_S = 0$  se tienen los siguientes resultados

- Siempre existe un equilibrio libre de infección  $\bar{P}_0 = (1, 0, 0, 0, 0)$ . Una condición necesaria para la existencia de equilibrios endémicos formados por bacterias resistentes  $\bar{P}_1 = (M_U^*, M_U^*, 0, B_R^*, T^*)$  y  $\bar{P}_2 = (\bar{M}_U, \bar{M}_I, 0, \bar{B}_R, \bar{T})$  es que la tasa de crecimiento neto sea positiva ( $c_R > 0$ ) o equivalentemente que el número reproductivo básico de las bacterias resistentes sea mayor que uno ( $R_{BR} > 1$ ). Las soluciones de equilibrio presentan una bifurcación hacia adelante cuando el número reproductivo básico de la infección,  $R_\beta$ , es menor que el umbral  $\rho_S$  en la cual el equilibrio  $\bar{P}_0$  se bifurca en el equilibrio  $\bar{P}_1$  cuando el número de bacterias producidas por una bacteria resistente que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados es uno ( $R_2 = 1$ ) y una bifurcación hacia atrás cuando  $R_\beta > \rho_S$ . En esta bifurcación el equilibrio  $\bar{P}_0$  se bifurca en los puntos de equilibrio  $\bar{P}_1$  y  $\bar{P}_2$  cuando ( $R_2 = R_2^* < 1$ ).
- El equilibrio  $\bar{P}_0$  es localmente asintóticamente estable cuando el número de bacterias producidas por una bacteria resistente que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados es menor que uno ( $R_2 < 1$ ) siempre y cuando el número de bacterias sensibles que sobreviven tanto al ataque de los macrófagos no infectados como a la acción del antibiótico sea menor que uno ( $R_3 < 1$ ). Por otro lado, si el ajuste de crecimiento relativo,  $f$ , es menor que el índice de crecimiento relativo,  $I_{cr}$ , se tiene que
  1. Si  $R_\beta < \rho_S$  entonces  $\bar{P}_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_2 > 1$ .
  2. Si  $R_\beta > \rho_S$  entonces  $\bar{P}_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_2 \geq 1$ .
  3. Si  $R_\beta > \rho_S$ , entonces  $\bar{P}_1$  es localmente asintóticamente estable y  $\bar{P}_2$  es inestable cuando  $R_2 < 1$  y  $\sigma_0 < \sigma$ .

4. Si  $R_\beta > \rho_S$ , entonces  $P_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_2 < 1$  y  $\sigma_0 = \sigma$ .

En el caso  $B_S \neq 0$ , nuevamente el análisis cualitativo arroja una bifurcación hacia adelante cuando  $R_\beta < \rho_S$  y una hacia atrás cuando  $R_\beta > \rho_S$ . De manera similar a los casos anteriores se tiene

- Siempre existe un equilibrio libre de infección  $\bar{P}_0 = (1, 0, 0, 0, 0)$ . Las condiciones necesarias para la existencia de  $Q_1 = (M_U^*, M_U^*, B_S^*, B_R^*, T^*)$  y  $Q_2 = (\bar{M}_U, \bar{M}_I, \bar{B}_S, \bar{B}_R, \bar{T})$  son: *i*) la tasa de crecimiento neto de las bacterias sensibles positiva ( $c_S > 0$ ), *ii*) la diferencia entre las tasas de crecimiento neto de las bacterias positiva ( $c_{SR} > 0$ ), esta condición es equivalente a que el índice de crecimiento relativo,  $I_{cr}$ , definido en (4.49) debe ser menor que uno, *iii*) las diferencias de las tasas de crecimiento neto menos las diferencias de las tasas de natalidad positiva ( $c_f > 0$ ), lo cual es equivalente a que la razón de cambio de la tasa crecimiento neto con respecto a la tasa de natalidad de las bacterias debe ser mayor que uno ( $v > 1$ ).

Para  $R_\beta > \rho_S$  se tiene:

1. Si  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 < \delta$ , existen dos equilibrios endémico  $Q_1$  y  $Q_2$ .
2. Si  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 = \delta$  existe un único equilibrio endémico  $Q_1$ .
3. Si  $R_3 \geq 1$ , existe un único equilibrio endémico  $Q_1$ .

Para  $R_\beta < \rho_S$  se tiene:

1. Si  $R_3 \leq 1$ , no existen equilibrios endémicamente infectados.
  2. Si  $R_3 > 1$ , existe un único equilibrio endémico  $Q_1$ .
- El equilibrio  $\bar{P}_0$  es localmente asintóticamente estable cuando el número de bacterias producidas por una bacteria resistente que sobrevive al ataque de los macrófagos no infectados es menor que uno ( $R_2 < 1$ ) y el número de bacterias sensibles que sobreviven tanto al ataque de los macrófagos no infectados así como a la acción del antibiótico es menor que uno ( $R_3 < 1$ ). Por otro lado,
    1. Si  $R_\beta < \rho_S$  entonces  $Q_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_3 > 1$ .
    2. Si  $R_\beta > \rho_S$  entonces  $Q_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_3 \geq 1$ .
    3. Si  $R_\beta > \rho_S$ , entonces  $Q_1$  es localmente asintóticamente estable y  $Q_2$  es inestable, cuando  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 < \delta$ .
    4. Si  $R_\beta > \rho_S$ , entonces  $Q_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $R_3 < 1$  y  $\delta_0 = \delta$ .

# Capítulo 5

## Conclusiones generales

Este trabajo de investigación se enfoca en el estudio de la inmunología de la TB a nivel celular y la adquisición de resistencia del bacilo Mtb a los antibióticos. En su desarrollo, se analizó la dinámica poblacional de las células más relevantes (macrófagos, células T y bacterias) en la inmunología celular de la TB a través de sistemas no lineales de ecuaciones diferenciales ordinarias. Después de hacer una revisión bibliográfica en la cual se consideró tanto el fenómeno biológico como la lectura de algunos modelos matemáticos relacionados con la TB, se observaron los siguientes hechos: *i*) el 90% de los casos de TB se generan en el pulmón, *ii*) la protección inmunológica contra el Mtb se da principalmente en el granuloma tuberculoso, *iii*) la modelación matemática de la inmunología de la TB se realiza suponiendo que la dinámica se lleva a cabo en el pulmón o en el granuloma. Por estas razones se decidió iniciar el proyecto con la formulación de un modelo que considera las siguientes poblaciones: macrófagos infectados, macrófagos no infectados, células T y bacterias en el pulmón. Una vez terminado el análisis cualitativo del primer modelo, se formuló un segundo modelo con las mismas variables, pero esta vez la dinámica se consideró que se llevaba a cabo en el granuloma. Finalmente, se elaboró un tercer modelo, en donde la población de bacterias se dividió en sensibles y resistentes a un antibiótico, contemplando la eliminación de las bacterias sensibles por acción del antibiótico. A partir de los resultados teóricos concluimos que:

1. La progresión de la infección en el pulmón presenta una dinámica muy similar a los procesos en epidemiología, en los cuales el equilibrio libre de infección se bifurca en un equilibrio endémico cuando el único parámetro de bifurcación,  $R_0$ , es igual a uno.
2. Para el granuloma, se obtuvo una dinámica mucho más compleja en la cual aparecen varios parámetros de bifurcación. En este caso, existe una bifurcación hacia adelante o hacia atrás dependiendo de los valores que tomen el número reproductivo básico de la infección,  $R_\beta$ , y el umbral,  $\rho$  definido en (3.34).
3. Observamos que los dos primeros modelos consideran las mismas variables e



hipótesis, excepto por el crecimiento bacterial. Sin embargo, la dinámica poblacional en el pulmón es muy diferente de la dinámica en el granuloma, debido a que la forma como se reproduce la bacteria influye de manera directa en el resultado de la infección.

4. Los equilibrios endémicos del modelo que considera aspectos tanto de inmunología de la TB como de resistencia del Mtb a los antibióticos se pueden clasificar en aquéllos en los cuales no existen bacterias sensibles, y en los que dichas bacterias están presentes. La dinámica de estos dos tipos de equilibrios se dio por medio de bifurcaciones hacia adelante y hacia atrás. Para la existencia de aquéllos en los que no existen bacterias sensibles, sólo se necesita que la razón de crecimiento neto de las bacterias resistentes sea positiva. Sin embargo, para su estabilidad local es necesario que el ajuste de crecimiento relativo sea menor que el índice de crecimiento relativo ( $f < I_{cr}$ ). Por otro lado, la existencia de los estados en los que coexisten bacterias sensibles y resistentes depende de la combinación de varios hechos: *i*) que la razón de crecimiento neto de las bacterias sensibles sea positiva, y mayor que la razón de crecimiento neto de las bacterias resistentes, *ii*) que la razón de cambio de las tasas de crecimiento neto con respecto a las tasas de natalidad de las bacterias sea mayor que uno. Las condiciones de existencia de este tipo de equilibrios implican estabilidad local.
5. Los resultados teóricos enunciados en los apartados anteriores dan lugar a las siguientes conclusiones biológicas

- La invasión del Mtb depende principalmente del tamaño de la población de bacterias. Este hecho se ve reflejado en el análisis de sensibilidad de los parámetros que definen el número reproductivo básico,  $R_0$ , dado en (2.5). En este análisis se verificó que la variación de la razón de infección es la que más influye en el de número infecciones secundarias producidas por un macrófago infectado.
- Cuando la respuesta inmune de los macrófagos y las células T no es suficiente para eliminar a las bacterias resistentes. Estas pueden persistir en el granuloma debido a su ventaja competitiva derivada de la resistencia y emergencia de mutantes por nacimiento. En términos de nuestro modelo esta situación se da cuando se satisfacen las siguientes condiciones:

$$\begin{aligned} a) \quad R_\beta < \rho_R \text{ y } R_{BR} > 1 + \tilde{R}_{\gamma_U} \\ b) \quad R_\beta > \rho_R \text{ y } R_{BR} \geq (1 + \tilde{R}_{\gamma_U})R_2^*, \end{aligned}$$

donde  $R_\beta$  es el número reproductivo básico de la infección definido en (3.27),  $R_{BR}$  es el número reproductivo básico de las bacterias resistentes dado en (4.17),  $\tilde{R}_{\gamma_U}$  es el número de bacterias resistentes eliminadas por los macrófagos no infectados definido en (4.18),  $R_2^*$  es el número mínimo de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes al antibiótico

que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados y  $\rho_R$  un parámetro definido en (4.20).

- Las bacterias sensibles y resistentes pueden persistir bajo la combinación de tratamientos en contra de la TB inadecuados y al bajo costo de la adquisición de resistencia. Así, si se satisfacen las siguientes condiciones  $R_\beta > \rho_S$  y  $R_{BS} \in ((1 + \bar{R}_{\gamma_U})R_3^*, (1 + \bar{R}_{\gamma_U}))$  y se tiene coexistencia de ambas bacterias en el granuloma. En este caso,  $R_{BS}$  es el número reproductivo básico de las bacterias sensibles,  $\bar{R}_{\gamma_U}$  es el número de bacterias sensibles eliminadas por macrófagos no infectados,  $R_3^*$  es el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias sensibles que evaden tanto la acción del antibiótico como la respuesta inmune de los macrófagos no infectados, y  $\rho_S$  el parámetro definido en (4.51).
- Una forma de combatir la infección por medio de antibióticos, reduciendo al máximo la posibilidad de cepas resistentes, consiste en aplicar tratamientos que eliminen el mayor número de bacterias sensibles, seguidos de tratamientos que estimulen el sistema inmune para que este sea capaz de controlar las cepas resistentes que quedan después del tratamiento antibacteriano. Se ha demostrado que las terapias que consisten en la combinación de dos o más antibióticos seguidas de la estimulación del sistema inmune, son más efectivas en el control de la enfermedad [12].



# Apéndice A

## Tuberculosis

La tuberculosis es causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb); el cual se encuentra rodeado por una pared celular rica en moléculas orgánicas (lípidos) que contribuyen a la capacidad del bacilo para sobrevivir en el interior de los fagocitos mononucleares [2]. Es además un organismo de crecimiento lento, propiedad importante para la naturaleza crónica de la infección y la enfermedad. La infección con Mtb ocurre en humanos generalmente por inhalación de microgotas que contienen la bacteria [2]. El 90% de los individuos que inhalan la bacteria contienen la infección, permaneciendo en un estado de latencia, el 5% desarrolla la enfermedad en su fase primaria en los siguientes dos años y el 5% restante desarrolla la enfermedad aguda en algún momento de su vida, cuando su sistema inmunológico se ve comprometido [2, 48]. A pesar de que se han realizado grandes esfuerzos para su control, la tuberculosis continua siendo una de las principales causas de mortalidad en el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de un tercio de la población está infectada con Mtb y que si no hay cambio en su prevalencia, cerca de 30 millones de personas morirán en los próximos 10 años.

### A.0.1. Mecanismo de la Enfermedad

Las microgotas tienen el tamaño necesario (1-5  $\mu$ ) para pasar por las vías respiratorias superiores y alcanzar los bronquios, donde son detectadas por los macrófagos en diferentes órganos del cuerpo. Dentro de las primeras células con las que interactúa el bacilo tuberculoso se encuentran los macrófagos; la interacción inicial con sus receptores de superficie influencia el destino de la bacteria al interior del macrófago. Si se lleva a cabo con receptores de inmunoglobulinas y Toll-like (TLRs) se estimulan los mecanismos de defensa del hospedero, mientras que si ocurre con receptores del complemento (C3b), se favorece la supervivencia microbiana.

Después de que macrófagos y células dendríticas fagocitan el bacilo, ambas células inician la producción de citocinas que inducen la diferenciación de las células T a células Th1, dirigiendo el desarrollo a una respuesta Th1. Los macrófagos activados

poseen otros mecanismos para eliminar a la micobacteria, sin embargo, ésta ha desarrollado estrategias que le permite evadir los efectos derivados de dichos mecanismos, y permanecer al interior de los macrófagos en un estado durmiente con una actividad metabólica reducida que le permite persistir en un estado de latencia sin producir enfermedad.

El comienzo de la respuesta adaptativa en la TB se define por la llegada de las células  $CD8^+T$  y  $CD4^+T$  al sitio de la infección. Los mecanismos efectores de células T, más que los anticuerpos, se requirieron para eliminar la bacteria. En el modelo murino (experimentos con ratones), aproximadamente una semana después de la infección con Mtb aumenta el número de células  $CD8^+T$  y  $CD4^+T$  en los nódulos linfáticos que drenan el pulmón, exhibiendo un mecanismo efector que indica que las células T activadas están llegando al sitio de la infección e interactuando con las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células dendríticas). La carencia de células  $CD4^+T$  incrementa ampliamente la susceptibilidad a la tuberculosis activa y a la reactivación de la infección latente. Su principal función efectora es la producción de  $IFN-\gamma$  y otras citocinas que activan las propiedades microbicidas del macrófago y le permiten controlar o eliminar los organismos intracelulares.

Los macrófagos infectados estimulan a las células  $CD8^+T$ , las cuales producen citocinas, cuya función principal es la lisis de las células infectadas por Mtb. Dicha lisis libera las bacterias y permite que los macrófagos las capturen [56].

### A.0.2. Resistencia hacia los antibióticos del Mtb

El descubrimiento de la penicilina en 1928 por Sir Alexander Fleming revolucionó el tratamiento de las infecciones bacterianas.

Los antibióticos se clasifican de diferentes maneras, y una de ellas es la forma como atacan a las bacterias. Los objetivos más comunes de los antibióticos son la pared celular bacteriana, el ribosoma bacteriano, la replicación del ADN, la síntesis de ARN, y vías específicas de la enzima.

Los individuos infectados con TB pulmonar son tratados con antibióticos. Inicialmente, estreptomycin era el único antibiótico disponible para el tratamiento de la TB. Un año después del inicio de la terapia con este medicamento, el 40% de los pacientes albergaba bacilos de Mtb resistentes a ella. Esto se debía a que una mutación que conduce a la resistencia a estreptomycin ocurre una vez cada 100 millones de divisiones del Mtb. Una persona infectada con Mtb alberga aproximadamente un billón de bacterias, por lo tanto 10 de estas bacterias serán resistentes al antibiótico. Estas bacterias tienen una ventaja selectiva sobre las bacterias sensibles a estreptomycin que les permite seguir creciendo y eventualmente establecerse como la clase predominante [5].

En los años posteriores, fueron desarrolladas drogas antituberculosis más efectivas, lo que llevó a que la administración simultánea de múltiples antibióticos se convirtiera en el tratamiento estándar para la TB. Estos fármacos incluyen rifampicina (RIF),

---

isoniazida, etambutol y pirazinamida [5]. En la actualidad el tratamiento para la TB activa es diferente al de la TB latente. Para una TB activa, el tratamiento se basa en terapias multidrogas que inicialmente consisten de INH, RIF, pirazinamida y etambutol. Mientras que para la TB latente, la recomendación es el uso de una única droga. INH (6 a 9 meses) es la principal droga para el tratamiento de la TB latente, aunque otra alternativa es el uso de RIF (4 meses), o el tratamiento con INH y RIF por un periodo de tres meses [12]. En efecto, si la frecuencia de mutaciones resistentes a los fármacos para cada antibiótico fuera de una en un millón, la frecuencia de resistencia simultánea a tres antibióticos sería de una en un quintillón,  $10^{18}$ . Con este régimen de tratamiento los casos de TB decayeron substancialmente entre 1950 y mediados de 1980 en países industrializados. En otros países, sin embargo, la TB permanece prevalente. En Africa, por ejemplo, surgen tres casos nuevos por año por cada 1000 personas. En contraste con una razón de tres casos nuevos por cada 100.000 personas en Estados Unidos [5].

La resistencia del *Mtb* a múltiples drogas se convirtió en un importante problema de salud pública cuando el número de casos de TB se disparó en diferentes países desarrollados durante la década de 1990. Diferentes factores conspiraron para este rápido aumento. Entre ellos se encuentra la epidemia del VIH, lo cual resultó en un gran número de personas susceptibles a la TB. Otra causa fue el desmantelamiento de servicios de salud pública anti-TB, basados en disminuir los casos de TB tras la introducción eficaz de antibióticos. Por ejemplo, programas que verificaban que los pacientes estuvieran tomándose sus medicamentos apropiadamente ya no estaban funcionando. Como consecuencia muchos pacientes no se adhirieron al régimen de meses de duración del tratamiento anti-TB. [5].



# Bibliografía

- [1] Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing : WHO report 2010. *WHO/HTM/TB/2010*.
- [2] Palomino-Leão-Ritacco. Tuberculosis 2007, from basic science to patient care. Tuberculosis textbook.com first edition.
- [3] Chan J, Flynn J. The immunological aspects of latency in tuberculosis. *Clin Immunol*. 2004; 110(1):2-12.
- [4] Russell D. Who puts the tubercle in tuberculosis?. *Nature Rev Microbiology*. 2007 Jan;(5),39-47.
- [5] Patrick G. Guilfoile. Deadly diseases and Epidemics: Antibiotic-Resistant Bacteria, Chelsea House Publishers. 2007.
- [6] J.E. Wigginton and D. Kirschner, A model to predict cell mediated immune regulatory mechanisms during human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Immunology* 166 (3), (2001) 1951-1967.
- [7] S. Marino, D. Kirschner, The human immune response to the *Mycobacterium tuberculosis* in lung and lymph node. *Journal of Theoretical biology* 227 (2004) 463-486.
- [8] Sud D, Bigbee C, Flynn JL, Kirschner DE. Contribution of CD8+ T cells to control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*. 2006 Apr 1;176(7):4296-314.
- [9] G. Magombedze, W. Garira, E. Mwenje, Modelling the human immune response mechanisms to mycobacterium tuberculosis infection in the lungs, *J. Mathematical Biosciences and engineering*, <http://www.mbejournal.org>, 2006 October 3(4):661-682.
- [10] G. A. Mitchinson, Mechanism of drug action in short course chemotherapy. *Bull. Int. Union Tuberc.* 64,30-37.
- [11] T. Shima, Drug resistance in tuberculosis control, *Tubercle*, 68, 5-15.



- [12] J. A. Alavez-Ramírez, J. R. Avendaño, L. Esteva, J. A. Flores, J. L. Fuentes-Allen, G. García-Ramos, G. Gómez, J.L. Estrada, Within-host population dynamics of antibiotic-resistant *M. tuberculosis*, *Math. Med. and Bio. J.*, 2007 24(1):35-56.
- [13] C. Colijn, T. Cohen, and M. Murray, *Mathematical Models of Tuberculosis: Accomplishments and Future Challenges*, International Symposium on Mathematical and Computational Biology. (R. P. Mondaini and R. Dil ao, eds.), World Scientific, 2006, pp. 123-148.
- [14] H. Waaler, A. Geser, and S. Andersen. The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis. *Am J Public Health*, 52: 1002-1013, Jun 1962.
- [15] C. Revelle, F. Feldmann, W. Lynn. An optimization model of tuberculosis epidemiology. *Management Science*, 16(4):B190-B211, December 1969. ISSN 0025-1909.
- [16] H. T. Waaler. Cost-benefit analysis of bcg-vaccination under various epidemiological situations. *Bull Int Union Tuberc*, 41:42-52, Dec 1968a.
- [17] H. T. Waaler. The economics of tuberculosis control. *Tubercle*, 49:Suppl:2-Suppl:4, Mar 1968b.
- [18] H. T. Waaler. Model simulation and decision-making in tuberculosis programmes. *Bull Int Union Tuberc*, 43:337-344, Jun 1970.
- [19] H. T. Waaler and M. A. Piot. The use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the coverage of the population. *Bull World Health Organ*, 41(1):75-93, 1969.
- [20] H. T. Waaler and M. A. Piot. Use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the social time preference. *Bull World Health Organ*, 43(1):1-16, 1970.
- [21] Hans Waaler. A dynamic model for the epidemiology of tuberculosis. *American Review of Respiratory Disease*, 98:591-600, 1968c.
- [22] S. M. Blower, A. R. McLean, T. C. Porco, P. M. Small, P. C. Hopewell, M. A. Sanchez, and A. R. Moss. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med*, 1(8):815-821, Aug 1995.
- [23] C. Castillo-Chavez and Z. Feng. To treat or not to treat: the case of tuberculosis. *J Math Biol*, 35(6):629-656, Jun 1997.

- 
- [24] S. M. Blower and J. L. Gerberding. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework. *J Mol Med*, 76(9):624-636, Aug 1998.
- [25] S. M. Blower, P. M. Small, and P. C. Hopewell. Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. *Science*, 273(5274): 497-500, Jul 1996.
- [26] S. Blower, K. Koelle, and T. Lietman. Antibiotic resistance-to treat... *Nat Med*, 5(4):358, Apr 1999. doi: 10.1038/7328.
- [27] M. A. Sanchez and S. M. Blower. Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproductive rate. tuberculosis as an example. *Am J Epidemiol*, 145(12):1127-1137, Jun 1997.
- [28] T. C. Porco and S. M. Blower. Quantifying the intrinsic transmission dynamics of tuberculosis. *Theor Popul Biol*, 54(2):117-132, Oct 1998. doi: 10.1006/tpbi.1998.1366.
- [29] E. Vynnycky and P. E. Fine. The long-term dynamics of tuberculosis and other diseases with long serial intervals: implications of and for changing reproduction numbers. *Epidemiol Infect*, 121(2):309-324, Oct 1998.
- [30] E. Vynnycky and P. E. Fine. Interpreting the decline in tuberculosis: the role of secular trends in effective contact. *Int J Epidemiol*, 28(2):327-334, Apr 1999.
- [31] T. Lietman and S. M. Blower. Potential impact of tuberculosis vaccines as epidemic control agents. *Clin Infect Dis*, 30 Suppl 3:S316-S322, Jun 2000.
- [32] E. Ziv, C. L. Daley, and S. M. Blower. Early therapy for latent tuberculosis infection. *Am J Epidemiol*, 153(4):381-385, Feb 2001.
- [33] Christopher J.L. Murray and Joshua A. Salomon. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *PNAS*, 95(23):13881-13886, November 1998.
- [34] C. Dye, G. P. Garnett, K. Sleeman, and B. G. Williams. Prospects for worldwide tuberculosis control under the who dots strategy. directly observed short-course therapy. *Lancet*, 352(9144):1886-1891, Dec 1998.
- [35] Marcos A. Espinal, Adalbert Laszlo, Lone Simonsen, Fadila Boulahbal, Sang Jae Kim, Ana Reniero, Sven Hoffner, Hans L. Rieder, Nancy Binkin, Christopher Dye, Rosamund Williams, Mario C. Raviglione, the World Health Organization-International Union against Tuberculosis, and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *N Engl J Med*, 344(17):1294-1303, April 2001.

- [36] Ted Cohen, Ben Sommers, and Megan Murray. The effect of drug resistance on the fitness of mycobacterium tuberculosis. *Lancet Infect Dis*, 3(1):13-21, Jan 2003.
- [37] Ted Cohen and Megan Murray. Modeling epidemics of multidrug-resistant m. tuberculosis of heterogeneous fitness. *Nat Med*, 10(10):1117-1121, Oct 2004. doi: 10.1038/nm1110.
- [38] Christopher Dye. Global epidemiology of tuberculosis. *The Lancet*, 367 (9514):938-940, 2006.
- [39] Sally M Blower and Tom Chou. Modeling the emergence of the 'hot zones': tuberculosis and the amplification dynamics of drug resistance. *Nat Med*, 10(10):1111-1116, Oct 2004. doi: 10.1038/nm1102.
- [40] Ted Cohen, Marc Lipsitch, Rochelle P Walensky, and Megan Murray. Beneficial and perverse effects of isoniazid preventive therapy for latent tuberculosis infection in hiv-tuberculosis coinfecting populations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(18):7042-7047, May 2006b. doi: 10.1073/pnas.0600349103.
- [41] M. Gomes, A. Franco, M. Gomes, and G. Medley. The reinfection threshold promotes variability in tuberculosis epidemiology and vaccine efficacy. *Proc. R. Soc. B*, 271(1539):617-623, March 2004.
- [42] M. Gabriela M Gomes, Lisa J White, and Graham F Medley. The reinfection threshold. *J Theor Biol*, 236(1):111-113, Sep 2005. doi: 10.1016/j.jtbi.2005.03.001.
- [43] M. Gabriela M. Gomesa, Paula Rodriguesa, Frank M. Hilker, Natalia B. Mantilla-Beniersa, Marion Muehlens, Ana Cristina Pauloa, Graham F. Medleyd. Implications of partial immunity on the prospects for tuberculosis control by post-exposure interventions. *J. Theoretical Biology* 248 (2007) 608-617.
- [44] F. Clarelli, R. Natalini. A pressure model of immune response to Mycobacterium tuberculosis infection in several space dimensions. *MBE journal*. April 2010 8(3):277-300.
- [45] L. Lui, Xiao-Qiang Zhaob, Yicang Zhoua. A Tuberculosis Model with Seasonality. *Bull. of Math. Biology* (2010) 72: 931-952.
- [46] Gantmacher, F.R, *The Theory of Matrices*, Vol 2, 1960.
- [47] Hale J., *Ordinary Differential Equations*, Wiley, New York, 1969.
- [48] Egen JG, Rothfuchs AG, Feng CG, Winter N, Sher A, Germain RN. Macrophage and T cell dynamics during the development and disintegration of mycobacterial granulomas. *Immunity*. 2008 Feb;28(2):271-84.

- 
- [49] Sugawara I, Mizuno S, Tatsumi T, Taniyama T. Imaging of pulmonary granulomas using a photon imager. *Jpn J Infect Dis.* 2006 Oct;59(5):332-3.
- [50] Sköld M, Behar SM. Tuberculosis triggers a tissue-dependent program of differentiation and acquisition of effector functions by circulating monocytes. *J Immunol.* 2008 Nov 1;181(9):6349-60.
- [51] Wolf AJ, Linas B, Trevejo-Nuñez GJ, Kincaid E, Tamura T, Takatsu K, Ernst JD. *Mycobacterium tuberculosis* infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. *J Immunol.* 2007 Aug 15;179(4):2509-19.
- [52] Anis MM, Fulton SA, Reba SM, Liu Y, Harding CV, Bomm WH. Modulation of pulmonary dendritic cell function during mycobacterial infection. *Infect Immun.* 2008 Feb;76(2):671-7. Epub 2007 Nov 26.
- [53] Morel C, Badell E, Abadie V, Robledo M, Setterblad N, Gluckman JC, Gicquel B, Boudaly S, Winter N. *Mycobacterium bovis* BCG-infected neutrophils and dendritic cells cooperate to induce specific T cell responses in humans and mice. *Eur J Immunol.* 2008 Feb;38(2):437-47.
- [54] Ramos-Kichik V, Mondragón-Flores R, Mondragón-Castelán M, Gonzalez-Pozos S, Muñoz-Hernandez S, Rojas-Espinosa O, Chacón-Salinas R, Estrada-Parra S, Estrada-García I. Neutrophil extracellular traps are induced by *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb).* 2009 Jan;89(1):29-37.
- [55] Nowak M. A and May R. M, *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York, 2000.
- [56] Kaufman S., How can immunology contribute to the control of tuberculosis, *Reviews, J. Immunology*, 2001; 1: 20-48.