

Un modelo matemático sobre la dinámica del *Mycobacterium tuberculosis* en el granuloma

A Mathematical Model on *Mycobacterium tuberculosis* Dynamics
into the Granuloma

EDUARDO IBARGÜEN-MONDRAGÓN^{1,✉}, LOURDES ESTEVA^{2,a}

¹Universidad de Nariño, Pasto, Colombia

²Universidad Nacional Autónoma de México, México D. F, México

RESUMEN. El propósito de este estudio es evaluar el impacto de la respuesta de las células T y los macrófagos en el control de Mtb dentro del granuloma. Con este fin, proponemos un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para modelar la interacción entre macrófagos no infectados, macrófagos infectados, células T y bacilos de Mtb en el granuloma.

Palabras y frases clave. Ecuaciones diferenciales ordinarias, soluciones de equilibrio, tuberculosis, inmunología.

2000 Mathematics Subject Classification. 37C75, 92B05.

ABSTRACT. The purpose of this study is to evaluate the impact of the response of T cells and macrophages in the control of Mtb into the granuloma. To this end, we propose a system of ordinary differential equations to model the interaction among uninfected macrophages, infected macrophages, T cells and Mtb bacilli into the granuloma.

Key words and phrases. Ordinary Differential Equations, Equilibrium Solutions, Tuberculosis, Immunology.

^a Apoyada parcialmente mediante el proyecto IN105110 de PAPIIT-UNAM.

1. Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Esta enfermedad se encuentra entre los problemas de salud pública más importantes de la humanidad.

La infección con Mtb sigue un proceso bien definido en el cual los bacilos infecciosos son inhalados como microgotas desde la atmósfera. Ya 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 [11].

El granuloma consiste de un núcleo de macrófagos infectados rodeado por macrófagos no infectados, con una cepa de linfocitos asociada a tiras fibrosas de colágeno y otros componentes extracelulares que delinea la periferia de la estructura [11]. Esta respuesta del tejido tipifica la TB latente o fase de contención en la que no hay signos manifiestos de enfermedad y el hospedero no transmite la enfermedad a otros. La contención usualmente falla cuando el sistema inmune del hospedero 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 libera miles de bacilos infecciosos en las vías respiratorias. Esto resulta en la enfermedad o TB activa, en la cual se desarrolla una tos que facilita la diseminación en aerosol de los bacilos infecciosos [11].

Usando modelos de animales se ha descubierto que la dinámica celular en el granuloma es una respuesta activa y organizada [3], pero dado que dicha respuesta puede variar entre especies [12], este tipo de modelos presenta limitaciones, y de allí la necesidad de enfoques diferentes en el estudio de la respuesta inmune del organismo a la TB. En este sentido, algunos autores han hecho uso de la modelación matemática para entender la dinámica de la TB describiendo de manera acertada aspectos fundamentales de la infección. Como ejemplo, se encuentran los trabajos de R. Antia et al. [2], D. Kirschner [7], G. Magombedze et al. [8], E. Ibargüen-Mondragón et al. [5].

El contenido de este trabajo está organizado de la siguiente manera. En la segunda sección formulamos el modelo matemático. En la tercera sección hacemos el análisis cualitativo del modelo. En la cuarta y la quinta sección presentamos resultados numéricos y discusión, respectivamente.

2. Formulación del modelo

La respuesta celular juega un papel fundamental en el resultado de la infección con Mtb. El granuloma se forma en el sitio de la implantación de las bacterias, y su estructura está mediada por una respuesta inmune específica inducida por los macrófagos, células T y citocinas producidas por ellos [10].

En este trabajo formulamos un modelo matemático sobre la dinámica del Mtb dentro del granuloma que considera las siguientes poblaciones: macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacilos de Mtb y células T. Las densidades de dichas poblaciones en el tiempo t las denotamos por $\overline{M}_U(t)$, $\overline{M}_I(t)$, $\overline{B}(t)$ y $\overline{T}(t)$, respectivamente. Debido al hecho de que las pruebas clínicas y epidemiológicas de la TB no dividen la población de bacterias en internas y externas, consideraremos sólo una población de bacterias.

Asumimos que los macrófagos no infectados se reproducen a una tasa constante Λ_U y mueren a una tasa per cápita constante μ_U . Estos macrófagos se convierten en infectados a una tasa proporcional al producto de \overline{M}_U y \overline{B} , con constante de proporcionalidad $\overline{\beta}$. Por otro lado, los macrófagos infectados mueren a una tasa per cápita constante $\mu_I \geq \mu_U$. Las células T eliminan macrófagos infectados a una tasa proporcional al producto de \overline{M}_I y \overline{T} , con constante de proporcionalidad $\overline{\alpha}_T$.

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

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 $\overline{k}_I(1 - \overline{T}/T_{max})\overline{M}_I$, donde \overline{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 tasa per cápita constante μ_T . Con estas consideraciones, obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales:

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

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

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

El sistema (1) en las nuevas variables se transforma en

$$\begin{aligned}\frac{dM_U}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U, \\ \frac{dM_I}{dt} &= \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I, \\ \frac{dB}{dt} &= \nu(1-B)B - \gamma_U M_U B - \mu_B B, \\ \frac{dT}{dt} &= (1-T)k_I M_I - \mu_T T,\end{aligned}\tag{2}$$

donde

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

Nuestro conjunto de interés biológico es

$$\Omega = \{(M_U, M_I, B, T) \in \mathbb{R}_+^4 : 0 \leq M_U + M_I \leq 1, 0 \leq B \leq 1, 0 \leq T \leq 1\}.\tag{3}$$

En el siguiente lema probamos que el sistema (2) está bien planteado en el sentido que soluciones con condiciones iniciales en Ω permanecen allí para todo $t \geq 0$.

Lema 1. *El conjunto Ω definido en (3) es un conjunto positivamente invariante del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (2).*

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

$$\frac{dM_U}{dt} + \frac{dM_I}{dt} \leq \mu_U - \mu_U(M_I + M_U)$$

o, equivalentemente,

$$\frac{d}{dt}(M_U + M_I) + \mu_U(M_I + M_U) \leq \mu_U.\tag{4}$$

A partir de (4) se obtiene que

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

donde $M_U^0 + M_I^0 \leq 1$, lo cual implica que $M_U(t) + M_I(t) \leq 1$ para todo $t \geq 0$. De manera similar se prueba que $0 \leq B(t) \leq 1$ y $0 \leq T(t) \leq 1$ para todo $t \geq 0$.

Finalmente, se verifica que el campo vectorial definido por (2) sobre $\partial\Omega$ no apunta hacia el exterior de Ω . Por lo tanto, las soluciones que inician en Ω permanecen allí para todo $t \geq 0$. \square

3. Equilibrios, bifurcaciones hacia adelante y hacia atrás

Las soluciones de equilibrio del sistema de ecuaciones diferenciales (2) están dadas por las soluciones del siguiente sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\begin{aligned}\mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U &= 0, \\ \beta B M_U - \alpha_T M_I T - \mu_I M_I &= 0, \\ \nu(1 - B)B - \gamma_U M_U B - \mu_B B &= 0, \\ (1 - T)k_I M_I - \mu_T T &= 0.\end{aligned}\tag{5}$$

De la primera ecuación del sistema algebraico (5) obtenemos

$$M_U = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = f_1(B).\tag{6}$$

Es claro que $M_U \leq 1$. Por otro lado, de la segunda ecuación del sistema (5) tenemos

$$M_I = \frac{\beta B f_1(B)}{\alpha_T T + \mu_I}.\tag{7}$$

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

$$f_1(B)(\mu_U + \beta B) \leq \mu_I \leq \mu_I + \alpha_T T$$

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 βB 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

$$M_I \leq \frac{\beta B}{\mu_U + \beta B} = 1 - \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B} = 1 - M_U.\tag{8}$$

A partir de la desigualdad (8) se verifica que $M_U + M_I \leq 1$ lo cual implica que M_U y M_I satisfacen las condiciones de Ω . Ahora, reemplazando el valor de M_I dado en la ecuación (7), en la cuarta ecuación del sistema algebraico (5) 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

$$k_I \beta B f_1(B) - [k_I \beta B f_1(B) + \mu_T \mu_I] T - \mu_T \mu_I T^2 = 0. \quad (9)$$

Después de algunas simplificaciones, la ecuación (9) se reescribe como

$$\psi(T) = T^2 + b(B)T - c(B) = 0, \quad (10)$$

donde

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

Las soluciones de la ecuación cuadrática (10) están dadas por

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

Dado que $c(B) \geq 0$ para $B \geq 0$, entonces $T^+(B)$ es la única raíz positiva de (10). Además, como $\psi(0) = -c(B) < 0$ y $\psi(1) = \mu_I/\alpha_T > 0$, entonces $0 \leq T^+(B) \leq 1$. En consecuencia, $T^+(B)$ satisface la condición dada en el conjunto Ω definido en (3).

La tercera ecuación del sistema (5) es equivalente a

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

lo cual implica que $B = 0$ o que

$$\nu(1 - B) - \gamma_U M_U - \mu_B = 0. \quad (11)$$

Reemplazando $B = 0$ en el sistema (5) 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 (11) se reescribe como

$$\nu - \mu_B = \nu B + \gamma_U M_U, \quad (12)$$

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,

$$d_0 = \nu - \mu_B > 0. \quad (13)$$

Reemplazando M_U definido en (6) y d_0 definido en (13), en la ecuación (12) tenemos

$$d_0(\mu_U + \beta B) = \nu B(\mu_U + \beta B) + \gamma_U \mu_U.$$

De aquí obtenemos que B satisface la ecuación

$$G(B) = \beta\nu \left[B^2 + \frac{\gamma_U}{\nu}(\eta - \eta_c)B + \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)}{\nu\beta}(1 - R_1) \right] = 0, \quad (14)$$

donde

$$R_1 = \frac{\nu}{\gamma_U + \mu_B}, \quad \eta = \frac{\nu\mu_U}{\gamma_U\beta} \quad \text{y} \quad \eta_c = \frac{d_0}{\gamma_U}. \quad (15)$$

Las soluciones de la ecuación cuadrática (14) están dadas por

$$B^\pm = \frac{-\frac{\gamma_U}{\nu}(\eta - \eta_c) \pm \sqrt{\left[\frac{\gamma_U}{\nu}(\eta - \eta_c)\right]^2 - \frac{4\mu_U(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)}{\nu\beta}}}{2}. \quad (16)$$

Ahora determinaremos 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 (16) 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

$$B^\pm = \frac{\gamma_U}{2\nu} \left(-(\eta - \eta_c) \pm \sqrt{(\eta - \eta_c)^2(1 - \eta_0/\eta)} \right), \quad (17)$$

donde

$$\eta_0 = \frac{4(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)}{\gamma_U(1 - \eta_c/\eta)^2}. \quad (18)$$

De las ecuaciones (17) se observa que una condición necesaria y suficiente para que B^+ y B^- sean reales es $\eta_0 \leq \eta$. Como η_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 (17) 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 (17) 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 (17) 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 Ω .

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

$$\begin{aligned} G(0) &> 0, \\ G'(0) &= \beta\gamma_U(\eta - \eta_c) < 0, \quad y \\ 0 &< G(0) < G(1) = \mu_B\beta + \mu_U(\gamma_U + \mu_B). \end{aligned}$$

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

$$\begin{aligned} G(0) &= 0, \\ G'(0) &= \beta\gamma_U(\eta - \eta_c) < 0, \quad y \\ G(1) &= \mu_U\nu + \mu_B\beta > 0. \end{aligned}$$

Esto implica que la raíz positiva está en el intervalo $(0, 1)$ (véase la figura 1a). Finalmente, cuando $R_1 > 1$ tenemos que

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

lo cual implica que B^+ es la única raíz positiva en el intervalo $(0, 1)$.

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

Proposición 2. *El sistema (2) 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.
- (2) Si $R_1 > 1$, existe un único equilibrio endémico P_1 .

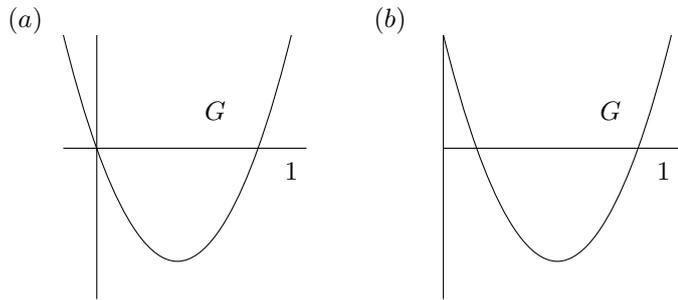


FIGURA 1. La gráfica de G muestra (a) una única raíz positiva cuando $(0 = G(0) < G(1), G'(0) < 0)$. (b) dos raíces positivas cuando $(0 < G(0) < G(1), G'(0) < 0)$.

A partir de la proposición 2 se concluye que el comportamiento para el caso $\eta > \eta_c$ corresponde a una bifurcación hacia adelante (véase la figura 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 $R_1 \geq 1$.

Con el propósito de construir el diagrama para la bifurcación hacia atrás como una relación de las soluciones de equilibrio, P y el número R_1 , debemos expresar el parámetro η_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 (18) 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

$$R_1^* = \left[1 + \frac{\gamma_U(\eta_0 - \eta_c)^2}{4\eta_0\nu} \right]^{-1} < 1. \quad (19)$$

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 . En efecto, despejando R_1 de (18) tenemos que

$$R_1 = \left[1 + \frac{\eta_0\gamma_U(1 - \eta_c/\eta)^2}{4\nu} \right]^{-1}. \quad (20)$$

Ahora, reemplazando R_1^* y R_1 definidos en (19) y (20) en la desigualdad $R_1 < R_1^*$ y simplificando la expresión se obtiene que

$$\frac{(\eta_0 - \eta_c)^2}{\eta_0} < \eta_0 \left(1 - \frac{\eta_c}{\eta} \right)^2. \quad (21)$$

Después de manipular y simplificar la desigualdad (21) se tiene que

$$[\eta(\eta_0 - \eta_c) + \eta_0(\eta - \eta_c)](\eta_0 - \eta) < 0. \quad (22)$$

A través del análisis de existencia se estableció que tanto η como η_0 son menores que η_c . Por lo tanto, el primer factor de (22) es negativo de donde se concluye que $\eta < \eta_0$. Siguiendo un procedimiento similar se verifica que cuando $R_1^* < R_1 < 1$, 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 2b).

3.1. Interpretación de los parámetros de bifurcación

En esta sección 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_β .

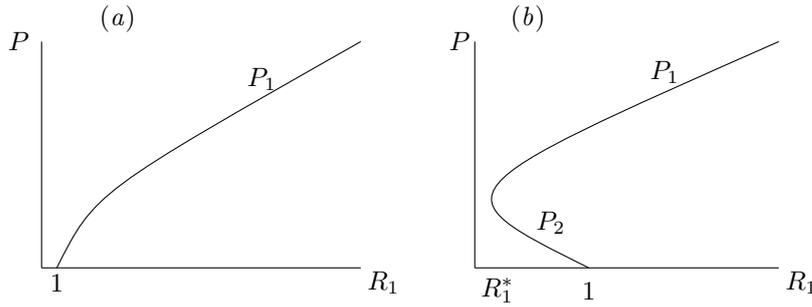


FIGURA 2. El diagrama de bifurcación está dado por (a) una bifurcación hacia adelante que ocurre cuando $\eta > \eta_c$, (b) una bifurcación hacia atrás que ocurre cuando $\eta < \eta_c$.

- El número de bacterias eliminadas por los macrófagos no infectados en el periodo de vida de una bacteria, R_{γ_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, ν , por el tiempo de vida media de una bacteria, $1/\mu_B$, es decir

$$R_B = \frac{\nu}{\mu_B}. \tag{23}$$

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

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

$$R_\beta = \frac{\bar{\beta}K}{\mu_I} = \frac{\beta}{\mu_I}, \tag{24}$$

que se interpreta como el número de infecciones secundarias producidas por un macrófago.

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,

$$R_{\gamma_U} = \frac{\bar{\gamma}_U \frac{\Lambda_U}{\mu_U}}{\mu_B} = \frac{\gamma_U}{\mu_B}. \tag{25}$$

Este número mide la eficacia del macrófago en el control de la enfermedad. En términos de R_B , la tasa de crecimiento neto de las bacterias $d_0 = \nu - \mu_B$ se reescribe como

$$d_0 = \mu_B(R_B - 1). \quad (26)$$

Sabemos que una condición necesaria para la existencia de equilibrios endémicos es $d_0 > 0$. A partir de (26) 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 (15) se reescribe como

$$R_1 = \frac{\nu}{\gamma_U + \mu_B} = F(\gamma_U)R_B, \quad (27)$$

donde el factor F está dado por

$$F(\gamma_U) = \frac{\mu_B}{\gamma_U + \mu_B} = 1 - \frac{\gamma_U}{\gamma_U + \mu_B}. \quad (28)$$

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 (28) concluimos que el factor F determina la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados. En consecuencia R_1 definido en (27) es el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que sobreviven al ataque de los macrófagos no infectados.

Ahora vamos a interpretar biológicamente, en términos de R_1 , R_B , R_β y R_{γ_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 promedio de vida, es decir, $R_B > 1$.

Los parámetros R_1 , η y η_c dados en (15) se reescriben como

$$R_1 = \frac{R_B}{R_{\gamma_U} + 1}, \quad \eta = \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{R_B}{R_\beta R_{\gamma_U}}, \quad \eta_c = \frac{R_B - 1}{R_{\gamma_U}}. \quad (29)$$

A partir de (29), se establece que

$$\begin{aligned} R_1 \leq 1 & \quad \text{si y sólo si} \quad R_B \leq 1 + R_{\gamma_U}, \\ R_1 > 1 & \quad \text{si y sólo si} \quad R_B > 1 + R_{\gamma_U}, \\ \eta > \eta_c & \quad \text{si y sólo si} \quad R_\beta < \rho, \end{aligned} \quad (30)$$

donde

$$\rho = \frac{\mu_U}{\mu_I} \frac{R_B}{R_B - 1}. \quad (31)$$

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 endémica, P_1 , cuando $R_1 > 1$.

A partir de las equivalencias definidas en (30) 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, cuando el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado R_β es menor que ρ tenemos que:

- No aparece el estado sin infección 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 $(1, 1 + R\gamma_U]$.
- Aparece el estado con infección 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 $(1 + R\gamma_U, \infty)$.

Este análisis nos permite interpretar situaciones particulares tales como la del siguiente ejemplo.

Ejemplo 3. 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 [9, 8]). Supongamos que una bacteria no infecta nuevos macrófagos ($R_\beta = 0$) y que a su vez produce cuatro bacterias por día ($R_B = 4$), también supongamos que un macrófago no infectado elimina en promedio tres bacterias por día ($R\gamma_U = 3$). Bajo estas condiciones se tiene $R_1 = 1$ y ρ definido en (31) 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 más de cuatro por macrófagos no podría controlarse la infección. Por ejemplo, para $R_B = 5$ obtenemos $R_1 = 1.25$ lo cual implica la 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 (29) se obtienen las siguientes equivalencias:

$$\begin{aligned}
 \eta < \eta_c & \text{ si y sólo si } R_\beta > \rho, \\
 0 < R_1 < R_1^* & \text{ si y sólo si } R_B < (1 + R_{\gamma_U})R_1^*, \\
 R_1 = R_1^* & \text{ si y sólo si } R_B = (1 + R_{\gamma_U})R_1^*, \\
 R_1^* < R_1 < 1 & \text{ si y sólo si } (1 + R_{\gamma_U})R_1^* < R_B < 1 + R_{\gamma_U}, \\
 R_1 \geq 1 & \text{ si y sólo si } R_B \geq 1 + R_{\gamma_U}.
 \end{aligned} \tag{32}$$

A partir de la primera equivalencia definida en (32) se concluye que la bifurcación hacia atrás se presenta cuando el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado, R_β , supera el umbral ρ . En este caso el comportamiento de los estados estacionarios se determina de la siguiente manera, cuando el número de macrófagos infectados por un macrófago infectado, R_β es mayor que ρ se obtiene:

- De las dos primeras equivalencias de (32) se establece que el estado sin infección se presenta 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 $(1, (1 + R_{\gamma_U})R_1^*)$.
- De la primera y tercera equivalencia de (32) 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 $R_B = (1 + R_{\gamma_U})R_1^*$.
- De la primera y cuarta equivalencia de (32) se infiere que el estado de infección recorre 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 $((1 + R_{\gamma_U})R_1^*, 1 + R_{\gamma_U})$.
- De la primera y quinta equivalencia de (32) concluimos que el estado de infección se presenta, 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 $1 + R_{\gamma_U}$.

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

Ejemplo 4. En este ejemplo consideraremos los mismos parámetros que en el ejemplo 3, a excepción del número reproductivo 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 3, 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.

3.2. Estabilidad del equilibrio libre de infección

En esta sección probaremos que P_0 es localmente asintóticamente estable cuando $R_1 < 1$ y globalmente asintóticamente estable cuando $R_1 < R_1^*$. El Jacobiano de (2) evaluado en P_0 es

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -\mu_U & 0 & -\beta & 0 \\ 0 & -\mu_I & \beta & 0 \\ 0 & 0 & \nu - (\gamma_U + \mu_B) & 0 \\ 0 & k_I & 0 & -\mu_T \end{pmatrix}. \quad (33)$$

Un cálculo directo muestra que los valores propios de P_0 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 λ_1 , λ_2 y λ_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 $R_1 > 1$.*

Ahora, probaremos la estabilidad global de P_0 en Ω cuando $R_1 < R_1^*$ por medio del método directo de Lyapunov [5]. 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, la cual satisface que $V(P_0) = 0$ y $V(P) > 0$ para todo $P \in \Omega$. Finalmente, encontraremos los valores de las constantes q_i para los cuales la derivada orbital de V es negativa. Dicha derivada está dada por

$$\begin{aligned}\dot{V} &= -q_1 M'_U + q_2 M'_I + q_3 B' + q_4 T' \\ &= -q_1 \mu_U (1 - M_U) + [(q_1 + q_2)\beta - q_3 \gamma_U] B M_U + (q_4 k_I q_2 \mu_I) M_I \\ &\quad + q_3 d_0 B - [q_3 \nu B^2 + (q_2 \alpha_T + q_4 k_I) M_I T + \mu_T T].\end{aligned}$$

Haciendo

$$(q_1 + q_2)\beta - q_3 \gamma_U = -q_3 d_0 \quad \text{y} \quad q_4 k_I - q_2 \mu_I = 0,$$

\dot{V} se reduce a

$$\dot{V} = (-q_1 \mu_U + q_3 d_0)(1 - M_U) - [\nu B^2 + (q_2 \alpha_T + q_4 k_I) M_I T + \mu_T T]. \quad (34)$$

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

$$q_3 = \frac{(q_1 + q_2)\beta}{(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)} \quad \text{y} \quad q_4 = \frac{\mu_I q_2}{k_I}. \quad (35)$$

Debemos encontrar q_1 y q_2 positivas de tal forma que $\dot{V}(P) < 0$ para todo $P \in \Omega$, $P \neq P_0$. De la expresión (34) se desprende que esto se cumple si y sólo si $-q_1 \mu_U + q_3 d_0 < 0$ o, equivalentemente,

$$q_3 d_0 < q_1 \mu_U. \quad (36)$$

Reemplazando q_3 , definido en (35), en la desigualdad (36) tenemos

$$\frac{(q_1 + q_2)\beta d_0}{(\gamma_U + \mu_B)(1 - R_1)} < q_1 \mu_U. \quad (37)$$

Despejando R_1 de la desigualdad (37) tenemos

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

o, equivalentemente,

$$R_1 < \frac{1}{1 + \frac{(q_1 + q_2)\beta d_0}{\nu \mu_U q_1}} \quad (38)$$

Si hacemos

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

y los sustituimos en la parte derecha de la desigualdad (38) obtenemos

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

De la desigualdad anterior obtenemos la desigualdad $R_1 < R_1^*$ 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. Estabilidad de los equilibrios endémicos

En esta sección analizaremos la estabilidad de los puntos de equilibrio que reflejan la persistencia de la infección.

El Jacobiano de (2) evaluado en P_i , $i = 1, 2$ es

$$J(P_i) = \begin{pmatrix} -(\mu_U + \beta B) & 0 & -\beta M_U & 0 \\ \beta B & -(\alpha_T T + \mu_I) & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B & 0 & -\nu B & 0 \\ 0 & (1 - T)k_I & 0 & -(k_I M_I + \mu_T) \end{pmatrix}. \quad (39)$$

Por otro lado, a partir de las ecuaciones de equilibrio (5) obtenemos las siguientes igualdades

$$\frac{\mu_U}{M_U} = \mu_U + \beta B, \quad \frac{\beta B M_U}{M_I} = \alpha_T T + \mu_I, \quad \frac{k_I M_I}{T} = k_I M_I + \mu_T. \quad (40)$$

Reemplazando las ecuaciones (40) en (39) obtenemos

$$J(P_i) = \begin{pmatrix} -\frac{\mu_U}{M_U} & 0 & -\beta M_U & 0 \\ \beta B & -\frac{\beta B M_U}{M_I} & \beta M_U & -\alpha_T M_I \\ -\gamma_U B & 0 & -\nu B & 0 \\ 0 & (1 - T)k_I & 0 & -\frac{k_I M_I}{T} \end{pmatrix}. \quad (41)$$

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

$$\begin{aligned}
p_1(\lambda) &= \left(\lambda + \frac{\mu_U}{M_U}\right) \left(\lambda + \frac{\beta BM_U}{M_I}\right) (\lambda + \nu B) \left(\lambda + \frac{k_I M_I}{T}\right) \\
&\quad + \alpha_T M_I (1 - T) k_I (\lambda + \nu B) \left(\lambda + \frac{\mu_U}{M_U}\right) \\
&\quad + \beta M_U \left[- \left(\lambda + \frac{\beta BM_U}{M_I}\right) \gamma_U B \left(\lambda + \frac{k_I M_I}{T}\right) - \alpha_T M_I \gamma_U B (1 - T) k_I \right] \\
&= \lambda^4 + g_1 \lambda^3 + g_2 \lambda^2 + g_3 \lambda + g_4, \quad (42)
\end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned}
g_1 &= \frac{\mu_U}{M_U} + \frac{\beta BM_U}{M_I} + \nu B + \frac{k_I M_I}{T}, \\
g_2 &= \nu B \frac{k_I M_I}{T} + \frac{\mu_U}{M_U} \frac{\beta BM_U}{M_I} + \left(\frac{\mu_U}{M_U} + \frac{\beta BM_U}{M_I}\right) \left(\nu B + \frac{k_I M_I}{T}\right) \\
&\quad + \alpha_T M_I (1 - T) k_I - \beta M_U \gamma_U B, \\
g_3 &= \frac{\mu_U}{M_U} \frac{\beta BM_U}{M_I} \left(\nu B + \frac{k_I M_I}{T}\right) + \nu B \frac{k_I M_I}{T} \left(\frac{\mu_U}{M_U} + \frac{\beta BM_U}{M_I}\right) \\
&\quad + \alpha_T M_I (1 - T) k_I \left(\nu B + \frac{\mu_U}{M_U}\right) - \beta B \gamma_U M_U \left(\frac{\beta BM_U}{M_I} + \frac{k_I M_I}{T}\right), \\
g_4 &= \frac{\mu_U}{M_U} \frac{\beta BM_U}{M_I} \nu B \frac{k_I M_I}{T} + \alpha_T M_I (1 - T) k_I \nu B \frac{\mu_U}{M_U} \\
&\quad - \beta M_U \gamma_U B \frac{\beta BM_U}{M_I} \frac{k_I M_I}{T} - \beta M_U \gamma_U B \alpha_T k_I M_I (1 - T). \quad (43)
\end{aligned}$$

Puesto que los parámetros son positivos, a partir de (43) se verifica que $g_1 > 0$. Las constantes g_2 , g_3 y g_4 se reescriben como

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

donde η está definida en (15). El criterio de Routh-Hurwitz establece que las raíces del polinomio p_1 definido en (42) tienen parte real negativa si y sólo si

$g_i > 0$ y $(g_1g_2 - g_3)g_3 > g_1^2g_4$ (véase [4]). Con el propósito de determinar las condiciones para las cuales se satisfacen las desigualdades anteriores, vamos a definir las siguientes cantidades:

$$\begin{aligned} A &= \frac{\mu_U}{M_U}, \\ N &= \frac{\beta B M_U}{M_I}, \\ C &= \nu B, \\ D &= \frac{k_I M_I}{T}, \\ E &= \alpha_T k_I M_I (1 - T), \\ X(M_U) &= AC - \beta M_U \gamma_U M_U = \frac{\beta \gamma_U B}{M_U} (\eta - M_U^2). \end{aligned} \tag{44}$$

Reemplazando A , N , C , E y $X(M_U)$ definidas por (44) 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

$$\begin{aligned} \Delta_3 &= (g_1g_2 - g_3)g_3 - g_1^2g_4 \\ &= (N + D)(A + C)(N + D)[(N + D)X(M_U) + (ND + E)(A + C)] \\ &\quad + (N + D)(A + C)^2(N + D)X(M_U) \\ &\quad + (N + D)(A^2 + C^2)(ND + E)(A + C) \\ &\quad + (N + D)(DN + E)^2(A + C) + (A + C)[X(M_U)]^2(N + D) \\ &\quad + 2\beta M_U \gamma_U M_U (A + C)(N + D)(E + ND). \end{aligned} \tag{45}$$

A partir de (44) se observa que las constantes A , N , C y E son positivas, mientras que

$$X(M_U) > 0 \quad \text{si y sólo si} \quad M_U < \sqrt{\eta}. \tag{46}$$

Dado que $M_U < 1$, entonces a partir de (46) 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 en caso de existir una única solución de equilibrio endémico cuando $\eta \geq 1$, ésta será localmente asintóticamente estable en Ω .

Los parámetros R_1 y η_c definidos en (15) satisfacen que

$$R_1 - 1 = \frac{\gamma_U}{\gamma_U + \mu_B}(\eta_c - 1). \quad (47)$$

A partir de (47) se tiene que $R_1 \geq 1$ si y sólo si $\eta_c \geq 1$. Ahora, analizaremos los casos $\eta > \eta_c$ y $\eta < \eta_c$ cuando η y η_c son mayores o iguales a uno. Los resultados de la proposición 2 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 $\tilde{M}_U = \sqrt{\eta}$, entonces $X(\tilde{M}_U) = 0$. Dado que

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

es una función continua y estrictamente decreciente de B , entonces

$$\tilde{B} = \frac{\mu_U}{\beta} \left(\frac{1}{\sqrt{\eta}} - 1 \right), \quad (48)$$

es el único valor de B que satisface $\tilde{M}_U = f_1(\tilde{B}) = \sqrt{\eta}$. Sustituyendo $R_1 = \nu/(\gamma_U + \mu_B)$ en la función G definida en (14) y evaluando en \tilde{B} se obtiene

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

Después de algunas operaciones se obtiene

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

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 2 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 (14) satisface $G(B^-) = G(B^+) = 0$ y $G(\tilde{B}) < 0$, $B^- < \tilde{B} < B^+$ (véase la figura 3). 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 $M_U^+ < \tilde{M}_U < M_U^-$. 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 (47) se tiene que $R_1 < 1$ si y sólo si $\eta_c < 1$. En este caso, η y η_c son menores que uno, y los resultados de la proposición 2 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

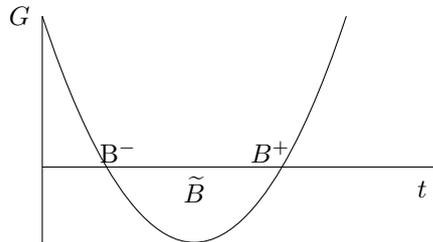


FIGURA 3. En esta gráfica podemos observar que $B^- < \tilde{B} < B^+$.

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.*

	Existencia	Estabilidad
P_0		$R_1 < 1$
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

TABLA 1. Condiciones de existencia y estabilidad para las soluciones de equilibrio del sistema (2).

4. Resultados 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 infecciones secundarias producidas por un macrófago, R_β , y el número de bacterias eliminadas por los macrófagos no infectados en su nivel de equilibrio, R_{γ_U} .

En las figuras 4 y 5 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.

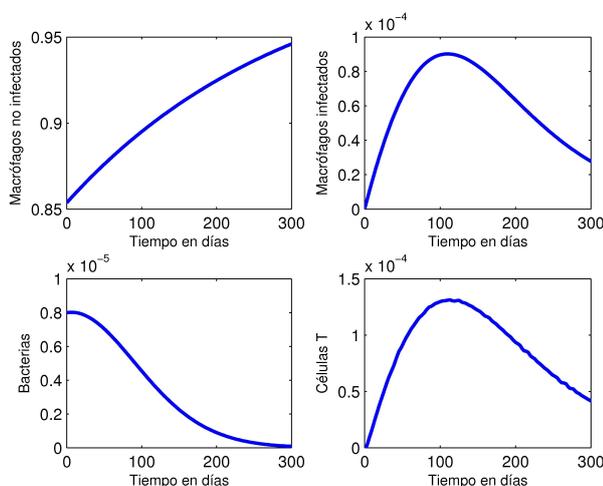


FIGURA 4. Simulaciones numéricas del sistema (2). Gráficas de la propagación en el tiempo de macrófagos, bacterias y células T durante los primeros 300 días. En este caso las soluciones tienden al equilibrio libre de infección P_0 .

Observemos que los parámetros de la tabla 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 biestabilidad para P_0 y P_1 .

Para la realización de las gráficas que aparecen en las figuras 4 y 5 se utilizaron las condiciones iniciales

$$x_0 = (0.999\overline{M}_U, 0.0, 0.008, 0.0) \quad \text{y} \quad y_0 = (1.001\overline{M}_U, 0.0, 0.008, 0.0),$$

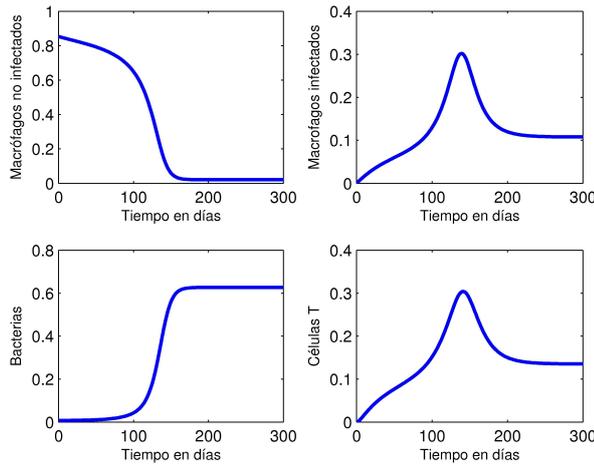


FIGURA 5. Simulaciones numéricas del sistema (2). Gráficas de la propagación en el tiempo de macrófagos, bacterias y células T durante los primeros 300 días. En este caso las soluciones tienden al equilibrio endémico P_1 .

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 2, el comportamiento de las soluciones es totalmente diferente. En la figura 4 las soluciones tienden a la solución de equilibrio libre de infección P_0 , mientras que en la figura 5 las soluciones tienden al equilibrio endémico P_1 .

Parám.	Descripción	Valor	Unidad	Referencia
Λ_U	Tasa de rep. de M_U	1000	M día ⁻¹	[13]
$\bar{\alpha}_T$	Tasa de elim. M_I por T	$3 * 10^{-5}$	T^{-1} día ⁻¹	Est. [13, 8]
$\bar{\beta}$	Tasa de infección	$2.5 * 10^{-11}$	B^{-1} día ⁻¹	Est. [13, 8]
$\bar{\gamma}_U$	Tasa de elim. B por M_U	10^{-6}	B^{-1} día ⁻¹	Est. [13, 8]
\bar{k}_I	Tasa de reclutamiento de T	$8 * 10^{-3}$	TM^{-1} día ⁻¹	Est. [13, 8]
ν	Tasa de reproducción de B	0.4	1/día	[13, 1]
μ_U	Tasa de muerte nat. M_U	0.003	1/día	[13, 8]
μ_I	Tasa de muerte nat. M_I	0.01	1/día	[13, 8]
μ_B	Tasa de muerte nat. B	0.143	1/día	Estimado
μ_T	Tasa de muerte nat. T	0.3	1/día	[13, 8]
$T_{m\acute{a}x}$	Numero máximo para T	50000	células T	Est.[13, 8]
K	Capacidad de carga	10^9	bacterias	[1]

TABLA 2. Datos utilizados en las simulaciones de las figuras 4 y 5. 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 $\eta_0 = 0.04$.

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 6, que muestra el curso temporal de M_U con diez condiciones iniciales diferentes.

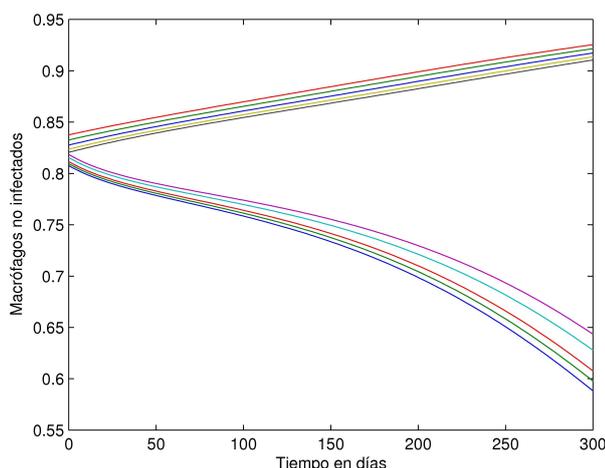


FIGURA 6. Simulaciones numéricas del sistema (2). Gráficas del transcurso temporal de los macrófagos no infectados con diez condiciones iniciales muy cercanas a $\bar{M}_U=0.8168$.

Observemos que en el caso presentado en las figuras 4-6 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 [6], 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 4). Mientras que si la población inicial de macrófagos es menor que \bar{M}_U se presenta una progresión de la infección (véase la figura 5). 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 [10, 3, 6].

5. Discusión

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 [10]. Es por esto que en este trabajo, 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 $P_0 = (1, 0, 0, 0)$ y dos equilibrios endémicos P_1 y P_2 cuando $R_B > 1$. Por otro lado, a partir del análisis de estabilidad se establecen los siguientes casos:

- (1) Si el número de infecciones secundarias producidas por un macrófago infectado cuando el resto de la población de macrófagos no está infectada, R_β , no supera el umbral ρ entonces
 - (a) La infección no se desarrolla cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que evaden la respuesta del sistema inmune es menor o igual que uno ($R_1 \leq 1$).
 - (b) La infección se desarrolla y persiste cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que evaden la respuesta del sistema inmune es mayor que uno ($R_1 > 1$).
- (2) Si el número de infecciones secundarias producidas por un macrófago infectado cuando el resto de la población de macrófagos no está infectada, R_β , supera el umbral ρ entonces
 - (a) La infección no se desarrolla cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que evaden la respuesta del sistema inmune, R_1 , es menor o igual que un valor mínimo ($0 < R_1^* < 1$).
 - (b) La infección se desarrolla y persiste cuando el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que evaden la respuesta del sistema inmune, R_1 , es mayor que un valor mínimo ($0 < R_1^* < 1$).

El primer caso corresponde a la bifurcación hacia adelante, en la cual el equilibrio libre de infección P_0 se bifurca en el equilibrio endémico P_1 que puede representar un estado de latencia o TB activa dependiendo de la cantidad de bacterias. El segundo caso corresponde a la bifurcación hacia atrás en la cual el equilibrio libre de infección P_0 se bifurca en dos equilibrios endémicos; P_1 asintóticamente estable y P_2 inestable.

En la región $R_1^* < R_1 < 1$ los equilibrios P_0 y P_1 son asintóticamente estables, mientras que P_2 es inestable, lo anterior implica que soluciones con condiciones iniciales cercanas a P_2 se aproximarán a P_0 o P_1 , por lo tanto P_2 representa TB latente mientras que P_1 representa TB activa. En la región $R_1 \geq 1$ el equilibrio P_2 pierde sentido biológico, P_1 es asintóticamente estable y P_0 es inestable.

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.

Agradecimiento. Los autores agradecen al referee anónimo por sus valiosos comentarios que contribuyeron a mejorar el trabajo.

Referencias

- [1] J. Alavez-Ramírez, J. Avendano, L. Esteva, J. Flores, J. Fuentes-Allen, G. García-Ramos, G. Gómez, and J. L. Estrada, *Within-host population dynamics of antibiotic-resistant m. tuberculosis*, Math. Med. and Bio. J. **24** (2007), no. 1, 35–56.
- [2] R. Antia, J. Koella, and V. Perrot, *Model of the Within-Host Dynamics of Persistent Mycobacterial Infections*, Proc. R. Soc. Lond. B **263** (1996), no. 1, 257–263.
- [3] J. Egen, A. Rothfuchs, C. Feng, N. Winter, A. Sher, and R. Germain, *Macrophage and T Cell Dynamics During the Development and Disintegration of Mycobacterial Granulomas*, Immunity **28** (2008), no. 2, 271–284.
- [4] F. Gantmacher, *The Theory of Matrices*, Chelsea House Publishers, London, United Kingdom, 1960.
- [5] E. Ibargüen-Mondragón, L. Esteva, and L. Chávez-Galán, *A Mathematical Model for Cellular Immunology of Tuberculosis*, J. Mathematical Biosciences and Engineering **8** (2011), no. 4, 973–986.
- [6] S. Kaufman, *How Can Immunology Contribute to the Control of Tuberculosis*, Reviews J. Immunology **1** (2001), no. 1, 20–48.
- [7] D. Kirschner, *Dynamics of Co-infection with M. Tuberculosis and HIV-1*, Theor. Popul. Biol. **55** (1999), 94–109.
- [8] G. Magombedze, W. Garira, and E. Mwenje, *Modelling the Human Immune Response Mechanisms to Mycobacterium Tuberculosis Infection in the Lungs*, J. Mathematical Biosciences and engineering **3** (2006), no. 4, 661–682.

- [9] S. Marino and D. Kirschner, *The Human Immune Response to the Mycobacterium tuberculosis in Lung and Lymphnode*, Journal of Theoretical Biology **227** (2004), 463–486.
- [10] Palomino, Leáo, and Ritacco, *Tuberculosis 2007, From Basic Science to Patient Care*, Tuberculosis textbook.com, Brasil, 2007.
- [11] D. Russell, *Who Puts the Tubercle in Tuberculosis?*, Nature Rev Microbiology **jan** (2007), no. 5, 39–47.
- [12] M. Tsai, S. Chakravarty, G. Zhu, J. Xu, K. Tanaka, C. Koch, J. Tufariello, J. Flynn, and J. Chan, *Characterization of the Tuberculous Granuloma in Murine and Human Lungs: Cellular Composition and Relative Tissue Oxygen Tension*, Cell Microbiol **8** (2006), no. 2, 218–232.
- [13] J. Wigginton and D. Kirschner, *A model to Predict Cell Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with Mycobacterium tuberculosis*, J. Immunology **166** (2001), 1951–1967.

(Recibido en octubre de 2011. Aceptado en marzo de 2012)

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES,
UNIVERSIDAD DE NARIÑO,
C. U. TOROBAJO, CLLE 18 - CR 50, PBX 27311449,
PASTO, COLOMBIA
e-mail: edbargun@udenar.edu.co

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS
FACULTAD DE CIENCIAS,
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO,
COYOACÁN, CIRCUITO EXTERIOR, C.U, 04510,
MÉXICO D.F., MÉXICO
e-mail: lesteva@lya.fciencias.unam.mx