

Un modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos

Lourdes Esteva
Universidad Nacional Autónoma de México

Eduardo Ibargüen Mondragon
Universidad de Nariño

Johana Romero Leyton
Universidad del Quindío

Recibido Mar. 29, 2011 Aceptado May. 25, 2011

Abstract

The emergence of antibiotic-resistant strains of bacteria has been increasing to become one of the most serious problems of Public Health. The increase in treatment with these drugs and their inappropriate use are main cause of this emergency. Recently, scientific community has become clear that, a better understanding of the different mechanisms of acquisition of bacterial resistance have great importance in preventing infection and development more effective antibiotics. In this work, we consider bacterial resistance acquisition by mutation due to antibiotic exposure. We formulated a mathematical model describing the interaction between sensitive and resistant bacteria to an antibiotic. Analysis qualitative reveals the existence of a free-bacteria equilibrium, resistant-bacteria equilibrium and an endemic equilibrium where both bacteria coexist sensitive and resistant bacteria.

Keywords: ordinary differential equations, equilibrium solutions, bacterial resistance, antibiotics.

MSC(2000): 37C75, 92B05.

Resumen

En la actualidad la resistencia bacteriana a antibióticos es uno de los problemas mas graves de salud pública. El incremento de tratamientos con estos medicamentos y su uso inadecuado son la principal causa de esta emergencia. Al respecto, la comunidad científica ha puesto de manifiesto que un mejor entendimiento de los diferentes mecanismos de adquisición de resistencia bacteriana será de gran relevancia en la prevención de infecciones y elaboración antibióticos mas eficaces. En este trabajo de investigación abordamos la adquisición de resistencia bacteriana por mutación debido a la exposición de éstas a un antibiótico. Para este fin, formulamos un modelo matemático simple que describe la interacción de bacterias sensibles y resistentes a un antibiótico. El análisis cualitativo de este modelo revela la existencia de un estado libre de bacterias, un estado endémico donde sólo existen bacterias resistentes y un estado endémico donde coexisten tanto bacterias sensibles como bacterias resistentes.

Palabras y frases claves: ecuaciones diferenciales ordinarias, soluciones de equilibrio, resistencia bacteriana, antibióticos.

1 Introducción

Se entiende por resistencia bacteriana la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos destinados a eliminarlas o controlarlas. Un antibiótico es cualquier compuesto químico utilizado para eliminar o inhibir el crecimiento de organismos infecciosos tales como las bacterias [1]. Cuando las bacterias son expuestas a un antibiótico, estas pueden sufrir algún tipo de

mutación que se define como cualquier cambio en la secuencia de ADN, hecho que proporciona un mecanismo genético para la producción de nuevas actividades y funciones genéticas en el interior de la bacteria; es por ello que las mutaciones ocasionadas por la exposición de las bacterias a un antibiótico tienen el potencial de proporcionar un mecanismo evolutivo que explique el origen de la resistencia a los antibióticos [2]. Estas mutaciones bacterianas son espontáneas y aleatorias, además de que pueden afectar a cualquier tipo de gen. Existen muchos tipos de mutaciones que tienen que ver con la resistencia bacteriana y dependen del antibiótico usado [2].

En la actualidad, uno de los problemas más importantes de salud pública es la búsqueda de estrategias de manejo y control de la resistencia bacteriana a los antibióticos. El uso de estos medicamentos ha tenido una repercusión muy importante en la medicina moderna por la capacidad para curar infecciones bacterianas que amenazan la vida. Sin embargo, las mutaciones genéticas bacterianas, han permitido el desarrollo de cepas de bacterias resistentes a antibióticos [2]. En este sentido diferentes autores han utilizado modelos matemáticos para entender la adquisición de resistencia bacteriana. Bonhoeffer et al. [3] proponen criterios para evaluar los efectos de tratamientos para infecciones transmitidas directamente y discuten el uso de diferentes patrones en terapias con uno o múltiples antibióticos. Los resultados de su modelo matemático sugieren que los beneficios a largo plazo de los tratamientos con un sólo antibiótico produce resistencia, independientemente de cual sea el patrón de uso del antibiótico. Leenheer et al. [4] analizan un modelo que se basa en la hipótesis de que el envejecimiento normal es una posible explicación para la existencia de células persistentes las cuales son resistentes a tratamientos con antibióticos. Ellos estudian un modelo de quimiostato con una población microbiana estructurada por edad y demuestran que si las tasas de crecimiento de las células en diferentes clases de edad están lo suficientemente cerca a un múltiplo escalar de una tasa de crecimiento común, entonces la población se estabilizará en un estado estable de coexistencia. Tomasetti y Levy [5] consideran el problema de la resistencia bacteriana en cancer, centrándose en mutaciones genéticas al azar. Ellos muestran que la cantidad de resistencia generada antes y después del inicio de un tratamiento siempre depende de la tasa de suministro del antibiótico, no importa cuantos antibióticos sean utilizados simultáneamente en el tratamiento. Alavez J. et al. [6] formulan modelos matemáticos para comparar la adquisición de resistencia en tratamientos anti *Mycobacterium tuberculosis* con uno o dos antibióticos. Otros trabajos relacionados con el tema son Sun et al. [7] y Webba et al. [8].

En este trabajo de investigación describimos la dinámica de la interacción de bacterias sensibles y resistentes a antibióticos. Para este fin, formulamos un modelo matemático que consiste de un sistema no lineal de tres ecuaciones diferenciales ordinarias. Estas ecuaciones describen la interacción entre las poblaciones de bacterias sensibles y resistentes a un antibiótico junto con la concentración de dicho antibiótico. La dinámica del modelo matemático 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. El trabajo está organizado de la siguiente manera. En la segunda sección se formula el modelo matemático. En las secciones tercera y cuarta hacemos el análisis cualitativo del modelo. En las secciones quinta y sexta se presentan los resultados numéricos y la discusión, respectivamente.

2 Formulación del modelo

En esta sección se formula un modelo sobre resistencia bacteriana que describe la interacción de las siguientes poblaciones: bacterias sensibles, bacterias resistentes y concentración de antibiótico, cuyas densidades al tiempo t se denotan por $S(t)$, $R(t)$ y $C(t)$, respectivamente. Las hipótesis sobre las que se construye el modelo son las siguientes: las bacterias sensibles así como las resistentes tienen crecimiento logístico con capacidad de carga constante K (número máximo de bacterias que soporta el órgano del paciente infectado) y tasas de reproducción β_s y β_r , respectivamente, con $\beta_r \leq \beta_s$. Las bacterias sensibles tienen una tasa de mortalidad per cápita constante μ_s y mueren por acción del antibiótico a una tasa proporcional al producto de C y S con constante de proporcionalidad α_S . Por otro lado, una porción q de bacterias resistentes emergen debido a mutaciones que sufren bacterias sensibles expuestas al antibiótico, lo cual se ve representado por el término $q\alpha_S CS$, además las bacterias resistentes mueren de forma natural a una tasa per cápita μ_r . Finalmente, la concentración de antibiótico se suministra a una tasa constante Λ , y se degrada a una tasa per cápita constante μ_c .

Bajo estas condiciones se obtiene el siguiente sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \beta_s S \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \alpha_S CS - \mu_s S \\ \frac{dR}{dt} &= \beta_r R \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) + q\alpha_S CS - \mu_r R \\ \frac{dC}{dt} &= \Lambda - \mu_c C.\end{aligned}\tag{1}$$

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

$$s = \frac{S}{K}, r = \frac{R}{K} \text{ y } c = \frac{C}{\Lambda/\mu_c}.\tag{2}$$

Ahora vamos a determinar el sistema de ecuaciones diferenciales para las variables definidas en (2). Obsérvese que

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \frac{1}{K} \frac{dS}{dt} \\ &= \frac{1}{K} \left[\beta_s S \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \alpha_S CS - \mu_s S \right] \\ &= \beta_s s [1 - (s+r)] - \alpha_s cs - \mu_s s,\end{aligned}$$

donde

$$\alpha_s = \alpha_S \frac{\Lambda}{\mu_c}. \quad (3)$$

Siguiendo un procediendo similar para las otras ecuaciones se tiene

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= \frac{1}{K} \frac{dR}{dt} \\ &= \frac{1}{K} \left[\beta_r R \left(1 - \frac{S+R}{K} \right) + q\alpha_S CS - \mu_r R \right] \\ &= \beta_r r [1 - (s+r)] + q\alpha_s cs - \mu_r r, \end{aligned}$$

y

$$\frac{dc}{dt} = \frac{1}{\Lambda/\mu_c} \frac{dC}{dt} = \frac{1}{\Lambda/\mu_c} (\Lambda - \mu_c C) = \mu_c - \mu_c c.$$

Por lo tanto, el sistema (1) en las nuevas variables se reescribe como

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \beta_s s [1 - (s+r)] - \alpha_s cs - \mu_s s \\ \frac{dr}{dt} &= \beta_r r [1 - (s+r)] + q\alpha_s cs - \mu_r r \\ \frac{dc}{dt} &= \mu_c - \mu_c c. \end{aligned} \quad (4)$$

El conjunto de interés biológico está dado por

$$\Omega = \{(s, r, c) \in \mathbb{R}_+^3 : 0 \leq s+r \leq 1, 0 \leq c \leq 1\}. \quad (5)$$

En la siguiente proposición probamos que el sistema (4) está bien planteado en el sentido que soluciones con condiciones iniciales en Ω permanecen allí para todo $t \geq 0$.

Proposición 1. *El conjunto Ω definido en (5) es un conjunto positivamente invariante del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (4).*

Demostración. Sumando las dos primeras ecuaciones del sistema (4) se obtiene

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr}{dt} = (\beta_s s + \beta_r r) [1 - (s+r)] - (1-q)\alpha_s cs - (\mu_s s + \mu_r r). \quad (6)$$

Dado que $1-q \geq 0$, entonces de la ecuación (6) se obtiene la siguiente desigualdad

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr}{dt} \leq (\beta_s s + \beta_r r) [1 - (s+r)]. \quad (7)$$

Sea $a = \max\{\beta_s, \beta_r\}$, entonces de la desigualdad (7) se verifica que

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr}{dt} \leq a(s+r) [1 - (s+r)]. \quad (8)$$

En consecuencia, del análisis cualitativo de la desigualdad (8) se concluye que $0 \leq s(t) + r(t) \leq 1$ para todo $t \geq 0$. Por otro lado, la solución de la tercera ecuación de (4) es

$$c(t) = 1 + (-1 + c(0))e^{-\mu_c t}, \quad (9)$$

donde la condición inicial satisface $0 \leq c(0) \leq 1$. Lo anterior implica que $0 \leq c(t) \leq 1$ para todo $t \geq 0$. Finalmente, se verifica fácilmente que el campo vectorial definido por (4) sobre $\partial\Omega$ no apunta hacia el exterior de Ω . Por lo tanto, cualquier solución de (4) que inicie en Ω permanecerá allí para todo $t \geq 0$. \square

3 Soluciones de equilibrio

Para determinar las soluciones de equilibrio del sistema (4) se debe resolver el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas

$$\begin{aligned} \beta_s s - \beta_s(s+r)s - \alpha_s c s - \mu_s s &= 0 \\ \beta_r r - \beta_r(s+r)r + q\alpha_s c s - \mu_r r &= 0 \\ \mu_c(1-c) &= 0. \end{aligned} \quad (10)$$

De la tercera ecuación del sistema (10) se tiene que $c = 1$. Reemplazando este valor de c en las dos primeras ecuaciones del sistema (10) se obtiene

$$\begin{aligned} \beta_s s - \beta_s(s+r)s - \alpha_s s - \mu_s s &= 0 \\ \beta_r r - \beta_r(s+r)r + q\alpha_s s - \mu_r r &= 0. \end{aligned} \quad (11)$$

Factorizando s de la primera ecuación del sistema algebraico (11) se tiene que $s = 0$ o

$$\beta_s - \beta_s(s+r) - \alpha_s - \mu_s = 0. \quad (12)$$

La ecuación anterior es equivalente a

$$\frac{S_0 - 1}{S_0} = s + r, \quad (13)$$

donde

$$S_0 = \frac{\beta_s}{\alpha_s + \mu_s}. \quad (14)$$

De la ecuación (13) se concluye que una condición necesaria para que existan bacterias de cualquier tipo es $S_0 > 1$.

Observemos que las soluciones de equilibrio del sistema (4) quedan totalmente determinadas para los casos $s = 0$ y $s \neq 0$. Ahora, se determinarán los estados estacionarios para los cuales el componente de las bacterias sensibles es cero. Para este fin, reemplazando $s = 0$ en la segunda ecuación (11) se obtiene

$$\beta_r r - \beta_r r^2 - \mu_r r = 0. \quad (15)$$

Las soluciones de la ecuación (15) están dadas por

$$r = 0, \quad r = \frac{R_r - 1}{R_r}, \quad (16)$$

donde

$$R_r = \frac{\beta_r}{\mu_r}. \quad (17)$$

A partir de (17) se establece que una condición necesaria para que r sea positivo es $R_r > 1$. Por lo tanto, para el caso $s = 0$ se obtienen las siguientes soluciones de equilibrio

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0, 1) \\ E_1 &= \left(0, \frac{R_r - 1}{R_r}, 1\right). \end{aligned} \quad (18)$$

Ahora se determinarán las soluciones de equilibrio cuando $s \neq 0$. Despejando s de (13) se obtiene

$$s = \frac{S_0 - 1}{S_0} - r. \quad (19)$$

Observe que una condición necesaria y suficiente para que s definido en (19) sea positivo es que

$$r < \frac{S_0 - 1}{S_0}. \quad (20)$$

Reemplazando s definido en (19) en la segunda ecuación del sistema (11) se obtiene

$$\beta_r r - \beta_r \frac{S_0 - 1}{S_0} r + q\alpha_s \left(\frac{S_0 - 1}{S_0} - r \right) - \mu_r r = 0. \quad (21)$$

Despejando r de (21) se tiene

$$\begin{aligned} r &= \frac{q\alpha_s \frac{S_0 - 1}{S_0}}{q\alpha_s + \mu_r - \beta_r \left(1 - \frac{S_0 - 1}{S_0}\right)} \\ &= \frac{q\alpha_s \frac{S_0 - 1}{S_0}}{(q\alpha_s + \mu_r) \left(1 - \frac{\beta_r}{q\alpha_s + \mu_r} \frac{1}{S_0}\right)} \\ &= \frac{q\alpha_s (S_0 - 1)}{(q\alpha_s + \mu_r) \left(S_0 - \frac{\mu_r}{q\alpha_s + \mu_r} R_r\right)}, \end{aligned} \quad (22)$$

donde R_r está definido en (17). Por otro lado, reemplazando r definido en (22)

en la ecuación (19) se obtiene

$$\begin{aligned}
s &= \frac{S_0 - 1}{S_0} - \frac{q\alpha_s \frac{S_0 - 1}{S_0}}{q\alpha_s + \mu_r - \beta_r \left(1 - \frac{S_0 - 1}{S_0}\right)} \\
&= \frac{S_0 - 1}{S_0} \left(1 - \frac{q\alpha_s}{q\alpha_s + \mu_r - \frac{\beta_r}{S_0}}\right) \\
&= \frac{S_0 - 1}{S_0} \left[1 - \frac{q\alpha_s}{q\alpha_s + \mu_r \left(1 - \frac{R_r}{S_0}\right)}\right] \\
&= \frac{S_0 - 1}{S_0} \frac{\mu_r \left(1 - \frac{R_r}{S_0}\right)}{q\alpha_s + \mu_r \left(1 - \frac{R_r}{S_0}\right)}. \tag{23}
\end{aligned}$$

Finalmente, se determinarán las condiciones bajo las cuales s y r definidas por las ecuaciones (22) y (23) satisfacen las condiciones de pertenencia al conjunto Ω . En primer lugar, de (22) se observa que $r > 0$ cuando

$$S_0 > \frac{\mu_r}{q\alpha_s + \mu_r} R_r. \tag{24}$$

Por otro lado, reemplazando r definido en (22) en la desigualdad (20) se verifica que

$$S_0 > R_r. \tag{25}$$

A partir de (24) y (25) se concluye que una condición necesaria para la existencia de soluciones donde coexisten ambas poblaciones está dada por (25). De (20) se tiene que

$$s + r = \frac{S_0 - 1}{S_0} = 1 - \frac{1}{S_0}. \tag{26}$$

Dado que $S_0 > 1$, entonces a partir de (26) se concluye que $s + r \leq 1$. De manera similar, a partir de (20) se verifica que $r < 1$. Los resultados anteriores sobre existencia de soluciones de equilibrio del sistema (4) se resumen en la siguiente proposición.

Proposición 2. *El sistema (4) siempre tiene un equilibrio trivial $E_0 = (0, 0, 1)$. Si $R_r > 1$ además de E_0 existe el equilibrio $E_1 = \left(0, \frac{R_r - 1}{R_r}, 1\right)$. Si $S_0 > 1$ y*

$S_0 > R_r$, además de E_0 y E_1 existe un tercer equilibrio $E_2 = (s^*, r^*, 1)$ donde

$$\begin{aligned} s^* &= \frac{S_0 - 1}{S_0} \frac{\mu_r \left(1 - \frac{R_r}{S_0}\right)}{q\alpha_s + \mu_r \left(1 - \frac{R_r}{S_0}\right)} \\ r^* &= \frac{q\alpha_s(S_0 - 1)}{(q\alpha_s + \mu_r) \left(S_0 - \frac{\mu_r}{\mu_r + q\alpha_s} R_r\right)}. \end{aligned} \quad (27)$$

A continuación se interpretan biológicamente las condiciones que determinan la existencia de las soluciones de equilibrio. La cantidad definida en (17) representa el número reproductivo básico de las bacterias resistentes, el cual está dado por el producto de la tasa de reproducción de bacterias resistentes β_r y la vida media de una bacteria resistente $1/\mu_r$. Este parámetro se interpreta como el número de bacterias producidas por una bacteria resistente durante su periodo de vida. Por otro lado S_0 definido en (14) se puede reescribir como

$$S_0 = \frac{\mu_s}{\alpha_s + \mu_s} R_s, \quad (28)$$

donde α_s definido en (3) es la razón con la que el antibiótico elimina a las bacterias en su nivel de equilibrio, R_s es el número reproductivo básico de las bacterias sensibles

$$R_s = \frac{\beta_s}{\mu_s}, \quad (29)$$

y representa el número de bacterias producidas por una bacteria sensible. Puesto que

$$\frac{\mu_s}{\alpha_s + \mu_s}, \quad (30)$$

define la fracción de bacterias que escapan a la acción letal o bactericida del antibiótico, entonces S_0 representa el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias sensibles que escapan a la acción del antibiótico. Dado que el crecimiento poblacional de las bacterias sensibles es controlado por la razón a la cual el antibiótico elimina las bacterias en su nivel de equilibrio, $\alpha_s \Lambda / \mu_c$, se tiene entonces que si este término es suficientemente grande la población de bacterias sensibles decrece y puede ser eliminada, en el caso contrario esta población crece hasta alcanzar su capacidad de carga o lograr un equilibrio. A partir de los resultados de la Proposición 2, se establece que si el número de bacterias producidas por una bacteria resistente es mayor que uno ($R_r > 1$) siempre existe una población de bacterias resistentes, mientras que si el número de bacterias que produce la fracción de bacterias sensibles que evaden el efecto del antibiótico es mayor que uno ($S_0 > 1$) y a su vez, este número es mayor que el número de bacterias producidas por una bacteria resistente ($S_0 > R_r$), existe una solución de equilibrio donde coexisten bacterias sensibles y resistentes.

4 Análisis de estabilidad de las soluciones de equilibrio

En esta sección determinaremos la estabilidad asintótica local de las soluciones de equilibrio del sistema (4). Para este fin, iniciemos analizando la estabilidad local del equilibrio trivial $E_0 = (0, 0, 1)$ en la región Ω . La linealización está caracterizada por la matriz Jacobiana

$$\begin{aligned}
 J(E) &= \begin{bmatrix} \beta_s - \mu_s - \beta_s(2s + r) - \alpha_s c & -\beta_s s & -\alpha_s s \\ -\beta_r r + q\alpha_s c & \beta_r - \mu_r - \beta_r(s + 2r) & q\alpha_s s \\ 0 & 0 & -\mu_c \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} j_{11} & -\beta_s s & -\alpha_s s \\ -\beta_r r + q\alpha_s c & \beta_r[1 - (s + 2r)] - \mu_r & q\alpha_s s \\ 0 & 0 & -\mu_c \end{bmatrix},
 \end{aligned} \tag{31}$$

donde $j_{11} = (\alpha_s + \mu_s)S_0[1 - (2s + r)] - (\mu_s + \alpha_s c)$. Evaluando el Jacobiano J en E_0 se obtiene

$$\begin{aligned}
 J(E_0) &= \begin{bmatrix} (\alpha_s + \mu_s)S_0 - (\alpha_s + \mu_s) & 0 & 0 \\ q\alpha_s & \beta_r - \mu_r & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_c \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} (\alpha_s + \mu_s)(S_0 - 1) & 0 & 0 \\ q\alpha_s & \mu_r(R_r - 1) & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_c \end{bmatrix}.
 \end{aligned}$$

Observemos que los valores propios de $J(E_0)$ son

$$\begin{aligned}
 \xi_1 &= (\alpha_s + \mu_s)(S_0 - 1) \\
 \xi_2 &= \mu_r(R_r - 1) \\
 \xi_3 &= -\mu_c.
 \end{aligned}$$

Dado que ξ_1 y ξ_2 son negativos cuando $S_0 < 1$ y $R_r < 1$ respectivamente, entonces E_0 es localmente asintóticamente estable. En este caso el resultado anterior se resume en la siguiente proposición.

Proposición 3. *Si $S_0 < 1$ y $R_r < 1$, entonces el equilibrio trivial E_0 es localmente asintóticamente estable en Ω . Si $S_0 > 1$ o $R_r > 1$, entonces E_0 es inestable.*

Ahora, se determinarán las condiciones para las cuales el equilibrio E_1 es localmente asintóticamente estable. Para este fin, observemos que el Jacobiano

dado en (31) evaluado en $E_1 = \left(0, \frac{R_r - 1}{R_r}, 1\right)$ está dado por

$$\begin{aligned}
 J(E_1) &= \begin{bmatrix} (\alpha_s + \mu_s) \left[S_0 \left(1 - \frac{R_r - 1}{R_r} \right) - 1 \right] & 0 & 0 \\ -\mu_r(R_r - 1) + q\alpha_s & \beta_r \left[1 - \frac{2(R_r - 1)}{R_r} \right] - \mu_r & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_c \end{bmatrix} \\
 &= \begin{bmatrix} (\alpha_s + \mu_s) \left(\frac{S_0}{R_r} - 1 \right) & 0 & 0 \\ -\mu_r(R_r - 1) + q\alpha_s & \mu_r(1 - R_r) & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_c \end{bmatrix}.
 \end{aligned}$$

Siguiendo un procedimiento similar al caso anterior se tiene que los valores propios de $J(E_1)$ son $k_1 = (\alpha_s + \mu_s) (S_0/R_r - 1)$, $k_2 = \mu_r(1 - R_r)$ y $k_3 = -\mu_c$. Lo anterior implica que $k_1 < 0$ si y sólo si $S_0 < R_r$ y $k_2 < 0$ si y sólo si $R_r > 1$. Por lo tanto, E_1 es localmente asintóticamente estable cuando $S_0 < R_r$ y $R_r > 1$. El resultado anterior se resume en la siguiente proposición.

Proposición 4. *Si $S_0 < R_r$ y $R_r > 1$, entonces el equilibrio trivial E_1 es localmente asintóticamente estable en Ω . Si $S_0 > R_r$, entonces E_1 es inestable.*

Para finalizar, analizaremos las condiciones de estabilidad del equilibrio E_2 . De la primera ecuación de (10) se obtiene

$$\begin{aligned}
 \beta_s - \mu_s - \beta_s(2s + r) - \alpha_s c &= -\beta_s s \\
 &= (\alpha_s + \mu_s) S_0 [1 - (2s + r)] - (\mu_s + \alpha_s c). \quad (32)
 \end{aligned}$$

Por otro lado, de la segunda ecuación de (10) se tiene

$$\begin{aligned}
 \beta_r - \mu_r - \beta_r(s + 2r) &= \beta_r [1 - (s + 2r)] - \mu_r \\
 &= -\frac{1}{r} (q\alpha_s c s + \beta_r r^2). \quad (33)
 \end{aligned}$$

Reemplazando las ecuaciones (32) y (33) en (31) el Jacobiano se reescribe como

$$J(E) = \begin{bmatrix} -\beta_s s & -\beta_s s & -\alpha_s s \\ -\beta_r r + q\alpha_s c & -\frac{1}{r} (q\alpha_s c s + \beta_r r^2) & q\alpha_s s \\ 0 & 0 & -\mu_c \end{bmatrix}. \quad (34)$$

Evaluando $J(E)$ en el punto de equilibrio $E_2 = (s^*, r^*, 1)$ definido en (27) se obtiene

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} -\beta_s s^* & -\beta_s s^* & -\alpha_s s^* \\ -\beta_r r^* + q\alpha_s c & -\frac{1}{r^*} [q\alpha_s c s^* + \beta_r (r^*)^2] & q\alpha_s s^* \\ 0 & 0 & -\mu_c \end{bmatrix}. \quad (35)$$

Observemos que $J(E_2)$ es una matriz diagonal por bloques con valores propios $-\mu_c$ y los valores propios de la matriz A de tamaño 2×2 superior izquierda de $J(E_2)$. Dado que $\text{tr}A = -(\beta_s s^* + \beta_r r^* + q\alpha_s s^*/r^*) < 0$, y $\text{det}A = q\alpha\beta_s s^* (1 + s^*/r^*) > 0$, todos los valores propios de $J(E_2)$ tienen parte real negativa. Por lo tanto E_2 es localmente asintóticamente estable en Ω . El resultado anterior se resume en la siguiente proposición.

Proposición 5. *Si $S_0 > 1$ y $S_0 > R_r$, el equilibrio E_2 es localmente asintóticamente estable en Ω .*

5 Estabilidad global de las soluciones de equilibrio

En esta sección se prueba la estabilidad asintótica global de las soluciones de equilibrio en Ω . Obsérvese que la tercera ecuación del sistema (4) es desacoplada y su única solución de equilibrio es $c = 1$. Reemplazando este valor de c en las dos primeras ecuaciones de (4) se obtiene el sistema planar

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \beta_s s[1 - (s + r)] - \alpha_s s - \mu_s s \\ \frac{dr}{dt} &= \beta_r r[1 - (s + r)] + q\alpha_s s - \mu_r r.\end{aligned}\quad (36)$$

Por lo tanto, el modelo original tiende asintóticamente al sistema (36) (véase [9]). El criterio de Dulac afirma que si existe una función $\phi(s, r)$ real y continuamente diferenciable tal que $\nabla \cdot [\phi(s, r)\mathbf{X}(s, r)] \neq 0$, donde $\mathbf{X}(s, r) = (F(s, r), G(s, r))$ es el lado derecho del sistema (36), entonces no existen órbitas periódicas contenidas enteramente en interior de Ω (véase [10]). Además, como el campo vectorial apunta hacia el interior en algunos subconjuntos de la frontera de Ω es claro que no puede existir una órbita periódica en dicha frontera. Sea

$$\phi(s, r) = \frac{1}{sr} \quad \text{para } s > 0 \text{ y } r > 0,$$

entonces

$$\begin{aligned}\nabla \cdot [\phi(s, r)\mathbf{X}(s, r)] &= \frac{\partial(F\phi)}{\partial s} + \frac{\partial(G\phi)}{\partial r} \\ &= \frac{\partial}{\partial s} \left[\frac{\beta_s s[1 - (s + r)] - \alpha_s s - \mu_s s}{sr} \right] \\ &\quad + \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{\beta_r r[1 - (s + r)] + q\alpha_s s - \mu_r r}{sr} \right] \\ &= \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial s} [\beta_s [1 - (s + r)] - \alpha_s - \mu_s] \\ &\quad + \frac{1}{s} \frac{\partial}{\partial r} [\beta_r [1 - (s + r)] + \frac{q\alpha_s s}{r} - \mu_r] \\ &= -\left(\frac{\beta_s}{r} + \frac{\beta_r}{s} + \frac{q\alpha_s}{r^2} \right) < 0, \quad \text{para todo } s > 0 \text{ y } r > 0.\end{aligned}$$

Lo anterior implica que el sistema (36) no posee órbitas periódicas en Ω . Por otro lado, el teorema de Poincaré-Bendixson establece que todo conjunto omega

límite, $\omega(p)$, del sistema (36) es un punto crítico o una órbita periódica (véase [10]). Dado que este sistema no posee órbitas cerradas, entonces $\omega(p)$ es un punto crítico. A partir del análisis de estabilidad local para las soluciones de equilibrio, se verifica que E_0 es la única solución de equilibrio localmente asintóticamente estable cuando $S_0 < 1$ y $R_r < 1$, lo cual implica que E_0 pertenece a un conjunto omega límite y por lo tanto, todas las trayectorias en Ω tienden asintóticamente a E_0 . Cuando $S_0 < R_r$ el equilibrio E_0 se vuelve inestable y surge el equilibrio E_1 el cual es asintóticamente estable.

Dado que las trayectorias con condiciones iniciales $s = 0$, y $r = 0$ tienden al equilibrio E_0 , y en el resto de la frontera de Ω , el campo vectorial apunta hacia el interior, se tiene por el Teorema de Poincaré Bendixson que todas las trayectorias con condiciones iniciales $r \neq 0$ tienden al punto de equilibrio E_1 . Por último, con argumentos análogos, se demuestra que todas las trayectorias con condiciones iniciales $s \neq 0$, $r \neq 0$ tienden asintóticamente al punto de equilibrio E_2 cuando $S_0 > R_r$ y $S_0 > 1$. Definiendo $\Omega_1 = \{(s, r) : (s, r) \in \Omega, r \neq 0\}$ y $\Omega_2 = \{(s, r) : (s, r) \in \Omega, s \neq 0, r \neq 0\}$, el resultado anterior se resume en la siguiente proposición

Proposición 6. *Las soluciones de equilibrio del sistema (4) satisfacen:*

1. *Si $S_0 < 1$ y $R_r < 1$, entonces el equilibrio E_0 es globalmente asintóticamente estable en Ω .*
2. *Si $S_0 < R_r$, entonces el equilibrio E_1 es globalmente asintóticamente estable en Ω_1 .*
3. *Si $S_0 > R_r$ y $S_0 > 1$, entonces el equilibrio E_2 es globalmente asintóticamente estable en Ω_2 .*

En el Cuadro 1 se presenta un resumen de existencia y estabilidad de las soluciones de equilibrio del sistema (4).

Equilibrio	Existencia	Estabilidad
E_0	Siempre existe	$R_r < 1$ y $S_0 < 1$
E_1	$R_r > 1$	$R_r > 1$ y $S_0 < R_r$
E_2	$S_0 > R_r$ y $S_0 > 1$	$S_0 > R_r$ y $S_0 > 1$

Cuadro 1: Condiciones de existencia y estabilidad de los estados de equilibrio del modelo (4).

Después de hacer una revisión bibliográfica sobre diferentes infecciones tratadas con antibióticos, encontramos que infecciones causadas por bacterias del género *Staphylococcus aureus* han sido ampliamente estudiadas a través de la modelación matemática. Lo anterior nos permitió aplicar el proceso de infección con dicha bacteria en nuestro modelo y utilizar los datos de algunas referencias para hacer simulaciones numéricas que posteriormente interpretamos de acuerdo a nuestros

resultados teóricos. En la siguiente sección presentamos un resumen de la infección con *Staphylococcus aureus* y hacemos algunas simulaciones numéricas.

6 Soluciones numéricas

En esta sección se presentan algunas simulaciones numéricas y gráficas que ilustran el crecimiento de las poblaciones de bacterias del género *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a diferentes tipos de antibióticos.

Parámetros	Definición	Valor	Referencia
β_s	Tasa de crecimiento de S	0.4 minuto ⁻¹	Est. [12]
β_r	Tasa de crecimiento de R	0.1 minuto ⁻¹	Est. [12]
α_S	Eliminación de S	0.3960 (min.mg) ⁻¹	Est. [13]
K	Capacidad de carga de S y R	10 ¹² bac.	Est. [14]
q	Fracción de S que adquieren resist.	4 ⁻³ esc.	Est. [13]
μ_s	Tasa de muerte natural de S	0.2 minuto ⁻¹	Est. [12]
μ_r	Tasa de muerte natural de R	0.09 minuto ⁻¹	Est. [12]
μ_c	Tasa de degradación de C	0.0083 minuto ⁻¹	Est. [15]
Λ	Dosis inicial de C	0.8328 mg/minuto	Est. [15]

Cuadro 2: La interpretación y los valores de los parámetros considerados. Los datos se deducen de la literatura.

A continuación se hace una breve descripción sobre algunas características de este tipo de bacteria. El *Staphylococcus aureus* es una bacteria que se encuentra frecuentemente colonizando diversos lugares de la superficie externa del organismo humano, principalmente piel y mucosa de las fosas nasales, pero también puede alojarse en cabellos, uñas, etc. La mayoría de las personas son portadoras sanas de este microorganismo, y la difusión de esta bacteria de una persona a otra se hace por diferentes mecanismos tales como el contacto directo o por objetos contaminados [16, 8]. Entre las enfermedades producidas por esta bacteria están la neumonía, sialoadenitis (inflamación de una de las glándulas salivales), septicemia (infección caracterizada por lesión generalizada del endotelio vascular, el cual se encuentra tapizando el interior de los vasos sanguíneos), entre otras. A partir de la década de los cuarenta, el tratamiento de las infecciones producidas por el *Staphylococcus aureus* se hizo con penicilina. Pero desde entonces se han descubierto cepas resistentes a la penicilina, que son capaces de producir una enzima denominada betalactamasa la cual participa en su proceso de degradación, haciéndola inactiva. En la actualidad, los bacilos de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina predominan en casi todo el mundo, y por ello, este medicamento ya casi no se usa para tratar las infecciones causadas por esta bacteria [16]. Es por esta razón que se introdujeron otros antibióticos similares a la penicilina, capaces de resistir la acción de las betalactamasas del *Staphylococcus aureus*, y por tanto son más eficaces en el tratamiento de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina, uno de ellos es la

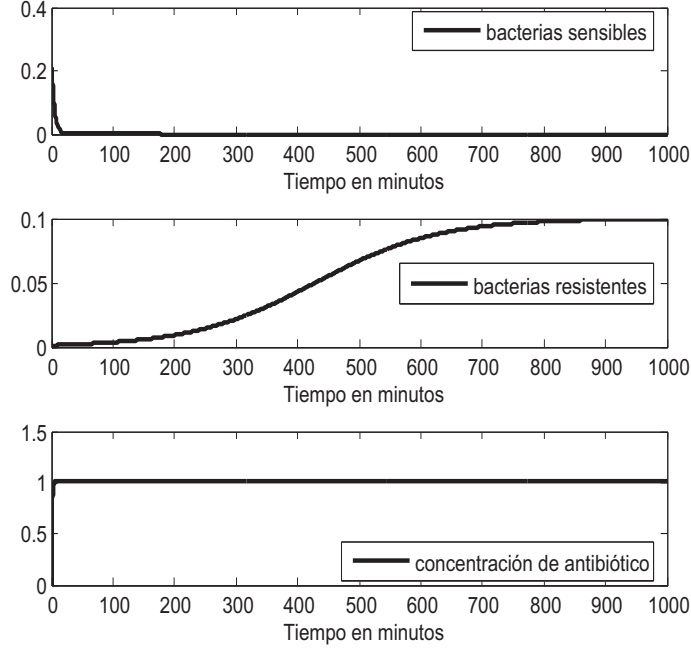


Figura 1: Transcurso temporal de las soluciones del sistema (4). Estas soluciones corresponden a las variables normalizadas del modelo (1) y representan las densidades de las poblaciones de bacterias sensibles, bacterias resistentes y concentración de antibiótico. En esta simulación $\alpha_S \Lambda / \mu_C = 39,7$, $S_0 = 0,01$ y $R_r = 1,11$.

meticilina. Desafortunadamente, han aparecido cepas resistentes a la metilina; estas cepas, además de adquirir resistencia a la penicilina y a la metilina, suelen ser resistentes a muchos otros antibióticos [16].

Regresando al modelo matemático recordemos en términos de los parámetros del modelo (1), S_0 se reescribe como

$$S_0 = \frac{\beta_s}{\alpha_S \frac{\Lambda}{\mu_c} + \mu_s}. \quad (37)$$

Dado que S_0 y R_r representan el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias sensibles que son capaces de escapar al efecto del antibiótico, y el número de bacterias que produce una bacteria resistente respectivamente, entonces el crecimiento inicial de las bacterias depende de estos parámetros. Como podemos observar de la expresión para S_0 dada en (37), si la cantidad de bacterias eliminadas por la acción del antibiótico en su nivel de equilibrio, $\alpha_S \Lambda / \mu_C$, es lo suficientemente grande, entonces la fracción de bacterias que evaden el efecto del antibiótico no produce nuevas bacterias, $S_0 < 1$. Por lo tanto, la población de bacterias sensibles es eliminada y la población de bacterias resistentes alcanza un valor constante diferente de cero. Con el propósito de ilustrar esta situación

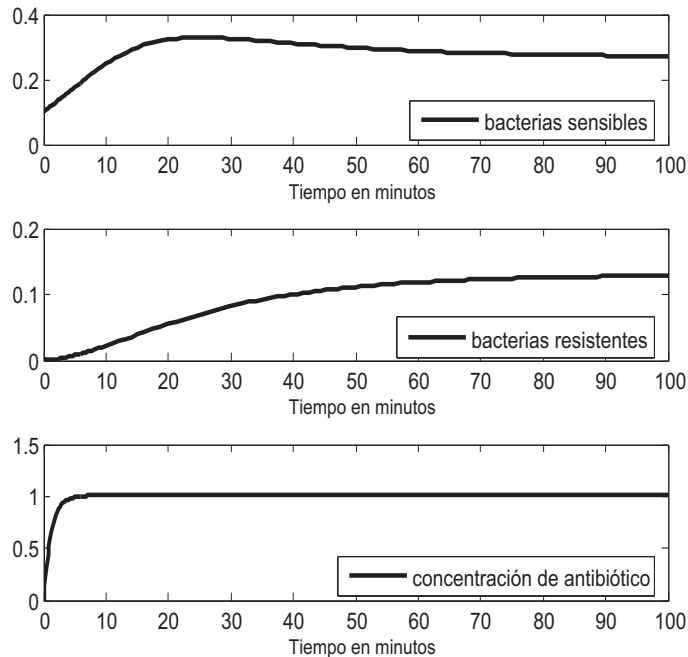


Figura 2: Transcurso temporal de las soluciones del sistema (4). Estas soluciones corresponden a las variables normalizadas del modelo (1) y representan las densidades de las poblaciones de bacterias sensibles, bacterias resistentes y concentración de antibiótico. En esta simulación $\alpha_S \Lambda / \mu_C = 0,1204$, $S_0 = 1,2484$ y $R_r = 1.\bar{1}$.

se hizo una simulación numérica cuya gráfica aparece en la Figura 1. En esta simulación el parámetro α_S se estimó basándonos en la eficacia de LINEZOLID, un antibiótico que tiene una efectividad del 99% en el control y eliminación del *Staphylococcus aureus* [15]. El resto de los parámetros fueron estimados a partir de las referencias que aparecen en el cuadro 2. Observamos que la población de bacterias sensibles se reduce considerablemente en menos de 20 minutos, mientras que después de 700 minutos la población de bacterias resistentes crece hasta alcanzar un valor constante. La Figura 2 muestra la coexistencia de bacterias sensibles y resistentes que se presenta generalmente cuando el paciente infectado es tratado con penicilina G (penicilina estándar) del 0,3% de efectividad. En este caso la tasa de eliminación de las bacterias sensibles es $\alpha_S = 0,0012$ y la tasa de mutación de bacterias sensibles a resistentes a debido al efecto del antibiótico es $q = 0,3992$. Este comportamiento se debe a que tanto las bacterias sensibles como las resistentes son capaces de infectar y reproducirse simultáneamente. Cuando un individuo infectado tiene una buena respuesta inmune y además se trata con un antibiótico de alta eficacia tanto la población de bacterias sensibles como resistentes son eliminadas. En nuestro modelo no se considera de manera explícita la dinámica del sistema inmune. Sin embargo, una tasa de mortalidad bacteriana

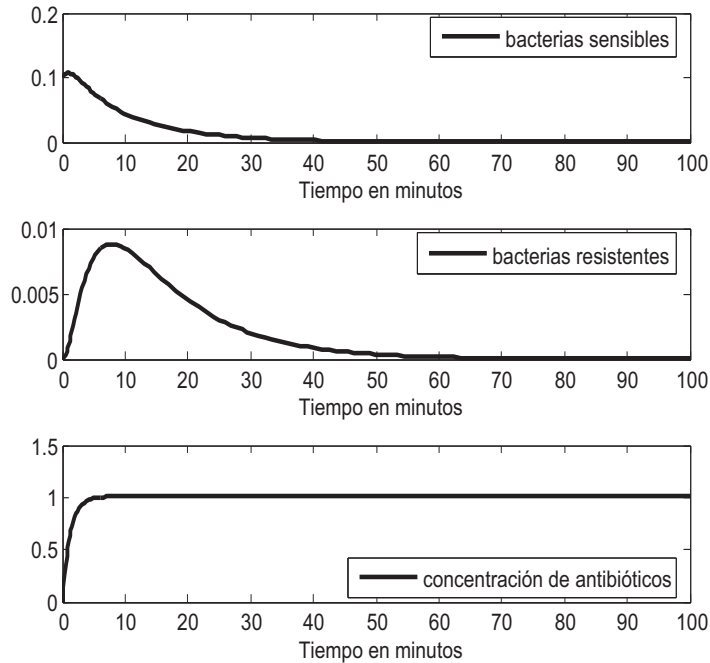


Figura 3: Transcurso temporal de las soluciones del sistema (4). Estas soluciones corresponden a las variables normalizadas del modelo (1) y representan las densidades de las poblaciones de bacterias sensibles, bacterias resistentes y concentración de antibiótico. En esta simulación $\alpha_S \Lambda / \mu_C = 39,7335$, $S_0 = 0,01001$ y $R_r = 0,5$.

alta $\mu_r = 0,5$ y una razón de eliminación bacteriana eficaz $\alpha_S = 0,3960$ conduce a la eliminación de la infección. Este hecho se ve reflejado en la Figura 3.

7 Discusión

En este trabajo se formuló un modelo matemático sobre interacción de las poblaciones de bacterias sensibles y resistentes a antibióticos. Por medio del análisis cualitativo del modelo se establecieron condiciones que cuantifican la capacidad de las bacterias sensibles para evadir o adquirir resistencia a cierto tipo de antibiótico. Específicamente, siempre existe un equilibrio libre de infección $E_0 = (0, 0, 1)$ donde las poblaciones de bacterias sensibles y resistentes no están presentes. Este equilibrio es globalmente asintóticamente estable cuando la fracción de bacterias sensibles que evaden el efecto del antibiótico y las bacterias resistentes no son capaces de producir nuevas bacterias ($S_0 < 1$ y $R_r < 1$). Si cualquier bacteria resistente produce mas de una bacteria en su promedio de vida, entonces existe un equilibrio endémico $E_1 = (0, (R_r - 1)/R_r, 1)$ en el cual las bacterias sensibles no están presentes. Además, si el número de bacterias producidas por la fracción de bacterias que evaden el efecto del antibiótico es menor que la cantidad de bacterias

producidas por las bacterias resistentes ($S_0 < R_r$), entonces E_1 es globalmente asintóticamente estable. Esta situación fue ilustrada en la Figura 1, en la cual se consideró que la infección con *Staphylococcus aureus* es tratada con LINEZOLID, un antibiótico con 99% eficacia en la eliminación y control de la bacteria. Si el número de bacterias producidas por la fracción bacterias sensibles que evaden el efecto del antibiótico es mayor que uno, y a su vez mayor que el número de bacterias producidas por cualquier bacteria resistente ($S_0 > 1$ y $S_0 > R_r$), entonces existe un equilibrio endémico globalmente estable $E_2 = (s^*, r^*, 1)$ donde coexisten bacterias sensibles y resistentes. Este comportamiento se ilustra en la Figura 2, para esta simulación numérica la tasa de eliminación bacteriana se estimó con datos de pacientes tratados con penicilina G.

Como podemos observar las condiciones de existencia y estabilidad de las soluciones de equilibrio se establecieron a través de *números reproductivos básicos*, parámetros que han sido ampliamente utilizados en el entendimiento de fenómenos en Epidemiología y Ecología. Desde un punto de vista epidemiológico tiene sentido determinar las condiciones bajo las cuales tanto bacterias sensibles como resistentes son eliminadas por completo. A partir de los resultados teóricos de nuestro modelo se infiere que ambas poblaciones son eliminadas simultáneamente cuando:

- (a) La población de bacterias sensibles es eliminada por la acción del antibiótico, esto es, $S_0 < 1$.
- (b) La tasa de infección de las bacterias resistentes es menor que su tasa de muerte natural, $R_r < 1$.

El sentido biológico de la condición del literal *b)* así como está escrita es muy limitado porque establece que son más las bacterias resistentes que mueren de manera natural que las que infectan. Sin embargo, la interpretación se expresa de una manera más adecuada escribiendo $\mu_r = \gamma + \bar{\mu}_r$ donde γ es la tasa de eliminación de las bacterias debido a la respuesta del sistema inmunológico y $\bar{\mu}_r$ la tasa neta de muerte natural de bacterias resistentes. En este caso la mayor parte de la población de bacterias resistentes es eliminada por el sistema inmunológico. Esta observación concuerda con trabajos de diferentes científicos ([3, 6]) que ponen de manifiesto que una buena combinación entre la respuesta inmune de un paciente y un tratamiento adecuado son la clave para la eliminación o control de la infección. Aunque el modelo es simple comparado con la complejidad del fenómeno biológico, sus resultados describen de manera acertada la dinámica de crecimiento y decaimiento de las poblaciones de bacterias debido al efecto de los antibióticos y la competencia entre ellas. Modelos matemáticos que consideren otros mecanismos de adquisición de resistencia y el rol de la respuesta inmune pueden ser considerados en el futuro.

Agradecimientos: Agradecemos al arbitro por sus valiosos comentarios los cuales ayudaron a mejorar este trabajo. Lourdes Esteva agradece el apoyo recibido del proyecto IN105110 PAPIIT-UNAM.

Referencias

- [1] Arya D.: Aminoglycoside antibiotics; From Chemical Biology to Drug Discovery, Wiley, New Jersey, 2007.
- [2] Guilfoile P.: Deadly diseases and Epidemics; Antibiotic-Resistant Bacteria, Chelsea House Publishers, U.K, 2007.
- [3] Bomohoeffter S., Lipsitich M. and Levin B.: Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94 (1997), pp. 12106-12111.
- [4] Leenheer P., Dockery J., Gedeon T. and Pilyugin S.: Senescence and antibiotic resistance in an age-structured population model, J. Math. Biol. 61(2010) pp. 475-499.
- [5] Tomasetti C. and Levy D.: An elementary approach to modeling drug resistance in cancer. MBE journal, 4(2010), pp. 1-14.
- [6] Alavez-Ramírez J., Avendaño J., Esteva L., Flores J., Fuentes-Allen J., García-Ramos G., Gómez G. and Estrada J.: Within-host population dynamics of antibiotic-resistant *M. tuberculosis*, Math. Med. and Bio. J., 64(2007), pp. 35-56.
- [7] Sun H., Lu X. and Ruan S.: Qualitative analysis of models with different treatment protocols to prevent antibiotic resistance, Mathematical Biosciences, 227 (2010) 56-67.
- [8] Webba G., Horna M., DÁgatac E., Moellering Jr. R. and Ruan S.: Competition of hospital-acquired and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in hospitals, Journal of Biological Dynamics, 4(2010), pp. 115-129.
- [9] Castillo-Chavez C and Thieme T.: Asymptotically autonomous epidemic models, Mathematical Population Dynamics: Analysis of Heterogeneity, Theory of Epidemics, 1(1995), pp. 33-50.
- [10] Andronov A., Vitt A, Khaikin S.: Theory of Oscillators, Pergamon Press, Ontario, 1966.
- [11] Perko L.: Differential Equations and Dynamical Systems, Springer, New York, 1991.

- [12] Tzagolof H and Novick R.: Geometry of Cell Division in *Staphylococcus aureus*, *Journal of bacteriology*, 129(1997), pp. 343-350.
- [13] Fitzroy O. and Land M.: Meticilina-resistente *Staphylococcus aureus* prevalencia: Actualidad patrones de susceptibilidad en Trinidad, *BMC Infectious Diseases*, 6(2006), pp. 83-83.
- [14] Galeano N.: Validación de la retención microbiana en los filtros de acetato y nitrato de celulosa empleados de la técnica de filtración por membrana para la prueba de esterilidad (Tesis). U. Javeriana, Bogotá, 2007.
- [15] Caffaratti M., Lascano V. and Briñón M.: Medicamentos para el resfrío y la tos: precaución en niños menores de 2 años, *CIME*, 34(2007), pp. 1-6.
- [16] Brooks G., Carroll K., Butel J., Morse S and Mietzner T.: *Medical Microbiology* (25th edition), Mc Graw Hill, Atlanta, 2010.

Dirección de los autores

Lourdes Esteva — Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, UNAM, Coyoacán - México D. F.

e-mail: lesteva@matematicas.unam.mx

Eduardo Ibargüen Mondragon — Departamento de Matemáticas y Estadística, Universidad de Nariño - Colombia

e-mail: edbargun@udenar.edu.co

Johana Romero Leyton — Maestría en Biomatemáticas, Universidad del Quindío, Armenia - Colombia

e-mail: jpatirom3@hotmail.com