

IBARGUEN, E. et al. 2010. Estabilidad global para un modelo matemático sobre la respuesta inmune innata de macrófagos contra el *Micobacterium tuberculosis*. Revista Sigma, 10 (1).Pág. 1-17 <http://coes.udenar.edu.co/revistasigma/articulos/Volumen X No 1/1.pdf>

## REVISTA SIGMA

Departamento de Matemáticas

*Universidad de Nariño*

*Volumen X N° 1 (2010), páginas 1–17*

# Estabilidad global para un modelo matemático sobre la respuesta inmune innata de macrófagos contra el *Micobacterium tuberculosis*

Eduardo Ibarguen-Mondragon<sup>1</sup>

Lourdes Esteva<sup>2</sup>

Leslie Chávez-Galán<sup>3</sup>

**Abstract.** The world resurgence of the Tuberculosis has outlined the necessity to improve strategies for controlling the incidence. Recently, it has become clear that, in order to develop a more efficient vaccine, a better understanding of the relation between the immune response of the host and the tubercle bacillus is needed. Innate response of macrophages against Tuberculosis plays a fundamental role in the outcome of *Mycobacterium tuberculosis* infection. We formulate and analyze a model to describe the dynamics of innate immunology of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. The dynamics of the model is given in terms of the basic reproductive number  $R_0$ , a threshold that has been used largely in understanding the persistence of viral or bacterial infection within individuals. Analysis of the model reveals the existence of two equilibrium states, the infection-free state and an endemically infected state.

**Keywords.** Mathematical model, Tuberculosis, Stability, Innate immunology, Equilibrium solutions, Orbital stability.

**Resumen.** El resurgimiento mundial de la Tuberculosis ha subrayado la necesidad de mejorar las estrategias para su control. Recientemente se ha puesto de manifiesto que, con el fin de desarrollar una vacuna más eficaz, una mejor comprensión de la relación entre la respuesta inmune del huésped y el bacilo tuberculoso es necesaria. La respuesta innata de macrófagos contra la Tuberculosis desempeña un papel fundamental en el resultado de infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En este trabajo formulamos y analizamos un modelo matemático para describir la dinámica de la respuesta inmune de los macrófagos contra el *Mycobacterium tuberculosis*, dentro del contexto de la inmunología innata. La dinámica del modelo está dada en términos del número reproductivo básico  $R_0$ , un umbral que ha sido ampliamente utilizado en el entendimiento de la persistencia de infecciones virales o bacteriales dentro de individuos. El análisis del modelo revela la existencia de dos estados de equilibrio, el estado libre de infección y el estado endemáticamente infectado.

<sup>1</sup>Corresponding author: Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, Delegación Coyoacan, 04510, México, DF. Tel-facsimile number 56224866, e-mail: edbargun@udenar.edu.co. Departamento de Matemáticas y Estadística, Facultad de Ciencias, Universidad de Nariño, C. U. Torobajo, Cllé 18 - Cra 50, PBX 27311449, Pasto, Colombia. Posgrado en Ciencias Matemáticas, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México, DF.

<sup>2</sup>Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, DF.

<sup>3</sup>Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias-Ismael Cosío Villegas-, Calzada Tlalpan 4502, Colonia sección XVI, 14080, México, D.F.

## Introducción

La tuberculosis pulmonar (TB) es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico es la familia de bacterias *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que anualmente se diagnostican 9.2 millones de casos nuevos y se le atribuye aproximadamente 1,7 millones de muertes anuales [1, 2]. Sin embargo, sólo entre 5 – 10 % de los sujetos infectados por Mtb llegan a desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida [3], lo cual indica que en la mayoría de los casos, el sistema inmune del hospedero es capaz de controlar la replicación del patógeno, pero insuficiente para eliminarlo.

El Mtb inicia el contacto con células del sistema inmune innato, como macrófagos alveolares (MO) o células dendríticas (DC) a través de la interacción de diversos receptores tales como receptor 3 de complemento, receptor de manosas, receptores tipo Toll (TLR), entre otros [4, 5, 6].

La principal función de los MO y DC es fagocitar, procesar y presentar a la bacteria para un adecuado reconocimiento del antígeno, lo que favorecerá la eficiente activación de otras poblaciones celulares [7, 8], principalmente, linfocitos  $CD4^+T$  o linfocitos  $CD8^+T$ , los cuales tienen como función primordial la secreción de citocinas tipo Th1 e inducir la muerte celular de la célula infectada, respectivamente [9, 10].

En el sitio de la infección, que en la mayoría de los casos es el pulmón, ocurre un reclutamiento constante de células que tiene como consecuencia la formación de una estructura celular altamente organizada llamada granuloma.

La respuesta del sistema inmune contra la TB puede ser dividida en dos etapas: Respuestas inmune innata y específica. En la primera etapa, diferentes células del sistema inmune tales como leucocitos neutrófilos, mastocitos, macrófagos, células dendríticas y asesinas naturales entran en contacto con el Mtb tratando de detener su avance. En contraste a los mecanismos innatos, la respuesta inmune específica o adaptativa requiere el reconocimiento específico de antígenos extraños. El sistema inmune innato tiene una profunda influencia en el tipo de mecanismos de inmunidad adquirida, y viceversa. Mientras que la respuesta inmune específica ejecuta varias de sus funciones efectoras vía la activación de componentes de la inmunidad innata.

Debido a que los macrófagos son las primeras células del sistema inmune que entran en contacto con el Mtb, en este trabajo modelamos la parte de la inmunología innata de la TB relacionada con la interacción de los macrófagos y el Mtb. En nuestro modelo caracterizamos la existencia y la estabilidad de dos soluciones de equilibrio por medio del número reproductivo básico  $R_0$  que se interpreta como el número de infecciones secundarias que surgen de un macrófago infectado. Si  $R_0 \leq 1$ , entonces existe un único equilibrio libre de infección,  $E_1$ . Si  $R_0 > 1$  además del equilibrio  $E_1$  aparece un segundo equilibrio endémicamente infectado,  $E_2$ . También probamos que si  $R_0 \leq 1$  entonces  $E_1$  es globalmente estable. Si la razón de muerte natural del Mtb es mayor que la razón con que los macrófagos no infectados eliminan al Mtb, entonces el equilibrio  $E_2$  es globalmente asintóticamente estable.

## 1. Formulación del modelo

En este modelo consideramos la dinámica de las poblaciones de macrófagos no infectados, macrófagos infectados y *Mycobacterium tuberculosis*, cuyas densidades al tiempo  $t$  denotamos

por  $\bar{M}_U(t)$ ,  $\bar{M}_I(t)$  y  $B(t)$ , respectivamente. Las suposiciones sobre las que se construye el modelo matemático con el que aquí trabajamos son las siguientes: los macrófagos no infectados se reproducen a una tasa constante  $\Lambda_U$  y mueren a una razón per cápita constante  $\mu_U$ , estos macrófagos se convierten en infectados a una razón proporcional al producto de  $\bar{M}_U$  y  $B$ , con constante de proporcionalidad  $\beta$ . Ahora, los macrófagos infectados mueren a razón per cápita constante  $\mu_I$ . Los bacilos de Mtb se multiplican dentro de los macrófagos infectados, hasta un límite en el cual los macrófagos explotan, y liberan las bacterias. Por esta razón, asumimos que la tasa de crecimiento del Mtb es  $\bar{r}\mu_I\bar{M}_I$  donde  $\bar{r}$  es el número promedio de bacterias producido dentro de un macrófago infectado. La bacteria liberada se convierte temporalmente en extracelular, pero cuando es fagocitada puede seguir reproduciéndose dentro del macrófago o ser eliminada a una razón proporcional al producto de  $\bar{M}_U$  y  $B$  con constante de proporcionalidad  $\bar{\gamma}_U$ . Finalmente, el Mtb muere a una razón per cápita  $\mu_B$ . Bajo estas consideraciones, obtenemos el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{M}_U}{dt} &= \Lambda_U - \mu_U\bar{M}_U - \beta B\bar{M}_U \\ \frac{d\bar{M}_I}{dt} &= \beta B\bar{M}_U - \mu_I\bar{M}_I \\ \frac{dB}{dt} &= \bar{r}\mu_I\bar{M}_I - \bar{\gamma}_U\bar{M}_U B - \mu_B B\end{aligned}\tag{1.1}$$

Haciendo el cambio variables  $M_U = \frac{\bar{M}_U}{\Lambda_U/\mu_U}$  y  $M_I = \frac{\bar{M}_I}{\Lambda_U/\mu_U}$ , el sistema (1.1) se reescribe como

$$\begin{aligned}\frac{dM_U}{dt} &= \mu_U - \mu_U M_U - \beta B M_U \\ \frac{dM_I}{dt} &= \beta B M_U - \mu_I M_I \\ \frac{dB}{dt} &= r M_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B\end{aligned}\tag{1.2}$$

donde  $\gamma_U = \frac{\bar{\gamma}_U \Lambda_U}{\bar{\mu}_U}$  y  $r = \bar{r}\mu_I$ . Nuestro conjunto de interés biológico está dado por

$$\Omega = \{(M_U, M_I, B, T) \in \mathbb{R}_+^4 : 0 \leq M_U + M_I \leq 1, B \leq B_M\},\tag{1.3}$$

donde  $B_M = \frac{r}{\mu_B}$ . El siguiente lema asegura que el sistema (1.2) está bien planteado en el sentido de que las soluciones con condiciones iniciales no negativas se mantienen no negativas para todo  $t \geq 0$ .

**Lema 1.1.** *El conjunto  $\Omega$  en (1.3) es un conjunto positivamente invariante para las soluciones del sistema (1.2).*

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

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

o equivalentemente

$$\frac{d}{dt}(M_U + M_I) + \mu_U(M_U + M_I) \leq \mu_U.\tag{1.4}$$

Ahora vamos a resolver la desigualdad (1.4) bajo la condición inicial  $x_0 = (M_U^0, M_I^0, B^0) \in \Omega$ . Multiplicando la desigualdad (1.4) por  $e^{\mu_U \tau}$  obtenemos

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

integrando en ambos lados entre 0 y  $t$  tenemos

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

donde la condición inicial satisface  $M_U^0 + M_I^0 \leq 1$ . En consecuencia,  $M_U(t) + M_I(t) \leq 1$  para todo  $t \geq 0$ . Por otro lado, como  $M_I \leq 1$ , entonces

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

Nuevamente, multiplicando por  $e^{\mu_U \tau}$  la desigualdad anterior e integrando en ambos lados entre 0 y  $t$  tenemos

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

donde la condición inicial satisface  $B^0 \leq B_M = r/\mu_B$ . Por lo tanto, cuando  $t$  tiende a infinito se tiene que  $B \leq B_M$ . Finalmente, se verifica fácilmente que el campo vectorial definido por (1.2) apunta hacia el interior de  $\Omega$ . ✓

## 2. Soluciones de equilibrio

En esta sección se caracterizan las soluciones de equilibrio del sistema (1.2). Antes de la infección el sistema está en equilibrio  $B = 0$ ,  $M_I = 0$ , y  $M_U = 1$ . Supongamos que la infección se produce con una cierta cantidad de bacteria. La cantidad crucial en este proceso es el *número reproductivo básico* definido como

$$R_0 = \frac{r\beta}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)}. \quad (2.1)$$

El parámetro  $R_0$  puede ser interpretado biológicamente como sigue: dado que el tiempo de vida de un macrófago infectado es  $1/\mu_I$  y la razón en la cual un macrófago infectado da origen a nuevos macrófagos infectados es  $r\beta/(\gamma_U + \mu_B)$ , entonces  $r\beta/\mu_I(\gamma_U + \mu_B)$  es el número de infecciones secundarias que surgen de un macrófago infectado. En la siguiente proposición se determina la existencia de las soluciones de equilibrio del sistema (1.2).

**Proposición 2.1.** *Si  $R_0 \leq 1$ , entonces existe un único punto de equilibrio libre de infección  $E_1 = (1, 0, 0)$ . Si  $R_0 > 1$ , además del equilibrio  $E_1$  existe un equilibrio endémicamente infectado*

$$E_2 = \left( \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B^*}, \frac{\mu_U \beta B^*}{\mu_I(\mu_U + \beta B^*)}, B^* \right),$$

donde

$$B^* = \frac{\mu_U(\gamma_U + \mu_B)}{\beta\mu_B}(R_0 - 1).$$

*Demostración:* Igualando a cero el sistema (1.2) llegamos a que

$$\begin{aligned}\mu_U - \mu_U M_U^* - \beta B^* M_U^* &= 0 \\ \beta B^* M_U^* - \mu_I M_I^* &= 0 \\ r M_I^* - \gamma_U M_U^* B^* - \mu_B B^* &= 0.\end{aligned}\tag{2.2}$$

La solución de equilibrio  $E_1$  se obtiene de manera inmediata, reemplazando  $B^* = 0$  en el sistema (2.2). Despejando  $M_U^*$  de la primera ecuación del sistema (2.2) obtenemos que

$$M_U^* = \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B^*}.\tag{2.3}$$

Es claro que  $M_U^* \leq 1$ . Por otro lado, reemplazando la ecuación (2.3) en la segunda ecuación del sistema (2.2), llegamos a que

$$M_I^* = \frac{\mu_U \beta B^*}{\mu_I(\mu_U + \beta B^*)}.\tag{2.4}$$

Dado que  $\mu_I \geq \mu_U$ , entonces  $0 \leq M_I^* \leq 1$ . Ahora, reemplazando las ecuaciones (2.3) y (2.4) en la tercera ecuación del sistema (2.2) se obtiene la ecuación

$$r \frac{\mu_U \beta B^*}{\mu_I(\mu_U + \beta B^*)} - \gamma_U \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B^*} B^* - \mu_B B^* = 0.$$

Si  $B^* \neq 0$ , entonces

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

en consecuencia  $B^* > 0$  si y sólo si  $R_0 > 1$ . A partir de  $\mu_U/\mu_I < 1$  se llega que  $B^* \leq B_M$  y  $M_U^* + M_I^* \leq 1$ , en efecto

$$B^* = \frac{\mu_U [r\beta - \mu_I(\gamma_U + \mu_B)]}{\beta\mu_I\mu_B} \leq \frac{r}{\mu_B} - \frac{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)}{\beta\mu_B} \leq B_M.$$

Finalmente

$$\begin{aligned}1 - M_U &= 1 - \frac{\mu_U}{\mu_U + \beta B^*} \\ &= \frac{\beta B^*}{\mu_U + \beta B^*} \\ &\geq \frac{\mu_U \beta B^*}{\mu_I(\mu_U + \beta B^*)} = M_I^*,\end{aligned}$$

es decir que  $M_U^* + M_I^* \leq 1$ , y por lo tanto  $E_2 \in \Omega$ .  $\square$

### 3. Estabilidad del equilibrio libre de infección

En esta sección analizamos el caso en donde la infección no proliferó por la acción oportuna y eficaz de los macrófagos. Nosotros probamos que si el número infecciones secundarias de cada macrófago infectado es menor que uno, entonces la infección es eliminada en el transcurso del tiempo. La siguiente proposición establece la estabilidad asintótica local de  $E_1$ .

**Proposición 3.1.** *Si  $R_0 < 1$  entonces el equilibrio libre de infección  $E_1$  es localmente asintóticamente estable.*

*Demostración.* Iniciemos analizando la estabilidad local de  $E_1$  a través de la linealización del sistema (1.2) en  $E_1$  la cual está dada por  $x' = J(E_1)x$  donde  $x = (M_U, M_I, B)^T$  y el Jacobiano  $J$  evaluado en  $E_1$  está dado por

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

Ahora, para determinar la estabilidad local de  $E_1$  es suficiente conocer el signo de la parte real de los valores propios del polinomio característico de  $J(E_1)$ , el cual está dado por

$$p(\lambda) = (\lambda + \mu_U) [\lambda^2 + (\mu_I + \mu_B + \gamma_U)\lambda - \mu_I(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1)]. \quad (3.1)$$

Los ceros del polinomio  $p$  definido en (3.1) están dados por  $\lambda_1 = -\mu_U$  y las raíces de la ecuación cuadrática

$$\lambda^2 + (\mu_I + \mu_B + \gamma_U)\lambda - \mu_I(\gamma_U + \mu_B)(R_0 - 1) = 0. \quad (3.2)$$

Por medio del criterio de Routh-Hurwitz [11] se concluye que las raíces de la ecuación cuadrática (3.2) tienen parte real negativa si y sólo si  $R_0 < 1$  y por tanto  $E_1$  es asintóticamente localmente estable.  $\checkmark$

Observemos que para  $R_0 = 1$ , la ecuación cuadrática (3.2) tiene como raíces a  $\lambda_2 = 0$  y  $\lambda_3 = -(\mu_I + \mu_B + \gamma_U)$ , lo cual implica que el equilibrio  $E_1$  es no hiperbólico cuando  $R_0 = 1$ . Sin embargo, en la siguiente proposición demostramos que  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable cuando  $R_0 \leq 1$ .

**Proposición 3.2.** *Si  $R_0 \leq 1$  entonces  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable.*

*Demostración.* La función  $V$  definida por

$$V(M_U, M_I, B) = rM_I + \mu_I B,$$

satisface  $V(E_1) = 0$  y  $V(x) \geq 0$  para todo  $x \in \Omega$ . Por otro lado, la derivada orbital de  $V$  es

$$\begin{aligned} \dot{V} &= r\dot{M}_I + \mu_I \dot{B} \\ &= r(\beta B M_U - \mu_I M_I) + \mu_I(rM_I - \gamma_U M_U B - \mu_B B) \\ &= [(r\beta - \gamma_U \mu_I)M_U - \mu_I \mu_B] B \\ &= \mu_I(\gamma_U + \mu_B) \left[ \left( R_0 - \frac{\gamma_U \mu_I}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} \right) M_U - \frac{\mu_I \mu_B}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} \right] B \end{aligned} \quad (3.3)$$

Observemos que si  $R_0 \leq 1$ , entonces la ecuación (3.3) satisface la siguiente desigualdad

$$\begin{aligned} \dot{V} &\leq \mu_I(\gamma_U + \mu_B) \left[ \left( 1 - \frac{\gamma_U \mu_I}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} \right) M_U - \frac{\mu_I \mu_B}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} \right] B \\ &= \mu_I(\gamma_U + \mu_B) \left[ \frac{\mu_I \mu_B}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} M_U - \frac{\mu_I \mu_B}{\mu_I(\gamma_U + \mu_B)} \right] B \\ &= \mu_I \mu_B (M_U - 1) B. \end{aligned}$$

Dado que  $M_U \leq 1$ , entonces  $\dot{V}(x) \leq 0$  para todo  $x \in \Omega$ . Ahora vamos a determinar el conjunto donde  $\dot{V} = 0$ , para este fin analizaremos los casos  $R_0 = 1$  y  $R_0 < 1$ .

Reemplazando  $R_0 = 1$ , en la ecuación (3.3) se llega a  $\dot{V} = \mu_I \mu_B B (M_U - 1)$ . Lo cual implica que para  $R_0 = 1$ , el conjunto donde  $\dot{V} = 0$  está definido por

$$\Theta = \{(M_U, M_I, B) \in \Omega : B = 0 \text{ o } M_U = 1\}$$

Por otro lado, para  $R_0 < 1$ , se deduce de la ecuación (3.3), que la derivada orbital  $\dot{V}$  es cero sí y sólo si  $B = 0$  o

$$M_U = \frac{\mu_I \mu_B}{\mu_I \mu_B + (\gamma_U + \mu_U) \mu_I (R_0 - 1)}. \quad (3.4)$$

Observemos que si  $R_0 < 1$ , entonces  $M_U$  definido en (3.4) es negativa o mayor que uno, lo cual no tiene sentido biológico. En consecuencia, para  $R_0 < 1$ , el conjunto donde  $\dot{V} = 0$  está definido por

$$\Psi = \{(M_U, M_I, B) \in \Omega : B = 0\}.$$

Por lo tanto, para  $R_0 \leq 1$ , el conjunto donde  $\dot{V} = 0$  está dado por  $\Sigma = \Theta \cup \Psi = \Theta$ . A partir del sistema (1.2) podemos ver que el máximo conjunto invariante contenido en  $\Sigma$  es el plano  $B = 0$ ,  $M_I = 0$ . En efecto, para  $B = 0$  el sistema (1.2) se reduce a

$$\frac{dM_U}{dt} = \mu_U - \mu_U M_U, \quad \frac{dM_I}{dt} = -\mu_I M_I, \quad \frac{dB}{dt} = r M_I. \quad (3.5)$$

Si  $M_I \neq 0$ , entonces de la tercera ecuación de (3.5) se llega a que  $dB/dt > 0$ , en consecuencia  $B(t)$  no es constante, lo cual es una contradicción. Por lo tanto,  $M_I = 0$  y el sistema (3.5) se transforma en

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

Argumentando de manera similar, se verifica para  $M_U = 1$ . Por lo tanto, aplicando el Teorema de LaSalle-Lyapunov [12] se sigue que todas las trayectorias en  $\Omega$  se aproximan a  $E_1$  y por lo tanto este punto es globalmente asintóticamente estable cuando  $R_0 \leq 1$ .  $\square$

## 4. Estabilidad del equilibrio endémicamente infectado

En contraste con la sección anterior, aquí analizaremos el caso en donde la respuesta de los macrófagos es insuficiente para controlar la progresión de la infección.

En la siguiente proposición probamos que la parte real de los valores propios de la linealización del sistema (1.2) es negativa y por tanto  $E_2$  es localmente asintóticamente estable.

**Proposición 4.1.** *Si  $R_0 > 1$  entonces el equilibrio  $E_2$  es localmente asintóticamente estable.*

*Demostración.* El Jacobiano del sistema (1.2) evaluado en  $E_2$  es

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} -(\mu_U + \beta B^*) & 0 & -\beta M_U^* \\ \beta B^* & -\mu_I & \beta M_U^* \\ -\gamma_U B^* & r & -(\gamma_U M_U^* + \mu_B) \end{pmatrix}. \quad (4.1)$$

De las ecuaciones de equilibrio (2.2) llegamos a que

$$\mu_U + \beta B^* = \frac{\mu_U}{M_U^*}, \quad \gamma_U M_U^* + \mu_B = \frac{r M_I^*}{B^*} \quad (4.2)$$

Reemplazando las ecuaciones (4.2) en (4.1) se obtiene

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} -\frac{\mu_U}{M_U^*} & 0 & -\beta M_U^* \\ \beta B^* & -\mu_I & \beta M_U^* \\ -\gamma_U B^* & r & -\frac{r M_I^*}{B^*} \end{pmatrix}.$$

El polinomio característico de  $J(E_2)$  está dado por

$$p_1(\lambda) = \lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3, \quad (4.3)$$

donde

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{\mu_U}{M_U^*} + \frac{rM_I^*}{B^*} + \mu_I \\ a_2 &= \mu_I \frac{\mu_U}{M_U^*} + \mu_U \frac{rM_I^*}{B^*} + \mu_B \beta B^* \\ a_3 &= \mu_I \beta M_U^* B^* [\mu_B R_0 + \gamma_U (R_0 - 1)]. \end{aligned}$$

Dado que  $R_0 > 1$  entonces  $a_3 > 0$ . Usando el criterio de Routh-Hurwitz [11] la estabilidad local de  $E_2$  estará garantizada si mostramos que

$$\Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 - a_3 > 0. \quad (4.4)$$

Después de algunos cálculos y simplificaciones obtenemos la siguiente expresión

$$\Delta_2 = \left( \frac{\mu_U}{M_U^*} + \frac{rM_I^*}{B^*} + \mu_I \right) \left( \mu_I \frac{\mu_U}{M_U^*} + \mu_U \frac{rM_I^*}{B^*} \right) - \beta B^* M_U^* r \beta + \beta B M_U^* \gamma_U \mu_I.$$

Por otro lado, a partir de la primera ecuación del sistema (2.2) llegamos a que  $\beta M_U^* = \mu_I M_I^* / B^*$  y de (4.2) obtenemos la desigualdad  $\mu_U / M_U^* > \beta B^*$ , lo anterior implica

$$\mu_I \frac{\mu_U}{M_U^*} \frac{rM_I^*}{B^*} > \beta B^* M_U^* r \beta.$$

En consecuencia  $\Delta_2 > 0$ , lo cual implica que todas las raíces de  $p_1$  definido en (4.3) tienen parte real negativa y por lo tanto  $E_2$  es localmente asintóticamente estable.  $\checkmark$

El siguiente teorema es el principal resultado de esta sección, en él se establece la estabilidad asintótica del equilibrio  $E_2$ . Su demostración está dada en el Apéndice.

**Teorema 4.2.** *Si  $\gamma_U < \mu_U$  entonces el equilibrio endémicamente infectado  $E_2$  es globalmente asintóticamente estable en el interior de  $\Omega$ .*

## 5. Soluciones numéricas

En esta sección presentamos algunos resultados numéricos y gráficas que ilustran el crecimiento de todas las poblaciones celulares que intervienen en el modelo. El rango de los valores de los parámetros utilizados en las simulaciones están dados en la Tabla 1 y fueron estimados usando los datos reportados en [13]. Como se mencionó anteriormente, la dinámica del modelo está dada en términos del número reproductivo básico  $R_0$ , un umbral que ha sido ampliamente usado en el entendimiento de la persistencia de virus o infecciones bacterianas en individuos [14].

La simulación numérica de la Figura 1 se hizo con los siguientes datos  $\beta = 0,25$ ,  $\mu_U = 0,0019$ ,  $\mu_I = 0,0023$ ,  $\mu_B = 0,12$ ,  $r = 0,0023$  y  $\gamma_U = 0,179$ . En este caso, el número reproductivo básico es  $R_0 = 0,5$ . En consecuencia, la población de bacterias y macrófagos infectados tienden a ser eliminadas a medida que avanza el tiempo. Estos resultados concuerdan fuertemente con reportes experimentales que indican que los macrófagos pulmonares son las principales células fagocíticas, además la respuesta inmune de estos mismos es de gran relevancia al inicio de la infección para determinar el curso de la enfermedad [15].

En la Figura 2, aumentamos el crecimiento bacteriano a  $r = 0,2$  obteniendo  $R_0 = 4,5$ . En esta figura observamos que a pesar del aumento de macrófagos no infectados, la bacteria es capaz de evadir la respuesta inmune del hospedero, reproduciéndose e infectando nuevos macrófagos.



Parámetros	Descripción	Rango	Referencias	Unidades
$\Lambda_U$	Tasa de reproducción de $M_U$	1000	[13]	1/día
$\beta$	razón de crecimiento de $M_I$	0.25	[13]	1/día
$\mu_U$	razón de muerte de $M_U$	0.0011-0.0033	[13]	1/día
$\mu_I$	razón de muerte de $M_I$	0.0011-0.0044	[13]	1/día
$\mu_B$	razón de muerte de $B$	0.012-0.24	[13]	1/día
$r$	razón de crecimiento de $B$	0.0011-0.5	Estimado	B/día
$\gamma_U$	razón de muerte de $B$ debido a $M_U$	0.000379-0.179	[13]	$M_U/B$ día

Cuadro 1: Valores estimados de los parámetros

## 6. Discusión

El diseño de vacunas para la TB pulmonar es un campo en el cual se han invertido muchos esfuerzos con el propósito de combatir esta enfermedad. 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 [2]. En este trabajo, proponemos y analizamos un modelo matemático sobre la inmunología innata de la TB. Específicamente, se considera la dinámica de macrófagos y el *Mycobacterium tuberculosis*.

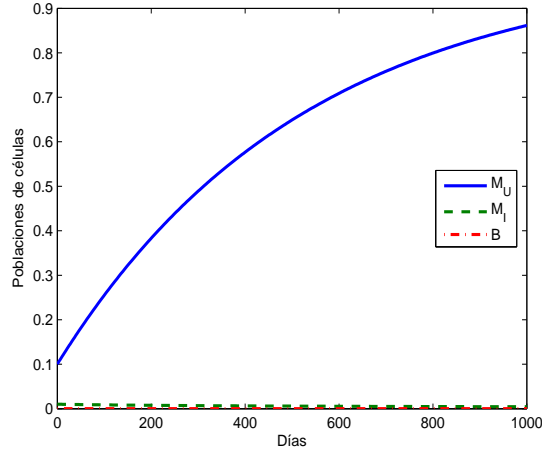


Figura 1: Curso temporal de  $M_U$ ,  $M_I$  y  $B$ . En esta gráfica las soluciones tienden al estado de equilibrio libre de infección  $E_1 = (1, 0, 0)$ .

Entre los resultados del análisis cualitativo tenemos: la existencia del equilibrio libre de infección  $E_1 = (1, 0, 0)$  el cual indica que el estado sano donde no hay infección. Si el número reproductivo básico ( $R_0$ ) es mayor que uno, entonces además de  $E_1$  existe el equilibrio endémicamente infectado  $E_2$ , donde co-existen todas las poblaciones de células. El análisis de estabilidad establece que si  $R_1 \leq 1$  entonces  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable, mientras que si  $R_1 > 1$  entonces  $E_2$  es localmente asintóticamente estable. Mas aún,  $E_2$  es globalmente asintóticamente estable si  $\gamma_U < \mu_U$ .

Observemos que cuando  $R_1 = 1$  ocurre una bifurcación transcítica. Además, si  $R_1 < 1$  entonces  $E_1$  es un atractor global, mientras que  $E_2$  es un punto de silla. Pero si  $R_1 > 1$ , se tiene que  $E_2$  es un atractor y  $E_1$  es un punto de silla. Esto es llamado una bifurcación hacia adelante porque en una vecindad del punto de bifurcación la prevalencia de la infección es una función creciente de  $R_1$ , [16].

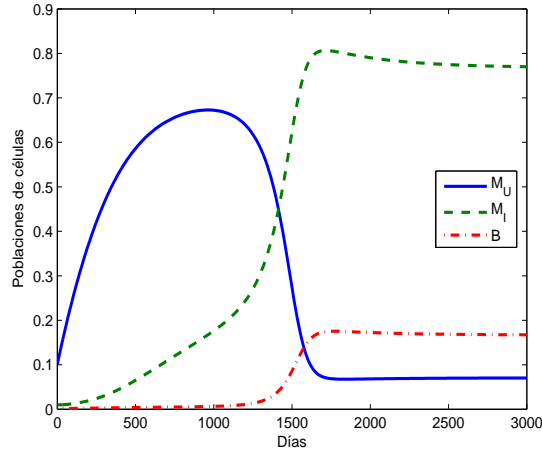


Figura 2: Curso temporal de  $M_U$ ,  $M_I$  y  $B$ . En esta gráfica las soluciones tienden al equilibrio endémicamente infectado  $E_2$ .

Las Figuras 1 y 2 podrían representar los diferentes tipos de respuesta de los macrófagos en la etapa temprana la infección por Mtb. Es decir, la respuesta de los macrófagos en la inmunología innata de la TB.

No todos nuestros resultados están respaldados por datos experimentales, sin embargo es indiscutible su relevancia. Desde un punto de vista matemático nos proporcionan una nueva herramienta para poder hacer modelos que describen aspectos biológicos, mientras que desde el punto de vista inmunológico este tipo de estudios nos permiten vislumbrar nuevas líneas de investigación en campos tan amplios como es el proceso inmunológico hacia el Mtb.

Usando un modelo murino, se demostró en [17] que los monocitos generan macrófagos y células dendríticas, con el propósito de controlar la población bacteriana. Por otro lado, en ([18, 19]) se propone que las células dendríticas fagocitan Mtb o activan células T de una manera más eficiente. Otros trabajos ([20, 21]) sugieren que las células dendríticas requieren interacción previa con los neutrófilos para activar las células T. De acuerdo a estos informes, las células dendríticas y neutrófilos pueden ser importantes en el control de las bacterias. Por esta razón, en estudios futuros incluiremos el rol de estas células en la respuesta inmune innata de la TB.

## Agradecimientos

L.E desea reconocer el apoyo del proyecto No IN1086073, PAPIIT-UNAM. E. I-M desea agradecer a CONACYT, UNAM y UDENAR.

## 7. Apéndice

### 7.1. Estabilidad orbital de órbitas periódicas

**Definición 7.1.** Sean  $D \subset \mathbb{R}^n$  un conjunto abierto y  $f$  una función de clase  $C^1$  en  $D$ . Consideremos el sistema autónomo en  $\mathbb{R}^n$

$$x' = f(x) \tag{7.1}$$

Si  $\phi(t, x_0)$  denota una solución de (7.1) tal que  $\phi(t, 0) = x_0$ , la ecuación lineal variacional de (7.1) con respecto a  $\phi(t, x_0)$  está dada por

$$y'(t) = \frac{\partial f}{\partial x}(\phi(t, x_0))y(t) \quad (7.2)$$

donde  $\partial f/\partial x$  es la matriz jacobiana de  $f$ .

**Definición 7.2.** Sea  $p(t)$  una solución periódica de (7.1) con periodo mínimo  $\omega > 0$  y órbita  $\gamma = \{p(t) : 0 \leq t \leq \omega\}$ . Esta órbita es orbitalmente estable si para cada  $\epsilon > 0$  existe un  $\delta > 0$  tal que cualquier solución  $\phi(t, x_0)$  para la cual la distancia de  $\phi(0, x_0)$  a  $\gamma$  es menor que  $\delta$ , está permanece a una distancia menor que  $\epsilon$  de  $\gamma$  para  $t \geq 0$ . Decimos que  $\phi$  es orbitalmente asintóticamente estable si la distancia de  $\phi(t, x_0)$  a  $\gamma$  tiende a cero cuando  $t \rightarrow \infty$ . La órbita  $\gamma$  es orbitalmente asintóticamente estable con fase asintótica, si es orbitalmente asintóticamente estable y existe una constante  $b > 0$  tal que cualquier solución  $\phi(t, x_0)$  para la cual distancia de  $\phi(0, x_0)$  a  $\gamma$  es menor que  $b$ , satisface que  $|\phi(t, x_0) - p(t - \tau)| \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$  para algún  $\tau$  el cual puede depender de  $x_0$ .

**Teorema 7.3.** Una condición suficiente para que una órbita periódica  $\gamma = \{p(t) : 0 \leq t \leq \omega\}$  de (7.1) sea orbitalmente asintóticamente estable con fase asintótica es que el sistema lineal

$$z'(t) = \frac{\partial f^{[2]}}{\partial x}(p(t))z(t), \quad (7.3)$$

sea asintóticamente estable.

La ecuación (7.3) es llamada la segunda ecuación compuesta de (7.2) y  $\partial f^{[2]}/\partial x$  es la segunda matriz compuesta de  $\partial f/\partial x$ . Para revisar la definición y propiedades de las matrices compuestas ver [22].

**Definición 7.4.** El sistema autónomo (7.1) es llamado competitivo en  $D$  si para alguna matriz diagonal  $H = \text{diag}(\epsilon_1, \dots, \epsilon_n)$  donde cada  $\epsilon_i$  es 1 o  $-1$ , los elementos fuera de la diagonal de  $H\partial f/\partial xH$  son no positivos para todo  $x \in D$ .

M. W. Hirsh [23] muestra que si  $D$  es convexo el flujo de tales sistemas preservan para  $t < 0$ , el orden parcial en  $\mathbb{R}^n$  definido por el ortante  $K = \{(x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n : \epsilon_i x_i, i = 1, \dots, n\}$ . Nosotros queremos remarcar que el concepto de competitividad definido anteriormente es mas general que la definición que aparece en [22], donde el orden parcial no es necesariamente definido para el ortante estándar de  $\mathbb{R}^n$ . Sin embargo, como es señalado en [23] haciendo el cambio  $y = Hx$  un sistema competitivo con la definición anterior puede ser transformado en un sistema que es competitivo en el sentido de [22].

Elijiendo la matriz  $H = \text{diag}(1, -1, 1)$  podemos ver que el sistema (1.2) es competitivo en la región convexa  $\Omega$  con respecto al orden parcial definido por el ortante  $\{(M_U, M_I, B) \in \mathbb{R}^3 : M_U \geq 0, M_I \leq 0, B \geq 0\}$ . El siguiente teorema es una extensión del Teorema de Poincaré-Bendixon para sistema competitivos 3-dimensión.

**Teorema 7.5.** Supongamos que  $n = 3$  y  $D$  es convexo. Supongamos que (7.1) es competitivo en  $D$  y  $L$  es un conjunto  $\omega$ -límite compacto no vacío de (7.1). Si  $L$  no contiene equilibrios entonces  $L$  es una órbita cerrada (ver [22], Teorema 1)

## 7.2. Demostración del Teorema 4.2

Para demostrar que  $E_2$  es globalmente asintóticamente estable vamos a utilizar una extensión del Teorema de Poincaré - Bendixson a sistemas competitivos y la teoría de estabilidad orbital. Las siguientes son algunas propiedades del sistema (1.2) que serán usadas más adelante.

**Proposición 7.6.** *El equilibrio libre de infección  $E_1$  es el único punto  $\omega$ -límite de (1.2) en la frontera de  $\Omega$ .*

*Demostración.* A partir de la definición de  $\Omega$  y la Proposición 2.1 se concluye que  $E_1$  es la única solución de equilibrio en la frontera de  $\Omega$ , por otro lado la Proposición 3.2 implica que  $\{E_1\}$  es un  $\omega$ -límite sí y sólo si  $R_0 \leq 1$  lo cual concluye la demostración.  $\square$

**Proposición 7.7.**  *$E_1$  no puede ser un punto  $\omega$ -límite de ninguna órbita en el interior de  $\Omega$ .*

*Demostración.* Consideremos la función  $L = M_U + M_I$ , su derivada orbital satisface

$$\begin{aligned}\dot{V}_0 &= \mu_U - \mu_U M_U - \mu_I M_I \\ &> \mu_U - \mu_I(M_U + M_I),\end{aligned}$$

observemos que para  $M_U + M_I < \mu_U/\mu_I$  se tiene que  $\dot{V}_0 > 0$ ; es decir que  $\dot{V}_0 > 0$  alrededor de  $E_1$ . Por lo tanto  $E_1$  no puede ser un punto  $\omega$ -límite en interior de  $\Omega$ .  $\square$

En el siguiente teorema probamos que cualquier órbita periódica del sistema (1.2), cuando existe, es orbitalmente asintóticamente estable.

**Teorema 7.8.** *Si  $\gamma_U < \mu_U$  entonces la trayectoria de cualquier solución periódica no constante del sistema (1.2), si existe, es orbitalmente asintóticamente estable con fase asintótica.*

*Demostración.* La matriz Jacobiana de (1.2) está dada por

$$J = \begin{pmatrix} -(\mu_U + \beta B) & 0 & -\beta M_U \\ \beta B & -\mu_I & \beta M_U \\ -\gamma_U B & r & -(\gamma_U M_U + \mu_B) \end{pmatrix}.$$

En consecuencia, la segunda matriz compuesta está dada por

$$\begin{aligned}\frac{\partial f^{[2]}}{\partial x} &= \begin{pmatrix} j_{11} + j_{22} & j_{23} & -j_{13} \\ j_{32} & j_{11} + j_{33} & j_{12} \\ -j_{31} & j_{21} & j_{22} + j_{33} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} -(\mu_U + \beta B + \mu_I) & \beta M_U & \beta M_U \\ r & -(\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B) & 0 \\ \gamma_U B & \beta B & -(\mu_I + \gamma_U M_U + \mu_B) \end{pmatrix},\end{aligned}$$

y por lo tanto, la segunda ecuación compuesta es

$$\begin{aligned}X' &= -(\mu_U + \beta B + \mu_I) X + \beta M_U(Y + Z) \\ Y' &= rX - (\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B)Y \\ Z' &= \gamma_U BX + \beta BY - (\mu_I + \gamma_U M_U + \mu_B)Z.\end{aligned}\tag{7.4}$$

Ver [22] para revisar la definición de la segunda matriz compuesta. Para demostrar la estabilidad asintótica del sistema (7.4), consideremos la siguiente función

$$V(X, Y, Z; M_U, M_I, B) = |P(M_U, M_I, B)(X, Y, Z)^T|,$$

donde  $P = \text{diag}(1, M_I/B, M_I/B)$  y  $|\cdot|$  es la norma en  $\mathbb{R}^3$  definida por

$$|(X, Y, Z)| = \sup\{|X|, |Y| + |Z|\}$$

Supongamos que  $(M_U(t), M_I(t), B(t))$  es una solución periódica de (1.2) de periodo mínimo  $\omega > 0$ , entonces la Proposición 7.6 implica que  $\gamma$  permanecerá una distancia positiva de la

frontera de  $\Omega$ . Por otro lado, la matriz  $P$  y su inversa están bien definidas y son suaves a lo largo de  $\gamma$ . Esto implica la existencia de una constante  $c > 0$  tal que

$$V(X, Y, Z; M_U, M_I, B) \geq c|(X, Y, Z)|, \quad (7.5)$$

para todo  $(X, Y, Z) \in \mathbb{R}^3$  y  $(M_U, M_I, B) \in \gamma$ . Sea  $(X(t), Y(t), Z(t))$  una solución de (7.4), entonces

$$\begin{aligned} V(t) &= V(X(t), Y(t), Z(t); M_U(t), M_I(t), B(t)) \\ &= \sup \left\{ |X(t)|, \frac{M_I(t)}{B(t)}(|Y(t)| + |Z(t)|) \right\}. \end{aligned}$$

Por definición

$$\begin{aligned} D_+|X| &= \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{|X(t+h)| - |X(t)|}{h} \\ &= \begin{cases} \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{X(t+h) - X(t)}{h}, & \text{si } X(t) \geq 0 \\ \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{-X(t+h) - (-X(t))}{h}, & \text{si } X(t) < 0 \end{cases} \\ &= \begin{cases} X'(t), & \text{si } X(t) \geq 0 \\ -X'(t), & \text{si } X(t) < 0. \end{cases} \end{aligned}$$

Entonces, si  $X(t) \geq 0$  tenemos que

$$\begin{aligned} D_+|X| &= X'(t) \\ &= -(\mu_U + \beta B + \mu_I)X + \beta M_U(Y + Z) \\ &= -(\mu_U + \beta B + \mu_I)|X| + \beta M_U(Y + Z) \\ &\leq -(\mu_U + \beta B + \mu_I)|X| + \beta M_U(|Y| + |Z|). \end{aligned}$$

Por otro lado, si  $X(t) < 0$  tenemos que

$$\begin{aligned} D_+|X| &= -X'(t) \\ &= -[-(\mu_U + \beta B + \mu_I)X + \beta M_U(Y + Z)] \\ &= -[(\mu_U + \beta B + \mu_I)|X| + \beta M_U(Y + Z)] \\ &= -(\mu_U + \beta B + \mu_I)|X| - \beta M_U(Y + Z) \\ &\leq -(\mu_U + \beta B + \mu_I)|X| + \beta M_U(|Y| + |Z|). \end{aligned}$$

Por lo tanto,

$$\begin{aligned} D_+|X(t)| &\leq -(\mu_I + \mu_U + \beta B)|X(t)| + \beta M_U(|Y(t)| + |Z(t)|) \\ &= -(\mu_I + \mu_U + \beta B)|X(t)| + \frac{\beta M_U B}{M_I} \left[ \frac{M_I}{B}(|Y(t)| + |Z(t)|) \right]. \end{aligned} \quad (7.6)$$

Siguiendo un procedimiento similar, llegamos a que

$$\begin{aligned} D_+|Y(t)| &\leq r|X(t)| - (\mu_U + \beta B + \gamma_U M_U + \mu_B)|Y(t)| \\ D_+|Z(t)| &\leq \gamma_U B|X(t)| + \beta B|Y(t)| - (\mu_I + \gamma_U M_U + \mu_B)|Y(t)|. \end{aligned} \quad (7.7)$$

Por otro lado

$$\begin{aligned} D_+ \left( \frac{M_I}{B}(|Y(t)| + |Z(t)|) \right) &= \left( \frac{M_I'}{M_I} - \frac{B'}{B} \right) \left[ \frac{M_I}{B}(|Y(t)| + |Z(t)|) \right] + \frac{M_I}{B} D_+(|Y(t)| + |Z(t)|) \\ &\leq \left[ \frac{M_I'}{M_I} - \frac{B'}{B} - (\mu_U + \gamma_U M_U + \mu_B) \right] \frac{M_I}{B}(|Y(t)| + |Z(t)|) \\ &\quad + \left[ \frac{M_I}{B}(r + \gamma_U B) \right] |X(t)|. \end{aligned} \quad (7.8)$$

Sean

$$\begin{aligned} g_1(t) &= -(\mu_I + \mu_U + \beta B) + \frac{\beta M_U B}{M_I} \quad y \\ g_2(t) &= \frac{M_I}{B}(r + \gamma_U B) + \frac{M_I'}{M_I} - \frac{B'}{B} - (\mu_U + \gamma_U M_U + \mu_B). \end{aligned}$$

Afirmamos que

$$D_+ V(t) \leq \sup\{g_1(t), g_2(t)\}V(t). \quad (7.9)$$

Para ver esto consideraremos los siguientes casos

- I.  $V(t) = |X(t)|$
- II.  $V(t) = \frac{M_I}{B}(|Y(t)| + |Z(t)|)$
- III.  $V(t) = |X(t)| = \frac{M_I}{B}(|Y(t)| + |Z(t)|)$ .

En los casos I y II, la desigualdad (7.9) se sigue de (7.7) y (7.8) respectivamente. Finalmente en el caso III necesariamente tenemos que

$$D_+ |X(t)| = D_+ \frac{M_I}{B}(|Y(t)| + |Z(t)|),$$

por lo tanto (7.9) se sigue de (7.7) o (7.8). Por medio del sistema (1.2) llegamos a las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{M_I'}{M_I} + \mu_I &= \frac{\beta B M_U}{M_I} \\ \frac{B'}{B} &= \frac{r M_I}{B} - \gamma_U M_U - \mu_B. \end{aligned} \quad (7.10)$$

Reemplazando (7.10) en  $g_1$  y  $g_2$ , obtenemos

$$\begin{aligned} g_1(t) &= -(\mu_U + \beta B) + \frac{M_I'}{M_I} \\ g_2(t) &= -\mu_U + \frac{M_I'}{M_I} + \gamma_U M_I, \end{aligned}$$

por lo cual se concluye que  $g_1(t) \leq g_2(t)$ . En consecuencia

$$D_+ V(t) \leq g_2(t)V(t). \quad (7.11)$$

Usando el hecho de que  $(M_U(t), M_I(t), B(t))$  es una solución periódica de (1.2), tenemos que

$$\begin{aligned} \int_0^\omega g_2(t) dt &= \int_0^\omega \left( -\mu_U + \frac{M_I'}{M_I} + \gamma_U M_I \right) dt \\ &= -\mu_U \omega + \gamma_U \int_0^\omega M_U(t) dt \\ &< \omega(\gamma_U - \mu_U). \end{aligned}$$

En consecuencia si  $\gamma_U < \mu_U$ , entonces

$$\int_0^\omega g_2(t) dt < 0.$$

Por otro lado, este resultado junto con (7.11) implican que  $V(t) \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$  y por lo tanto de (7.5) se concluye que  $(X(t), Y(t), Z(t)) \rightarrow E_1$  cuando  $t \rightarrow \infty$ ; es decir, la solución de equilibrio libre de infección es asintóticamente estable. Además, a partir del Teorema 7.3, se concluye que la solución periódica  $(M_U(t), M_I(t), B(t))$  es orbitalmente asintóticamente estable con fase asintótica  $\checkmark$

En el siguiente teorema probamos que el sistema (1.2) satisface una propiedad de Poincaré-Bendixon usando la teoría de preservación de orden en sistemas dinámicos desarrollada por M. Hirsch [23].

**Teorema 7.9.** *Cualquier conjunto  $\omega$ -límite compacto de (1.2) en el interior de  $\Omega$ , es una órbita cerrada o es el equilibrio endémico  $E_2$ .*

**Demostración:** Supongamos que  $\Upsilon$  es un conjunto  $\omega$ -límite de (1.2) en el interior de  $\Omega$ . Si  $\Upsilon$  no contiene a  $E_2$ , entonces no contiene puntos de equilibrio dado que  $E_2$  es el único punto de equilibrio en el interior. Por el Teorema 7.5 tenemos que  $\Upsilon$  es una órbita cerrada, Supongamos ahora que  $\Upsilon$  contiene a  $E_2$ , entonces dado que  $E_2$  es localmente asintóticamente estable siempre existe en el interior de  $\Omega$  alguna órbita que se mantiene arbitrariamente cercana a  $E_2$ , lo cual implica que converge a  $E_2$ . Por lo tanto  $\Upsilon = \{E_2\}$ .  $\checkmark$

La demostración del Teorema 4.2 se hace por descarte de órbitas periódicas.

**Demostración del Teorema 4.2:** Dado que  $E_2$  es localmente asintóticamente estable, entonces su conjunto de atracción  $U$  es un subconjunto relativamente abierto de  $\Omega$ . El teorema es probado si demostramos que  $U$  contiene el interior de  $\Omega$ . Supongamos por contradicción que  $U$  no contiene el interior de  $\Omega$ , lo cual implica que la frontera de  $U$ ;  $\partial U$  tiene una intersección no vacía con el interior de  $\Omega$ ;  $\Psi$ . Ahora,  $\Psi$  es invariante y por lo tanto  $\bar{\Psi}$  contiene un conjunto  $\omega$ -límite compacto  $\gamma$ . Por la Proposición 7.6 y el Proposición 7.7 se llega a que  $E_2$  está en el interior de  $\Omega$ . Más aun,  $\gamma$  no contiene a  $E_2$  y por lo tanto no contiene puntos de equilibrio. A partir del Teorema 7.9 se concluye que  $\gamma$  es una órbita periódica y del Teorema 7.8 que  $\gamma$  es una órbita periódica no trivial orbitalmente asintóticamente estable. Pero esto contradice la definición de  $\Psi$ , dado que  $\gamma$  está contenido en un conjunto  $\alpha$ -límite de  $E_2$ .  $\checkmark$

## Referencias

- [1] Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2008. *WHO/HTM/TB/2008.393*. [2](#)
- [2] Palomino-Leão-Ritacco, Tuberculosis 2007, From basic science to patient care. Tuberculosis-Textbook.com, first edition. [2](#), [9](#)
- [3] J. Chan, J. Flynn, The immunological aspects of latency in tuberculosis, *Clin. Immunol.* 2004;110(1): 2-12. [2](#)
- [4] A. Martino, Mycobacteria and innate cells: critical encounter for immunogenicity, *J Biosci.* 2008;33: 137-44. [2](#)
- [5] K. Shimada, H. Takimoto, I. Yano, Y. Kumazawa, Involvement of mannose receptor in glycopeptidolipid-mediated inhibition of phagosome-lysosome fusion. *Microbiol. Immunol.* 2006;50(3):243-51. [2](#)
- [6] M. Yadav, JS. Schorey, The beta-glucan receptor dectin-1 functions together with TLR2 to mediate macrophage activation by mycobacteria, *Blood*, 2006 Nov 1;108(9):3168-75. [2](#)
- [7] G. Ferrara, B. Bleck, L. Richeldi, J. Reibman, LM. Fabbri, WN Rom, R. Condos, Mycobacterium tuberculosis induces CCL18 expression in human macrophages. *Scand J. Immunol.* 2008 Dec;68(6):668-74. [2](#)
- [8] H. Nakano, T. Nagata, T. Suda, T. Tanaka, T. Aoshi, M. Uchijima, S. Kuwayama, N. Kanamaru, K. Chida, H. Nakamura, M. Okada, Y. Koide, Immunization with dendritic cells retrovirally transduced with mycobacterial antigen 85A gene elicits the specific cellular immunity including cytotoxic T-lymphocyte activity specific to an epitope on antigen 85A, *Vaccine*, 2006 Mar 15;24(12):2110-9. [2](#)
- [9] AM. Gallegos, EG. Pamer, MS. Glickman, Delayed protection by ESAT-6-specific effector CD4+ T cells after airborne M. tuberculosis infection. *J. Exp. Med.* 2008 Sep 29;205(10):2359-68. [2](#)
- [10] JS. Woodworth, Y. Wu, SM. Behar, Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cells require perforin to kill target cells and provide protection in vivo, *J. Immunol.* 2008 Dec 15;181(12):8595-603. [2](#)
- [11] J.D. Murray, *Mathematical Biology I. An Introduction*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2002, Third Edition. [6](#), [8](#)
- [12] J. Hale, *Ordinary Differential Equations*, Wiley, New York, 1969. [7](#)
- [13] DE. Kirschner, D. Sud, C. Bigbee, JL. Flynn, Contribution of CD8+ T Cells to Control of Mycobacterium tuberculosis Infection. *The Journal of Immunology.* 2006 April 1;176(7)1: 4296-4314. [8](#), [9](#)
- [14] M. Nowak, R. May, *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York, 2000. [8](#)
- [15] JG. Egen, AG. Rothfuchs, CG. Feng, N. Winter, A. Sher, RN. Germain, Macrophage and T cell dynamics during the development and disintegration of mycobacterial granulomas, *Immunity*, 2008 Feb;28(2):271-84. [8](#)
- [16] C. Castillo-Chavez. B. Song, Dynamical models of Tuberculosis and their applications. *MBE journal*, <http://math.asu.edu>, 2004 Sep;2(1):361-404. [9](#)
- [17] M. Sköld, SM. Behar, Tuberculosis triggers a tissue-dependent program of differentiation and acquisition of effector functions by circulating monocytes, *J. Immunol.* 2008 Nov 1;181(9):6349-60. [10](#)



- [18] A.J. Wolf, B. Linas, G.J. Trevejo-Nuñez, E. Kincaid, T. Tamura, K. Takatsu, J.D. Ernst, Mycobacterium tuberculosis infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo, *J. Immunol.* 2007 Aug 15;179(4):2509-19. [10](#)
- [19] M.M. Anis, S.A. Fulton, S.M. Reba, Y. Liu, C.V. Harding, W.H. Bomm, Modulation of pulmonary dendritic cell function during mycobacterial infection. *Infect. Immun.* 2008 Feb;76(2):671-7. Epub 2007 Nov 26. [10](#)
- [20] C. Morel, E. Badell, V. Abadie, M. Robledo, N. Setterblad, J.C. Gluckman, B. Gicquel, S. Boudaly, N. Winter, Mycobacterium bovis BCG-infected neutrophils and dendritic cells cooperate to induce specific T cell responses in humans and mice, *Eur. J. Immunol.* 2008 Feb;38(2):437-47. [10](#)
- [21] V. Ramos-Kichik, R. Mondragón-Flores, M. Mondragón-Castelán, S. Gonzalez-Pozos, S. Muñiz-Hernandez, O. Rojas-Espinosa, R. Chacón-Salinas, S. Estrada-Parra, i. Estrada-García, Neutrophil extracellular traps are induced by Mycobacterium tuberculosis, *Tuberculosis (Edinb)*. 2009 Jan;89(1):29-37. [10](#)
- [22] M. Y. Li and J. S. Muldowney, Global stability for the SEIR model in epidemiology. *Mathematical Biosciences* . 1995 February 125(2):155-164. [11](#), [12](#)
- [23] M. W. Hirsch, Systems of differential equations which are competitive or cooperative. VI: Structural stabilities in three dimensional systems. *SIAM J. Math. Anal* 21(1990). 1225-1234. [11](#), [15](#)

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA  
UNIVERSIDAD DE NARIÑO

*e-mail:* edbargun@gmail.com

*e-mail:* lesteva@lya.fciencias.unam.mx

*e-mail:* qclchagas@hotmail.com