

## *Sobre la resistencia bacteriana hacia antibióticos de acción bactericida y bacteriostática*

JHOANA P. ROMERO L.<sup>a,\*</sup>, EDUARDO IBARGÜEN MONDRAGÓN<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidad de Antioquia, Instituto de Matemáticas, Medellín, Colombia.

<sup>b</sup> Universidad de Nariño, Departamento de Matemáticas y Estadística, Pasto, Colombia.

**Resumen.** En este artículo se formula un modelo matemático simple que describe la interacción entre bacterias sensibles y resistentes a múltiples antibióticos de acción bactericida y bacteriostática de forma simultánea, en el supuesto de que la adquisición de resistencia bacteriana se da a través de mutaciones espontáneas y adquiridas por la exposición a diferentes antibióticos. El análisis cualitativo revela la existencia de un equilibrio libre de bacterias, un equilibrio solo con bacterias resistentes y un equilibrio endémico donde coexisten ambas poblaciones de bacterias.

**Palabras claves:** Soluciones de equilibrio, resistencia bacteriana, antibióticos.

**MSC2010:** 34D23, 93D20, 65L05.

## *On bacterial resistance to bactericidal and bacteriostatic antibiotics*

**Abstract.** In this work we formulate a simple mathematical model that describes the population dynamics of bacteria exposed simultaneously to multiple bactericidal and bacteriostatic antibiotics, assuming that resistance is acquired through mutations due to antibiotic exposure. Qualitative analysis reveals the existence of a free-bacteria equilibrium, resistant-bacteria equilibrium and an endemic equilibrium where both bacteria coexist.

**Keywords:** Equilibrium solutions, bacterial resistance, antibiotics.

---

\* Autor para correspondencia: *E-mail:* jpatiro3@gmail.com.

Recibido: 20 de enero de 2014, Aceptado: 26 de marzo de 2014.

Para citar este artículo: J. Romero, E. Ibargüen, Sobre la resistencia bacteriana hacia antibióticos de acción bactericida y bacteriostática, *Rev. Integr. Temas Mat.* 32 (2014), no. 1, 101–116.

otro?; es decir, ¿conduce la adquisición de resistencia bacteriana a la creación de nuevos antibióticos, o viceversa? Se puede pensar, en un principio, que un factor determinante para la propagación de la resistencia bacteriana es el mal manejo que los pacientes hacen del tratamiento antibiótico; pero una posible explicación desde el punto de vista molecular puede ser el hecho de que ellas contienen en su estructura complejas agrupaciones de genes ligadas a la resistencia a un tipo específico de antibiótico, y la interacción entre estas agrupaciones de genes ocasiona también la aparición de resistencia a otros antibióticos [12]. Dado que las bacterias poseen la capacidad de asociarse de tal manera que cada agrupación de ellas contenga en común genes mutantes que convierten a la bacteria en resistente a aquellos antibióticos a los cuales ha sido sometida, y que dicha resistencia puede diseminarse entre poblaciones de bacterias, no necesariamente de la misma especie, se espera que en muy poco tiempo los nuevos medicamentos dejen de ser eficaces en el tratamiento de las enfermedades producidas por ellas. Otro problema importante y de actualidad es la acumulación de determinantes de resistencia en una misma cepa bacteriana; además, como algunos genes cromosómicos de resistencia a antibióticos se transfieren a los plásmidos para facilitar su diseminación, se dificulta el tratamiento de infecciones causadas por este tipo de bacterias. Los mecanismos de resistencia bacteriana hasta el momento no se han contrarrestado totalmente, y para contener la progresión de la resistencia, o al menos retardarla, se deben introducir nuevos antibióticos que obvien los mecanismos de resistencia ya conocidos; sin embargo, no se puede afirmar que en el futuro cercano se produzcan antibióticos más eficaces [23]. En términos generales, la infección bacteriana es un proceso complejo en el que tiene un papel importante no sólo la bacteria infecciosa, sino también el huésped. De hecho, parte importante de los problemas derivados de la infección se deben a la respuesta del huésped a la misma [17].

Lo anterior pone en evidencia la necesidad de una colaboración estrecha entre la industria farmacéutica que investiga en antibióticos y las diferentes áreas del conocimiento que pueden aportar en el entendimiento de diferentes aspectos de la resistencia bacteriana. En particular desde la biomatemática se puede aportar a la solución del problema. De hecho, los modelos matemáticos han sido utilizados para simular la propagación de las bacterias resistentes a los antibióticos (Romero et al., [22]; Bonten et al., [4]; Ibargüen y Esteva, [15]), para identificar los factores responsables de la prevalencia de la resistencia bacteriana (Austin y Anderson, [2]), para examinar el comportamiento de las bacterias ante el uso de diferentes tratamientos con antibióticos (Alavez et al., [1]; D'Agata et al., [9]; Bonhoeffer et al., [3]; Sun et al., [24]; Bootsma et al., [5]), para optimizar el uso de antibióticos (Massad et al., [19]), para ayudar a diseñar medidas de control eficaces (Bonten et al., [4]), para modelar la adquisición de resistencia desde fuentes externas (Hellweger et al., [14]), e inclusive se han combinado modelos matemáticos con métodos estadísticos (Gelder et al., [11]).

En el presente modelo se considera la interacción de bacterias sensibles y resistentes a  $n$  antibióticos de acción bactericida y  $m$  de acción bacteriostática, que la adquisición de resistencia es causada por mutaciones naturales y adquiridas, y además que la respuesta inmune del huésped contribuye a la eliminación de ambas poblaciones de bacterias.

Cabe resaltar que los mecanismos de adquisición de resistencia, así como la respuesta inmune del huésped, son modelados vía paramétrica.

## 2. Formulación del modelo

En el siguiente modelo se supone que un paciente infectado recibe tratamiento con  $n$  antibióticos de acción bactericida y  $m$  de acción bacteriostática simultáneamente. Se representan por  $S(t)$  y  $R(t)$  las poblaciones de bacterias sensibles y resistentes al tratamiento con antibióticos en el tiempo  $t$ , respectivamente, y por  $A_i(t)$  y  $B_j(t)$ , con  $i = 1, \dots, n$  y  $j = 1, \dots, m$ , las concentraciones de antibióticos de acción bactericida y bacteriostática en el tiempo  $t$ , respectivamente.

Con el propósito de modelar el proceso de competencia entre la población bacteriana se supone que las bacterias sensibles presentan crecimiento logístico con capacidad de carga constante  $K$  (interpretada como el máximo número de bacterias que el paciente infectado puede soportar en su organismo), con tasa de reproducción  $\nu$ . Las mutaciones específicas que ocasionan resistencia a los antibióticos tienen frecuentemente un costo biológico inherente  $f$ , el cual puede ser manifestado a través de la disminución de la capacidad reproductiva o competitiva de la bacteria [1]. En este modelo se interpretará dicho costo como la disminución de la tasa de reproducción de bacterias resistentes, y por lo tanto, la tasa de reproducción de bacterias resistentes será igual a  $\nu_1 = f\nu$ , con  $0 < f < 1$ .

La presión selectiva en las bacterias sensibles genera resistencia natural a los antibióticos, expresada por  $q_{nat}S$ , donde  $q_{nat}$  representa una tasa de mutación natural asociada a barreras de permeabilidad. Durante el tratamiento, el contacto de las bacterias sensibles con el  $i$ -ésimo antibiótico de acción bactericida estimula el aumento de bacterias resistentes debido a las mutaciones; esta situación se describe mediante el término  $\bar{q}_i A_i S$ , donde  $\bar{q}_i$  representa la tasa de mutación, mientras que una porción de bacterias sensibles  $\bar{\alpha}_i A_i S$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , es eliminada. Similarmente, los antibióticos de acción bacteriostática producen resistencia a una porción de bacterias sensibles, mediante el término  $\bar{p}_j B_j S$ ,  $j = 1, 2, \dots, m$ .

Finalmente las poblaciones de bacterias sensibles y resistentes son eliminadas por el sistema inmune del huésped a una tasa per cápita  $\gamma$ , y tienen una tasas de muerte natural  $\mu_s$  y  $\mu_r$  con  $\mu_r > \mu_s$ , respectivamente.

Para modelar la disolución del medicamento se usa *el modelo de capas de difusión* [18] en los dos tipos de antibióticos, el cual establece que la disolución de la concentración del  $i$ -ésimo medicamento  $A_i(t)$  a través del tiempo  $dA_i/dt$  es proporcional a la diferencia entre la tasa de saturación  $\bar{A}_i$  y la concentración existente  $A_i$ , con  $i = 1, 2, \dots, n$  en cualquier instante  $t$ ; análogamente para el  $j$ -ésimo medicamento de acción bacteriostática.

Bajo las hipótesis anteriores se formula el siguiente sistema no lineal ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \nu S \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \nu q_{nat} S - \sum_{i=1}^n (\bar{q}_i + \bar{\alpha}_i) A_i S - \sum_{j=1}^m \bar{p}_j B_j S - (\gamma + \mu_s) S, \\ \frac{dR}{dt} &= \nu_1 R \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) + \nu q_{nat} S + \sum_{i=1}^n \bar{q}_i A_i S + \sum_{j=1}^m \bar{p}_j B_j S - (\gamma + \mu_r) R, \\ \frac{dA_i}{dt} &= k_i (\bar{A}_i - A_i), \quad i = 1, \dots, n, \\ \frac{dB_j}{dt} &= l_j (\bar{B}_j - B_j), \quad j = 1, \dots, m. \end{aligned} \tag{1}$$

Haciendo el cambio de variables

$$s = \frac{S}{K}, r = \frac{R}{K}, a_i = \frac{A_i}{\bar{A}_i} \text{ y } b_j = \frac{B_j}{\bar{B}_j}, \quad (2)$$

el sistema (1) se reduce a

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \nu s [1 - (s + r)] - \nu q_{nat} s - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) a_i s - \sum_{j=1}^m p_j b_j s - (\gamma + \mu_s) s, \\ \frac{dr}{dt} &= \nu_1 r [1 - (s + r)] + \nu q_{nat} s + \sum_{i=1}^n q_i a_i s + \sum_{j=1}^m p_j b_j s - (\gamma + \mu_r) r, \\ \frac{da_i}{dt} &= k_i (1 - a_i), \quad i = 1, \dots, n, \\ \frac{db_j}{dt} &= l_j (1 - b_j), \quad j = 1, \dots, m, \end{aligned} \quad (3)$$

donde

$$q_i = \bar{q}_i \bar{A}_i, \quad \alpha_i = \bar{\alpha}_i \bar{A}_i, \text{ y } p_i = \bar{p}_i \bar{B}_i.$$

La región de interés biológico del sistema (3) está definida a través del siguiente conjunto:

$$\Omega = \{x \in \mathbb{R}^{n+m+2} : 0 \leq s \leq 1, 0 \leq r \leq 1, 0 \leq s + r \leq 1, 0 \leq a_i \leq 1, 0 \leq b_j \leq 1\}. \quad (4)$$

Es importante resaltar que a través del cambio de variables (2) la región  $\Omega$  definida en (4) se transforma en  $\mathbb{R}_+^4$ , lo cual garantiza el sentido biológico de las soluciones admisibles. El siguiente lema asegura que el sistema (3) está bien planteado; es decir, soluciones que comienzan en  $\Omega$  permanecen allí para todo  $t \geq 0$ .

**Lema 2.1.** *El conjunto  $\Omega$  definido en (4) es positivamente invariante para las soluciones del sistema (3).*

*Demostración.* A partir de las dos primeras ecuaciones de (3) se obtiene

$$\begin{aligned} \frac{d(s+r)}{dt} &= (\nu s + \nu_1 r) [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i s - (\gamma + \mu_s) s - (\gamma + \mu_r) r \\ &\leq (\nu s + \nu_1 r) [1 - (s + r)] \\ &\leq c(s + r) [1 - (s + r)], \end{aligned} \quad (5)$$

donde

$$c = \begin{cases} \nu, & \text{si } s + r \leq 1; \\ \nu_1, & \text{si } s + r > 1. \end{cases}$$

En consecuencia, del análisis cualitativo de la desigualdad (5) se concluye que  $s(t) + r(t) \leq 1$  para todo  $t \geq 0$ . Por otro lado, la solución de la tercera ecuación de (3) es

$$a_i(t) = 1 + (-1 + a_i(0))e^{-k_i t}, \quad i = 1, \dots, n,$$

donde la condición inicial satisface  $0 \leq a_i(0) \leq 1$ , lo cual implica que  $0 \leq a_i(t) \leq 1$ . Siguiendo un proceso similar se obtiene que  $0 \leq b_j(t) \leq 1$  para  $j = 1, \dots, m$ . Finalmente, se verifica fácilmente que el campo vectorial definido por (3) sobre  $\partial\Omega$  no apunta hacia el exterior de  $\Omega$ .  $\square$

### 2.1. Soluciones de equilibrio

Los estados de equilibrio del sistema (3) se obtienen al resolver el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas:

$$\begin{aligned} \nu s [1 - (s + r)] - \nu q_{nat} s - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) a_i s - \sum_{j=1}^m p_j b_j s - (\gamma + \mu_s) s &= 0, \\ \nu_1 r [1 - (s + r)] + \nu q_{nat} s + \sum_{i=1}^n q_i a_i s + \sum_{j=1}^m p_j b_j s - (\gamma + \mu_r) r &= 0, \\ k_i (1 - a_i) &= 0, \\ l_j (1 - b_j) &= 0. \end{aligned} \tag{6}$$

De la tercera y cuarta ecuación del sistema (6) se tiene que  $a_i = 1$  y  $b_j = 1$ , respectivamente. Reemplazando estos valores en las dos primeras ecuaciones se obtiene:

$$\begin{aligned} \nu s [1 - (s + r)] - \nu q_{nat} s - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) s - \sum_{j=1}^m p_j s - (\gamma + \mu_s) s &= 0, \\ \nu_1 r [1 - (s + r)] + \nu q_{nat} s + \sum_{i=1}^n q_i s + \sum_{j=1}^m p_j s - (\gamma + \mu_r) r &= 0, \end{aligned} \tag{7}$$

Factorizando  $s$  de la primera ecuación del sistema (7) se tiene que

$$\left[ \nu [1 - (s + r)] - \nu q_{nat} - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) - \sum_{j=1}^m p_j - (\gamma + \mu_s) \right] s = 0.$$

De la ecuación anterior se tiene que  $s = 0$  ó

$$\nu [1 - (s + r)] - \nu q_{nat} - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) - \sum_{j=1}^m p_j - (\gamma + \mu_s) = 0. \tag{8}$$

A continuación se determinan las soluciones de equilibrio para las cuales el componente de las bacterias sensibles es cero. Para ello, reemplazando  $s = 0$  en la segunda ecuación del sistema (7) se obtiene la siguiente ecuación cuadrática para  $r$ :

$$-\nu_1 r^2 + [\nu_1 - (\gamma + \mu_r)] r = 0. \tag{9}$$

Las soluciones de la ecuación (9) vienen dadas por  $r = 0$  y

$$r = \frac{R_r - 1}{R_r}, \tag{10}$$

donde

$$R_r = \frac{\nu_1}{\gamma + \mu_r}.$$

A partir de (10) se establece que  $R_r > 1$  es una condición necesaria para que  $r$  sea positivo. De esta manera, para  $s = 0$  se obtienen las siguientes soluciones de equilibrio:

$$P_0 = (0, 0, 1, \dots, 1) \text{ y } P_1 = \left(0, \frac{R_r - 1}{R_r}, 1, \dots, 1\right).$$

Ahora se van a determinar las soluciones de equilibrio para las cuales  $s \neq 0$ . Obsérvese que la ecuación (8) es equivalente a

$$s + r = \frac{S_0 - 1}{S_0}, \quad (11)$$

donde  $S_0$  está definido como

$$S_0 = \frac{\nu}{\nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j + \gamma + \mu_s}. \quad (12)$$

De la ecuación (11) se establece que una condición necesaria para que  $s$  y  $r$  sean positivos es que  $S_0 > 1$ . Despejando  $s$  de la ecuación (11) se tiene que

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

Observemos que  $s \leq 1$ ; por otro lado, a partir de (13) se establece que una condición suficiente y necesaria para que  $s$  definido en (13) sea positivo es que  $r < \tilde{r}$ , donde

$$\tilde{r} = \frac{S_0 - 1}{S_0}. \quad (14)$$

Reemplazando  $s$  definido en (13) en la segunda ecuación del sistema (7), y despejando  $r \neq 0$  se obtiene

$$r = \frac{(\nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j)(S_0 - 1)}{S_0(\sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j + \gamma + \mu_r) - R_r(\gamma + \mu_r)}. \quad (15)$$

Por otro lado, reemplazando  $r$  definido en (15) en la ecuación (13) se obtiene

$$\begin{aligned} s &= \frac{S_0 - 1}{S_0} - \frac{[\nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j](S_0 - 1)}{S_0 [\sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j + \gamma + \mu_r] - R_r(\gamma + \mu_r)} \\ &= \frac{S_0 - 1}{S_0} \left[ 1 - \frac{\nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j}{\sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j + \gamma + \mu_r - (R_r/S_0)(\gamma + \mu_r)} \right] \\ &= \frac{S_0 - 1}{S_0} \left( \frac{(\gamma + \mu_r) \left(1 - \frac{R_r}{S_0}\right)}{\nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j + (\gamma + \mu_r) \left(1 - \frac{R_r}{S_0}\right)} \right). \quad (16) \end{aligned}$$

Finalmente se determinarán las condiciones para las cuales  $s$  y  $r$  satisfacen las condiciones de  $\Omega$ . En primer lugar, de (15) se observa que  $r > 0$  cuando

$$S_0 > \frac{\gamma + \mu_r}{\nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m (p_j) + \gamma + \mu_r} R_r. \tag{17}$$

Por otro lado, reemplazando  $r$  definido en (15) en la desigualdad (14) se verifica que

$$S_0 > R_r. \tag{18}$$

A partir de (17) y (18) se concluye que una condición necesaria para la existencia de soluciones de equilibrio no triviales está dada por (18). Además de (11) y (14) se verifica que  $r < 1$  y que

$$s + r = \frac{S_0 - 1}{S_0} = 1 - \frac{1}{S_0} \leq 1. \tag{19}$$

Los resultados anteriores sobre existencia de soluciones de equilibrio del sistema (3) se resumen en la siguiente proposición.

**Proposición 2.1.** El sistema (3) siempre tiene el equilibrio trivial  $P_0 = (0, 0, 1, \dots, 1)$ . Si  $R_r > 1$ , además de  $P_0$  existe un equilibrio  $P_1 = \left(0, \frac{R_r - 1}{R_r}, 1, \dots, 1\right)$ . Si  $S_0 > 1$  y  $S_0 > R_r$ , además de  $P_0$  y  $P_1$  existe un tercer equilibrio  $P_2 = (\bar{s}, \bar{r}, 1, \dots, 1)$ , donde  $\bar{s}$  y  $\bar{r}$  se definen en (16) y (15), respectivamente.

**2.2. Análisis de estabilidad local de las soluciones de equilibrio**

En esta sección se analiza la estabilidad asintótica local de las soluciones de equilibrio del sistema (1). Se empieza con el estudio de la estabilidad local de la solución de equilibrio trivial  $P_0 = (0, 0, 1, \dots, 1)$  en la región  $\Omega$ , a través de la linealización del sistema (1) alrededor de una solución de equilibrio  $P$ , la cual está dada por  $\dot{\mathbf{X}} = J(P)\mathbf{X}$ , donde  $\mathbf{X} = (s, r, a_1, \dots, a_n, b_1, \dots, b_m)^T$  y la matriz jacobiana  $J$  evaluada en  $P$  es

$$J(P) = \begin{pmatrix} j_{11}(P) & -\nu s & j_{13}(P) & \cdots & j_{1(n+2)}(P) & -p_1 s & \cdots & -p_m s \\ j_{21}(P) & j_{22}(P) & q_1 s & \cdots & q_n s & p_1 s & \cdots & p_m s \\ 0 & 0 & -k_1 & \cdots & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & -k_n & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & -l_1 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & -l_m \end{pmatrix}_{m+n+2} \tag{20}$$

donde

$$\begin{aligned} j_{11}(P) &= \nu [1 - (2s + r)] - \left[ \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) a_i + \sum_{j=1}^m p_j b_j + \gamma + \mu_s \right], \\ j_{1(i+2)}(P) &= -(q_i + \alpha_i) s \quad \text{para } i = 1, \dots, n, \\ j_{21}(P) &= -\nu_1 r + \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n q_i a_i + \sum_{j=1}^m p_j b_j, \\ j_{22}(P) &= \nu_1 [1 - (s + 2r)] - (\gamma + \mu_r). \end{aligned}$$

Obsérvese que los valores propios de  $J(P)$  están dados por  $-k_1, \dots, -k_n, -l_1, \dots, -l_m$ , y los valores propios de la matriz

$$J_{22}(P) = \begin{pmatrix} j_{11}(P) & -\nu s \\ j_{21}(P) & j_{22}(P) \end{pmatrix}. \quad (21)$$

En consecuencia, para determinar la estabilidad de los equilibrios  $P_0$ ,  $P_1$  y  $P_2$  se utilizará  $J_{22}(P)$  definido en (21).

Evaluando  $J_{22}$  en  $P_0 = (0, 0, 1, \dots, 1)$  se obtiene

$$J_{22}(P_0) = \begin{pmatrix} j_{11}(P_0) & 0 \\ j_{21}(P_0) & j_{22}(P_0) \end{pmatrix},$$

donde

$$\begin{aligned} j_{11}(P_0) &= \left[ \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j + \gamma + \mu_s \right] (S_0 - 1), \\ j_{21}(P_0) &= \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n q_i + \sum_{j=1}^m p_j, \\ j_{22}(P_0) &= (\gamma + \mu_r)(R_r - 1). \end{aligned}$$

Dado que  $j_{11}(P_0)$  y  $j_{22}(P_0)$  son negativos cuando  $S_0 < 1$  y  $R_r < 1$ , respectivamente, entonces  $P_0$  es localmente asintóticamente estable. Este resultado se resume en la siguiente proposición.

**Proposición 2.2.** Si  $S_0 < 1$  y  $R_r < 1$ , la solución de equilibrio trivial  $E_0$  es localmente asintóticamente estable en  $\Omega$ . Si  $S_0 > 1$  o  $R_r > 1$ ,  $E_0$  es inestable.

Para  $R_r > 1$  aparece el equilibrio  $P_1 = \left(0, \frac{R_r - 1}{R_r}, 1, \dots, 1\right)$  en  $\Omega$ ; en este caso se tiene

$$J_{22}(P_1) = \begin{pmatrix} j_{11}(P_1) & 0 \\ j_{21}(P_1) & j_{22}(P_1) \end{pmatrix},$$

donde

$$\begin{aligned} j_{11}(P_1) &= \left[ \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j + \gamma + \mu_s \right] \left( \frac{S_0}{R_r} - 1 \right), \\ j_{21}(P_1) &= -\nu_1 \left( \frac{R_r - 1}{R_r} \right) + \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n q_i + \sum_{j=1}^m p_j, \\ j_{22}(P_1) &= (\gamma + \mu_r)(1 - R_r). \end{aligned}$$

Los valores propios de la matriz  $J_{22}(P_1)$  están dados por  $j_{11}(P_1)$  y  $j_{22}(P_1)$ , lo cual implica el resultado resumido en la siguiente proposición.

**Proposición 2.3.** Si  $R_r > 1$  y  $S_0 < R_r$ , la solución de equilibrio  $P_1$  es localmente asintóticamente estable en  $\Omega$ .

Finalmente,  $J_{22}$  evaluado en  $P_2$  está dado por

$$J_{22}(P) = \begin{pmatrix} j_{11}(P_2) & -\nu \bar{s} \\ j_{21}(P_2) & j_{22}(P_2) \end{pmatrix}.$$

A partir de (8) se sigue que

$$j_{11}(P_2) = \nu [1 - (2\bar{s} + \bar{r})] - \left[ \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) + \sum_{j=1}^m p_j + \gamma + \mu_s \right] = -\nu \bar{s},$$

y de la segunda ecuación de (7) se sigue

$$\begin{aligned} j_{22}(P_2) &= \nu_1 [1 - (\bar{s} + 2\bar{r})] - (\gamma + \mu_r) \\ &= - \left[ \nu_1 \bar{r} + \left( \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n q_i + \sum_{j=1}^m p_j \right) \frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right]. \end{aligned}$$

Dado que

$$\text{Traza}(J_{22}(P_2)) = - \left[ \nu s + \nu_1 \bar{r} + \left( \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n q_i + \sum_{j=1}^m p_j \right) \frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right] < 0$$

y

$$\begin{aligned} \det(J_{22}(P_2)) &= j_{11}(P_2)j_{22}(P_2) + \nu s j_{21}(P_2) \\ &= \nu \bar{s} \left( \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n q_i + \sum_{j=1}^m p_j \right) \left( 1 + \frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right) \\ &> 0, \end{aligned}$$

los valores propios de  $J_{22}(P_2)$  tienen parte real negativa. El resultado anterior se resume en la siguiente proposición.

**Proposición 2.4.** Bajo sus condiciones de existencia, la solución de equilibrio  $P_2$  es localmente asintóticamente estable en  $\Omega$ . Si  $S_0 < 1$  o  $S_0 < R_r$ ,  $P_2$  es inestable.

### 2.3. Análisis de estabilidad global de las soluciones de equilibrio

En esta sección se prueba la estabilidad asintótica global de las soluciones de equilibrio en  $\Omega$ . Obsérvese que las últimas  $n + m$  ecuaciones del sistema (3) son desacopladas y sus únicas soluciones de equilibrio son  $a_i = 1$  para  $i = 1, \dots, n$  y  $b_j = 1$  para  $j = 1, \dots, m$ . Reemplazando estos valores en las dos primeras ecuaciones de (3) se obtiene un sistema planar asintóticamente equivalente [7] en la región  $\bar{\Omega} = \{(s, r) \in \mathbb{R}^2 : 0 \leq s \leq 1, 0 \leq r \leq 1, 0 \leq s + r \leq 1\}$ , dado por

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \nu s [1 - (s + r)] - \nu q_{nat} s - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) s - \sum_{j=1}^m p_j s - (\gamma + \mu_s) s, \\ \frac{dr}{dt} &= \nu_1 r [1 - (s + r)] + \nu q_{nat} s + \sum_{i=1}^n q_i s + \sum_{j=1}^m p_j s - (\gamma + \mu_r) r. \end{aligned} \quad (22)$$

La estabilidad global de las soluciones de equilibrio de (22) pueden ser probadas usando dos resultados fundamentales de sistemas planares: el Criterio de Dulac y el Teorema de Poincaré-Bendixon (ver [21]). El criterio de Dulac afirma que si existe una función  $\phi(s, r)$  real y continuamente diferenciable tal que  $\nabla \cdot [\phi(s, r)\mathbf{X}(s, r)]$ , donde  $\mathbf{X}(s, r) = (f_1(s, r), f_2(s, r))$  es el lado derecho del sistema (22), entonces no existen órbitas periódicas contenidas enteramente en  $\bar{\Omega}$ . Sea

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

entonces

$$\begin{aligned} \nabla \cdot [\phi(s, r)\mathbf{X}(s, r)] &= \frac{\partial(f_1\phi)}{\partial s} + \frac{\partial(f_2\phi)}{\partial r} \\ &= \frac{\partial}{\partial s} \left\{ \frac{\nu s [1 - (s + r)] - \nu q_{nat} s - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) s - \sum_{j=1}^m p_j s - (\gamma + \mu_s) s}{sr} \right\} \\ &\quad + \frac{\partial}{\partial r} \left\{ \frac{\nu_1 r [1 - (s + r)] + \nu q_{nat} s + \sum_{i=1}^n q_i s + \sum_{j=1}^m p_j s - (\gamma + \mu_r) r}{sr} \right\} \\ &= \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial s} \left\{ \nu [1 - (s + r)] - \nu q_{nat} - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) - \sum_{j=1}^m p_j - (\gamma + \mu_s) \right\} \\ &\quad + \frac{1}{s} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ \nu_1 r [1 - (s + r)] + \left( \nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n q_i + \sum_{j=1}^m p_j \right) \frac{s}{r} - (\gamma + \mu_r) \right\} \\ &= - \left( \frac{\nu}{r} + \frac{\nu_1}{s} + \frac{\nu q_{nat} + \sum_{i=1}^n q_i + \sum_{j=1}^m p_j}{r^2} \right) < 0, \quad \text{para todo } s > 0 \text{ y } r > 0. \end{aligned}$$

Lo anterior implica que el sistema (22) no posee órbitas periódicas en  $\bar{\Omega}$ . Por otro lado, el Teorema de Poincaré-Bendixon establece que un conjunto omega límite  $\omega(p)$  es un punto crítico del sistema (22) o una órbita periódica. 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  $P_0$  es la única solución de equilibrio localmente asintóticamente estable cuando  $S_0 < 1$  y  $R_r < 1$ , lo cual implica que  $P_0$

pertenece a un conjunto omega límite, y por lo tanto  $P_0$  es globalmente asintóticamente estable cuando  $S_0 < 1$  y  $R_r < 1$ . Argumentando de manera similar se prueba que  $P_1$  y  $P_2$  son globalmente asintóticamente estables bajo las mismas condiciones de estabilidad local. Este resultado se resume en la siguiente proposición.

**Proposición 2.5.** Las soluciones de equilibrio del sistema (3) satisfacen:

1. Si  $S_0 < 1$  y  $R_r < 1$ , entonces la solución de equilibrio trivial  $P_0$  es asintóticamente estable globalmente.
2. Si  $S_0 < R_r$  y  $R_r > 1$ , entonces la solución de equilibrio  $P_1$  es asintóticamente estable globalmente.
3. Si  $S_0 > R_r$  y  $S_0 > 1$ , entonces la solución de equilibrio  $P_2$  es asintóticamente estable globalmente.

La siguiente tabla resume el comportamiento dinámico del sistema (3).

Equilibrio	Existencia	Estabilidad
$P_0$	Siempre existe	$R_r < 1$ y $S_0 < 1$
$P_1$	$R_r > 1$	$S_0 < R_r$
$P_2$	$S_0 > R_r$ y $S_0 > 1$	$S_0 > R_r$ y $S_0 > 1$

**Tabla 1.** Condiciones de existencia y estabilidad de los estados de equilibrio del sistema (3).

### 3. Soluciones numéricas

En esta sección se presentan gráficas de simulaciones numéricas realizadas con datos de la Tuberculosis (TB). La TB es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico es el *Micobacterium tuberculosis* (Mtb). En 2012 fue considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre el SIDA, como la enfermedad infecciosa más peligrosa [26]. El tratamiento para la TB debe incluir diversos fármacos asociados, ya que las mutaciones cromosómicas espontáneas pueden dar lugar a resistencia hacia los medicamentos. El fenotipo multirresistente se debe a la adquisición secuencial de mutaciones [8]. Las micobacterias son naturalmente resistentes a muchos agentes antibacterianos. Entre los regímenes de tratamiento recomendados por la OMS se encuentra el tratamiento establecido por los antibióticos de acción bactericida: isoniazida (INH), rifampicina (RIF) y pirazinamida (PZA) los primeros dos meses; después, INH y el antibiótico de acción bacteriostática etambutol (ETB), hasta completar seis meses de tratamiento [8].

En las simulaciones numéricas se supone que el individuo no tiene bacterias resistentes al inicio del tratamiento. Las Figuras 1 y 2 ilustran el crecimiento de la densidad poblacional de micobacterias sensibles y resistentes al tratamiento. Las gráficas de la Figura 1 fueron realizadas con los datos de la Tabla 2; en este caso  $R_r = 1,54$ ,  $S_0 = 0,21$  y  $S_0 < R_r$ , lo cual implica progresión bacteriana pero solo con bacterias resistentes. En la

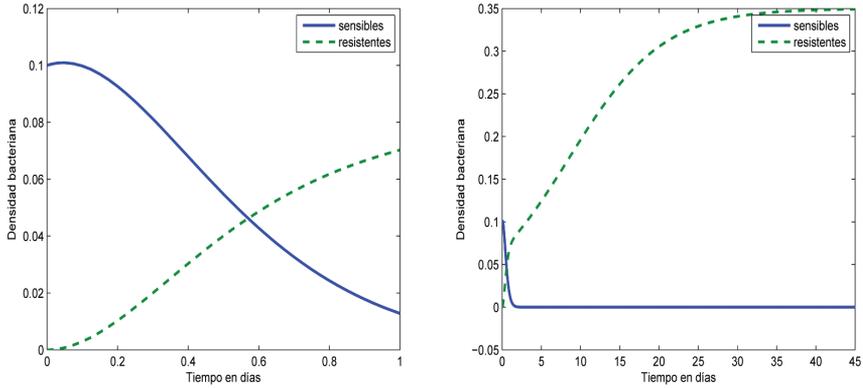


Figura 1. Curvas de crecimiento de bacterias sensibles y resistentes usando los datos de la Tabla 2. En este caso  $S_0 = 0,21$  y  $R_r = 1,54$ .

Figura 1a se observa que en el primer día las bacterias sensibles son eliminadas casi en su totalidad, mientras que aparecen bacterias resistentes que presentan un crecimiento considerablemente grande. Lo anterior se verifica en la Figura 1b, en la cual se observa que las bacterias sensibles son eliminadas por completo y las bacterias resistentes alcanzan el 35 % de la población bacteriana en 40 días. Estimulando la respuesta inmune, es decir tomando  $\gamma = 0,5$  obtenemos  $R_r = 0,94$  y  $S_0 = 0,2$  lo cual implica la eliminación de la población bacteriana, tal como se puede observar en la Figura 2, en donde después de 240 días es controlada la infección.

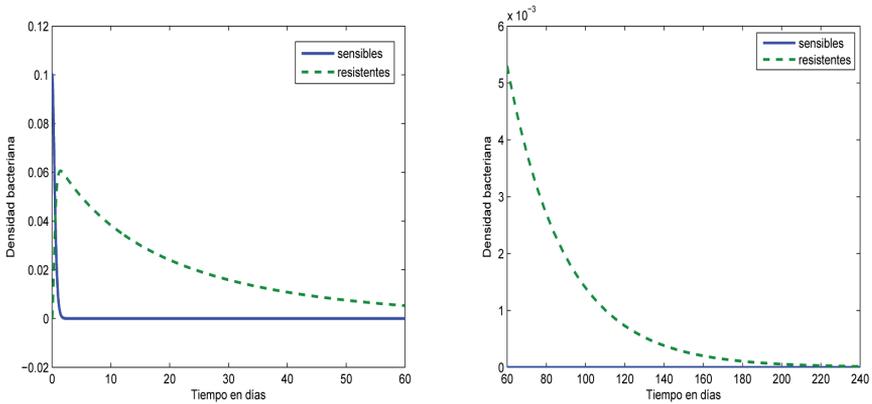


Figura 2. Curvas de crecimiento de bacterias sensibles y resistentes usando los datos de la Tabla 2. En este caso  $S_0 = 0,2$  y  $R_r = 0,94$ .

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
$\nu$	tasa de crec. de Mtb sensible	0.8/día	[13]
$\nu_1$	tasa de crec. de Mtb resistente	0.48/día	[1]
$f$	costo relarivo ( <i>fitnes</i> )	0.6	[1]
$q_{nat}$	mutaciones naturales	$10^{-7}$	[15]
$\bar{q}_1$	tasa de mut. de Isoniacida (INH)	$10^{-6}$ mut/gen	[8]
$\bar{q}_2$	tasa de mut. de Rifampicina (RIF)	$10^{-8}$ mut/gen	[8]
$\bar{q}_3$	tasa de mut. de Pirazinamida (PZA)	$10^{-3}$ mut/gen	[16]
$\bar{p}_1$	tasa de mut. de Etambutol (ETB)	$10^{-6}$ mut/gen	[16]
$\bar{\alpha}_1$	tasa de elim. de Mtb sen. debido a INH	0,0039/día	[27]
$\bar{\alpha}_2$	tasa de elim. de Mtb sen. debido a RIF	0,00375/día	[10]
$\bar{\alpha}_3$	tasa de elim. de Mtb sen. debido a PZA	0,0001625/día	[1]
$\gamma$	tasa de elim. de Mtb por resp. inm.	0,3/día	[6]
$\mu_s$	tasa de muerte nat. de Mtb sen.	0,012/día	[27]
$\mu_r$	tasa de muerte nat. de Mtb rest.	0,012/día	[20]
$\bar{k}_1$	constante de prop. de INH	0,48	Est. [25]
$\bar{k}_2$	constante de prop. de RIF	0,96	Est. [25]
$\bar{k}_3$	constante de prop. de PZA	3,2	Est. [25]
$\bar{l}_1$	constante de prop. de ETB	0,088	Est. [25]
$\bar{A}_1$	tasa de saturación de INH	300 mg/kg/dia	[25]
$\bar{A}_2$	tasa de saturación de RIF	600 mg/kg/dia	[25]
$\bar{A}_3$	tasa de saturación de PZA	2000 mg/kg/dia	[25]
$\bar{B}_1$	tasa de saturación de ETB	55 mg/kg/dia	[25]

**Tabla 2.** Las constantes de difusión de los antibiótico se estimaron utilizando la formula  $k = \mathcal{D}\mathcal{A}/\delta V$ , donde  $\mathcal{D}$  es el coeficiente de difusión de la sustancia,  $\delta$  es la capa límite efectiva de difusión del espesor adyacente a la superficie de disolución,  $\mathcal{A}$  es el área superficial específica y  $V$  es el volumen del medio de disolución. Estos parámetros se obtuvieron del Vademecum [25].

## Conclusiones

En este artículo se formula un modelo matemático simple sobre resistencia bacteriana hacia antibióticos, tanto de acción bactericida como bacteriostática, considerando los cambios específicos en la secuencia del ADN bacteriano (mutaciones naturales y espontáneas) como los únicos mecanismos de adquisición de la resistencia bacteriana, con el fin de evaluar la eficacia de los tratamientos con antibióticos y el sistema inmune con respecto a los mecanismos anteriores. Los resultados del modelo sugieren en términos de los parámetros  $S_0$  y  $R_r$  los siguientes escenarios:

- Cuando  $S_0 < 1$  y  $R_r < 1$ , la progresión bacteriana es controlada y eliminada.
- Cuando  $R_r > 1$  y  $S_0 < R_r$ , la progresión bacteriana se presenta únicamente con cepas resistentes.
- Cuando  $S_0 > 1$  y  $S_0 > R_r$ , la progresión bacteriana se presenta tanto con cepas sensibles como resistentes.

El parámetro  $S_0$  se interpreta como el número de bacterias generadas por la fracción de bacterias sensibles que sobreviven a la respuesta inmune, a la acción de los antibióticos y al efecto de las mutaciones. Análogamente,  $R_r$  representa el número de bacterias generadas por la fracción de bacterias resistentes que sobreviven sistema inmune.

En la sección 5 se realizaron simulaciones numéricas con dos tratamientos distintos para la Tuberculosis multirresistente. Aunque la dinámica en ambos tratamientos es similar, las Figuras 1 y 2 muestran una leve ventaja del tratamiento que combina antibióticos bactericidas y bacteriostáticos con respecto al tratamiento que solo considera antibióticos bactericidas.

#### 4. Agradecimientos

Expresamos nuestros agradecimientos a los evaluadores anónimos por sus valiosas sugerencias y comentarios, los cuales contribuyeron a mejorar el artículo. J. Romero agradece a la Dirección de Regionalización de la Universidad de Antioquia, en especial a su Seccional en Bajo Cauca; E. Ibargüen agradece el apoyo del proyecto aprobado por la VIPRI-UDENAR bajo el Acuerdo No 121 del 27 de agosto de 2012.

#### Referencias

- [1] Alavez J., Avenda R., Esteva L., Fuente J., Garcia G. and Gómez G., “Withinhost population dynamics of antibiotic-resistant *M. tuberculosis*”, *Math. Med. Biol.* 24 (2006), 35–56.
- [2] Austin D. and Anderson R., “Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models”, *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 354 (1999), 721–738.
- [3] Bonhoeffer S., Lipsitch M. and Levin B.R., “Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance”, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94 (1997), 1–106.
- [4] Bonten M., Austin J., Daren J. and Lipsitch M., “Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control”, *Math. Med. Biol.* 24 (2007), 35–56.
- [5] Bootsma M.C.J., Van Der Horst M.A., Guryeva T., Ter Kuile B. and Diekmann O., “Modeling non-inherited antibiotic resistance”, *Bull. Math. Biol.* 74 (2012), 1691–1705.

- [6] Carvalho R.V., Kleijn J., Meijer A.H. and Verbeek F.J., “Modeling innate immune response to early mycobacterium infection”, *Comput. Math. Methods Med.* 12 (2012), 1–12.
- [7] Castillo-Chávez C. and Thieme T., “Asymptotically autonomous epidemic models, mathematical population dynamics: Analysis of Heterogeneity”, *Theory of Epidemics* 1 (1995), 33–50.
- [8] Coll P., “Fármacos con actividad frente a mycobacterium tuberculosis”, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 27 (2009), 474–480.
- [9] D’Agata E., Magal P., Olivier D., Ruan S. and Webb G.F., “Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration”, *J. Theoret. Biol.* 249 (2007), 487–499.
- [10] Dye Ch. and Espinal M.A., “Will tuberculosis become resistant to all antibiotics?”, *Proc. R. Soc. Lond. B.* 268 (2001), 45–52.
- [11] Gelder L., Ponciano J.M., Abdo Z., Paul J., Larry J.F. and Eva M.T., “Combining mathematical models and statistical methods to understand and predict the dynamics of antibiotic-sensitive mutants in a population of resistant bacteria during experimental evolution”, *Genet.* 168 (2004), 1131–1144.
- [12] Guilfoile P.G., *Deadly Diseases and Epidemics: Antibiotic-Resistant Bacteria*, Chelsea House Publishers, London, 2007.
- [13] Gumbo T., Louie A., Deziel M.R., Parsons L.M., Salfinger M. and Drusano G.L., “Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in Mycobacterium tuberculosis, by use of an in vitro pharmacodynamic infection model and mathematical modeling”, *J. Infectious Diseases*, 190 (2004), 1642–1651.
- [14] Hellweger F., Ruan X. and Sánchez S., “A Simple Model of Tetracycline Antibiotic Resistance in the Aquatic Environment (with Application to the Poudre River)”, *Int. J. Environ. Res.* 8 (2011), 480–497.
- [15] Ibargüen-Mondragón E. and Esteva L., “On the interactions of sensitive and resistant Mycobacterium tuberculosis to antibiotics”, *Math. Biosci.*, 246 (2013), 84–93.
- [16] Inggraham J., Wheelis M., Painte P. and Stanier R., *Microbiología*, New Jersey, Vol. II, Reverté, 1992.
- [17] Linares J. and Martínez J., “Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana”, *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 23 (2005), 86–93.
- [18] Macheras P. and Iliadis A., *Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics: Homogeneous and Heterogeneous Approaches*, Springer, New York, 2006.
- [19] Massad E., Nascimiento M. and Bezerr F., “An optimization model for antibiotic use”, *Appl. Math. Comput.* 201 (2008), 161–167.

- [20] Ozcaglar C., Shabbeer A., Vandenberg S.L., Yener B., Bennett K.P., Zhang Y., Dhandayuthapani S. and Deretic V., “Epidemiological models of Mycobacterium tuberculosis complex infections”, *Math. Biosci.* 236 (2012), 77–96.
- [21] Perko L., *Differential Equations and Dynamical Systems*, Springer-Verla, ed 3, New York, 2000.
- [22] Romero J., Ibargüen E. and Esteva L., “Un modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos”, *Mat. Enseñ. Univ.* 20 (2011), 55–73.
- [23] Solórzano F. and Novales G., “Resistencia a bacterias respiratorias y entéricas a antibióticos”, *Revista Salud Pública*, 30 (1998), 481–483.
- [24] Sun H.R., Lu X. and Ruan S., “Qualitative analysis of models with different treatment protocols to prevent antibiotic resistance”, *Math. Biosci.* 227 (2010), 56–67.
- [25] PLM-Colombia, *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, PLM, ed 39, 2011. [www.vademecum.com/co/](http://www.vademecum.com/co/).
- [26] World Health Organization, *The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action*, WHO. 2012.
- [27] Zhang Y., Dhandayuthapani Y. and Deretic S., “Molecular basis for the exquisite sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid”, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93 (1996), 13212–13216.