



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Modelo matemático para el estudio de la persistencia y resistencia bacteriana de *Helicobacter pylori* en el estómago

Edgar Alberto Vega Noguera

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Exactas
Departamento de Matemáticas y Estadística
Manizales, Colombia
2021

Modelo matemático para el estudio de la persistencia y resistencia bacteriana de *Helicobacter pylori* en el estómago

Edgar Alberto Vega Noguera

Tesis o trabajo de grado presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias Matemática Aplicada

Director:
Ph.D. Simeón Casanova Trujillo

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Exactas
Departamento de Matemáticas y Estadística
Manizales, Colombia
2021

Dedicatoria

A mi familia por el apoyo incondicional.

“Podemos mirar el estado presente del universo como el efecto del pasado y la causa de su futuro. Se podría concebir un intelecto que en cualquier momento dado conociera todas las fuerzas que animan la naturaleza y las posiciones de los seres que la componen; si este intelecto fuera lo suficientemente vasto como para someter los datos a análisis, podría condensar en una simple fórmula el movimiento de los grandes cuerpos del universo y del átomo más ligero; para tal intelecto nada podría ser incierto y el futuro, así como el pasado, estarían frente a sus ojos.”

Pierre-Simon Laplace

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. Reglamento sobre propiedad intelectual y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Edgar Alberto Vega Noguera

Fecha: 2/08/2021

Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud al creador de la vida por las bendiciones recibidas en mi núcleo familiar durante el día a día.

De igual manera agradecimientos al proyecto de formación de capital humano de alto nivel 'BECATE NARIÑO' ejecutado a través de la fundación CeiBA quienes financiaron mis estudios de maestría y como tal el desarrollo del presente trabajo de investigación.

También expresar agradecimientos a mi asesor de tesis el docente Simeón Casonova Trujillo, Ph.D. por su colaboración en el desarrollo de esta investigación con quien establecí no sólo un vínculo académico sino de amistad y personal, gracias por las enseñanzas brindadas estoy convencido que dejaron una huella que perdurará en mi formación matemática y personal.

Expresar agradecimientos al docente Eduardo Ibarguen Mondragón, Ph.D. quien fue maestro en mi pregrado, las circunstancias de la vida nos permitieron compartir e intercambiar saberes en un nuevo escenario académico que aportó significativamente al desarrollo de este trabajo.

Finalmente expresar agradecimientos a los jurados evaluadores del trabajo por el enriquecimiento que recibió la investigación a través de sus observaciones y sugerencias.

Resumen

Modelo matemático para el estudio de la persistencia y resistencia bacteriana de *Helicobacter pylori* en el estómago

H. pylori es un patógeno que según estimaciones ha colonizado a más del 60 % de la población mundial. La infección por *H. pylori* según estudios clínicos tiene una estrecha relación con el desarrollo de enfermedades gástricas que van desde una gastritis activa, pasando por una inflamación crónica de la mucosa hasta alcanzar cuadros patológicos como cáncer gástrico. Los tratamientos para combatir esta infección también se han visto incididos por el flagelo de salud pública referente al desarrollo de resistencia antibiótica, haciendo que los fármacos comunes con que se trata la infección producida por *H. pylori* presenten elevadas tasas de resistencia, condenando al fracaso a la mayoría de las terapias combinadas que se utilizan para contrarrestar la infección. De este modo, en este trabajo se adaptó y formuló un modelo matemático para describir *in vivo* el crecimiento, adquisición de resistencia bacteriana y respuesta inmune para *H. pylori*. El modelo examina la interacción entre población sensible y resistente del patógeno y la respuesta inmune celular activada por los linfocitos T cuando el individuo se somete a una terapia de erradicación antibiótica. Los resultados del análisis cualitativo revelan la existencia de 5 estados de equilibrio: (i) un estado libre de infección, (ii) un estado endémico solo de bacterias resistentes, (iii) un estado endémico de coexistencia bacteriana de *H. pylori* con disminución a cero de la respuesta inmune, (iv) un estado endémico en el que se equilibra la carga bacteriana resistente de *H. pylori* con el nivel de respuesta inmune y (v) un estado endémico donde coexisten bacterias sensibles y resistentes del patógeno con proliferación de la respuesta inmune. El análisis de estabilidad mostró que las soluciones equilibrio (i) y (iv) son localmente asintóticamente estables, en cambio los equilibrios (ii) y (iii) son inestables. Las simulaciones numéricas que ilustran la dinámica temporal del *H. pylori* sensible y resistente corroboran el análisis cualitativo, además, dan información sobre el surgimiento de un ciclo límite que rompe la estabilidad del equilibrio de coexistencia (v).

Palabras clave: Ecuaciones diferenciales no lineales, Estabilidad, Resistencia bacteriana, *H. pylori*, Sistema inmune.

Abstract

Mathematical model for the study of bacterial persistence and resistance of *Helicobacter pylori* in the stomach

Helicobacter pylori *H. pylori* is a pathogen that is estimated to have colonized more than 60 % of the world's population. According to clinical studies, *H. pylori* infection has a close relationship with the development of gastric diseases, ranging from active gastritis to chronic inflammation of the mucosa to pathological conditions such as gastric cancer. Treatments to combat this infection have also been affected by the public health scourge related to the development of antibiotic resistance, causing the common drugs used to treat *H. pylori* infection to have high rates of resistance. Thus, in this work we adapted and formulated a mathematical model to describe an in vivo growth, acquisition of bacterial resistance and immune response for *H. pylori*. The model describes the growth of sensitive and resistant bacteria along with the cellular immune response activated by *T* lymphocytes when the individual is subjected to when the individual is undergoing antibiotic eradication therapy. The qualitative analysis of the model was described in terms of the bacterial growth rate, the rate of acquisition of resistance by antibiotic exposure, the rate of elimination by action of the antimicrobial, and the rate of epithelial detachment of *H. pylori*. The results of the qualitative analysis reveal the existence of 5 states of equilibrium: (i) an infection-free state, (ii) an endemic state only of resistant bacteria, (iii) an endemic state of bacterial coexistence of *H. Pylori* with a decrease to zero of the immune response, (iv) an endemic state in which the resistant bacterial load of *H. pylori* is balanced with the level of immune response and (v) an endemic state where sensitive and resistant bacteria coexist of the pathogen with proliferation of the immune response. The stability analysis showed that the equilibrium solutions (i) and (iv) are locally asymptotically stable, whereas the equilibria (ii) and (iii) are unstable. The numerical simulations that illustrate the temporal dynamics of the sensitive and resistant *H. Pylori* corroborate the qualitative analysis, in addition, they provide information on the emergence of a limited cycle that breaks the stability of the coexistence equilibrium (v).

Keywords: Nonlinear differential equations, Stability, Bacterial resistance, *H. pylori*, Immune system.

Contenido

Agradecimientos	v
Resumen	vi
Abstract	vii
Lista de figuras	ix
Lista de tablas	xii
1. Introducción	1
2. Conceptos preliminares	6
2.1. Conceptos preliminares y definiciones	6
2.2. Teorema fundamental de existencia y unicidad	8
2.3. Flujo de una ecuación diferencial	8
2.4. Teorema de Hartman-Grobman	10
2.5. Estabilidad de los equilibrios	11
2.6. Conjuntos límite	13
2.7. Órbitas cerradas en sistemas planares	15
2.7.1. Teorema de Poincaré-Bendixson	15
2.8. Criterios de Bendixson y Dulac	16
3. Modelo matemático de crecimiento y resistencia bacteriana para <i>H. pylori</i> con respuesta inmune	17
3.1. Características celulares de <i>H. pylori</i>	17
3.2. Dinámica infecciosa de <i>H. pylori</i>	18
3.3. Respuesta inmune a la infección por <i>H. pylori</i>	20
3.4. Resistencia bacteriana de <i>H. pylori</i>	21
3.4.1. Costo de aptitud o <i>Fitness cost</i> en <i>H. pylori</i>	22
3.5. Formulación del modelo	23
3.5.1. Ecuaciones del modelo	26
4. Soluciones de Equilibrio	30
4.1. Cambio de variables	30

4.2.	Conjunto de interés biológico	32
4.3.	Equilibrios del sistema	35
4.3.1.	Equilibrios del sistema (4-6) cuando $c_i = 1$ ($i = 1, 2, 3$) y $g = 0$	35
4.3.2.	Equilibrios del sistema (4-6) cuando $c_i = 1$ ($i=1,2,3$) y $g=s+r$	41
4.4.	Resumen de las condiciones de existencia	49
5.	Análisis de estabilidad local	50
5.1.	Estabilidad local de equilibrios	51
5.1.1.	Estabilidad local de los equilibrios E_0 y E_1	52
5.1.2.	Estabilidad local del equilibrio E^*	55
5.1.3.	Estabilidad local del equilibrio E_2	58
5.2.	Resumen de existencia y estabilidad	61
5.3.	Interpretación biológica de los umbrales R_s y R_r	61
5.4.	Interpretación de los resultados de estabilidad	64
6.	Comportamiento no periódico de las soluciones	66
6.1.	Soluciones no periódicas cuando $g = 0$ y $c_i = 1$	67
6.2.	Soluciones no periódicas cuando $s = 0$ y $c_i = 1$	70
6.3.	Interpretación de los resultados	72
7.	Simulaciones Numéricas	74
7.1.	Descripción numérica	74
7.2.	Soluciones numéricas	80
7.2.1.	Soluciones numéricas para E_0	80
7.2.2.	Soluciones numéricas para E_2	82
7.2.3.	Soluciones numéricas para E_3	87
8.	Conclusiones y recomendaciones	99
8.1.	Conclusiones	99
A.	Análisis cualitativo sistema (6-3)	103
A.1.	Invarianza de Ω_1	103
A.2.	Estabilidad local del sistema (6-3)	105
B.	Análisis cualitativo sistema (6-4)	109
B.1.	Invarianza de Ω_2	109
B.2.	Estabilidad local del sistema (6-4)	110
	Bibliografía	112

Lista de Figuras

2-1. Flujo de una ecuación diferencial	9
3-1. <i>H. pylori</i> a vista de microscopio. Tomado de https://es.wikipedia.org/wiki/Helicobacter_pylori , (consultado por última vez Agosto 8, 2021).	17
3-2. Epitelio gástrico. Tomado de https://es.wikipedia.org/wiki/Est%C3%B3mago , (consultado por última vez Agosto 8, 2021).	19
3-3. Micrografía de la mucosa gástrica colonizada por <i>H. pylori</i> . Tomada de https://librepathology.org/wiki/Helicobacter_gastritis , (consultado por última vez Agosto 8, 2021).	20
3-4. Respuesta inmune del huésped ante la infección por <i>H. pylori</i>	22
3-5. Representación esquemática del modelo	27
4-1. Representación gráfica expresión (4-46).	48
6-1. Región Ω_1 definida por el sistema (6-3)	67
6-2. Región Ω_2 definida por el sistema (6-4)	70
7-1. Matriz jacobiana evaluada en E_3	77
7-2. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio trivial E_0 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 0,664$ y $\mu_s = \mu_r = 0,37$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16763$; $R_r = 0,76322$; $L_1 = 1,0230$; $L_2 = 1,7777$; $L_3 = -2,8540$	81
7-3. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio trivial E_0 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 0,664$ y $\mu_s = \mu_r = 0,37$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,15303$; $R_r = 0,76322$; $L_1 = 1,0235$; $L_2 = 146,59$; $L_3 = -93,086$	82
7-4. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 9,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16825$; $R_r = 19,786$; $L_1 = 1,0008$; $L_2 = 20,811$; $L_3 = -96,739$	83
7-5. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 0,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16825$; $R_r = 1,9178$; $L_1 = 1,0184$; $L_2 = 2,9428$; $L_3 = -8,5853$	84
7-6. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 9,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,37$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16763$; $R_r = 11,455$; $L_1 = 1,0008$; $L_2 = 157,28$; $L_3 = -89,613$	85

7-7. Población total bacteriana en la persistencia infecciosa del equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 9,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16825$; $R_r = 19,786$; $L_1 = 1,0008$; $L_2 = 20,811$; $L_3 = -96,739$.	86
7-8. Población total bacteriana en la persistencia infecciosa del equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 0,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16825$; $R_r = 1,9178$; $L_1 = 1,0184$; $L_2 = 2,9428$; $L_3 = -8,5853$.	86
7-9. Población total bacteriana en la persistencia infecciosa del equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 9,966$; $\mu_s = \mu_r = 0,37$; $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16763$; $R_r = 11,455$; $L_1 = 1,0008$; $L_2 = 157,28$; $L_3 = -89,613$.	87
7-10. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 para $\beta_s = 110$; $\beta_r = 5,966$; $\mu_s = \mu_r = 0,0037$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 1,1109$; $R_r = 11,844$; $L_1 = 1,0030$; $L_2 = 262,99$; $L_3 = 13,187$.	88
7-11. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 para $\beta_s = 150$; $\beta_r = 5,966$; $\mu_s = \mu_r = 0,37$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 1,5092$; $R_r = 6,8575$; $L_1 = 1,0026$; $L_2 = 152,69$; $L_3 = 28,814$.	88
7-12. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 para $\beta_s = 210$; $\beta_r = 5,966$; $\mu_s = \mu_r = 0,0037$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 2,1208$; $R_r = 11,844$; $L_1 = 1,0028$; $L_2 = 262,99$; $L_3 = 87,530$.	89
7-13. Solución numérica del sistema (4-6) con $c_i = 1$ ($i=1,2,3$). $E_3=(0.330295, 7.35122e-11, 0.330295)$. Parámetros: $\beta_s = 210$; $\beta_r = 5,966$; $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 2,1208$; $R_r = 11,8444$; $L_1 = 1,0028$; $L_2 = 262,9932$; $L_3 = 87,5297$.	89
7-14. Solución numérica del sistema (4-6) con $c_i = 1$ ($i=1,2,3$), surgimiento de órbitas cerradas alrededor del equilibrio $E_3=(0.0021453, 3.625e-13, 0.0021453)$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$.	90
7-15. Solución numérica del sistema (4-6) con $c_i = 1$, surgimiento de órbitas cerradas alrededor del equilibrio $E_3=(0.0021453, 3.625e-13, 0.0021453)$ Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$.	90
7-16. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_2 . Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 3,1285$; $R_r = 19,853$; $L_1 = 1,0033$; $L_2 = 20,978$; $L_3 = 14,581$.	91
7-17. Soluciones numéricas periódicas para $N=2.1 \times 10^8$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$).	92
7-18. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 . Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 1,807$; $R_r = 11,494$; $L_3 = 77,995$.	93
7-19. Soluciones numéricas periódicas para $\bar{\varphi}=3 \times 10^{-5}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$).	94
7-20. Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 . Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 3,128$; $R_r = 19,853$; $L_3 = 130,895$.	95

7-21. Soluciones numéricas periódicas para $\bar{\sigma}=2\times 10^{-5}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$).	96
A-1. Región Ω_1 definida por el sistema (6-3)	103
B-1. Región Ω_2 definida por el sistema (6-4)	109

Lista de Tablas

3-1. Características Celulares de <i>H. pylori</i>	18
3-2. Características sistema inmune.	21
3-3. Unidades de variables y parámetros del modelo de resistencia bacteriana y respuesta inmune para <i>H.pylori</i>	29
4-1. Condiciones de existencia de equilibrios.	49
5-1. Condiciones de existencia y estabilidad local.	61
7-1. Parámetros del modelo de resistencia bacteriana y respuesta inmune para <i>H. pylori</i>	75
7-2. Equilibrios aproximados del modelo para los parámetros de la tabla 7-1.	75
7-3. Umbrales epidemiológicos para los parámetros de la Tabla 7-1.	75
7-4. Equilibrios del modelo cuando $\beta_s = 210$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$	78
7-5. Umbrales epidemiológicos cuando $\beta_s = 210$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$	78
7-6. Parámetros para las soluciones numéricas de la figura 7-17.	91
7-7. Parámetros para las soluciones numéricas de la figura 7-18.	93
7-8. Parámetros para las soluciones numéricas de la figura 7-20.	95

1. Introducción

El departamento de Nariño, según informes estadísticos de seguimiento y control a enfermedades, reporta a nivel mundial una de las mayores tasas de incidencia y mortalidad por patologías cancerosas gástricas. En ese sentido, instituciones de carácter gubernamental, de salud y de investigación han centrado su interés por entender el verdadero impacto de estas enfermedades en la población con el propósito de mitigar sus efectos y poder establecer políticas de salud y prevención más efectivas.

Los reportes estadísticos y de salud señalan que las patologías previas al desarrollo de cáncer gástrico tienen una estrecha relación con la colonización y persistencia de *H. pylori* en el estómago humano. Las razones por las cuales se presenta esta infección y como esta bacteria sobrevive en ambientes hostiles como el de la caja gástrica ha sido de interés en los últimos años para la comunidad científica.

H. pylori es una bacteria gramnegativa, curvada que se caracteriza por ser un microorganismo que para sobrevivir necesita niveles de oxígeno muy bajos y grandes cantidades de dióxido de carbono. Se encuentra ubicada en la mucosa gástrica del estómago humano. También se caracteriza por tener una variabilidad antigénica, que es la capacidad de los microorganismos patógenos para alterar el antígeno de su capa externa. Este cambio impide que el sistema inmune lo identifique y los destruya con rapidez.

Según estimaciones hechas en [28] a 2015 ya se estimaba a nivel mundial una prevalencia de infección por *H. pylori* de aproximadamente 4.4 billones de individuos. De igual manera, en ese mismo estudio, los porcentajes de prevalencia a nivel mundial indican un panorama reportado por los siguientes índices: Las prevalencias más altas se presentan en África con el 79,1 %, América Latina y el Caribe cuya tasa de prevalencia es 63,4 % y Asia con el 54,7 %. En contraste, la prevalencia de la infección por *H. Pylori* presenta índices más bajos en América del Norte con una tasa del 37,1 % y Oceanía con el 24,4 %.

Las cifras de prevalencia de *H. pylori* reportadas para Suramérica presentadas en [28], también describen estimaciones para países como Chile, Ecuador y Brasil con indicadores de prevalencia en el orden porcentual de 74,6 %, 72,2 % y 71,2 % respectivamente. De igual forma, también se registra que para otros países de la misma región, las estimaciones sobre las tasas de prevalencia de infección por este patógeno son del alrededor del 50 %, lo que

indica que *H. pylori* prevalece en más del 50% de la población de individuos en esta región geográfica.

Respecto al panorama de prevalencia en Colombia, según [10], la situación nacional no deja de ser similar al contexto global, presentando en algunas regiones específicas elevadas tasas de prevalencia por *H. pylori*. Esta elevada incidencia se encuentra asociada con el desarrollo de enfermedades de tipo gástrico, como se puede evidenciar en los reportes de [10], donde se detallan algunas cifras de distintas ubicaciones geográficas de Colombia donde el desarrollo de patologías como gastritis (No atrófica, atrófica,) úlceras y cuadros cancerosos gástricos están acompañadas de tasas de infección por *H. pylori* considerablemente elevadas.

Por otro lado, a nivel global se vislumbra una situación de salud pública frente al uso de medicamentos para tratar las infecciones bacterianas, particularmente en lo referido al uso de antibióticos. La problemática gira entorno a que cada vez los antimicrobianos pierden efectividad, es decir, su espectro de acción sobre ciertos patógenos se va reduciendo a tal punto que las infecciones son más difíciles de tratar y curar. Dicha problemática en el ámbito clínico se conoce como resistencia bacteriana que en [2] la asumen como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben o matan a otras de la misma especie.

Desde un punto de vista molecular, las bacterias contienen en su estructura complejas agrupaciones de genes ligadas a la resistencia a un tipo específico de antibiótico. La presión selectiva generada por los fármacos que actúan en contra de ellas ha ocasionado que estas agrupaciones de genes muten y por ende aparezcan resistencias a otros antibióticos. Lo anterior hace referencia a la adquisición de resistencia bacteriana en términos de mutaciones de genes cromosómicos. Otra forma de adquisición de resistencia bacteriana se debe a que algunos genes cromosómicos de resistencia a antibióticos se transfieren horizontalmente a través de plásmidos. Estos últimos son moléculas de ADN extra cromosómico que se replican y transmiten de forma independiente del ADN cromosómico, lo que facilita su diseminación. En ambos casos, se derivan mayores dificultades en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias.

De esta manera, las mutaciones puntuales y el intercambio horizontal de genes entre organismos bacterianos como se describe en [57], son los principales mecanismos responsables de que las bacterias desarrollen resistencia bacteriana. No obstante, a pesar de que existe un amplio marco de literatura especializada referida a los genes determinantes de resistencia, en la actualidad todavía no se tiene una concreta comprensión sobre esta problemática, ni se ha podido contrarrestar totalmente los mecanismos de resistencia de las bacterias.

Para el caso de *H. pylori* las tasas de resistencia dependen del área geográfica que se con-

sidere, por ejemplo, en [44] se presenta un comparativo de las tasas de resistencia de este patógeno frente al uso de los antibióticos más generalizados en el tratamiento de esta infección, entre Colombia y algunos países de otras regiones. El reporte en mención muestra que en Colombia la tasas de resistencia primaria a Metronidazol, claritromicina y levofloxacin son bastantes altas, en el orden de 81 %, 13.6 % y 27 % respectivamente. De esta manera, para el caso de *H. pylori* la persistencia de su infección puede asociarse a la resistencia bacteriana que este patógeno adquiere o desarrolla, lo que pone en el escenario clínico un problema de salud pública de interés para médicos, farmacéuticas, y todas aquellas instituciones relacionadas con el estudio de enfermedades infecciosas.

En este sentido, una manera de abordar la problemática descrita desde las ciencias matemáticas y sus aplicaciones radica en el uso de modelos matemáticos para describir y comprender las dinámicas poblacionales bacterianas. Un primer acercamiento hacia la comprensión de la actividad celular en el interior del estómago se da en los modelos matemáticos propuestos en [35, 36], [40] y [53], donde estudian la dinámica digestiva, en particular el rol de la secreción de ácido gástrico incorporando en algunos casos aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos, esto les permite estudiar el desarrollo de enfermedades relacionadas con la secreción de ácido gástrico y el diseño de terapias para su control. Otros modelos profundizan un poco más en el estudio de la dinámica estomacal y el desarrollo de las enfermedades gástricas asociadas a la infección por *H. pylori*. Modelos matemáticos como los propuestos en [35], [37] y [9] analizan la prevalencia y persistencia de la infección en términos de una migración poblacional celular entre el *H. pylori* presente en el mucus y el que coloniza el epitelio gástrico. Por otro lado, también existe un amplio marco conceptual referido a estudios enfocados en modelar matemáticamente en forma general la adquisición de resistencia bacteriana que tienen algunos patógenos cuándo se exponen a tratamientos antibióticos. En [30] y [50] se estudia el crecimiento bacteriano diferenciando bacterias sensibles y resistentes, así como la adquisición de resistencia por exposición antibiótica y el efecto de eliminación bacteriostática y bactericida. Complementariamente en [32] y [33], abordan la dinámica infecciosa de los patógenos y de resistencia antibiótica a través de modelos matemáticos deterministas que consideran la adquisición de resistencia por medio de los mecanismos de mutación puntuales y por transferencia horizontal de plásmidos donde los organismos bacterianos sensibles son receptores y los organismos bacterianos resistentes son donadores, permitiéndoles predecir el curso temporal de las poblaciones bacterianas que interactúan en los procesos infecciosos. En esta misma línea de adquisición de resistencia bacteriana a través de intercambio de material genético se encuentran los modelos propuestos en [29] y [31], en ellos se estudia la dinámica de interacción bacteriana, respuesta inmune y crecimiento de plásmidos, este último a través de una respuesta funcional que asume que la replicación celular de los plásmidos se da a través de la ley generalizada de acción de masas. Otra línea de modelado matemático de crecimiento y adquisición de resistencia se presenta en los modelos matemáticos propuestos en [14] y [15], ellos abordan la adquisición de resistencia bacteriana en conjunto con la proliferación de una

respuesta celular inmune en el individuo, permitiendo describir la dinámica de crecimiento, desarrollo de resistencia y respuesta inmune bajo los efectos de una terapia farmacológica. Por tanto, desde el panorama académico, se puede evidenciar un alto interés por utilizar herramientas y conceptos matemáticos de modelado aplicados a la comprensión de sistemas y fenómenos biológicos. De esta manera, el problema de interés para esta investigación radica en describir a través de un modelo matemático la persistencia de *H. pylori* en el estómago, considerando el crecimiento del patógeno en el sitio de infección, los mecanismos de adquisición de resistencia bacteriana y proliferación de la respuesta inmune para describir *in vivo* su dinámica de crecimiento, activación de la respuesta inmune en el hospedador y adquisición de resistencia bacteriana cuando el sujeto infectado se somete a un tratamiento con antibióticos.

Desde la coyuntura política y científica regional esta investigación es importante porque se estructuro considerando los objetivos propuestos tanto en el plan de desarrollo departamental “Nariño Corazón del Mundo” 2016-2019 (referidos a tecnología e investigación), como el plan y acuerdo estratégico departamental en ciencia, tecnología e innovación PAED- Nariño 2016 (suscrito en 2016 por la gobernación de Nariño y el máximo ente rector de ciencia, tecnología e innovación en Colombia – COLCIENCIAS). En este acuerdo se propone que el departamento de Nariño a 2025 se consolide a corto, mediano y largo plazo como una de las regiones líderes en desarrollo de ciencia, tecnología e innovación, competitividad y producción de conocimiento. Se espera que las necesidades y problemáticas primordiales que afectan a esta zona del país se mitiguen generando en la comunidad escenarios sociales de vida con calidad y sostenibilidad. Por tanto, la propuesta de investigación que se plantea se enmarca en el foco estratégico de salud priorizado en el plan y acuerdo estratégico departamental en CTeI para Nariño 2016. Dicho foco problema está relacionado a la investigación de la prevalencia de lesiones precursoras de malignidad y efecto de la erradicación de *H. pylori* como prevención primaria de cáncer gástrico en el departamento de Nariño.

En este estudio se considera la persistencia infecciosa de *H. pylori* como un efecto derivado de la resistencia bacteriana que este patógeno ha desarrollado a algunos tratamientos terapéuticos. De esta manera, el problema de interés para esta investigación radica en describir a través de un modelo matemático la persistencia de *H. pylori* en el estómago, considerando el crecimiento del patógeno en el sitio de infección, los mecanismos de adquisición de resistencia bacteriana y respuesta inmune activada contra la infección. Para ello se formula y adapta un modelo matemático través de un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias en los supuestos

- *H. pylori* tiene la capacidad replicarse en las células epiteliales una vez que logra adherirse a estas.
- El modelo considera un desprendimiento epitelial de *H. pylori* hacia el mucus gástrico cuando la capa mucosa gástrica esta sobrecargada poblacionalmente.

- La resistencia bacteriana se adquiere por exposición al antibiótico y por transferencia de material genético (conjugación) considerada a través de una cinética de acción de masas.
- Considera la respuesta inmune a la infección por *H. pylori* a través de una población de linfocitos *T* (células inmunes) cuya función reguladora induce una respuesta antiinflamatoria.
- Considera el aumento de la concentración del antibiótico hasta alcanzar la concentración de equilibrio sérico a través de una tasa de absorción de fármaco.

El documento se encuentra organizado de la siguiente manera: en la Sección 2 se describen algunos preliminares relacionados con la teoría cualitativa de los sistemas de ecuaciones diferenciales. En la Sección 3 se presentan algunos aspectos de naturaleza biológica relacionados con la epidemiología e infección del patógeno *H. Pylori*. Adicionalmente, se describe el modelo, las variables de estado y los parámetros relacionados con la dinámica de resistencia bacteriana. En la Sección 4 se adimensionaliza las variables de estado y se define la región de interés biológico. También se procede a la búsqueda y caracterización algebraica de los equilibrios del modelo en términos de umbrales y del número reproductivo básico bacteriano, así como las condiciones de existencia y pertenencia a la región biológica de interés. En la Sección 5 se procede a realizar un análisis de estabilidad local para identificar cuales de los equilibrios de estado caracterizados en la región biológica de estudio aportan información para la dinámica infecciosa y de resistencia bacteriana de *H. pylori*. Complementariamente, se da una interpretación biológica de algunos de los parámetros y umbrales que permiten contextualizar los resultados de estabilidad. En la Sección 6 se estudia el comportamiento de las soluciones del modelo a largo plazo. A través de sistemas planares límites deducidos del sistema principal se descarta el comportamiento periódico de las poblaciones celulares del modelo. En la Sección 7 se procede a describir algunos de los valores numéricos encontrados para los parámetros del modelo, y se realizan algunas simulaciones numéricas para corroborar los resultados cualitativos descritos en las secciones 4, 5 y 6. Finalmente, en la última sección del documento se presentan las conclusiones, donde se resume la problemática de estudio, los resultados de la investigación y se describen algunas líneas de trabajos a futuro.

2. Conceptos preliminares

En esta sección se hace una breve presentación sobre los conceptos básicos que se refieren a la teoría cualitativa de sistemas no lineales de ecuaciones diferenciales denotados como $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, donde $\mathbf{f} : \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{R}^n$ y \mathbf{E} es un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n . Las definiciones y teoremas que se presentan se han tomado en su mayoría de [48]. En el capítulo se enuncian algunos teoremas importantes como el de existencia y unicidad, el Teorema de Hartman-Grobman así como el de la estabilidad en términos de funciones de Liapunov. Finalmente se describen algunas nociones referentes a los conjuntos límite y algunos resultados relevantes de los sistemas planares para determinar la no existencia o existencia de trayectorias cerradas.

2.1. Conceptos preliminares y definiciones

Antes de presentar algunos resultados importantes que se aplicaran en el estudio cualitativo de las soluciones del sistema no lineal $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ se presentan algunos conceptos preliminares. En primer lugar, definir un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias, como aquel sistema que no depende explícitamente de la variable independiente t , es decir, un sistema de la forma

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2-1)$$

a su vez, también se pueden definir los sistemas no autónomos que son sistemas que dependen explícitamente de la variable temporal t y se denotan como

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, t) \quad (2-2)$$

donde la función f depende explícitamente de la variable independiente t . Para los propósitos de este trabajo se considerará en los capítulos posteriores un sistema no lineal autónomo. Otro preliminar importante se refiere a la diferenciabilidad de la función $\mathbf{f} : \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{R}^n$ en un punto $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{R}^n$, para ello se considera la siguiente definición.

Definición 2.1.1. *La función $\mathbf{f} : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ es diferenciable en $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{R}^n$ si existe una transformación lineal $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0) : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ que satisface*

$$\lim_{|\mathbf{h}| \rightarrow 0} \frac{|\mathbf{f}(\mathbf{x}_0 + \mathbf{h}) - \mathbf{f}(\mathbf{x}_0) - \mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)\mathbf{h}|}{|\mathbf{h}|} = 0$$

La transformación lineal $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ es única y se llama la derivada de \mathbf{f} en \mathbf{x}_0 .

En el siguiente resultado se enuncia una condición para la existencia de las derivadas parciales de $\mathbf{f} : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$. Además, define que la transformación lineal $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ descrita en la definición 2.1.1 determina la matriz jacobina, herramienta importante para llevar el posterior estudio de la estabilidad local del sistema (2-1).

Teorema 2.1.1. *Si $\mathbf{f} : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ es diferenciable en \mathbf{x}_0 , entonces las derivadas parciales $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$, $i, j = 1, \dots, n$ todas existen en \mathbf{x}_0 y para todo $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^n$,*

$$\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)\mathbf{x} = \sum_{j=1}^n \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial x_j}(\mathbf{x}_0)x_j.$$

Así, si \mathbf{f} es una función diferenciable, la derivada $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ esta dada por la matriz jacobiana $n \times n$

$$\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0) = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(\mathbf{x}_0) \right].$$

En las definiciones siguientes, se da la continuidad en su forma usual, se indica la notación $C(E)$ para cuando una función es continua sobre cada punto de algún subconjunto E de \mathbf{R}^n .

Definición 2.1.2. *Supongamos que V_1 y V_2 son dos espacios lineales normados con sus respectivas normas $\|\cdot\|_1$ y $\|\cdot\|_2$, entonces*

$$\mathbf{F} : V_1 \rightarrow V_2$$

es continua en $\mathbf{x}_0 \in V_1$ si para todo $\epsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que $\mathbf{x} \in V_1$ y $\|\mathbf{x} - \mathbf{x}_0\|_1 < \delta$ implica que

$$\|\mathbf{F}(\mathbf{x}) - \mathbf{F}(\mathbf{x}_0)\|_2 < \epsilon.$$

y \mathbf{F} se dice que es continua sobre el conjunto $E \subset V_1$ si es continua en cada punto $\mathbf{x} \in E$.

Definición 2.1.3. *Suponga que $\mathbf{f} : \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{R}^n$ es diferenciable sobre \mathbf{E} . Entonces $\mathbf{f} \in C^1(\mathbf{E})$ si la derivada $\mathbf{Df} : \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{L}(\mathbf{R}^n)$ es continua sobre \mathbf{E} .*

El conjunto $\mathbf{L}(\mathbf{R}^n)$ es el espacio de las transformaciones lineales $\mathbf{T} : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}^n$ con norma $\|\mathbf{T}\| = \mathbf{Sup}\{\|\mathbf{T}\mathbf{x}\| : \|\mathbf{x}\| = 1\}$. El siguiente Teorema establece una forma simple para decidir cuando o no una función $\mathbf{f} : \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{R}^n$ pertenece a $C^1(\mathbf{E})$.

Teorema 2.1.2. *Suponga que E es un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n y que $\mathbf{f} : \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{R}^n$. Entonces $\mathbf{f} \in C^1(E)$ sii las derivadas parciales $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}$, $j = 1, \dots, n$ existen y son continuas sobre \mathbf{E} .*

2.2. Teorema fundamental de existencia y unicidad

En esta sección, se presenta el teorema fundamental de existencia y unicidad para un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinario no lineal

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2-3)$$

bajo la hipótesis de que $\mathbf{f} \in C^1(E)$, donde E es un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n .

Definición 2.2.1. *Suponga que $\mathbf{f} \in C^1(E)$ donde E es un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n . Entonces $\mathbf{x}(t)$ es una solución de la ecuación diferencial (2-3) sobre el intervalo I , si $\mathbf{x}(t)$ es diferenciable sobre I y si para todo $t \in I$, $\mathbf{x}(t) \in E$ y*

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t)).$$

Dado $\mathbf{x}_0 \in E$, $\mathbf{x}(t)$ es una solución del problema del valor inicial

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{f}(\mathbf{x}) \\ \mathbf{x}(t_0) &= \mathbf{x}_0 \end{aligned}$$

sobre el intervalo I si $t_0 \in I$, $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$ y $\mathbf{x}(t)$ es una solución de la ecuación diferencial (2-3) sobre el intervalo I .

Teorema 2.2.1. *Sea E un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n que contiene a \mathbf{x}_0 y se supone que $\mathbf{f} \in C^1(E)$. Entonces existe un número real $a > 0$ tal que el problema de valor inicial*

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{f}(\mathbf{x}) \\ \mathbf{x}(0) &= \mathbf{x}_0 \end{aligned}$$

tiene una única solución $\mathbf{x}(t)$ sobre el intervalo $[-a, a]$.

Una prueba de este importante resultado se puede consultar y revisar en la sección 2.2 Capítulo 2 de [48].

2.3. Flujo de una ecuación diferencial

En esta sección se define el flujo ϕ_t , del sistema no lineal

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2-4)$$

se denota el intervalo maximal de existencia (α, β) de la solución $\phi(t, \mathbf{x}_0)$ del problema de valor inicial

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}} &= \mathbf{f}(\mathbf{x}) \\ \mathbf{x}(0) &= \mathbf{x}_0 \end{aligned} \quad (2-5)$$

por $I(\mathbf{x}_0)$ dado que los puntos extremo α y β del intervalo maximal generalmente dependen de \mathbf{x}_0 .

Definición 2.3.1. Sea \mathbf{E} un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n y sea $\mathbf{f} \in C^1(E)$. Para $\mathbf{x}_0 \in E$, sea $\phi(\mathbf{t}, \mathbf{x}_0)$ la solución del problema del valor inicial (2-5) definido sobre el intervalo de existencia $I(\mathbf{x}_0)$. Entonces para $t \in I(\mathbf{x}_0)$, el conjunto de mapeos ϕ_t definido por

$$\phi_t(\mathbf{x}_0) = \phi(\mathbf{t}, \mathbf{x}_0)$$

es llamado el flujo de la ecuación diferencial (2-3); ϕ_t es también nombrado como el flujo del campo vectorial $\mathbf{f}(\mathbf{x})$.

Si se piensa en el punto inicial \mathbf{x}_0 como un punto fijo y sea $I = I(\mathbf{x}_0)$, entonces el mapeo $\phi(\cdot, \mathbf{x}_0) : I \rightarrow \mathbf{E}$ define una curva solución o trayectoria del sistema (2-3) a través del punto $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{E}$. Como es usual, el mapeo $\phi(\cdot, \mathbf{x}_0)$ es identificado con su gráfica en $I \times E$ y la trayectoria es visualizada como el movimiento a lo largo de la curva Γ del punto \mathbf{x}_0 en el subconjunto \mathbf{E} del espacio fase \mathbf{R}^n (ver 2-1). De otra forma, si se piensa en el punto \mathbf{x}_0 variando a lo largo de $\mathbf{K} \subset \mathbf{E}$, entonces el flujo de la ecuación diferencial (2-3), $\phi_t : \mathbf{K} \rightarrow \mathbf{E}$ puede ser visto como el movimiento de todos los puntos en el conjunto \mathbf{K} .

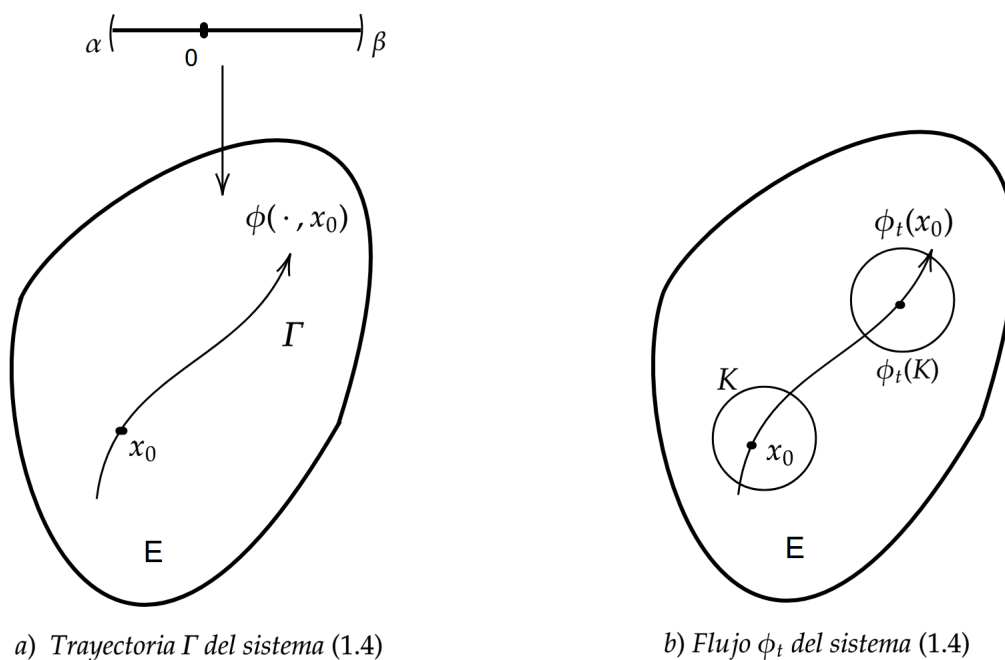


Figura 2-1.: Flujo de una ecuación diferencial

Para los propósitos de la investigación la noción de invarianza, y en particular la invarianza positiva es de suma relevancia. Bajo el cumplimiento de esta condición, cualquier subconjunto sobre el que se aplique el flujo solución ϕ_t permanecerá en el mismo subconjunto, es decir

las soluciones estarán acotadas por una cierta región. Este hecho le dará sentido a la formulación del modelo y a sus soluciones numéricas, puesto que, los escenarios que prediga en el contexto para el que se formulan tendrán sentido e interpretación biológica para nuestro caso.

Definición 2.3.2. *Sea \mathbf{E} un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n , sea $\mathbf{f} \in \mathbf{C}^1(\mathbf{E})$ y sea $\phi_t : \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{E}$ el flujo del sistema definido en (2-4) definido para todo $t \in \mathbf{R}$. Entonces un subconjunto $\mathbf{S} \subset \mathbf{E}$ es llamado invariante respecto al flujo ϕ_t si $\phi_t(\mathbf{S}) \subset \mathbf{S}$ para todo $t \in \mathbf{R}$. \mathbf{S} se llama positivamente invariante con respecto al mismo flujo si $\phi_t(\mathbf{S}) \subset \mathbf{S}$ para todo $t \geq 0$.*

2.4. Teorema de Hartman-Grobman

El Teorema de Hartman-Grobman es un resultado importante en la teoría cualitativa local de ecuaciones diferenciales. El Teorema muestra que cerca a un punto de equilibrio hiperbólico \mathbf{x}_0 , el sistema no lineal

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2-6)$$

tiene similar estructura cualitativa como el sistema lineal

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x} \quad (2-7)$$

con $\mathbf{A} = \mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$, por facilidad en la presentación de los resultados se puede asumir que el punto de equilibrio \mathbf{x}_0 puede ser trasladado hacia el origen.

Definición 2.4.1. *Dos sistemas autónomos de ecuaciones diferenciales tales como (2-6) y (2-7) son topológicamente equivalentes en un vecindad del origen o tienen la misma estructura cualitativa cerca al origen si existe un homeomorfismo \mathbf{H} definido de un subconjunto abierto \mathbf{U} que contiene al origen sobre un subconjunto abierto \mathbf{V} que contiene al origen, el cual mapea las trayectorias de (2-6) en \mathbf{U} sobre las trayectorias de (2-7) en \mathbf{V} y preserva su orientación por el tiempo en el sentido de que si una trayectoria está dirigida de \mathbf{x}_1 a \mathbf{x}_2 en \mathbf{U} , entonces la imagen está dirigida de $\mathbf{H}(\mathbf{x}_1)$ a $\mathbf{H}(\mathbf{x}_2)$ en \mathbf{V} .*

Si el homeomorfismo \mathbf{H} preserva la parametrización por el tiempo, entonces los sistemas (2-6) y (2-7) se dicen topológicamente conjugados en una vecindad del origen.

Teorema 2.4.1. *(Teorema de Hartman-Grobman) Sea \mathbf{E} un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n conteniendo al origen, sea $\mathbf{f} \in \mathbf{C}^1(\mathbf{E})$, y sea ϕ_t el flujo del sistema no lineal (2-6). Suponiendo que $\mathbf{f}(\mathbf{0}) = \mathbf{0}$ y que la matriz $\mathbf{A} = \mathbf{Df}(\mathbf{0})$ no tiene valores propios con parte real nula, entonces existe un homeomorfismo \mathbf{H} de un subconjunto abierto U conteniendo al origen sobre un subconjunto abierto V conteniendo al origen tal que para cada $\mathbf{x}_0 \in U$ existe un intervalo abierto $\mathbf{I}_0 \subset \mathbf{R}$ conteniendo a cero tal que para todo $\mathbf{x}_0 \in U$ y $t \in \mathbf{I}_0$*

$$\mathbf{H} \circ \phi_t(\mathbf{x}_0) = \mathbf{e}^{\mathbf{A}t}\mathbf{H}(\mathbf{x}_0)$$

Es decir, \mathbf{H} mapea las trayectorias de (2-6) cerca al origen sobre trayectorias de (2-7) cerca al origen y preserva la dirección por el tiempo.

Definición 2.4.2. *Un punto de equilibrio \mathbf{x}_0 de (2-6) es llamado un sumidero si todos los valores propios de la matriz $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ tienen parte real negativa. Se llama fuente si todos los valores propios de $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ tienen parte real positiva, y se llama silla si este es un punto de equilibrio hiperbólico y $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ tiene al menos un valor propio con parte real positiva y al menos uno con parte real negativa.*

2.5. Estabilidad de los equilibrios

La naturaleza y estabilidad de cualquier punto de equilibrio hiperbólico \mathbf{x}_0 del sistema no lineal

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2-8)$$

está determinada por el signo de la parte real de los valores propios λ_j de la matriz $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$. Así, un punto de equilibrio hiperbólico \mathbf{x}_0 es asintóticamente estable si y sólo si $Re(\lambda_j) < 0$ para $j = 1, \dots, n$, es decir si y sólo si \mathbf{x}_0 es un sumidero; y es inestable si y sólo si alguno de los valores propios λ_j de la matriz $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ tienen $Re(\lambda_i) > 0$, es decir si y sólo si es una fuente o un silla.

Un resultado que comúnmente se encuentra en la mayoría de textos de introducción a la biología matemática [1] o de modelos matemáticos en biología [17] para el estudio de la variación del signo de los valores propios de la matriz $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$, es el criterio de Routh-Hurwitz. En algunos casos facilita la clasificación de la naturaleza de los equilibrios del sistema (2-8). A continuación se presentan dos resultados descritos en [1] para el posterior estudio de la estabilidad de los equilibrios.

Teorema 2.5.1. *(Criterio de Routh-Hurwitz) Dado el polinomio*

$$P(\xi) = \xi^n + a_1\xi^{n-1} + \dots + a_{n-1}\xi + a_n$$

donde los coeficientes a_i para $i = 1, \dots, n$ son reales, definimos la n matriz de Hurwitz usando los coeficientes a_i del polinomio característico

$$H_1 = (a_1), H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \dots, H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{pmatrix}$$

donde $a_j = 0$ si $j > n$. Todas las raíces del polinomio $P(\xi)$ son negativas o tienen parte real negativa, sí y sólo si los determinantes de todas las matrices Hurwitz son positivas, es decir, $\det(H_j) > 0$, para $j = 1, \dots, n$. Para polinomios de grado $n = 2, 3, 4$ y 5 , el criterio de Routh-Hurwitz se resume así

- a) $n=2$: $a_1, a_2 > 0$
- b) $n=3$: $a_1, a_3 > 0$ y $a_1 a_2 > a_3$
- c) $n=4$: $a_1, a_3, a_4 > 0$ y $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$
- d) $n=5$: $a_i > 0, i = 1, \dots, 5,$
 $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$ y $(a_1 a_4 - a_5)(a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4) > a_5(a_1 a_2 - a_3)^2 + a_1 a_5^2$

Este criterio da condiciones necesarias y suficientes para que todas las raíces del polinomio característico con coeficientes reales se encuentre en el lado izquierdo del plano complejo.

Teorema 2.5.2. *Se supone que $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ es un sistema no lineal autónomo de ecuaciones diferenciales con un punto de equilibrio \mathbf{x}_0 . Denotamos la matriz jacobiana de \mathbf{f} evaluado en \mathbf{x}_0 como $\mathbf{J}(\mathbf{x}_0) = \mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$. Si la ecuación característica de la matriz jacobiana $\mathbf{J}(\mathbf{x}_0)$,*

$$\xi^n + a_1 \xi^{n-1} + \dots + a_{n-1} \xi + a_n = 0$$

satisface las condiciones del criterio de Routh-Hurwitz, es decir, los determinantes de todas las matrices Hurwitz son positivos, $\det(H_j) > 0, i = 1, \dots, n$, entonces el equilibrio \mathbf{x}_0 es localmente asintóticamente estable. Si $\det(H_j) < 0$ para algún $i = 1, \dots, n$ entonces el equilibrio \mathbf{x}_0 es inestable.

La estabilidad de los puntos de equilibrio no hiperbólicos es más compleja de determinar, una herramienta bastante útil para decidir su estabilidad son las llamadas funciones de Lyapunov aplicadas en el método que lleva su mismo nombre. Antes de presentar una descripción de estas herramientas se define primero en términos generales la estabilidad de un punto de equilibrio.

Definición 2.5.1. *Sea ϕ_t el flujo del sistema definido en (2-8) definido para todo $t \in \mathbf{R}$. Un punto de equilibrio \mathbf{x}_0 de (2-8) es estable si para todo $\epsilon > 0$ existe un $\delta > 0$ tal que para todo $\mathbf{x} \in \mathbf{N}_\delta(\mathbf{x}_0)$ y $t \geq 0$ se tiene que*

$$\phi_t(\mathbf{x}) \in \mathbf{N}_\epsilon(\mathbf{x}_0).$$

Complementariamente, \mathbf{x}_0 es asintóticamente estable si es estable y si existe un $\delta > 0$ tal que para todo $\mathbf{x} \in \mathbf{N}_\delta(\mathbf{x}_0)$ se tiene que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(\mathbf{x}) = \mathbf{x}_0.$$

El punto de equilibrio \mathbf{x}_0 es inestable si no es estable.

El siguiente resultado provee más información concerniente al comportamiento local de la soluciones cerca a un sumidero.

Teorema 2.5.3. Si \mathbf{x}_0 es un sumidero del sistema no lineal (2-8) y $Re(\lambda_j) < -\alpha < 0$ para todos los valores propios λ_j de la matriz $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$, entonces dado $\epsilon > 0$ existe un $\delta > 0$ tal que para todo $\mathbf{x} \in \mathbf{N}_\delta(\mathbf{x}_0)$, el flujo $\phi_t(\mathbf{x})$ de (2-8) satisface

$$|\phi_t(\mathbf{x}) - \mathbf{x}_0| \leq \epsilon e^{-\alpha t}$$

para todo $t \geq 0$.

La estabilidad de un punto de equilibrio hiperbólico tiene entonces dos posibilidades: ser asintóticamente estable o inestable, la única forma que un punto de equilibrio \mathbf{x}_0 de (2-8) puede ser estable pero no asintóticamente estable es cuando $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ tiene algún valor propio cero o tiene un par de valores propios complejos conjugados puros imaginarios $\lambda = \pm ib$, lo que caracteriza un equilibrio no hiperbólico. El siguiente resultado establece que todos los valores propios λ_j de $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ deben satisfacer $Re(\lambda_j) \leq 0$ para que \mathbf{x}_0 sea estable.

Teorema 2.5.4. Si \mathbf{x}_0 es un punto de equilibrio estable de (2-8), ninguno de los valores propios de $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$ tiene parte real positiva.

2.6. Conjuntos límite

Un sistema dinámico da una descripción funcional de la solución de un problema físico o del modelo matemático que describe el problema físico. En términos matemáticos, un sistema dinámico es una función $\phi(\mathbf{t}, \mathbf{x})$ definida para todo $\mathbf{t} \in \mathbf{R}$ y $\mathbf{x} \in \mathbf{E} \subset \mathbf{R}^n$, el cual describe cómo se mueven los puntos $\mathbf{x} \in \mathbf{E}$ respecto al tiempo. Se requiere que esta familia de mapeos $\phi_t(\mathbf{x}) = \phi(\mathbf{t}, \mathbf{x})$ cumpla las propiedades que se enuncian en la siguiente definición

Definición 2.6.1. Un sistema dinámico sobre \mathbf{E} es un mapeo C^1

$$\phi : \mathbf{R} \times \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{E}$$

donde \mathbf{E} es subconjunto abierto de \mathbf{R}^n y si $\phi_t(\mathbf{x}) = \phi(\mathbf{t}, \mathbf{x})$ entonces

- i) $\phi_0(\mathbf{x}) = \mathbf{x}$ para todo $\mathbf{x} \in \mathbf{E}$
- ii) $\phi_t \circ \phi_s = \phi_{t+s}(\mathbf{x})$ para todo $s, t \in \mathbf{R}$ y $\mathbf{x} \in \mathbf{E}$.

Se sigue de la Definición 2.6.1 que para cada $\mathbf{t} \in \mathbf{R}$, $\phi_t(\mathbf{x})$ es un mapeo C^1 de \mathbf{E} sobre \mathbf{E} , el cual tiene inversa C^1 , lo que es equivalente a decir que $\phi_t(\mathbf{x})$ con $\mathbf{t} \in \mathbf{R}$ es una familia uniparamétrica de difeomorfismos sobre \mathbf{E} que forma un grupo conmutativo bajo la composición.

Considerando nuevamente el sistema autónomo

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \tag{2-9}$$

con $\mathbf{f} \in \mathbf{C}^1(\mathbf{E})$ donde \mathbf{E} es un subconjunto abierto de \mathbf{R}^n , el sistema (2-9) define un sistema dinámico $\phi(\mathbf{t}, \mathbf{x})$ sobre \mathbf{E} . Para $\mathbf{x} \in \mathbf{E}$, la función $\phi(\cdot, \mathbf{x}) : \mathbf{R} \rightarrow \mathbf{E}$ define una curva solución, órbita o trayectoria de (2-9) a través del punto $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{E}$. Si se identifica la función $\phi(\cdot, \mathbf{x})$ con su gráfica, se puede pensar en una trayectoria a través del punto \mathbf{x}_0 como una partícula que se mueve a lo largo de la curva

$$\Gamma_{\mathbf{x}_0} = \{\mathbf{x} \in \mathbf{E} | \mathbf{x} = \phi(\mathbf{t}, \mathbf{x}_0), \mathbf{t} \in \mathbf{R}\}$$

definida por el sistema dinámico (2-9). En algunas ocasiones la notación $\Gamma_{\mathbf{x}_0}$ designa la trayectoria de (2-9) que pasa a través de el punto \mathbf{x}_0 en el tiempo $t = 0$. Si no es necesario especificar el punto \mathbf{x}_0 , la notación de una trayectoria simplemente se nota como Γ . También se puede definir la semitrayectoria positiva a través del punto $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{E}$ como el movimiento de una partícula a lo largo de la curva

$$\Gamma_{\mathbf{x}_0}^+ = \{\mathbf{x} \in \mathbf{E} | \mathbf{x} = \phi(\mathbf{t}, \mathbf{x}_0), \mathbf{t} \geq 0\}$$

De forma similar se puede definir la semitrayectoria negativa $\Gamma_{\mathbf{x}_0}^-$, y de este modo cualquier trayectoria se puede notar como $\Gamma = \Gamma_- \cap \Gamma_+$.

La siguiente definición de puntos y conjuntos ω -límite es importante en el estudio del comportamiento cualitativo de las soluciones de un sistema de la forma $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, puesto que permite entender la evolución temporal de las trayectorias determinado hacia que estados de equilibrio evoluciona el sistema dinámico.

Definición 2.6.2. *Un punto $\mathbf{p} \in \mathbf{E}$ es un punto ω -límite de la trayectoria $\phi(\cdot, \mathbf{x})$ del sistema (2-9) si existe una secuencia $t_n \rightarrow \infty$ tal que*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \phi(\mathbf{t}_n, \mathbf{x}) = \mathbf{p}.$$

Similarmente, un punto $\mathbf{q} \in \mathbf{E}$ es un punto α -límite de la trayectoria $\phi(\cdot, \mathbf{x})$ del sistema (2-9) si existe una secuencia $t_n \rightarrow -\infty$ tal que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \phi(\mathbf{t}_n, \mathbf{x}) = \mathbf{q}.$$

El conjunto de todos los puntos ω -límite de una trayectoria Γ , es llamado conjunto ω -límite de Γ y se nota como $w(\Gamma)$. De manera similar, el conjunto de todos los puntos α -límite de Γ es llamado conjunto α -límite de Γ y se nota por $\alpha(\Gamma)$. El conjunto de todos los puntos límite de Γ , $\alpha(\Gamma) \cup w(\Gamma)$, es llamado conjunto límite.

Definición 2.6.3. *Una órbita periódica o ciclo de (2-9) es cualquier curva solución cerrada, la cual no es un punto de equilibrio de (2-9). Una órbita Γ es llamada estable, si para cada $\epsilon > 0$ existe una vecindad U de Γ tal que para todo $\mathbf{x} \in U$ y $t \geq 0$ se cumple que $\mathbf{d}(\phi(\mathbf{t}, \mathbf{x}), \Gamma) < \epsilon$. Una órbita periódica es inestable si no es estable, y Γ es llamada asintóticamente estable si es estable y si para todos los puntos \mathbf{x} en alguna vecindad U de Γ*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \mathbf{d}(\phi(\mathbf{t}, \mathbf{x}), \Gamma) = 0.$$

2.7. Órbitas cerradas en sistemas planares

Una primer paso en el estudio cualitativo del sistema (2-9), es conocer el comportamiento de las soluciones en entornos próximos a los puntos de equilibrios del sistema. Pero si se desea tener un entendimiento holístico de todo su comportamiento es necesario estudiar su retrato de fase con mayor profundidad. Determinar la existencia o no de órbitas cerradas o ciclos límite es una manera de conocer mejor el comportamiento de las soluciones. Para el caso de los sistemas planares existe un marco matemático de resultados que permiten determinar la presencia o no de este tipo de curvas solución. En esta sección del documento no se pretende esbozar un resumen sobre los resultados teóricos referidos al comportamiento cualitativo de los sistemas planares, sin embargo, se hace a referencia y presentan dos resultados que en un capítulo posterior se aplicaran para caracterizar el comportamiento del modelo que se formula para la dinámica de *H. pylori*.

2.7.1. Teorema de Poincaré-Bendixson

Algunos fenómenos físicos se representan por sistemas dinámicos planares, algunos de ellos tienen soluciones periódicas lo que indica la presencia de ciclos límites. El Teorema de Poincaré-Bendixson da un criterio para la localización de ciclos límite en el plano, es una herramienta fundamental para la comprensión de sistemas dinámicos planos, pero no tiene una generalización para sistemas representados por ecuaciones diferenciales de dimensión mayor. La noción de conjuntos límite es importante en el Teorema de Poincaré-Bendixson. El teorema dice que si un conjunto límite compacto en el plano no contiene puntos de equilibrio entonces es una órbita cerrada. Se considera de nuevo el sistema no lineal

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2-10)$$

Teorema 2.7.1. *(Teorema de Poincaré – Bendixson) Suponga que $\mathbf{f} \in \mathbf{C}^1(\mathbf{E})$ donde \mathbf{E} es un subconjunto abierto de \mathbf{R}^2 y que (2-10) tiene una trayectoria Γ con Γ^+ contenida en un subconjunto compacto \mathbf{F} de \mathbf{E} . Entonces si $w(\Gamma)$ no contiene puntos críticos de (2-10), el conjunto ω -límite de Γ es una órbita periódica de (2-10).*

La generalización del Teorema de Poincaré-Bendixson en [48] se enuncia como

Teorema 2.7.2. *(Generalización Teorema de Poincaré – Bendixson) Bajo las hipótesis del Teorema 2.7.1 y la suposición que (2-10) tiene sólo un número finito de puntos críticos en F , se sigue que $w(\Gamma)$ es*

- a) un punto crítico de (2-10) ó
- b) una órbita periódica de (2-10) ó
- c) consiste de un número finito de puntos críticos, p_1, p_2, \dots, p_n , de (2-10) y de un número contable de órbitas límite de (2-10) cuyos conjuntos α y ω -límite pertenecen a $\{p_1, p_2, \dots, p_n\}$.

2.8. Criterios de Bendixson y Dulac

El Teorema Poincaré-Bendixson y su generalización descritos en la sección anterior establecen la existencia de uno o exactamente m ciclos límite para ciertos sistemas planares. En esta sección se presentan y describen dos resultados: Criterio de Bendixson y el Criterio de Dulac. Estos resultados también se toman de [48] y establecen condiciones para que el sistema planar

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \quad (2-11)$$

con $\mathbf{f}(\mathbf{Q}, \mathbf{P})^T$ y $\mathbf{x} = (\bar{x}, \bar{y})^T \in \mathbf{R}^2$ no tenga ciclos límite. En este orden para determinar el retrato de fase global de un sistema planar es necesario determinar el número de ciclos límite alrededor de cada punto crítico del sistema. Los teoremas en esta sección hacen posible esto para algunos sistemas planares. Desafortunadamente, no siempre es posible determinar el número exacto de ciclos límite de un sistema planar.

Teorema 2.8.1. *(Criterio de Bendixson) Sea $\mathbf{f} \in \mathbf{C}^1(\mathbf{E})$ donde \mathbf{E} es una región simplemente conexa en \mathbf{R}^2 . Si la divergencia del campo vectorial \mathbf{f} , $\nabla \cdot \mathbf{f}$, no es cero y no cambia de signo en E , entonces (2-11) no tiene órbitas cerradas que estén completamente contenidas en E .*

Un resultado más general para descartar la existencia de trayectorias solución periódicas es dado por el siguiente Teorema:

Teorema 2.8.2. *(Criterio de Dulac) Sea $\mathbf{f} \in \mathbf{C}^1(\mathbf{E})$ donde \mathbf{E} es una región simplemente conexa en \mathbf{R}^2 . Si existe una función $\mathbf{B} \in \mathbf{C}^1(\mathbf{E})$ tal que la divergencia $(\nabla \cdot \mathbf{Bf})$ es no nula y no cambia de signo en \mathbf{E} , entonces (2-11) no tiene órbitas cerradas que estén completamente contenidas en \mathbf{E} . Si \mathbf{A} es una región anular contenida en \mathbf{E} de modo que la divergencia $\nabla \cdot (\mathbf{Bf})$ no cambia de signo sobre \mathbf{E} , entonces existe como máximo un ciclo límite de (2-11) en \mathbf{A} .*

3. Modelo matemático de crecimiento y resistencia bacteriana para *H. pylori* con respuesta inmune

3.1. Características celulares de *H. pylori*

H. pylori es una bacteria gramnegativa, curvada que se caracteriza por ser un microorganismo que para sobrevivir necesita niveles de oxígeno muy bajos y grandes cantidades de dióxido de carbono. Se encuentra ubicada en la mucosa gástrica del estómago humano. Algunas de las especies identificadas en la familia *Helicobacter* son *pylori*, *mustelae*, *Cinaedi* y *fennelliae*. También se caracteriza por tener una variabilidad antigénica, que es la capacidad de los microorganismos patógenos para alterar el antígeno de su capa externa. Este cambio impide que el sistema inmune lo identifique y los destruya con rapidez. En la Tabla 3-1 se describen otras características físicas y celulares y en la figura 3-1 se presenta una vista de este patógeno tomado por medio de un microscopio electrónico mostrando sus flagelos en su medio celular.



Figura 3-1.: *H. pylori* a vista de microscopio. Tomado de https://es.wikipedia.org/wiki/Helicobacter_pylori, (consultado por última vez Agosto 8, 2021).

Según los reportes y estudios clínicos en la actualidad no se ha unificado un criterio sobre la manera de contagio por *H. pylori*, sin embargo, se cree que ingresa al organismo humano vía fecal u oral, o por la administración de alimentos contaminados. Al ingresar al estómago se empieza a reproducir, se adhiere a las paredes epiteliales y produce inflamación de la mucosa

Características	Valor
Tamaño	$1\mu m$
Largo	$0.5-1.0\ \mu m$
Ancho	$1.5-5.0\ \mu m$
Temp. Crecimiento	$35^{\circ}-39^{\circ}\ ^{\circ}C$
Oxígeno	$O_2 \rightarrow 5\%$
Diox. Carbono	$CO_2 \rightarrow 10\%$
Nitrógeno	$N_2 \rightarrow 85\%$

Tabla 3-1.: Características Celulares de *H. pylori*.

gástrica. La inflamación de la mucosa gástrica puede conducir a desarrollar enfermedades gástricas crónicas y en otros casos cuadros cancerosos.

3.2. Dinámica infecciosa de *H. pylori*

Antes de proceder a describir algunos aspectos referentes a la dinámica infecciosa de *H. pylori*, es importante reconocer y describir el sitio donde se desarrolla la infección por este patógeno bacteriano. Para ello se tiene identificado que esta bacteria forma sus nichos de persistencia sobre el revestimiento o paredes del estómago, es decir sobre la túnica o capa mucosa. Esta capa mucosa presenta múltiples pliegues a manera de crestas y criptas, sobre esta capa mucosa se distinguen tres partes fundamentales; el epitelio superficial, la lamina propia y la lamina mucosa. Según los estudios y reportes clínicos es sobre la zona epitelial superficial donde *H. pylori* infecta las células epiteliales y se desarrolla la infección por este agente patógeno. En la figura 3-2 se presenta una ilustración que describe la estructura microscópica del revestimiento de la pared estomacal y sus principales células. Igualmente en la figura 3-4 se aprecia un micrografía (imagen tomada mediante un microscopio electrónico de una muestra de tejido estomacal) que muestra una imagen de la mucosa gástrica.

Para efecto de los propósitos de esta investigación, asumiremos la dinámica infecciosa de *H. pylori* descrita en [9] y [37]. Una vez las bacterias llegan al tracto gastrointestinal se enfrentan a tres limitaciones que inciden en su crecimiento poblacional, peristalsis, competencia microbiana y la respuesta inmunitaria. En particular *H. pylori* es un patógeno que persiste durante décadas y en la mayoría de los casos es asintomático. Esta persistencia bacteriana es resultado de que *H. pylori* florece en un ambiente rico en ácido donde no hay competencia microbiana y a pesar de que se produce una respuesta inmunitaria, esta parece ser poco efectiva. Entre estos mecanismos se distingue la adherencia bacteriana como estrategia para resistir la peristalsis, ya que la capa de moco, lugar donde reside la mayoría poblacional de este patógeno, se elimina por los movimientos estomacales naturales.

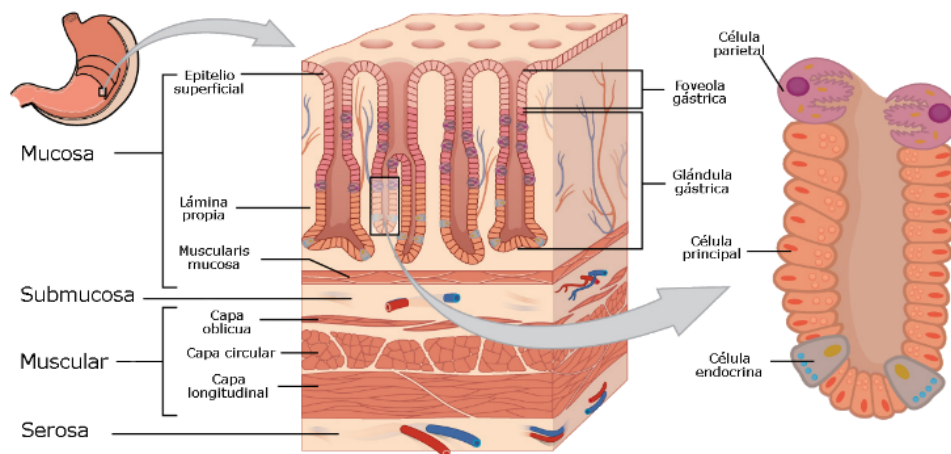


Figura 3-2.: Epitelio gástrico. Tomado de <https://es.wikipedia.org/wiki/Est%C3%B3mago>, (consultado por última vez Agosto 8, 2021).

La mayoría de la población bacteriana vive en el moco gástrico sobrepuesto a las células epiteliales y otro tanto reside sobre estas últimas. En términos porcentuales se estima que solo una pequeña proporción logra adherirse a las células epiteliales, entre un 1–5 %. De esta forma, en la dinámica infecciosa de *H. pylori* pueden diferenciarse la población residente en el moco gástrico y la población que reside en las células epiteliales que logran adherirse a ellas. Esto indica que *H. pylori* migra del moco para adherirse a las células del epitelio gástrico, donde este se replica, por tanto, es muy factible que la capacidad de carga del tejido gástrico este continuamente cerca de la saturación, lo que obliga a las nuevas células a migrar hacia el moco gástrico lo que supone una migración en doble sentido.

En términos porcentuales, según [37] se asume que el 98 % de la población total de *H. pylori* corresponde a las bacterias de vida libre en el moco gástrico y el 2 % representa la población bacteriana que logra adherirse. Esta proporción entre las poblaciones M y A sugiere que bajas concentraciones de *H. pylori* pueden estar presentes durante el curso de la infección. Por lo tanto, la población adherida A de *H. pylori* sirve para mantener la infección, y la población M que reside en el moco gástrico está presente para mantener la densidad de *H. pylori* adherido y para la transmisión a nuevos huéspedes.

Complementariamente, *H. pylori* se considera un patógeno invasivo puesto que una vez llega las células del epitelio gástrico es capaz de infectarlas y continuar su replicación dentro de ellas. Esta característica descrita en [13], [56] es relevante en la infección de *H. pylori*, puesto que incide a favor en el ciclo de vida e infeccioso del patógeno bacteriano.

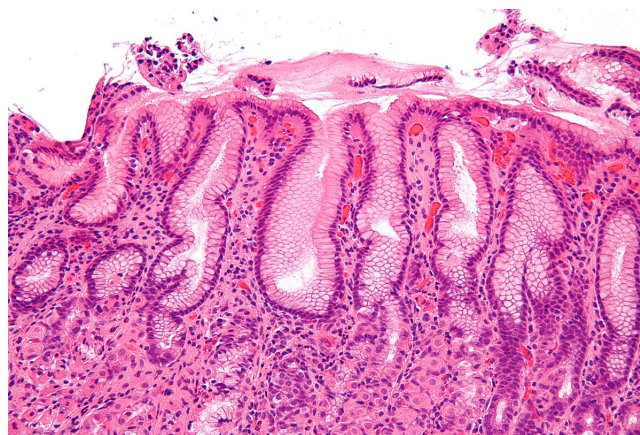


Figura 3-3.: Micrografía de la mucosa gástrica colonizada por *H. pylori*. Tomada de https://librepathology.org/wiki/Helicobacter_gastritis, (consultado por última vez Agosto 8, 2021).

3.3. Respuesta inmune a la infección por *H. pylori*

El sistema inmunitario es una compleja agrupación de elementos y procesos biológicos en el organismo que permiten mantener una especie de equilibrio funcional frente a agresiones externas, siendo estas de naturaleza biológica (virus y bacterias) o fisicoquímicas (contaminantes o radiaciones); o agresiones internas (células cancerosas). El sistema inmunitario está compuesto por diferentes moléculas solubles en diferentes fluidos de nuestro organismo (sangre) y por células ubicadas en diferentes tejidos y órganos.

Adicionalmente, el S.I. (sistema inmunitario) actúa en distintos niveles de respuesta frente a agentes extraños que invadan el organismo en individuos humanos. Algunos procesos y elementos de la respuesta inmunitaria son genéricos, es decir actúan de manera inespecífica con el propósito de defender de manera inmediata al organismo, esto se conoce como respuesta inmunitaria innata. Complementariamente, otros procesos y elementos se activan y regulan a partir de la respuesta innata, pero se consideran como una respuesta más avanzada o sofisticada puesto que su actuar es específico hacia el patógeno o agente extraño que es reconocido, esta respuesta inmunitaria hace parte de lo que se conoce como sistema inmunitario adquirido [27], [45], [54]. Algunas características y diferencias sobre ambas respuestas se describen en la siguiente tabla.

Según estudios y reportes clínicos los individuos infectados por *H. pylori* desarrollan una respuesta inmune poco efectiva para erradicar el agente infeccioso [4, 22, 51]. En el proceso infeccioso por *H. pylori* de los individuos, la inflamación de la mucosa gástrica es una respuesta típica. Como lo describen [4, 22], este es un mecanismo del sistema inmune innato que se activa desde el momento en que los sujetos se infectan con el patógeno. Particular-

Características	
Inmunidad Innata	Inmunidad adquirida
La respuesta no es específica	Respuesta específica
La exposición conduce a la respuesta máxima inmediata	Demora entre la exposición y la respuesta máxima
Inmunidad mediada por células y componentes humorales	Inmunidad mediada por células y componentes humorales
Sin memoria inmunológica	La exposición conduce a la memoria inmunológica
Presente en casi todo ser vivo	Presente sólo en vertebrados

Tabla 3-2.: Características sistema inmune.

mente para *H. pylori* la respuesta inflamatoria se considera como respuesta inespecífica a la infección, dicha respuesta inflamatoria se manifiesta u observa como una gastritis activa caracterizada por la infiltración de leucocitos (linfocitos T) en la superficie del epitelio gástrico. El rol de la respuesta innata del sistema inmunológico desempeña un factor clave en el proceso infeccioso de *H. pylori* ya que regula la respuesta de los linfocitos T . De esta forma, la respuesta innata puede inducir el desarrollo de gastritis crónica o una respuesta con anticuerpos que permite erradicar al patógeno.

La función reguladora de los linfocitos T conocida como función reguladora Th , es una diferenciación sobre el tipo de respuesta que los linfocitos T tendrán en el sitio de infección. Para la diferenciación del tipo de respuesta, primero se deben reconocer los antígenos del patógeno a través de los macrófagos (mecanismo activado en la respuesta innata). Luego de ese reconocimiento, se produce una liberación de citocinas reguladoras que inducen la respuesta celular de los linfocitos T . Dependiendo del tipo de citocinas predominantes liberadas, la función reguladora Th de los linfocitos T puede ser $Th - 1$ (respuesta T-Helper tipo 1), que regula un aumento de la respuesta proinflamatoria; o una respuesta $Th - 2$ (respuesta T-Helper tipo 2,) que regula un aumento de la respuesta antiinflamatoria (ver figura 3-4). La poca efectividad de la respuesta inmune para lograr la erradicación de la bacteria proviene como tal de la persistencia inflamatoria generada a través de citocinas que inducen una función reguladora de los linfocitos T mas bien de naturaleza proinflamatoria. En los últimos años ha adquirido una gran importancia el estudio del rol de algunas citocinas particulares que regulan la función de algunos linfocitos T (Células CD4+ y CD8+) que según ensayos reportan inducir respuestas antiinflamatorias que permiten erradicar la bacteria.

3.4. Resistencia bacteriana de *H. pylori*

Según los reportes [41], [42], [46], la resistencia bacteriana puede clasificarse como: **Natural:** Posibilidad intrínseca del patógeno que impide erradicar la infección (producida por un efecto barrera que impide la penetración del compuesto). **La Resistencia Adquirida:** Es la que aparece frente a antibióticos a los que la bacteria era inicialmente susceptible (por mutaciones genéticas o por infección por plásmidos). Las mutaciones cromosómicas se transmiten en forma vertical por la replicación celular, la adquisición de resistencia por

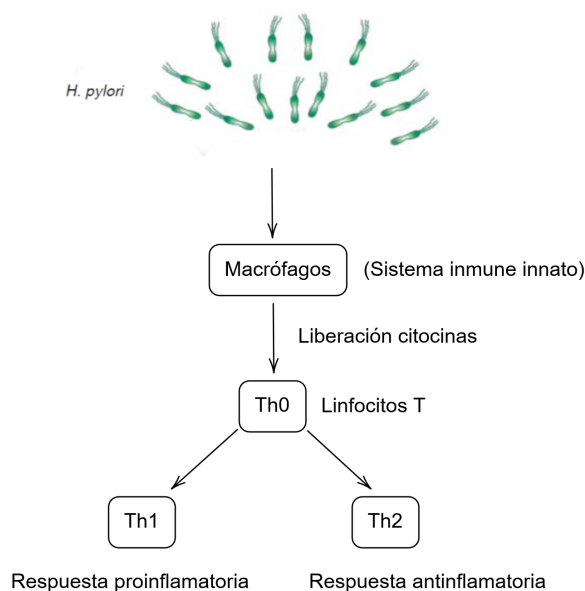


Figura 3-4.: Respuesta inmune del huésped ante la infección por *H. pylori*.

plásmidos se transmite horizontalmente por intercambio de genes resistentes entre organismos bacterianos. **Resistencia Farmacológica:** Aplicable concretamente a cepas de *H. pylori*, que muestran susceptibilidad a un antibiótico *invitro*, pero son resistentes *invivo*, su causa es la dificultad del antibiótico de llegar al foco o sitio de la infección a concentraciones suficientes para alcanzar un efecto antibacteriano.

3.4.1. Costo de aptitud o *Fitness cost* en *H. pylori*

La aptitud o *Fitness* en genética describe la capacidad de un organismo para reproducirse con cierto genotipo, es decir, representa la proporción de genes que un organismo puede heredar en los genes de la siguiente generación. Dando lugar a que los genes con mayor aptitud se hagan más comunes. La adquisición de resistencia a los antibióticos generalmente conduce a una pérdida de aptitud en las bacterias que se conoce como *Fitness cost*. De esta manera, la adquisición de resistencia por exposición al antibiótico conduce a un patógeno que, en ausencia del fármaco, es menos apto que el patógeno no resistente, es decir, pierde la capacidad de transmitir en las siguientes generaciones las características genéticas de resistencia. Sin embargo, el patógeno resistente puede sufrir mutaciones adicionales que compensan el costo de aptitud. Para el caso de *H. pylori* los reportes especializados [8], [23], [25], han tratado de determinar los mecanismos compensatorios de la resistencia a los antibióticos en *H. pylori* y sugieren que las mutaciones compensatorias pueden desempeñar un papel importante en la evolución y propagación de los genes resistentes en esta población de patógenos.

3.5. Formulación del modelo

En este estudio se considera la persistencia infecciosa de *H. pylori* como un efecto derivado de la resistencia bacteriana que este patógeno ha desarrollado a algunos tratamientos terapéuticos. La formulación y planteamiento del modelo se basó en algunos modelos propuestos a través de sistemas no lineales de ecuaciones diferenciales que a continuación se describen: Los modelos relacionados con la persistencia y colonización de *H. pylori* presentados en [9] y [37]; los cuales abordan la dinámica infecciosa en términos de una cinética poblacional de *H. pylori* presente en el mucus gástrico y otra población de *H. pylori* que se adhiere a las células epiteliales. También se revisó los modelos matemáticos propuestos en [18], [33], [50]; que describen el crecimiento y adquisición de resistencia bacteriana de patógenos infecciosos, bajo la premisa de que la resistencia bacteriana puede ser adquirida por mutaciones derivadas de la exposición al antibiótico y por transferencia de plásmidos (intercambio de material genético). Complementariamente, también se consideraron los modelos presentados en [14] y [15]; los cuales de manera similar describen el crecimiento y desarrollo de resistencia bacteriana bajo los supuestos antes descritos, pero con la diferencia de plantear una respuesta inmunológica en la dinámica infecciosa a través de la proliferación de células del sistema inmune. De esta manera, el modelo formulado aquí es una adaptación que integra supuestos y términos de los modelos antes citados para describir *in vivo* el crecimiento y adquisición de resistencia bacteriana en *H. pylori* junto con la activación de la respuesta inmune en el hospedador o individuo infectado (modelo *within*). El modelo se enmarca en los siguientes supuestos:

- *H. pylori* tiene la capacidad replicarse en las células epiteliales una vez que logra adherirse a estas.
- El modelo considera un desprendimiento epitelial de *H. pylori* hacia el mucus gástrico cuando la capa mucosa gástrica esta sobrecargada poblacionalmente.
- La resistencia bacteriana se adquiere por exposición al antibiótico y por transferencia de material genético (conjugación) considerada a través de una cinética de acción de masas.
- Considera la respuesta inmune a la infección por *H. pylori* a través de una población de linfocitos *T* (células inmunes) cuya función reguladora induce una respuesta antiinflamatoria.
- Considera el aumento de la concentración del antibiótico hasta alcanzar la concentración de equilibrio sérica a través de una tasa de absorción de fármaco.

Se definen las poblaciones que intervienen en la dinámica de crecimiento bacteriano, adquisición de resistencia antibiótica en *H. pylori* junto con la respuesta inmune activada. De este

modo las poblaciones que se consideran son $A_s(t)$ población de *H. pylori* adherido a las células del epitelio gástrico que es sensible al efecto del antibiótico, $A_r(t)$ población de *H. pylori* adherido a las células del epitelio gástrico que es resistente al efecto del antibiótico, $G(t)$ la población de linfocitos T (células inmunes) cuya función reguladora induce una respuesta inmune antiinflamatoria y $C_i(t); i = 1, 2, 3$ la concentración sanguínea de cada antibiótico utilizado en un tratamiento de erradicación.

Ahora se procede a definir las expresiones que serán utilizadas para describir en la dinámica de interés el crecimiento bacteriano, la adquisición de resistencia, la proliferación de la respuesta inmune y el aumento de la concentración antibiótica. El crecimiento bacteriano se modela adoptando las hipótesis y expresiones de crecimiento celular presentadas en los modelos formulados en [30, 33], de este modo, la población bacteriana de *H. pylori* sensible y resistente en el epitelio gástrico se replica siguiendo un crecimiento tipo logístico con capacidad de carga N (número máximo de bacterias que soporta el epitelio gástrico). Las tasas de reproducción de *H. pylori* sensible y resistente son β_s y β_r respectivamente. Se supone que el hecho de adquirir resistencia genera un *fitnees cost* que se manifiesta en una disminución de la tasa reproductiva de las bacterias resistentes pero que puede compensarse por otros mecanismos (mutaciones). Por tanto, las tasas de reproducción de *H. pylori* se consideran bajo el supuesto de que $\beta_r \leq \beta_s$, luego los términos que representan el crecimiento de ambas poblaciones de *H. pylori* son

$$\beta_s A_s \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N}\right) \quad y \quad \beta_r A_r \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N}\right).$$

Se ha supuesto que el efecto del antibiótico sobre la población sensible A_s se modela usando un término de saturación (E_{max}) comúnmente utilizado en modelos sobre eliminación bacteriana [5],[38],[43],[34]. Así el efecto de eliminación bacteriana por saturación de la concentración antibiótica se representa por el término

$$\left(\frac{\bar{q}_i C_i}{\bar{\lambda}_i + C_i}\right) A_s \quad \text{con } i = 1, 2, 3,$$

donde \bar{q}_i representa la tasa máxima de eliminación de bacterias A_s por efecto antibiótico y $\bar{\lambda}_i$ representa la concentración necesaria de antibiótico para alcanzar la mitad de la tasa de eliminación máxima. Adicionalmente, el *H. pylori* adherente sensible tiene una tasa de mortalidad per cápita constante μ_s . Por otra parte, una proporción de bacterias resistentes emergen debido a las mutaciones puntuales que la población de *H. pylori* A_s sufre por exposición al antibiótico. Esta proporción de bacterias resistentes emergentes por efecto antibiótico se expreso considerando los trabajos de adquisición de resistencia bacteriana propuestos en [30, 32, 33] y está representada por el término

$$q_i C_i A_s.$$

En la expresión anterior q_i representa la tasa a la cual la población de *H. pylori* A_s adquiere resistencia y como tal pasa a formar parte de la población bacteriana resistente A_r . En general, la adquisición de resistencia bacteriana según los estudios especializados se manifiestan por medio de mutaciones bacterianas que están asociadas a intercambios de material genético (la conjugación bacteriana). En algunos modelos matemáticos sobre resistencia bacteriana [33],[15],[47] esta situación se representa a través de una cinética de acción de masas. De este modo, la adquisición de resistencia bacteriana por intercambio genético entre poblaciones adyacentes de *H. pylori* se contempla por medio de esta cinética y se representa por el término

$$\bar{\sigma}A_sA_r,$$

donde $\bar{\sigma}$ representa la tasa de transferencia de plásmidos, Además, las bacterias de *H. pylori* adherente resistente mueren de forma natural a una tasa per cápita constante μ_r . Como se describió en la dinámica infecciosa de este patógeno, la mayoría de *H. pylori* vive el moco gástrico y sólo una cantidad pequeña logra adherirse a las células epiteliales. Por lo tanto, suponemos que es la población total adherente $A = A_s + A_r$ la que sirve para mantener la infección, y la población M está presente para reponer la población adherente A . La saturación del epitelio gástrico obliga a las bacterias de *H. pylori* adherente a desprenderse de este y regresar al moco hasta cuando la saturación se encuentre nuevamente por debajo de los niveles de carga del epitelio. Una vez desprendida la bacteria es muy probable que sea eliminada por la peristalsis y renovación del moco gástrico, por tanto, esta migración bacteriana del epitelio al moco gástrico se formula de acuerdo a las expresiones descritas en [?, ?]. Para ambas poblaciones bacterianas de *H. pylori* la tasa de desprendimiento epitelial es $\bar{\delta}$ y la proporción de bacterias desprendidas se indica como

$$\bar{\delta}A_s \text{ y } \bar{\delta}A_r.$$

La infección por *H. pylori* produce una respuesta inmunitaria que se manifiesta a través del reclutamiento de linfocitos T que tienen una función proinflamatoria o antiinflamatoria (función regulada por las citocinas producidas cuando el sistema innato intenta reconocer los antígenos del patógeno). Al igual que en [14], se ha supuesto a través de un término de tipo logístico, el reclutamiento de los linfocitos T (que inducen una respuesta antiinflamatoria) sobre el epitelio gástrico a una tasa β_g y capacidad de carga ω veces la cantidad de bacterias presentes ($A_s + A_r$). Así, la proliferación de los linfocitos T que inducen una respuesta antiinflamatoria en la infección por *H. pylori* está representada por el término

$$\beta_g G \left(1 - \frac{G}{\omega(A_s + A_r)} \right).$$

Esta población de linfocitos T (células inmunes específicas) actúa sobre la población bacteriana eliminándolas a una tasa $\bar{\varphi}$, así pues, los términos $\bar{\varphi}A_sG$ y $\bar{\varphi}A_rG$ representan la

proporción poblacional bacteriana de *H. Pylori* (sensible y resistente) que se elimina por parte del sistema inmunológico. Respecto a la concentración del antibiótico se considera que un tratamiento farmacológico tiene efectos terapéuticos cuando alcanza un cierto equilibrio en las concentraciones séricas que le permiten atacar la infección continuamente. De esta forma, en el modelo representamos la variación de la concentración de antibiótico usando el modelo de capas de difusión descrito en [7], el cual establece que, el aumento de la concentración de antibiótico con forme transcurre el tiempo se da de forma proporcional a la diferencia entre la tasa de saturación de antibiótico K y la concentración remanente C en el tiempo t .

Complementariamente, en el caso de las terapias simples de erradicación de *H. pylori*, los reportes clínicos y estudios experimentales describen bajas tasas de éxito en los tratamientos debido a la resistencia bacteriana desarrollada por el patógeno. En la actualidad los tratamientos recomendados que tienen una probabilidad favorable, sugieren el uso de una terapia combinada de tres antibióticos durante un periodo de 14 o 15 días [44]. Por tanto, en el modelo formulado se representa el aumento en sangre de la concentración de cada antibiótico utilizado por el término

$$\alpha_i(K_i - C_i) = \alpha_i K_i \left(1 - \frac{C_i}{K_i}\right), \quad \text{para } i = 1, 2, 3,$$

donde α_i representa la constante de proporcionalidad de aumento de antibiótico y K_i representa la tasa de saturación para la concentración de fármaco. En la Figura 3-5 se presenta el diagrama esquemático que representa las interacciones dinámicas del modelo.

3.5.1. Ecuaciones del modelo

A continuación se formula un modelo para describir el crecimiento y adquisición de resistencia bacteriana en *H. pylori* junto con la respuesta inmune en términos de las variables y parámetros anteriormente descritos. De esta forma, la expresión que describe la variación poblacional bacteriana de *H. pylori* sensible conforme avanza el tiempo se representa como

$$\frac{dA_s}{dt} = \beta_s A_s \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N}\right) - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i C_i}{\lambda_i + C_i}\right) A_s - \sum_{i=1}^3 q_i C_i A_s - \bar{\sigma} A_s A_r - \bar{\varphi} G A_s - (\mu_s + \delta) A_s. \quad (3-1)$$

En la ecuación (3-1) las bacterias sensibles de *H. pylori* se replican siguiendo un término logístico con capacidad de carga N . Este crecimiento poblacional se ve diezmado por algunos términos de pérdida representados en la ecuación por el efecto de eliminación antibiótica sobre A_s y por la proporción de bacterias sensibles de *H. pylori* que se vuelven resistentes (ya sea por las mutaciones ocasionadas por la exposición al fármaco o por el proceso de conjugación que permite el intercambio de material genético). Otros términos de pérdida

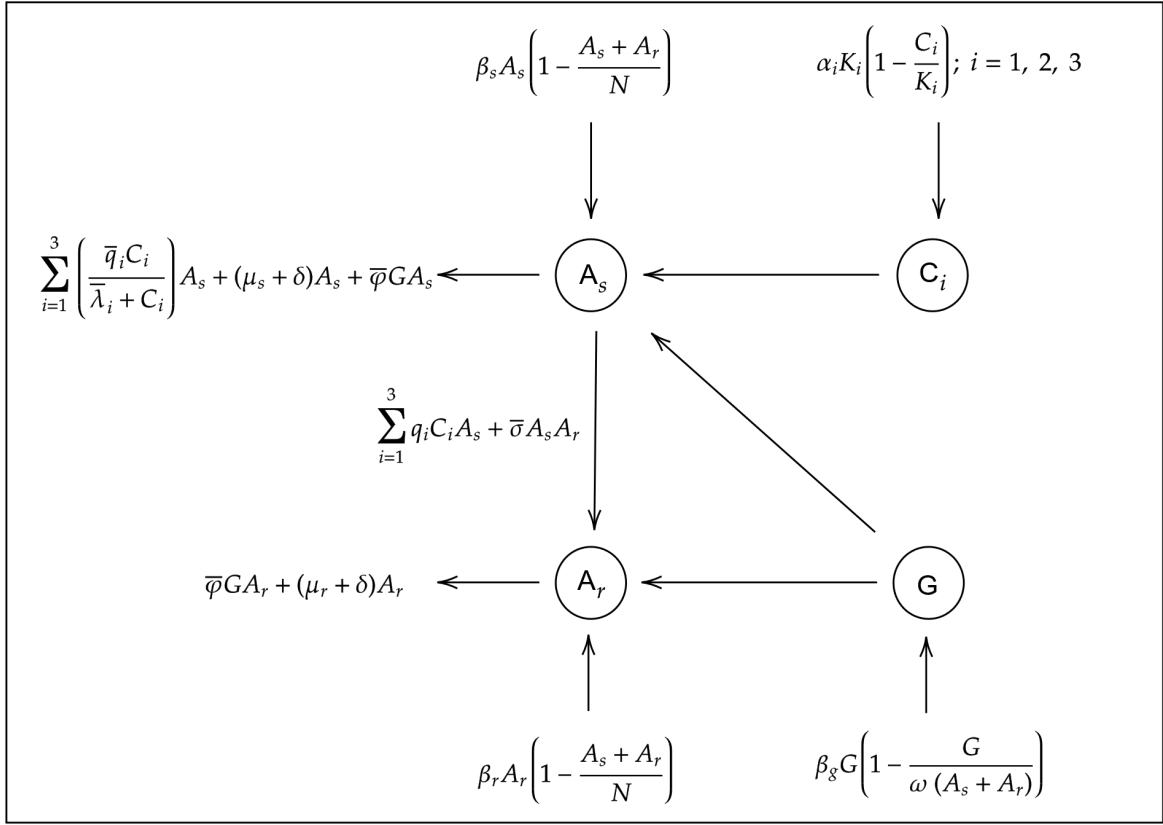


Figura 3-5.: Representación esquemática del modelo

que también inciden en el cambio temporal de esta población son la eliminación de A_s por respuesta inmune, la proporción de *H. pylori* sensible que se desprende de las células epiteliales y las bacterias que mueren de forma natural. La expresión que describe la variación poblacional bacteriana de *H. pylori* resistente conforme transcurre el tiempo se representa como

$$\frac{dA_r}{dt} = \beta_r A_r \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N}\right) + \sum_{i=1}^3 q_i C_i A_s + \bar{\sigma} A_s A_r - \bar{\varphi} G A_r - (\mu_r + \delta) A_r. \quad (3-2)$$

En la ecuación (3-2) la replicación bacteriana de *H. pylori* sigue una ley logística. Esta población tiene términos de ganancia poblacional representados por la población de bacterias sensibles A_s que se vuelven resistentes (ya sea por las mutaciones ocasionadas por la exposición al fármaco o por el proceso de conjugación que permite el intercambio de material genético). También en la ecuación (3-2) se tienen términos de pérdida poblacional representados por la cantidad de bacterias *H. pylori* que se eliminan por efecto del sistema inmune, otra proporción que se pierde por el desprendimiento epitelial y otra cierta cantidad bacterias que mueren de forma natural. La expresión que describe la variación de la proliferación

celular de linfocitos T que se activan como respuesta del sistema inmune para combatir a $H. pylori$ respecto al tiempo se representa como

$$\frac{dG}{dt} = \beta_g G \left(1 - \frac{G}{\omega(A_s + A_r)} \right). \quad (3-3)$$

El reclutamiento de los linfocitos T (que inducen una respuesta antiinflamatoria) sobre el epitelio gástrico aumenta de forma proporcional a una tasa β_g y capacidad de carga ω veces la cantidad de bacterias presentes ($A_s + A_r$) presentes en el tiempo t . Finalmente, La expresión que describe la variación en el aumento de la concentración antibiótica se representa como

$$\frac{dC_i}{dt} = \alpha_i K_i \left(1 - \frac{C_i}{K_i} \right), \quad \text{para } i = 1, 2, 3, \quad (3-4)$$

el aumento de concentración es proporcional a la diferencia entre la saturación máxima y la concentración presente en el tiempo t (3-4) Por lo anterior el modelo completo que describe la dinámica de crecimiento y adquisición de resistencia bacteriana para $H. pylori$ con respuesta inmune esta representado por el sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias que se indica a continuación

$$\begin{aligned} \frac{dA_s}{dt} &= \beta_s A_s \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N} \right) - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i C_i}{\bar{\lambda}_i + C_i} \right) A_s - \sum_{i=1}^3 q_i C_i A_s - \bar{\sigma} A_s A_r - \bar{\varphi} G A_s - (\mu_s + \delta) A_s \\ \frac{dA_r}{dt} &= \beta_r A_r \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N} \right) + \sum_{i=1}^3 q_i C_i A_s + \bar{\sigma} A_s A_r - \bar{\varphi} G A_r - (\mu_r + \delta) A_r \\ \frac{dG}{dt} &= \beta_g G \left(1 - \frac{G}{\omega(A_s + A_r)} \right) \\ \frac{dC_i}{dt} &= \alpha_i K_i \left(1 - \frac{C_i}{K_i} \right), \quad \text{para } i = 1, 2, 3. \end{aligned} \quad (3-5)$$

Donde $\beta_s, \beta_r, \beta_g, T, \bar{q}_i, q_i, \bar{\sigma}, \bar{\varphi}, \mu_s, \mu_r, \delta, \omega, \alpha_i, K_i > 0$ para $i = 1, 2, 3$.

Las unidades de medida tanto de las variables dependientes como de los parámetros del sistema (3-5) están descritas en la tabla **3-3**. Para lograr una correcta comprensión e interpretación del comportamiento del modelo, a continuación se describen las unidades de sus variables y parámetros. En primer lugar, las poblaciones A_s y A_r de $H. pylori$ están cuantificadas con relación a la cantidad de bacterias que residen por milímetro cúbico de capa mucosa gástrica (*bact. mm⁻³*). La población de células inmunes G (linfocitos T) están cuantificadas por la cantidad células inmunes G presentes por mililitro de sangre (*cel. ml⁻¹*). La concentración antibiótica esta medida a través de los miligramos de antibiótico disueltos por mililitro de sangre diariamente (*mg/ml/dia*).

Adicionalmente, algunos parámetros del modelo están expresados en función de varias unidades, por eso es importante para la investigación interpretar y definir su significado. El parámetro ω , que aparece en la tercera ecuación de (3-5) queda expresado en la unidades $cel. mm^{-3}/bact. mm^{-1}$, este representa la cantidad máxima de reclutamiento de células inmunes G (linfocitos T) por cantidad de bacterias de *H. pylori* que residen sobre la capa mucosa del epitelio gástrico. El parámetro q_i que aparece en el segundo término de la primera ecuación de (3-5) según sus unidades $ml/mg/dia$, representa el volumen de sangre por miligramo de antibiótico disuelto al que se exponen las bacterias de la población de A_s . Por eso, se asume como la tasa de mutación por exposición de la población bacteriana A_s a la concentración antibiótica disuelta en sangre.

El parámetro $\bar{\sigma}$ que aparece en la primera y segunda ecuación de (3-5) por sus unidades de medida $mm^3/bact./dia$, se interpreta como el volumen de capa mucosa gástrica por cantidad de bacterias adyacentes A_s y A_r de *H. pylori* que interactúan diariamente. De esta manera, se entiende como la tasa de bacterias A_s por mm^3 de capa mucosa gástrica que adquieren resistencia a través de intercambio genético (genes) diariamente. El parámetro $\bar{\varphi}$ por sus unidades $ml/cel./dia$, representa el volumen de sangre por número de células inmunes G que eliminan la población bacteriana A_s y A_r diariamente. Por tanto, se asume como la tasa de muerte bacteriana inducida por los linfocitos T según el volumen de sangre que llega a la región o sitio de infección. En la Tabla 3-3 se presenta la descripción y las unidades de medida para los restantes parámetros del modelo.

Parámetros del Modelo		
Símbolo	Descripción	Unidades
VARIABLES		
A_s	<i>H. pylori</i> adherente sensible	bact. mm^{-3}
A_r	<i>H. pylori</i> adherente resistente	bact. mm^{-3}
G	Linfocitos T con función reguladora antiinflamatoria	cel. ml^{-1}
C_i	Concentración antibiótico	mg/ml/día
PARÁMETROS		
β_s	Tasa reproductiva de la población A_s	día $^{-1}$
β_r	Tasa reproductiva de la población A_r	día $^{-1}$
β_g	Tasa reclutamiento de las células inmunes G (linfocitos T)	día $^{-1}$
N	Capacidad de carga del epitelio gástrico	bact. mm^{-3}
ω	Proporción de bacterias $A_s + A_r$ para la capacidad de reclutamiento de los linfocitos T	cel. $ml^{-1}/bact. mm^{-3}$
\bar{q}_i	Velocidad máxima de eliminación por efecto antibiótico	día $^{-1}$
q_i	Tasa de mutación por exposición de la población A_s a la concentración antibiótica disuelta en sangre	ml.mg $^{-1}$
λ_i	Concentración de antibiótico cuando se alcanza $\bar{q}_i/2$	mg/ml/día
$\bar{\sigma}$	Tasa de mutación de la población A_s por transferencia genética	$mm^3/bact./día$
$\bar{\varphi}$	Tasa de eliminación bacteriana inducida por las células inmunes (linfocitos T) G	ml/cel./día
μ_s	Tasa de muerte natural de la población A_s	día $^{-1}$
μ_r	Tasa de muerte natural de la población A_r	día $^{-1}$
δ	Tasa de desprendimiento de bacterias del epitelio gástrico	día $^{-1}$
α_i	Constante de propor. de aumento de la concentración antibiótica	sin unidades
K_i	Concentración de saturación de antibiótico C_i	mg/ml/día

Tabla 3-3.: Unidades de variables y parámetros del modelo de resistencia bacteriana y respuesta inmune para *H.pylori*

4. Soluciones de Equilibrio

En este capítulo se define la región de interés biológico del sistema (4-6) que modela la dinámica infecciosa de *H. pylori*. Además se prueba que esta región es positivamente invariante bajo la acción del campo vectorial del sistema. Es decir, se prueba que todo flujo solución del sistema con condiciones iniciales en la región biológica determinada permanece en la misma región. También se caracterizan de forma algebraica los equilibrios del modelo y se determinan las condiciones de existencia para los mismos (en la región biológica de estudio) en función de umbrales que relacionan algunos parámetros del modelo involucrados con el crecimiento y resistencia antibiótica de *H. pylori*. Primero se realiza un cambio de variables que facilita el estudio cualitativo del sistema (3-5). Después se prueba la invarianza positiva y por último se presenta la caracterización algebraica de los equilibrios del sistema.

4.1. Cambio de variables

Para facilitar el análisis del modelo representado por el sistema (3-5) y reducir el número de parámetros se introduce el siguiente cambio de variables

$$s = \frac{A_s}{N}, \quad r = \frac{A_r}{N}, \quad g = \frac{G}{\omega N}, \quad c_i = \frac{C_i}{K_i} \quad \text{para } i = 1, 2, 3. \quad (4-1)$$

En lo que sigue se determina el sistema de ecuaciones diferenciales para las variables definidas en (4-1)

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \frac{1}{N} \frac{dA_s}{dt} \\ &= \frac{1}{N} \left[\beta_s A_s \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N} \right) - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i C_i}{\lambda_i + C_i} \right) A_s - \sum_{i=1}^3 q_i C_i A_s - \bar{\sigma} A_s A_r - \bar{\varphi} G A_s - (\mu_s + \delta) A_s \right] \\ &= \frac{1}{N} \left[\beta_s A_s \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N} \right) - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i C_i}{\lambda_i + C_i} \right) A_s - \sum_{i=1}^3 q_i C_i A_s - \bar{\sigma} A_s A_r - \bar{\varphi} G A_s - (\mu_s + \delta) A_s \right] \\ &= \frac{1}{N} \left[\beta_s N s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i K_i c_i}{\lambda_i + K_i c_i} \right) N s - \sum_{i=1}^3 q_i K_i c_i N s - \bar{\sigma} N s N r - \bar{\varphi} \omega N g N s - (\mu_s + \delta) T s \right] \\ &= \beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\frac{\lambda_i}{K_i} + c_i} \right) s - \sum_{i=1}^3 q_i K_i c_i s - \bar{\sigma} N s r - \bar{\varphi} \omega N g s - (\mu_s + \delta) s. \end{aligned}$$

Procediendo de manera similar para las otras variables se tiene

$$\begin{aligned}
\frac{dr}{dt} &= \frac{1}{N} \frac{dA_r}{dt} \\
&= \frac{1}{N} \left[\beta_r A_r \left(1 - \frac{A_s + A_r}{N} \right) + \sum_{i=1}^3 q_i C_i A_s + \bar{\sigma} A_s A_r - \bar{\varphi} G A_s - (\mu_r + \delta) A_r \right] \\
&= \frac{1}{N} \left[\beta_r N r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 q_i K_i c_i T s + \bar{\sigma} N s N r - \bar{\varphi} \omega N g N s - (\mu_r + \delta) N r \right] \\
&= \beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 q_i K_i c_i s + \bar{\sigma} N s r - \bar{\varphi} \omega N g s - (\mu_r + \delta) r.
\end{aligned} \tag{4-2}$$

Para la población de células inmunes se tiene

$$\begin{aligned}
\frac{dg}{dt} &= \frac{1}{\omega N} \frac{dG}{dt} \\
&= \frac{1}{\omega N} \left[\beta_g G \left(1 - \frac{G}{\omega(A_s + A_r)} \right) \right] \\
&= \frac{1}{\omega N} \left[\beta_g \omega N g \left(1 - \frac{\omega T g}{\omega(Ns + Nr)} \right) \right] \\
&= \beta_g g \left(1 - \frac{g}{(s + r)} \right).
\end{aligned} \tag{4-3}$$

Finalmente para la variación de la concentración de antibiótico

$$\begin{aligned}
\frac{dc_i}{dt} &= \frac{1}{K_i} \frac{dC_i}{dt} \\
&= \frac{1}{K_i} \left[\alpha_i K_i \left(1 - \frac{C_i}{K_i} \right) \right] \\
&= \frac{1}{K_i} \left[\alpha_i K_i \left(1 - \frac{K_i c_i}{K_i} \right) \right] \\
&= \alpha_i (1 - c_i).
\end{aligned} \tag{4-4}$$

Con las expresiones (??), (4-2), (4-3) y (4-4) formamos el nuevo sistema de ecuaciones diferenciales no lineales en las variables definidas en (4-1)

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= \beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\frac{\bar{\lambda}_i}{K_i} + c_i} \right) s - \sum_{i=1}^3 q_i K_i c_i s - \bar{\sigma} T s r - \bar{\varphi} \omega T g s - (\mu_s + \delta) s \\
\frac{dr}{dt} &= \beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 q_i K_i c_i s + \bar{\sigma} T s r - \bar{\varphi} \omega T g s - (\mu_r + \delta) r \\
\frac{dg}{dt} &= \beta_g g \left(1 - \frac{g}{(s + r)} \right) \\
\frac{dc_i}{dt} &= \alpha_i (1 - c_i); \quad \text{con } i = 1, 2, 3.
\end{aligned} \tag{4-5}$$

Redefiniendo algunos parámetros el sistema queda expresado como

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= \beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\lambda_i + c_i} \right) s - \sum_{i=1}^3 m_i c_i s - \sigma sr - \varphi g s - (\mu_s + \delta) s \\
\frac{dr}{dt} &= \beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i c_i s + \sigma sr - \varphi g r - (\mu_r + \delta) r \\
\frac{dg}{dt} &= \beta_g g \left(1 - \frac{g}{(s + r)} \right) \\
\frac{dc_i}{dt} &= \alpha_i (1 - c_i); \quad \text{con } i = 1, 2, 3,
\end{aligned} \tag{4-6}$$

donde

$$\sigma = \bar{\sigma} N, \quad \varphi = \bar{\varphi} \omega N, \quad \lambda_i = \frac{\bar{\lambda}_i}{K_i}, \quad m_i = q_i K_i, \quad \text{para } i = 1, 2, 3. \tag{4-7}$$

4.2. Conjunto de interés biológico

Por el cambio de variables se ha logrado adimensionalizar las variables estado del modelo y reducir el número de parámetros del mismo. Adicionalmente, se restringe la región sobre la cual se llevará a cabo el estudio cualitativo del modelo. A continuación se define la región de interés biológico como el conjunto $\Omega \subset \mathbf{R}^6$ determinado así

$$\Omega = \left\{ (s, r, g, c_1, c_2, c_3) \in \mathbf{R}_+^6 : 0 \leq s, r; 0 \leq g \leq s + r \leq 1; 0 \leq c_i \leq 1, i = 1, 2, 3. \right\}. \tag{4-8}$$

Dado que el campo vectorial definido por el lado derecho del sistema (4-6) es $C^1(\Omega)$, por el Teorema de existencia y unicidad podemos garantizar la existencia de la solución. En la siguiente proposición probamos que el sistema está bien planteado, en el sentido de que las soluciones con condiciones iniciales en Ω permanecen allí para todo $t \geq 0$, es decir vamos a probar que el conjunto Ω es positivamente invariante.

Proposición 4.2.1. *El conjunto Ω definido en (4-8) es un conjunto positivamente invariante del sistema de ecuaciones diferenciales no lineales (4-6)*

Demostración. Sumando las dos primeras expresiones de (4-6) se obtiene

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr}{dt} = (\beta_s s + \beta_r r) [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\lambda_i + c_i} \right) s - \varphi g (s + r) - (\mu_s + \delta) s - (\mu_r + \delta) r. \tag{4-9}$$

De la ecuación (4-9) se obtiene que

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr}{dt} \leq (\beta_s s + \beta_r r) [1 - (s + r)]. \quad (4-10)$$

Recordando que dentro de los supuestos de formulación del modelo se consideró un costo biológico para las bacterias que se vuelven resistentes determinado por una disminución en su tasa reproductiva ($\beta_r \leq \beta_s$), de este modo se obtiene que

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

$$\frac{ds}{dt} + \frac{dr}{dt} \leq \beta_s (s + r) [1 - (s + r)],$$

o bien

$$\frac{d}{dt}(s + r) \leq \beta_s (s + r) [1 - (s + r)].$$

Al reorganizar y resolver para $s + r$ se obtiene

$$\ln|s + r| - \ln|1 - (s + r)| \leq \beta_s t + K,$$

$$\frac{(s + r)}{1 - (s + r)} \leq \bar{K} e^{\beta_s t}.$$

Donde $\bar{K} = e^K > 0$. Así para $t \geq 0$ se sigue que

$$s + r \leq \frac{\bar{K} e^{\beta_s t}}{1 + \bar{K} e^{\beta_s t}} \leq 1. \quad (4-11)$$

El análisis cualitativo de la expresión (4-11) permite determinar que las soluciones para $(s + r)$ satisfacen $0 \leq s(t) + r(t) \leq 1$ para todo $t \geq 0$. Adicionalmente, las soluciones de las tres últimas ecuaciones de (4-6)

$$\frac{dc_i}{dt} = \alpha_i (1 - c_i), \quad \text{para } i = 1, 2, 3,$$

se obtienen integrando

$$\int \frac{dc_i}{(1 - c_i)} = \int \alpha_i dt, \quad \text{para } i = 1, 2, 3.$$

De donde la solución $c_i(t)$ quedaría expresada como

$$c_i(t) = 1 - M e^{-\alpha_i t}, \quad \text{para } i = 1, 2, 3. \quad (4-12)$$

Evaluando para $t = 0$ se tiene que

$$c_i(0) = 1 - Me^{-\alpha_i(0)}, \quad \text{para } i = 1, 2, 3,$$

o bien

$$M = 1 - c_i(0), \quad \text{para } i = 1, 2, 3. \quad (4-13)$$

Reemplazando (4-13) en la solución (4-12) se tiene finalmente

$$c_i(t) = 1 - [1 - c_i(0)] e^{-\alpha_i t}, \quad \text{para } i = 1, 2, 3. \quad (4-14)$$

Donde $c_i(0)$ satisface $0 \leq c_i(0) \leq 1$, de este modo, de la ecuación (4-14) se concluye que $0 \leq c_i(t) \leq 1$ para todo $t \geq 0$. Complementariamente, para encontrar la solución de la tercera ecuación de (4-6), se supone que $0 \leq s + r = u$ (cte) ≤ 1 donde u es un valor constante, así se tiene

$$\frac{dg}{dt} = \beta_g g \left(1 - \frac{g}{u}\right).$$

La expresión anterior es una E.D.O de variables separables, reescribiendo e integrando por fracciones parciales se obtiene

$$\ln|g| - \ln|u - g| = \beta_g t + g(0),$$

o bien

$$e^{\ln|g| - \ln|u - g|} = e^{\beta_g t + g(0)}.$$

Después de algunos tratamientos algebraicos, se expresa de manera explícita g en función del tiempo t

$$g(t) = \frac{u}{1 + e^{-\beta_g t - g(0)}}. \quad (4-15)$$

Donde la condición inicial $g(0)$ satisface $0 < g(0) \leq s(0) + r(0) \leq 1$. De la expresión (4-15) se sigue que la función $g(t)$ satisface

$$0 \leq g(t) \leq u = s(t) + r(t) \leq 1.$$

Por tanto, se concluye que $0 \leq g(t) \leq s(t) + r(t) \leq 1$ para $t \geq 0$. Finalmente, cuando se restringe el campo vectorial definido por (4-6) a la frontera de Ω , es decir cuando se toma un condición inicial $x_0 \in \partial\Omega$, la solución $\phi_t(x_0)$ no contiene puntos del exterior de Ω . De esta manera toda solución que empieza en la región de interés biológico permanece en Ω para $t \geq 0$. Así el conjunto está bien definido y es positivamente invariante por el sistema (4-6). \square

4.3. Equilibrios del sistema

En esta sección se procederá a realizar la búsqueda algebraica de las soluciones de equilibrio del sistema definido por la ecuaciones descritas en (4-6). Así como la determinación de los umbrales de existencia de estos en función del número reproductivo básico tanto de *H. Pylori* sensible como resistente. Las soluciones de equilibrio del sistema (4-6) se encuentran resolviendo el sistema de ecuaciones (4-16). De las dos últimas igualdades del sistema (4-16) se sigue que $c_i = 1$ para $i = 1, 2, 3$, y que $g = 0$ o $g = s + r$. En primer lugar determinaremos los equilibrios del modelo para el caso $c_i = 1$ ($i = 1, 2, 3$) y $g = 0$, posteriormente para el caso $c_i = 1$ ($i = 1, 2, 3$) y $g = s + r$.

$$\begin{aligned}
\beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\lambda_i + c_i} \right) s - \sum_{i=1}^3 m_i c_i s - \sigma sr - \varphi gs - (\mu_s + \delta) s &= 0 \\
\beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i c_i s + \sigma sr - \varphi gs - (\mu_r + \delta) r &= 0 \\
\beta_g g \left(1 - \frac{g}{(s + r)} \right) &= 0 \\
\alpha_i (1 - c_i) = 0, \quad \text{para } i = 1, 2, 3. &
\end{aligned} \tag{4-16}$$

4.3.1. Equilibrios del sistema (4-6) cuando $c_i = 1$ ($i = 1, 2, 3$) y $g = 0$

Reemplazando $c_i = 1$ para $i = 1, 2, 3$ y $g = 0$ en (4-16) se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned}
\beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) s - \sum_{i=1}^3 m_i s - \sigma sr - (\mu_s + \delta) s &= 0 \\
\beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma sr - (\mu_r + \delta) r &= 0.
\end{aligned} \tag{4-17}$$

Tomando factor común s de la primera expresión de (4-17) se tiene

$$\begin{aligned}
s \left[\beta_s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) - \sum_{i=1}^3 m_i - \sigma r - (\mu_s + \delta) \right] &= 0. \\
s = 0 \quad \vee \quad \beta_s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) - \sum_{i=1}^3 m_i - \sigma r - (\mu_s + \delta) &= 0.
\end{aligned} \tag{4-18}$$

Reemplazando $s = 0$ en ambas expresiones de (4-17) se reduce a la ecuación

$$\beta_r r (1 - r) - (\mu_r + \delta) r = 0.$$

Por tanto,

$$r = 0 \quad \vee \quad \beta_r (1 - r) - (\mu_r + \delta) = 0. \quad (4-19)$$

En el segundo caso se tiene que

$$\frac{\beta_r}{\mu_r + \delta} (1 - r) = 1.$$

Definiendo $R_r = \frac{\beta_r}{\mu_r + \delta}$, se tiene que para $s = 0$ el valor de r es r son: $r = 0$ ó $r = r_1$. Este último está determinado por

$$r_1 = \frac{R_r - 1}{R_r}.$$

Por lo tanto, en el caso $c_i = 1$ ($i = 1, 2, 3$) y $g = 0$, para $s = 0$ se tienen las siguientes soluciones de equilibrio para el sistema definido en (4-6) son:

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0, 0, 1, 1, 1), \\ E_1 &= (0, r_1, 0, 1, 1, 1). \end{aligned} \quad (4-20)$$

El equilibrio E_0 siempre existirá, mientras que el equilibrio E_1 existirá si $R_r > 1$. Hemos determinado condiciones para la existencia de los equilibrios descritos anteriormente en (4-20). Dichas condiciones se presentan en la siguiente proposición.

Proposición 4.3.1. *El sistema de ecuaciones diferenciales no lineal definido en (4-6) siempre tiene el equilibrio $E_0 = (0, 0, 0, 1, 1, 1)$. Si $R_r > 1$, además de E_0 existe el equilibrio $E_1 = \left(0, \frac{R_r - 1}{R_r}, 0, 1, 1, 1\right)$.*

Adelantándonos a una interpretación biológica en términos de la infección podríamos afirmar que existen dos equilibrios endémicos, uno libre de infección y otro donde sólo existen cepas de *H. pylori* resistentes generando una persistencia. Sin embargo, el análisis de estabilidad confirmará la situaciones infecciosas que se pueden presentarse en el curso de la infección por este patógeno. Complementariamente para la búsqueda y determinación de los equilibrios para el caso $s \neq 0$ se hace el siguiente tratamiento algebraico, se recurre a la segunda expresión de (4-18)

$$\beta_s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) - \sum_{i=1}^3 m_i - \sigma r - (\mu_s + \delta) = 0$$

Bajo algunas manipulaciones algebraicas a la expresión anterior se obtiene

$$\beta_s [1 - (s + r)] - \sigma r - \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta \right] = 0,$$

que es equivalente a

$$\frac{\beta_s[1 - (s + r)]}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta} - \frac{\beta_s \sigma r}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\beta_s \lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta} \frac{1}{\beta_s} - 1 = 0$$

Definiendo $R_s = \frac{\beta_s}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta}$, se tiene que la segunda ecuación de (4-18) queda como

$$R_s - R_s s - R_s r - R_s r \frac{\sigma}{\beta_s} - 1 = 0.$$

Agrupando y factorizando términos se llega a

$$R_s - R_s s - R_s r \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) - 1 = 0,$$

o bien

$$-R_s s - R_s r \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) = -R_s + 1.$$

Expresando las variables s y r en función de R_s se obtiene

$$s + r \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) = \frac{R_s - 1}{R_s}. \quad (4-21)$$

De la expresión (4-21) se observa que una condición necesaria para la coexistencia de bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori* es que $R_s > 1$. Adicionalmente, el valor de s quedará determinado por

$$s = \frac{R_s - 1}{R_s} - r \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right). \quad (4-22)$$

De (4-22) se puede inferir que s será positivo cuando se satisface

$$r < \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \left(\frac{1}{1 + \frac{\sigma}{\beta_s}} \right) \quad (4-23)$$

$$r < \bar{r}_1, \quad (4-24)$$

donde $\bar{r}_1 = \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \left(\frac{1}{1 + \frac{\sigma}{\beta_s}} \right)$. Como la expresión definida en (4-22) indica de forma explícita una representación para el valor de s , a continuación se busca caracterizar el valor para la variable de estado r . Para este fin se retoma la segunda expresión de (4-17)

$$\beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma s r - (\mu_r + \delta) r = 0,$$

a la cual se le hace el tratamiento algebraico que se describe a continuación

$$\beta_r r - \beta_r s r - \beta_r r^2 + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma s r - (\mu_r + \delta) r = 0.$$

$$\begin{aligned}
\frac{\beta_r}{\beta_r}r - \frac{\beta_r}{\beta_r}sr - \frac{\beta_r}{\beta_r}r^2 + \frac{1}{\beta_r} \sum_{i=1}^3 m_i s + \frac{\sigma}{\beta_r}sr - \left(\frac{\mu_r + \delta}{\beta_r} \right) r &= 0 \\
r - sr - r^2 + s \sum_{i=1}^3 \frac{m_i}{\beta_r} + \frac{\sigma}{\beta_r}sr - \left(\frac{\mu_r + \delta}{\beta_r} \right) r &= 0 \\
-r^2 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) sr + \left(\frac{R_r - 1}{R_r} \right) r + s \sum_{i=1}^3 \frac{m_i}{\beta_r} &= 0 \\
-r^2 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) sr + r_1 r + s \sum_{i=1}^3 \frac{m_i}{\beta_r} &= 0 \\
-r^2 + \left[\left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) r + \sum_{i=1}^3 \frac{m_i}{\beta_r} \right] s + r_1 r &= 0.
\end{aligned} \tag{4-25}$$

Reemplazando (4-22) en (4-25) se obtiene

$$-r^2 + \left[\left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) r + \sum_{i=1}^3 \frac{m_i}{\beta_r} \right] \left[\frac{R_s - 1}{R_s} - r \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) \right] + r_1 r = 0.$$

Efectuando los productos y agrupando se tiene

$$- \left[1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) \right] r^2 + \left[r_1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) - b_1 \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) \right] r + b_1 \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) = 0,$$

donde $b_1 = \sum_{i=1}^3 \frac{m_i}{\beta_r}$. De esta manera se ha obtenido un polinomio cuadrático en la variable r que denotaremos como $Q(r)$ y queda determinado como

$$Q(r) = -y_0 r^2 + y_1 r + y_2, \tag{4-26}$$

donde

$$\begin{aligned}
y_0 &= 1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) \\
y_1 &= r_1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) - b_1 \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) \\
y_2 &= b_1 \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right).
\end{aligned} \tag{4-27}$$

Las soluciones del polinomio (4-26) quedan expresadas como

$$r_+ = \frac{y_1 - \sqrt{y_1^2 + 4y_0 y_2}}{2y_0} \quad y \quad r_- = \frac{y_1 + \sqrt{y_1^2 + 4y_0 y_2}}{2y_0}. \tag{4-28}$$

Las soluciones indicadas en (4-28) son reales dado que para la coexistencia se necesita que $R_s > 1$, lo que implica por la tercera expresión de (4-27) que $y_2 > 0$. Además, al reescribir y_0 como

$$y_0 = 1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r} - 1 \right) \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) = \frac{\sigma}{\beta_r \beta_s} (\beta_s - \beta_r + \sigma) > 0,$$

se evidencia que $y_0 > 0$, así el discriminante $\Delta = y_1^2 + 4y_0y_2 > 0$.

Lema 4.3.1. *Sea $R_s > 1$, $\Delta_1 = 4y_0y_2$. El polinomio definido en (4-26) tiene una única solución positiva.*

Demostración. Dado que $y_0 > 0$ y que $y_2 > 0$ se tiene que $\Delta_1 = 4y_0y_2 > 0$. Así

$$y_1^2 + 4y_0y_2 > y_1^2,$$

o bien

$$\sqrt{y_1^2 + 4y_0y_2} > |y_1|. \quad (4-29)$$

La desigualdad anterior implica que $r_- > 0$ y $r_+ < 0$. Por tanto, el polinomio (4-26) tiene una única solución positiva expresada como

$$r^* = \frac{y_1 + \sqrt{y_1^2 + 4y_0y_2}}{2y_0}. \quad (4-30)$$

□

Hasta aquí se han determinado expresiones tanto para s como para r , bajo el supuesto de que $s \neq 0$. De esta forma, al reemplazar (4-30) en la expresión (4-22) se obtiene el valor

$$s^* = \frac{R_s - 1}{R_s} - r^* \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right). \quad (4-31)$$

Con lo cual se puede definir el punto de equilibrio

$$E^* = (s^*, r^*, 0, 1, 1, 1). \quad (4-32)$$

Las simulaciones numéricas realizadas sugieren que siendo $r^* > 0$ el valor de s^* puede tomar tanto valores positivos como negativos. De presentarse el caso en que s tenga un valor negativo, esto implicará que E^* es un equilibrio del sistema (4-6) pero no pertenece al conjunto de interés biológico Ω . Por tanto, se hace necesario encontrar condiciones bajo las cuales el punto E^* se encuentre en el conjunto Ω , es decir buscar condiciones bajo las cuales exista un equilibrio de coexistencia bacteriana de *H. Pylori* en el escenario epidemiológico de una respuesta inmunológica que se hace nula. En el siguiente Lema se enuncian condiciones para que los valores de las variables de estado s y r del equilibrio E^* sean ambas positivas (una de las condiciones claves para que el equilibrio $E^* \in \Omega$).

Lema 4.3.2. Sea $\bar{d}_1 = R_s \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s}\right)$. Si $R_s > L_1$ entonces $s^* > 0$, con $L_1 = \bar{d}_1 r^* + 1$.

Demostración. Si $R_s > \bar{d}_1 r^* + 1$ entonces

$$\begin{aligned}\bar{d}_1 r^* + 1 &< R_s \\ \bar{d}_1 r^* &< R_s - 1.\end{aligned}$$

Sustituyendo \bar{d}_1 se llega a

$$\begin{aligned}R_s \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s}\right) r^* &< R_s - 1 \\ \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s}\right) r^* &< \frac{R_s - 1}{R_s} \\ r^* &< \frac{R_s - 1}{R_s} \left(\frac{1}{1 + \frac{\sigma}{\beta_s}}\right) \\ r^* &< \bar{r}_1.\end{aligned}\tag{4-33}$$

Se sigue de la desigualdad (4-24) que para r^* determinado en (4-30), el valor $s^* > 0$. \square

Finalmente resta verificar que el equilibrio E^* satisface la condición de que $0 \leq s^* + r^* \leq 1$. En efecto, esto se deriva de la expresión (4-31) y de establecer que $R_s > 1$, condición necesaria para la coexistencia bacteriana. De este modo se tiene que

$$0 < \frac{R_s - 1}{R_s} < 1.\tag{4-34}$$

Retomando la expresión (4-31) y por la desigualdad (4-34) se sigue que

$$0 < s^* + r^* \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s}\right) < 1,$$

o bien

$$0 < s^* + r^* + r^* \frac{\sigma}{\beta_s} < 1.$$

Así

$$0 < s^* + r^* < 1.\tag{4-35}$$

Por tanto del Lema 4.3.1, del Lema 4.3.2 y la expresión (4-35) se sigue que el equilibrio $E^* \in \Omega$. En la siguiente proposición se resume las condiciones de existencia para el equilibrio de coexistencia del sistema (4-6) en el conjunto Ω cuando $s \neq 0$.

Proposición 4.3.2. El sistema de ecuaciones diferenciales no lineal definido en (4-6) tiene el equilibrio de coexistencia bacteriana $E^* = (s^*, r^*, 0, 1, 1, 1) \in \Omega$ si $R_s > 1$ y $L_1 < R_s$, con $L_1 = \bar{d}_1 r^* + 1$.

4.3.2. Equilibrios del sistema (4-6) cuando $c_i = 1$ ($i=1,2,3$) y $g=s+r$

En efecto, reemplazando $c_i = 1$ para $i = 1, 2, 3$ y $g = s + r$ en las ecuaciones algebraicas (4-6) se obtienen las siguientes ecuaciones

$$\begin{aligned} \beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) s - \sum_{i=1}^3 m_i s - \sigma sr - \varphi(s + r)s - (\mu_s + \delta)s &= 0 \\ \beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma sr - \varphi(s + r)r - (\mu_r + \delta)r &= 0 \end{aligned} \quad (4-36)$$

Factorizando s de la primera expresión de (4-36) se obtiene

$$s \left[\beta_s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) - \sum_{i=1}^3 m_i - \sigma r - \varphi(s + r)s - (\mu_s + \delta) \right] = 0.$$

Por lo tanto,

$$s = 0 \quad \vee \quad \beta_s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) - \sum_{i=1}^3 m_i - \sigma r - \varphi(s + r) - (\mu_s + \delta) = 0. \quad (4-37)$$

Sustituyendo $s = 0$ en (4-36) se obtiene

$$\beta_r r (1 - r) - \varphi r^2 - (\mu_r + \delta)r = 0,$$

o bien

$$-(\beta_r + \varphi)r^2 + [\beta_r - (\mu_r + \delta)]r = 0.$$

Factorizando r se sigue que

$$r [-(\beta_r + \varphi)r + \beta_r - (\mu_r + \delta)] = 0,$$

de donde

$$r = 0 \quad \vee \quad -(\beta_r + \varphi)r + \beta_r - (\mu_r + \delta) = 0. \quad (4-38)$$

De la expresión (4-38) se sigue que los valores para la población de bacterias resistentes son $r = 0$, y de la expresión $-(\beta_r + \varphi)r + \beta_r - (\mu_r + \delta) = 0$ se deduce que el otro valor de r que denominaremos r_2 será

$$\begin{aligned} r_2 &= \frac{\beta_r - (\mu_r + \delta)}{\beta_r + \varphi} \\ r_2 &= \frac{\beta_r}{\beta_r + \varphi} - \frac{\mu_r + \delta}{\beta_r + \varphi} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
r_2 &= \frac{\beta_r \frac{1}{\mu_r + \delta}}{\beta_r + \varphi \frac{1}{\mu_r + \delta}} - \frac{\mu_r + \delta}{\beta_r + \varphi} \\
r_2 &= \frac{R_r}{d} - \frac{1}{d} \\
r_2 &= \frac{R_r - 1}{d}. \tag{4-39}
\end{aligned}$$

Donde $d = \frac{\beta_r + \varphi}{\mu_r + \delta}$. Así que los equilibrios del sistema (4-6) para el caso $c_i = 1$ ($i=1,2,3$) y $g = s + r$ con $s = 0$ son:

$$\begin{aligned}
E_0 &= (0, 0, 0, 1, 1, 1), \\
E_2 &= (0, r_2, r_2, 1, 1, 1). \tag{4-40}
\end{aligned}$$

El equilibrio E_0 ya se había determinado en la **Proposición 4.2.1**, el equilibrio E_2 existirá en Ω si $1 < R_r < d + 1$. La siguiente proposición resume la existencia del equilibrio E_2 para el caso $s = 0$ y bajo un escenario de respuesta inmune no nula ($g \neq 0$).

Proposición 4.3.3. *El sistema de ecuaciones diferenciales no lineal definido en (4-6) tiene el equilibrio $E_2 = (0, \frac{R_r - 1}{d}, \frac{R_r - 1}{d}, 1, 1, 1) \in \Omega$ si $1 < R_r < L_2$, con $L_2 = d + 1$.*

Por otro lado, retomando la segunda expresión de (4-37)

$$\beta_s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) - \sum_{i=1}^3 m_i - \sigma r - \varphi(s + r) - (\mu_s + \delta) = 0,$$

bajo los siguientes tratamientos algebraicos

$$\beta_s - \beta_s(s + r) - \varphi(s + r) - \sigma r - \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + (\mu_s + \delta) \right] = 0.$$

Dividiendo entre $\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + (\mu_s + \delta)$, se obtiene

$$R_s - R_s(s + r) - \frac{\varphi}{\beta_s} R_s(s + r) - \frac{\sigma}{\beta_s} R_s r - 1 = 0,$$

donde $R_s = \frac{\beta_s}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta}$. La expresión anterior es equivalente a

$$R_s - R_s s - R_s r - \frac{\varphi}{\beta_s} R_s s - \frac{\varphi}{\beta_s} R_s r - \frac{\sigma}{\beta_s} R_s r - 1 = 0.$$

Factorizando y reagrupando se llega a

$$sh + r \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) = \frac{R_s - 1}{R_s}, \tag{4-41}$$

donde $h = \left(1 + \frac{\varphi}{\beta_s}\right)$.

De este modo la igualdad (4-41) determina una expresión para estudiar condiciones de coexistencia de bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori*. A partir de la expresión (4-41) obtenemos una solución para s en el caso en que $c_i = 1$, $i = 1, 2, 3$ y $g = s + r$ con $s \neq 0$

$$s = \left(\frac{R_s - 1}{R_s}\right) \frac{1}{h} - r \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s}\right) \frac{1}{h}. \quad (4-42)$$

De la expresión (4-41) se puede inferir que una condición de coexistencia de bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori* en un escenario de respuesta inmune no nula, es que $R_s > 1$. Particularmente, el valor de s será positivo si el valor de r satisface la desigualdad

$$r < \frac{R_s - 1}{R_s} \left(\frac{1}{1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s}}\right) \\ r < \bar{r}_2, \quad (4-43)$$

Donde $\bar{r}_2 = \frac{R_s - 1}{R_s} \left(\frac{1}{1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s}}\right)$.

Es decir, si la solución para el valor r satisface la desigualdad (4-43) se tiene que $s > 0$. Ahora se busca caracterizar el valor para la variable de estado r . Para este propósito se retoma la segunda expresión de (4-36)

$$\beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma sr - \varphi(s + r)r - (\mu_r + \delta)r = 0,$$

o bien

$$\beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma sr - \varphi sr - \varphi r^2 - (\mu_r + \delta)r = 0. \quad (4-44)$$

Dividiendo entre $\beta_r + \varphi \neq 0$ la igualdad (4-44) y después de agrupar algunos términos se tiene

$$-\left(\frac{\beta_r + \varphi}{\beta_r + \varphi}\right) r^2 + \left(\frac{\beta_r}{\beta_r + \varphi} - \frac{1}{d}\right) r + \left(\frac{\sigma - (\beta_r + \varphi)}{\beta_r + \varphi}\right) sr + s \sum_{i=1}^3 \left(\frac{m_i}{\beta_r + \varphi}\right) = 0$$

$$-r^2 + \left(\frac{R_r}{d} - \frac{1}{d}\right) r + \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1\right) sr + s \sum_{i=1}^3 \left(\frac{m_i}{\beta_r + \varphi}\right) = 0$$

$$-r^2 + \left[\left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1\right) r + \sum_{i=1}^3 \left(\frac{m_i}{\beta_r + \varphi}\right)\right] s + r_2 r = 0$$

$$-r^2 + \left[\left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) r + b_2 \right] s + r_2 r = 0, \quad (4-45)$$

Donde $r_2 = \frac{R_r - 1}{d}$ y $b_2 = \sum_{i=1}^3 \left(\frac{m_i}{\beta_r + \varphi} \right)$. Reemplazando (4-42) en (4-45) se tiene

$$-r^2 + \left[\left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) r + b_2 \right] \left[\left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \frac{1}{h} - r \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \frac{1}{h} \right] + r_2 r = 0.$$

Después de efectuar el producto se llega a

$$-r^2 + r_2 r + \frac{1}{h} \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) r - \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \frac{1}{h} r^2 + \frac{b_2}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) - \frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) r = 0.$$

Agrupando y reorganizando

$$\begin{aligned} & - \left[1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \frac{1}{h} \right] r^2 \\ & + \left[r_2 + \frac{1}{h} \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) - \frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \right] r + \frac{b_2}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) = 0. \end{aligned}$$

De esta manera se ha obtenido un polinomio cuadrático en la variable r que se denotará como $\bar{Q}(r)$ y que se define como

$$\bar{Q}(r) = -v_0 r^2 + v_1 r + v_2, \quad (4-46)$$

donde

$$\begin{aligned} v_0 &= 1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \frac{1}{h} \\ v_1 &= r_2 + \frac{1}{h} \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) - \frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \\ v_2 &= \frac{b_2}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right). \end{aligned} \quad (4-47)$$

Las soluciones del polinomio (4-46) quedan expresadas como

$$\bar{r}_+ = \frac{v_1 - \sqrt{v_1^2 + 4v_0 v_2}}{2v_0} \quad y \quad \bar{r}_- = \frac{v_1 + \sqrt{v_1^2 + 4v_0 v_2}}{2v_0}. \quad (4-48)$$

Las soluciones indicadas en (4-48) son reales dado que para la coexistencia se necesita que $R_s > 1$, lo que implica por la tercera expresión de (4-47) que $v_2 > 0$. Además, al reescribir

v_0 como

$$\begin{aligned} v_0 &= 1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \frac{1}{h} \\ &= 1 + \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s + \varphi} \right) \\ &= 1 + \frac{\sigma}{(\beta_r + \varphi)(\beta_s + \varphi)} [\beta_s - \beta_r + \sigma] > 0, \end{aligned}$$

se evidencia que $v_0 > 0$, así el discriminante $\Delta = v_1^2 + 4v_0v_2 > 0$.

Lema 4.3.3. *Sea $R_s > 1$, $\Delta_2 = 4v_0v_2$. El polinomio definido en (4-46) tiene una única solución positiva.*

Demostración. Dado que $v_0 > 0$ y que $v_2 > 0$ se tiene que $\Delta_2 = 4v_0v_2 > 0$. En consecuencia

$$v_1^2 + 4v_0v_2 > v_1^2,$$

O bien

$$\sqrt{v_1^2 + 4v_0v_2} > |v_1|. \quad (4-49)$$

La desigualdad anterior implica que $\bar{r}_- > 0$ y $\bar{r}_+ < 0$. Por tanto, el polinomio (4-46) tiene una única solución positiva expresada como

$$r_3 = \frac{v_1 + \sqrt{v_1^2 + 4v_0v_2}}{2v_0}. \quad (4-50)$$

□

Hasta aquí se han determinado expresiones tanto para s como para r , bajo el supuesto de $s \neq 0$. De esta forma, al reemplazar (4-50) en la expresión (4-42) se obtiene el valor

$$s_3 = \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \frac{1}{h} - r_3 \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \frac{1}{h}. \quad (4-51)$$

Y g_3 está definido como $g_3 = s_3 + r_3$, por lo cual, se puede definir el equilibrio de coordenadas

$$E_3 = (s_3, r_3, s_3 + r_3, 1, 1, 1). \quad (4-52)$$

Continuando con la búsqueda de condiciones bajo las cuales exista para el modelo de estudio un equilibrio de coexistencia de bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori*, bajo el escenario de una respuesta inmune no nula, se debe mostrar bajo qué condiciones el equilibrio $E_3 \in \Omega$. Es decir, comprobar dos cosas para el equilibrio descrito en (4-52)

- La primera, que si $r_3 > 0$ entonces $s_3 > 0$, es decir que r_3 satisface la desigualdad (4-43).

- La segunda, que las soluciones s_3 y r_3 satisfacen $0 \leq s_3 + r_3 \leq 1$.

El siguiente Lema presenta condiciones que ayudarán a determinar a partir del signo de r_3 cuando $s_3 > 0$.

Lema 4.3.4. *Sea $R_s > 1$. Si $R_r < L_3$ entonces $\bar{Q}(\bar{r}_2) < 0$, con $L_3 = d\bar{r}_2 + 1$.*

Demostración. La expresión $R_r < 1 + d\bar{r}_2$ es equivalente a

$$\frac{R_r - 1}{d} < \bar{r}_2,$$

o bien

$$r_2 < \bar{r}_2.$$

Así,

$$-\bar{r}_2 + r_2 < 0.$$

Reemplazando \bar{r}_2 en la desigualdad anterior se tiene

$$-\frac{R_s - 1}{R_s \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s}\right)} + r_2 < 0. \quad (4-53)$$

Sumando y restando a la desigualdad (4-53) el término

$$\frac{1}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) - \frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right), \quad (4-54)$$

la expresión (4-53) quedaría descrita como

$$\begin{aligned} & \left[\frac{1}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) - \frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \right] - \frac{R_s - 1}{R_s \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right)} + r_2 \\ & - \left[\frac{1}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) - \frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) \right] < 0. \end{aligned}$$

Reordenando

$$\begin{aligned} & -\frac{1}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) - \left(\frac{R_s - 1}{R_s \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right)} \right) + \frac{1}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \left(\frac{\sigma}{\beta_r \varphi} - 1 \right) \\ & + r_2 + \frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) < -\frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right). \end{aligned}$$

Agrupando

$$\left(\frac{R_s - 1}{R_s \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right)} \right) \left[-\frac{1}{h} \left(\frac{\sigma}{\beta_r + \varphi} - 1 \right) \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) - 1 \right] \\ + r_2 + \frac{1}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right) \left(\frac{\sigma}{\beta_r \varphi} - 1 \right) - \frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) < -\frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right).$$

Reemplazando las expresiones de (4-47) en la expresión anterior

$$-v_0 \bar{r}_2 + v_1 < -\frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right). \quad (4-55)$$

Observando que el lado derecho de la desigualdad (4-55) se puede expresar como

$$-\frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) = -\frac{\frac{b_2}{h}}{\frac{1}{1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s}}} \\ -\frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) = -\frac{\frac{b_2}{h} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right)}{\frac{1}{1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s}} \left(\frac{R_s - 1}{R_s} \right)} \\ -\frac{b_2}{h} \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s} \right) = -\frac{v_2}{\bar{r}_2}. \quad (4-56)$$

Sustituyendo (4-56) en la desigualdad (4-55) se obtiene

$$-v_0 \bar{r}_2 + v_1 < -\frac{v_2}{\bar{r}_2}.$$

Reorganizando la expresión anterior se sigue que

$$-v_0 (\bar{r}_2)^2 + v_1 \bar{r}_2 + v_2 < 0.$$

El miembro izquierdo de la desigualdad anterior corresponde al polinomio $\bar{Q}(r)$ evaluado en \bar{r}_2 , por tanto $\bar{Q}(\bar{r}_2) < 0$. \square

Ahora, recapitulando, se sabe que el polinomio (4-46) tiene una única solución positiva r_3 . Así, cuando el umbral $R_s > 1$ se deriva que $\bar{r}_2 > 0$, por el Lema 4.3.4 se sigue que, si $R_r < L_3 = d\bar{r}_2 + 1$ entonces $\bar{Q}(\bar{r}_2) < 0$ y, dado que

$$\bar{Q}(0) = v_2 \quad y \quad \bar{Q}(r_3) = 0,$$

se tiene entonces que $0 < r_3 < \bar{r}_2$ (ver Figura 4-1), de esta manera por la desigualdad (4-43)

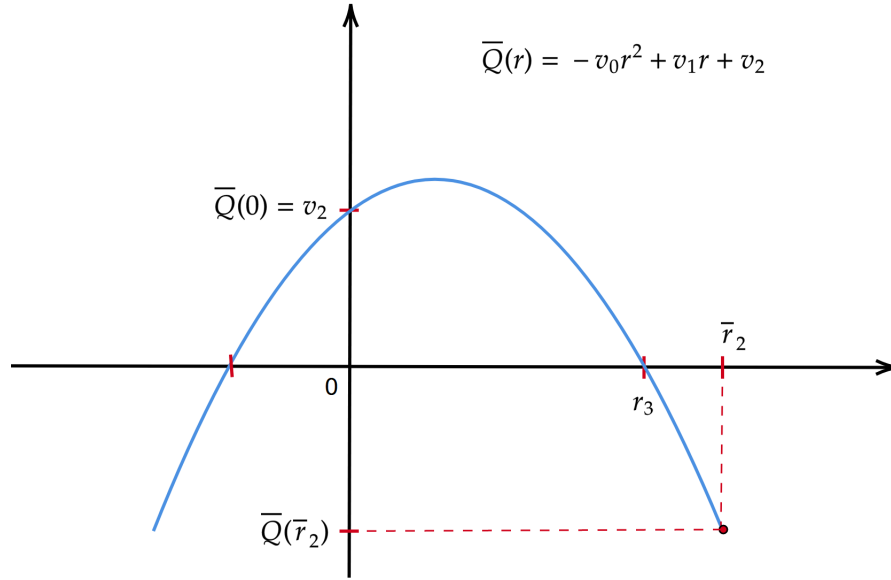


Figura 4-1.: Representación gráfica expresión (4-46).

se sigue que $s_3 > 0$.

Resta verificar que el equilibrio E_3 satisface la condición de que $0 \leq s_3 + r_3 \leq 1$. En efecto, esto se deriva del análisis cualitativo de la expresión (4-51), dado que una condición necesaria para la coexistencia bacteriana es que $R_s > 1$, bajo esta hipótesis se tiene que

$$0 < \frac{R_s - 1}{R_s} < 1. \quad (4-57)$$

Retomando la expresión (4-51) y por la desigualdad (4-57) se sigue que

$$0 < s_3 \left(1 + \frac{\varphi}{\beta_s}\right) + r_3 \left(1 + \frac{\varphi + \sigma}{\beta_s}\right) < 1.$$

Distribuyendo se obtiene

$$0 < s_3 + s_3 \frac{\varphi}{\beta_s} + r_3 + r_3 \left(\frac{\varphi + \sigma}{\beta_s}\right) < 1, \quad (4-58)$$

o bien

$$0 < s_3 + r_3 + \frac{1}{\beta_s} [s_3 \varphi + r_3 (\varphi + \sigma)] < 1. \quad (4-59)$$

La desigualdad (4-59) implica que

$$0 < s_3 + r_3 < 1. \quad (4-60)$$

Por tanto, de los lemas **4.3.3**, **4.3.4** y la expresión (4-59) se sigue que el equilibrio $E_3 \in \Omega$. En la siguiente proposición se resume las condiciones de existencia para el equilibrio de coexistencia en el conjunto de interés biológico en el caso $s \neq 0$ y respuesta inmune no nula del sistema (4-6).

Proposición 4.3.4. *El sistema de ecuaciones diferenciales no lineal definido en (4-6) tiene el equilibrio de coexistencia $E_3 = (s_3, r_3, g_3 = s_3 + r_3, 1, 1, 1) \in \Omega$ si $R_s > 1$ y $R_r < L_3$, con $L_3 = d\bar{r}_2 + 1$.*

4.4. Resumen de las condiciones de existencia

En la Tabla 4-1 se presentan las soluciones de equilibrio del sistema (4-6) en la región Ω caracterizadas en función de los umbrales R_s y R_r .

Equilibrio	Condiciones de existencia en Ω
$E_0 = (0, 0, 0, 1, 1, 1)$	Siempre existe
$E_1 = (0, r_1, 0, 1, 1, 1)$	$R_r > 1$
$E^* = (s^*, r^*, 0, 1, 1, 1)$	$R_s > 1$ y $L_1 < R_s$
$E_2 = (0, r_2, r_2, 1, 1, 1)$	$1 < R_r < L_2$
$E_3 = (s_3, r_3, s_3 + r_3, 1, 1, 1)$	$R_s > 1$ y $R_r < L_3$

Tabla 4-1.: Condiciones de existencia de equilibrios.

Donde $L_1 = \bar{d}_1 r^* + 1$, $L_2 = d + 1$, $L_3 = d\bar{r}_2 + 1$.

5. Análisis de estabilidad local

En este Capítulo se aborda el estudio de la estabilidad local de los equilibrios determinados en el Capítulo 3 para el modelo formulado sobre crecimiento y resistencia bacteriana de *H. Pylori* con respuesta inmune. Para dicho fin, nos apoyamos en la linealización del sistema (4-6) alrededor de una solución de equilibrio hiperbólica. Por comodidad se nota el campo vectorial definido por el sistema (4-6) de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 \Phi_1(\mathbf{x}) &= \beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\lambda_i + c_i} + m_i c_i \right) s - \sigma sr - \varphi g s - (\mu_s + \delta) s \\
 \Phi_2(\mathbf{x}) &= \beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i c_i s + \sigma sr - \varphi g r - (\mu_r + \delta) r \\
 \Phi_3(\mathbf{x}) &= \beta_g g \left(1 - \frac{g}{s + r} \right), \quad \text{con } s \geq 0, \quad r \geq 0 \text{ pero no } s = r = 0 \\
 \Psi_i(\mathbf{x}) &= \alpha_i (1 - c_i), \quad \text{para } i = 1, 2, 3.
 \end{aligned} \tag{5-1}$$

Con $\mathbf{x} = (s, r, g, \mathbf{c}_1, \mathbf{c}_2, \mathbf{c}_3)^T$. Además, para que $\Phi_3(\mathbf{x})$ este definida, se debe tener en cuenta que s y r no pueden ser ambos igual a cero, es decir, que si $s = 0$ entonces $r \neq 0$ y viceversa. Así,

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} \Phi_1(\mathbf{x}) \\ \Phi_2(\mathbf{x}) \\ \Phi_3(\mathbf{x}) \\ \Psi_1(\mathbf{x}) \\ \Psi_2(\mathbf{x}) \\ \Psi_3(\mathbf{x}) \end{bmatrix}. \tag{5-2}$$

El sistema no lineal (4-6) esta representado por

$$\dot{\mathbf{x}} = \begin{bmatrix} \dot{s} \\ \dot{r} \\ \dot{g} \\ \dot{c}_1 \\ \dot{c}_2 \\ \dot{c}_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Phi_1(\mathbf{x}) \\ \Phi_2(\mathbf{x}) \\ \Phi_3(\mathbf{x}) \\ \Psi_1(\mathbf{x}) \\ \Psi_2(\mathbf{x}) \\ \Psi_3(\mathbf{x}) \end{bmatrix}, \tag{5-3}$$

o bien

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}). \tag{5-4}$$

Se sigue de las expresiones descritas en (5-1) que $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ es continuamente diferenciable sobre Ω , la linealización de (5-4) alrededor de un punto de equilibrio hiperbólico \mathbf{x}^* está dada por

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{Df}(\mathbf{x}^*)\mathbf{x}, \quad (5-5)$$

donde $\mathbf{x} = (s, \mathbf{r}, \mathbf{g}, \mathbf{c}_1, \mathbf{c}_2, \mathbf{c}_3)^T$ y $\mathbf{Df}(\mathbf{x}^*)$ es la matriz jacobiana de $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ evaluada en el punto de equilibrio hiperbólico \mathbf{x}^* , así

$$\mathbf{Df}(\mathbf{x}^*) = \begin{bmatrix} J_{11} & -(\beta_s + \sigma)s & -\varphi s & J_{14} & J_{15} & J_{16} \\ J_{21} & J_{22} & -\varphi r & m_1 s & m_2 s & m_3 s \\ \frac{\beta_g g^2}{(s+r)^2} & \frac{\beta_g g^2}{(s+r)^2} & J_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_3 \end{bmatrix}. \quad (5-6)$$

con

$$J_{11} = \frac{\partial \Phi_1}{\partial s}$$

$$J_{11} = \beta_s [1 - (s + r)] - \beta_s s - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\lambda_i + c_i} + m_i c_i \right) - \sigma r - \varphi g - (\mu_s + \delta).$$

$$J_{1j} = \frac{\partial \Phi_1}{\partial c_i}$$

$$J_{1j} = s \left[-\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + c_i} + \frac{\bar{q}_i c_i}{(\lambda_i + c_i)^2} - m_i \right]; \quad j = 4, 5, 6 \quad e \quad i = 1, 2, 3.$$

$$J_{21} = \frac{\partial \Phi_2}{\partial s}$$

$$J_{21} = -\beta_r r + \sum_{i=1}^3 m_i c_i + \sigma r.$$

$$J_{22} = \frac{\partial \Phi_2}{\partial r}$$

$$J_{22} = \beta_r [1 - (s + r)] - \beta_r r + \sigma s - \varphi g - (\mu_r + \delta).$$

$$J_{33} = \frac{\partial \Phi_3}{\partial g}$$

$$J_{33} = \beta_g \left(1 - \frac{2g}{s + r} \right).$$

5.1. Estabilidad local de equilibrios

El Teorema de Hartman-Grobman garantiza que el sistema no lineal (5-4) tiene comportamiento cualitativo similar al del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{Df}(\mathbf{x}^*)\mathbf{x}$ en entornos próximos a un equilibrio hiperbólico \mathbf{x}^* . De esta manera, se procede a realizar el análisis de estabilidad local de cada

equilibrio en la región Ω . En un sentido biológico el estudio de la estabilidad local para la modelación del curso infeccioso que se estudia, es un primer acercamiento que nos brinda información sobre los escenarios infecciosos que son factibles de suceder bajo las hipótesis de formulación del modelo. La estabilidad se caracteriza en términos del número reproductivo básico bacteriano permitiendo determinar condiciones bajo las cuales las soluciones del sistema (4-6) con condiciones iniciales en Ω tienden a los equilibrios encontrados en el capítulo 3. La siguiente proposición caracteriza la estabilidad local de los estados de equilibrio E_0 y E_1 .

5.1.1. Estabilidad local de los equilibrios E_0 y E_1

Proposición 5.1.1. *El punto de equilibrio $E_0 = (0, 0, 0, 1, 1, 1)$ del sistema (4-6) es localmente asintóticamente estable en Ω , si $R_r < 1$ y $R_s < 1$.*

Demostración. Se reescriben J_{11} y J_{22}

$$J_{11} = \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta \right] R_s (1 - (2s + r)) - \sigma r - \varphi g - \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\lambda_i + c_i} + m_i \right) + \mu_s + \delta \right] \quad (5-7)$$

y

$$J_{22} = (\mu_r + \delta)R_r[1 - (s + 2r)] + \sigma s - \varphi g - (\mu_r + \delta). \quad (5-8)$$

Al evaluar E_0 en (5-7) y (5-8) se obtiene

$$J_{11}(E_0) = \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta \right] (R_s - 1) = \Lambda_1 (R_s - 1)$$

y

$$J_{22}(E_0) = (\mu_r + \delta)(R_r - 1),$$

donde $\Lambda_1 = \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta$. Para evaluar el equilibrio E_0 en la matriz (5-6) se debe suponer la condición de que $0 < g = s + r \leq 1$. De esta manera al evaluar E_0 en la matriz jacobiana se obtiene

$$\mathbf{Df}(E_0) = \begin{bmatrix} \Lambda_1 (R_s - 1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \sum_{i=1}^3 m_i & (\mu_r + \delta)(R_r - 1) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_g & \beta_g & -\beta_g & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_3 \end{bmatrix}. \quad (5-9)$$

De esta manera, se observa que la matriz indicada en (5-9) es una matriz triangular inferior, sus valores propios corresponden a los valores ubicados sobre la diagonal y son:

$$\begin{aligned}\xi_{1,0} &= \Lambda_1 (R_s - 1) \\ \xi_{2,0} &= (\mu_r + \delta)(R_r - 1) \\ \xi_{3,0} &= -\beta_g \\ \xi_{4,0} &= -\alpha_1 \\ \xi_{5,0} &= -\alpha_2 \\ \xi_{6,0} &= -\alpha_3.\end{aligned}$$

En este caso los valores propios $\xi_{3,0}$, $\xi_{4,0}$, $\xi_{5,0}$ y $\xi_{6,0}$ son negativos. De esta forma, la estabilidad local del equilibrio E_0 depende de la variación del signo de los valores propios $\xi_{1,0}$ y $\xi_{2,0}$. Por tanto, el equilibrio E_0 es localmente asintóticamente estable si $R_s < 1$ y $R_r < 1$. Se ha determinado condiciones para un escenario biológico en el curso temporal de la infección en el que las poblaciones bacterianas de *H. pylori* se eliminen cuando los antibióticos involucrados en la terapia de erradicación alcancen su concentración de saturación en sangre, es decir hay un equilibrio libre de infección. \square

A continuación realizamos el análisis de estabilidad para el punto de equilibrio $E_1 = (0, r_1, 0, 1, 1, 1)$, donde $r_1 = \frac{R_r - 1}{R_r}$.

Proposición 5.1.2. *El punto de equilibrio $E_1 = (0, r_1, 0, 1, 1, 1)$ del sistema (4-6) es inestable en Ω .*

Demostración. Se evalúa el equilibrio E_1 en las expresiones (5-7) y (5-8), y se obtiene

$$J_{11}(E_1) = \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta \right] R_s (1 - r_1) - \sigma r_1 - \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta \right],$$

o bien

$$\begin{aligned}J_{11}(E_1) &= \Lambda_1 R_s (1 - r_1) - \sigma r_1 - \Lambda_1 \\ &= \Lambda_1 R_s - \Lambda_1 R_s r_1 - \sigma r_1 - \Lambda_1 \\ &= \Lambda_1 (R_s - 1) - \Lambda_1 R_s r_1 - \Lambda_1 R_s \frac{\sigma}{\beta_s} r_1 \\ &= \Lambda_1 (R_s - 1) - \Lambda_1 R_s r_1 \left(1 + \frac{\sigma}{\beta_s} \right) \\ &= \Lambda_1 (R_s - 1) - \Lambda_1 \bar{d}_1 r_1 \\ &= \Lambda_1 (R_s - 1 - \bar{d}_1 r_1).\end{aligned}$$

Y tenemos para

$$\begin{aligned}
 J_{22}(E_1) &= (\mu_r + \delta)R_r(1 - 2r_1) - (\mu_r + \delta) \\
 J_{22}(E_1) &= (\mu_r + \delta)R_r(1 - 2r_1) - (\mu_r + \delta) \\
 &= (\mu_r + \delta) \left[R_r \left(1 - \frac{2R_r - 2}{R_r} \right) - 1 \right] \\
 &= (\mu_r + \delta)(-R_r + 2 - 1) \\
 &= (\mu_r + \delta)(1 - R_r).
 \end{aligned}$$

De este modo al evaluar E_1 en la matriz jacobiana del sistema (4-6) se tiene

$$\mathbf{Df}(E_1) = \begin{bmatrix} \Lambda_1 (R_s - 1 - \bar{d}_1 r_1) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_r r_1 + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r_1 & (\mu_r + \delta)(1 - R_r) & -\varphi r_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_g & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_3 \end{bmatrix} \quad (5-10)$$

La ecuación característica asociada a la matriz (5-10) se expresa como

$$(\alpha_3 + \xi)(\alpha_2 + \xi)(\alpha_1 + \xi)(\xi - \beta_g) [\Lambda_1 (R_s - 1 - \bar{d}_1 r_1) - \xi] [(\mu_r + \delta)(1 - R_r) - \xi] = 0. \quad (5-11)$$

Se observa que los valores propios son:

$$\begin{aligned}
 \xi_{1,1} &= \Lambda_1 (R_s - 1 - \bar{d}_1 r_1) \\
 \xi_{2,1} &= (\mu_r + \delta)(1 - R_r) \\
 \xi_{3,1} &= \beta_g \\
 \xi_{4,1} &= -\alpha_1 \\
 \xi_{5,1} &= -\alpha_2 \\
 \xi_{6,1} &= -\alpha_3.
 \end{aligned}$$

Uno de los valores propios de la matriz $\mathbf{Df}(E_1)$ es positivo, $\xi_{3,1} = \beta_g > 0$, por tanto el equilibrio E_1 es inestable. La contextualización a un escenario biológico de la inestabilidad de este equilibrio en el curso temporal de la infección podría aproximarse a que no es factible que las poblaciones bacterianas de *H. pylori* sensible se eliminen, en tanto que las resistentes mantienen una persistencia, mientras que la respuesta inmune tiende a hacerse nula y los antibióticos involucrados en la terapia de erradicación alcanzan su concentración de saturación en sangre. Se puede afirmar que bajo estas circunstancias no hay un equilibrio endémico donde sólo existan bacterias resistentes. \square

En la siguiente sección se estudia la estabilidad local del equilibrio E^* . Para facilidad en el estudio de la estabilidad se retoma del Capítulo 1 el criterio de Routh-Hurwitz.

5.1.2. Estabilidad local del equilibrio E^*

La siguiente proposición caracteriza la estabilidad local del punto de equilibrio E^* .

Proposición 5.1.3. *El punto de equilibrio $E^* = (s^*, r^*, 0, 1, 1, 1)$ del sistema (4-6) cuando pertenece al conjunto Ω es inestable.*

Demostración. La solución de equilibrio E^* satisface la primera ecuación de (4-16), es decir

$$\beta_s s^* [1 - (s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} \right) s^* - \sum_{i=1}^3 m_i s^* - \sigma s^* r^* - (\mu_s + \delta) s^* = 0,$$

o bien

$$s^* \left[\beta_s [1 - (s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r^* - (\mu_s + \delta) \right] = 0. \quad (5-12)$$

Puesto que el valor $s^* > 0$ entonces

$$\beta_s [1 - (s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r^* - (\mu_s + \delta) = 0. \quad (5-13)$$

Luego sumando y restando el termino $\beta_s s^* > 0$ a la igualdad (5-13) se tiene que

$$\beta_s [1 - (s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r^* (\mu_s + \delta) + \beta_s s^* - \beta_s s^* = 0.$$

Reorganizando términos se llega a

$$\beta_s [1 - (2s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r^* - (\mu_s + \delta) = -\beta_s s^*,$$

la expresión del lado izquierdo de la expresión anterior corresponde a la entrada $J_{11}(E^*)$ de la matriz descrita en (5-6), así

$$J_{11}(E^*) = -\beta_s s. \quad (5-14)$$

De manera similar, la solución de equilibrio E^* satisface la segunda ecuación de (4-16), es decir

$$\beta_r r^* [1 - (s^* + r^*)] + \sum_{i=1}^3 m_i s^* + \sigma s^* r^* - (\mu_r + \delta) r^* = 0.$$

Sumando y restando el termino $\beta_r(r^*)^2 > 0$ a la expresión anterior se tiene

$$\beta_r r^* [1 - (s^* + r^*)] + \sum_{i=1}^3 m_i s^* + \sigma s^* r^* - (\mu_r + \delta) r^* + \beta_r (r^*)^2 - \beta_r (r^*)^2 = 0. \quad (5-15)$$

Puesto que $r^* \neq 0$ se puede multiplicar a todos los términos de (5-15) por $1/r^*$, después de simplificar se llega a

$$\beta_r [1 - (s^* + r^*)] + \frac{1}{r^*} \sum_{i=1}^3 m_i s^* + \sigma s^* - (\mu_r + \delta) + \beta_r r^* - \beta_r r^* = 0,$$

o bien

$$\beta_r [1 - (s^* + 2r^*)] + \sigma s^* - (\mu_r + \delta) = -\frac{1}{r^*} \left(\sum_{i=1}^3 m_i s^* + \beta_r (r^*)^2 \right).$$

El lado derecho de la igualdad anterior corresponde a la entrada $J_{22}(E^*)$ de la matriz descrita en (5-6), así

$$J_{22}(E^*) = -\frac{1}{r^*} \left(\sum_{i=1}^3 m_i s^* + \beta_r (r^*)^2 \right). \quad (5-16)$$

Después de evaluar E^* en la matriz (5-6) se obtiene

$$\mathbf{Df}(E^*) = \begin{bmatrix} -\beta_s s^* & -(\beta_s + \sigma) s^* & -\varphi s^* & J_{14}(E^*) & J_{15}(E^*) & J_{16}(E^*) \\ -\beta_r r^* + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r^* & J_{22}(E^*) & -\varphi r & m_1 s^* & m_2 s^* & m_3 s^* \\ 0 & 0 & \beta_g & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_3 \end{bmatrix}, \quad (5-17)$$

la entrada $J_{22}(E^*)$ esta descrita en (5-16). La ecuación característica asociada a la matriz descrita en (5-17) se expresada como

$$(\xi^* + \alpha_3)(\xi^* + \alpha_2)(\xi^* + \alpha_1)(\xi^* - \beta_g)P_1(\xi^*) = 0. \quad (5-18)$$

$P_1(\xi^*)$ es el polinomio característico asociado al bloque matriz 2×2 superior izquierdo de la matriz (5-17), que se indicará como

$$\mathbf{J}_0^{E^*} = \begin{bmatrix} -\beta_s s^* & -(\beta_s + \sigma) s^* \\ -\beta_r r^* + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r^* & -\frac{1}{r^*} \left[\sum_{i=1}^3 m_i s^* + \beta_r (r^*)^2 \right] \end{bmatrix}.$$

Se sigue entonces que la ecuación característica de $\mathbf{J}_0^{E^*}$ es

$$(-\beta_s s^* - \xi^*) \left[-\frac{1}{r^*} \left(\sum_{i=1}^3 m_i s^* + \beta_r (r^*)^2 \right) - \xi^* \right] + (\beta_s + \sigma) s^* \left[-\beta_r r^* + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r^* \right] = 0.$$

Después de efectuar algunos productos y reorganizar términos se tiene

$$(\xi^*)^2 + \left[\beta_s s^* + \frac{1}{r^*} \left(\sum_{i=1}^3 m_i s^* + \beta_r (r^*)^2 \right) \right] \xi^* + \beta_s s^* \sum_{i=1}^3 m_i \left(\frac{s^*}{r^*} + 1 \right) + \sigma s^* r^* \left[(\beta_s - \beta_r) + \sum_{i=1}^3 \frac{m_i}{r^*} + \sigma \right] = 0.$$

Se obtiene así que

$$P_1(\xi^*) = (\xi^*)^2 + \eta_1 \xi^* + \eta_2, \quad (5-19)$$

donde

$$\begin{aligned} \eta_1 &= \beta_s s^* + \frac{1}{r^*} \left(\sum_{i=1}^3 m_i s^* + \beta_r (r^*)^2 \right), \\ \eta_2 &= \beta_s s^* \sum_{i=1}^3 m_i \left(\frac{s^*}{r^*} + 1 \right) + \sigma s^* r^* \left[(\beta_s - \beta_r) + \sum_{i=1}^3 \frac{m_i}{r^*} + \sigma \right]. \end{aligned} \quad (5-20)$$

Se observa de las expresiones en (5-20) que $\eta_1 > 0$ y $\eta_2 > 0$, por el criterio de Routh-Hurwitz (caso $n = 2$) se sigue que las raíces de (5-19) siempre son negativas o tienen parte real negativa. De esta manera, reemplazando (5-19) en la ecuación descrita por (5-18) se tiene que la ecuación característica de la matriz $\mathbf{Df}(E^*)$ será

$$(\xi^* + \alpha_3)(\xi^* + \alpha_2)(\xi^* + \alpha_1)(\xi^* - \beta_g) [(\xi^*)^2 + \eta_1 \xi^* + \eta_2] = 0. \quad (5-21)$$

Por tanto, los valores propios quedan determinados por las raíces de la ecuación (5-21) como

$$\begin{aligned} \xi_1^* &= -\alpha_3 \\ \xi_2^* &= -\alpha_2 \\ \xi_3^* &= -\alpha_1 \\ \xi_4^* &= \beta_g \\ \xi_5^* &= \frac{-\eta_1 + \sqrt{\eta_1^2 - 4\eta_2}}{2} \\ \xi_6^* &= \frac{-\eta_1 - \sqrt{\eta_1^2 - 4\eta_2}}{2}. \end{aligned}$$

ξ_5^* y ξ_6^* son las soluciones de (5-19). De este modo, se puede observar que los valores propios de la matriz $\mathbf{Df}(E^*)$; ξ_1^* , ξ_2^* , ξ_3^* , ξ_5^* y ξ_6^* tienen parte real negativa y solo el valor propio $\xi_4^* > 0$, lo que implica que el equilibrio E^* es inestable. \square

5.1.3. Estabilidad local del equilibrio E_2

Proposición 5.1.4. *El punto de equilibrio $E_2 = (0, r_2, r_2, 1, 1, 1)$ del sistema (4-6) es localmente asintóticamente estable en Ω si $R_r > L_3$.*

Demostración. Al evaluar E_2 en J_{11} se tiene

$$J_{11}(E_2) = \beta_s(1 - r_2) - \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_1}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta \right] - \sigma r_2 - \varphi r_2.$$

A continuación se aplican algunas manipulaciones algebraicas a la expresión anterior

$$\begin{aligned} J_{11}(E_2) &= \beta_s - \beta_2 r_2 - \sigma r_2 - \varphi r_2 - \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_1}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta \right] \\ &= \beta_s - \beta_2 r_2 - \sigma r_2 - \varphi r_2 - \Lambda_1 \\ &= -\beta_s r_2 \left(1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s} \right) + \beta_s - \Lambda \frac{\beta_s}{\beta_s} \\ &= -\beta_s r_2 \left(1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s} \right) + \beta_s \left(1 - \frac{1}{R_s} \right) \frac{1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s}}{1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s}} \\ &= \beta_s \left(1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s} \right) \left[\frac{1 - R_r}{d} + \frac{R_s - 1}{R_s \left(1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s} \right)} \right] \\ &= \beta_s \left(1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s} \right) \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) \\ &= \Lambda_2 \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right), \end{aligned} \tag{5-22}$$

donde $\Lambda_2 = \beta_s \left(1 + \frac{\sigma + \varphi}{\beta_s} \right)$. Ahora Se evalúa E_2 en la entrada J_{22} de la matriz (5-16)

$$\begin{aligned} J_{22}(E_2) &= \beta_r[1 - r_2] - \beta_r r_2 - \varphi r_2 - (\mu_r + \delta) \\ &= \beta_r - \beta_r r_2 - \beta_2 - \varphi r_2 - (\mu - \delta) \\ &= \beta_r - (\mu_r + \delta) - 2r_2 \left(\beta_r + \frac{\varphi}{2} \right) \\ &= \frac{\beta_r + \varphi}{\beta_r + \varphi} [\beta_r - (\mu_r + \delta)] - 2r_2 \left(\beta_r + \frac{\varphi}{2} \right) \\ &= r_2(\beta_r + \varphi - 2\beta_r - \varphi) \\ &= -\beta_r r_2, \end{aligned} \tag{5-23}$$

retomando las evaluaciones descritas en (5-22) y (5-23), se tiene que la matriz jacobiana

(5-6) evaluada en E_2 será

$$\mathbf{Df}(E_2) = \begin{bmatrix} \Lambda_2 \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_r r_2 + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r_2 & -\beta_r r_2 & -\varphi r_2 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_g & \beta_g & -\beta_g & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_3 \end{bmatrix}. \quad (5-24)$$

La ecuación característica asociada a la matriz descrita en (5-24) se expresa como

$$-(\alpha_3 + \xi)(\alpha_2 + \xi)(\alpha_1 + \xi)P_2(\xi) = 0, \quad (5-25)$$

donde $P_2(\xi)$ es el polinomio característico asociado al bloque matriz 3×3 superior izquierdo de la matriz $\mathbf{Df}(E_2)$ que a continuación se describe como

$$\mathbf{J}_1^{E_2} = \begin{bmatrix} \Lambda_2 \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) & 0 & 0 \\ -\beta_r r_2 + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r_2 & -\beta_r r_2 & -\varphi r_2 \\ \beta_g & \beta_g & -\beta_g \end{bmatrix}.$$

El bloque matriz $\mathbf{J}_1^{E_2}$ tiene asociada la ecuación característica

$$\left[\Lambda_2 \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) - \xi \right] P_3(\xi) = 0, \quad (5-26)$$

donde $P_3(\xi)$ es polinomio característico asociado al bloque matriz 2×2 inferior derecho de la matriz $\mathbf{J}_1^{E_2}$

$$\mathbf{J}_2^{E_2} = \begin{bmatrix} -\beta_r r_2 & -\varphi r_2 \\ \beta_g & -\beta_g \end{bmatrix}.$$

A su vez, la ecuación característica de $\mathbf{J}_2^{E_2}$ es

$$(-\beta_r r_2 - \xi)(-\beta_g - \xi) + \beta_g \varphi r_2 = 0,$$

o bien

$$(\beta_r r_2 + \xi)(\beta_g + \xi) + \beta_g \varphi r_2 = 0. \quad (5-27)$$

Después de hacer algunos tratamientos se obtiene

$$\xi^2 + [\beta_r r_2 + \beta_g] \xi + \beta_g [\beta_r r_2 + \varphi r_2] = 0.$$

Así, se tiene

$$P_3(\xi) = \xi^2 + \bar{\eta}_1 \xi + \bar{\eta}_2 = 0, \quad (5-28)$$

donde

$$\begin{aligned}\bar{\eta}_1 &= \beta_r r_2 + \beta_g \\ \bar{\eta}_2 &= \beta_g r_2 [\beta_r + \varphi].\end{aligned}\quad (5-29)$$

Se observa de las expresiones (5-29) que $\bar{\eta}_1 > 0$ y $\bar{\eta}_2 > 0$, por el criterio de Routh-Hurwitz (caso $n=2$) se sigue que las raíces de (5-28) siempre son negativas o tienen parte real negativa. De esta manera, al sustituir (5-28) y (5-26) la ecuación descrita en (5-25) quedaría expresada como

$$-(\alpha_3 + \xi)(\alpha_2 + \xi)(\alpha_1 + \xi) \left[\Lambda_2 \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) - \xi \right] (\xi^2 + \bar{\eta}_1 \xi + \bar{\eta}_2) = 0,$$

o bien

$$(\alpha_3 + \xi)(\alpha_2 + \xi)(\alpha_1 + \xi) \left[\xi - \Lambda_2 \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) \right] (\xi^2 + \bar{\eta}_1 \xi + \bar{\eta}_2) = 0. \quad (5-30)$$

Por tanto, los valores propios asociados a la matriz $\mathbf{Df}(E_2)$ quedan determinados por las raíces de la ecuación (5-30) como

$$\begin{aligned}\xi_{1,2} &= -\alpha_3 \\ \xi_{2,2} &= -\alpha_2 \\ \xi_{3,2} &= -\alpha_1 \\ \xi_{4,2} &= \Lambda_2 \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) \\ \xi_{5,2} &= \frac{-\eta_1 + \sqrt{\eta_1^2 - 4\eta_2}}{2} \\ \xi_{6,2} &= \frac{-\eta_1 - \sqrt{\eta_1^2 - 4\eta_2}}{2}.\end{aligned}$$

De esta manera, $\xi_{5,2}$ y $\xi_{6,2}$ son las soluciones de (5-28). Por tanto, se puede observar que los valores propios $\xi_{1,2}, \xi_{2,2}, \xi_{2,3}, \xi_{2,5}$ y $\xi_{2,6}$ de la matriz $\mathbf{Df}(E_2)$ tienen parte real negativa, a excepción del valor propio $\xi_{4,2}$. Así, es suficiente con examinar la variación del signo de $\xi_{4,2}$ para determinar la estabilidad local del equilibrio E_2 . Por tanto, se tiene que si $R_r > L_3$ entonces

$$1 + d\bar{r}_2 < R_r$$

Reorganizando se llega a

$$\begin{aligned} \frac{1}{d} + \bar{r}_2 &< \frac{R_r}{d} \\ \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) &< 0 \\ \Lambda_2 \left(\frac{1}{d} - \frac{R_r}{d} + \bar{r}_2 \right) &< 0. \end{aligned}$$

Por tanto, $\xi_{4,2} < 0$, y así E_2 es localmente asintóticamente estable en Ω . \square

5.2. Resumen de existencia y estabilidad

En la Tabla (5-1) se presenta un resumen de las condiciones tanto de existencia como de estabilidad de las soluciones de equilibrio del sistema (4-6) en la región Ω Donde $L_1 = \bar{d}_1 r^* + 1$;

Equilibrio	Condiciones de existencia en Ω	Condiciones de estabilidad local en Ω
$E_0 = (0, 0, 0, 1, 1, 1)$	Siempre existe	$R_r < 1$ y $R_s < 1$
$E_1 = (0, r_1, 0, 1, 1, 1)$	$R_r > 1$	Inestable
$E^* = (s^*, r^*, 0, 1, 1, 1)$	$R_s > 1$ y $L_1 < R_s$	Inestable
$E_2 = (0, r_2, r_2, 1, 1, 1)$	$1 < R_r < L_2$	$R_r > L_3$
$E_3 = (s_3, r_3, s_3 + r_3, 1, 1, 1)$	$R_s > 1$ y $R_r < L_3$	

Tabla 5-1.: Condiciones de existencia y estabilidad local.

$$L_2 = 1 + d; \quad L_3 = d\bar{r}_2 + 1.$$

5.3. Interpretación biológica de los umbrales R_s y R_r

Los umbrales R_s y R_r son interpretados considerando la premisa del éxito reproductivo individual de un organismo en una población. Generalmente, en ecología de poblaciones se asume la medida del éxito reproductivo individual como el número medio de nuevos organismos que se crean sobre el periodo vida de un sólo organismo. De esta manera, cuando se considera el el producto de entre la tasa de reproducción bacteriana β_s con el tiempo de vida media de una bacteria de la población A_s , se obtiene la tasa de éxito reproductivo individual de una bacteria adherente sensible de *H. pylori*. Este éxito reproductivo está indicado como

$$N_s = \beta_s \frac{1}{\mu_s} = \frac{\beta_s}{\mu_s}. \quad (5-31)$$

El parámetro indicado en (5-31) es interpretado como el numero de bacterias nuevas producidas por una bacteria A_s de *H. pylori* durante su vida media. De manera similar, cuando se

toma el producto entre la tasa de reproducción bacteriana β_r con el tiempo de vida media de una bacteria de la población A_r , se obtiene la tasa de éxito reproductivo individual de una bacteria adherente resistente de *H. pylori*. Este éxito reproductivo está indicado como

$$N_r = \beta_r \frac{1}{\mu_r} = \frac{\beta_r}{\mu_r}. \quad (5-32)$$

El parámetro indicado en (5-32) es interpretado como el numero de bacterias nuevas producidas por una bacteria A_r de *H. pylori* durante su vida media. Para darle un significado al umbral R_s , este se reescribe en términos de la tasa de éxito reproductivo individual N_s . Para este propósito recordemos que

$$R_s = \frac{\beta_s}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta}.$$

Multiplicando y dividiendo la expresión anterior por μ_s

$$R_s = \frac{\beta_s}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta} \left(\frac{\mu_s}{\mu_s} \right),$$

o bien al reordenar se llega a

$$R_s = \frac{\mu_s}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta} N_s. \quad (5-33)$$

La expresión (5-33) está descrita como el producto entre el éxito reproductivo individual de una bacteria A_s de *H. pylori* y el cociente

$$\frac{\mu_s}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) + \mu_s + \delta}. \quad (5-34)$$

En la expresión (5-34) es importante caracterizar algunos de los parámetros a partir de los cuales está descrita. Por ejemplo, el término

$$\sum_{i=1}^3 \frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1},$$

representa la tasa a la cual cada antibiótico c_i ($i = 1, 2, 3$) utilizado en el tratamiento de erradicación contra *H. pylori*, elimina población sensible de este patógeno en su nivel de concentración de equilibrio. El término $\lambda_i = \frac{\bar{\lambda}_i}{K_i}$, representa la proporción que compara la tasa de concentración en saturación de cada antibiótico c_i en sangre, con la concentración que cada antibiótico c_i necesita para alcanzar la mitad de la tasa máxima de eliminación ($\bar{q}_i/2$). El término $m_i = q_i K_i$, representa la tasa de mutación de bacterias sensibles por exposición de cada antibiótico c_i ($i = 1, 2, 3$), cuando la concentración alcanza el nivel de saturación.

Regresando a la interpretación del cociente descrito por (5-34), se puede evidenciar que el parámetro es una tasa de proporción sin unidades. El cociente se puede reescribir de la siguiente manera

$$\begin{aligned}
\frac{\mu_s}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \mu_s + \delta} &= \frac{\mu_s + \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \delta \right] - \left[\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \delta \right]}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \mu_s + \delta} \\
&= \frac{\mu_s + \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \delta}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \mu_s + \delta} - \frac{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \delta}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \mu_s + \delta} \\
&= 1 - \frac{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \delta}{\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) + \mu_s + \delta}.
\end{aligned} \tag{5-35}$$

Complementariamente en [33] se define un parámetro similar al descrito por la expresión (5-34), de esta manera, aquí se adopta una interpretación biológica en el mismo sentido para dicho cociente. La diferencia expresada en (5-35) se puede interpretar asumiendo los parámetros involucrados en términos de porcentaje, de esta forma la unidad representaría el 100 % de la población bacteriana sensible y el cociente restante se entiende como el porcentaje de bacterias sensibles que se desprenden del epitelio gástrico, mueren por efecto antibiótico y mutan debido a la exposición a los antibióticos. Entonces la diferencia descrita en (5-35) representa en términos de porcentaje la proporción de bacterias sensibles que se mantienen sobre el epitelio gástrico, que evaden la acción antibiótica y no mutan por la exposición a los fármacos. Bajo las anteriores consideraciones la expresión (5-34) define la fracción de bacterias sensibles de *H. pylori* que se mantienen sobre el epitelio gástrico, que no han mutado por exposición antibiótica y que escapan a la acción de eliminación del mismo. Luego, el umbral R_s representa el número de bacterias generado por la fracción de organismos sensibles de *H. pylori* que se mantienen sobre el epitelio gástrico, evaden la acción de eliminación del fármaco y no tienen mutaciones por exposición antibiótica. Se puede observar que R_s como umbral que describe el crecimiento de la población A_s , se ve afectado por la presencia de medicamento, es decir, que el crecimiento bacteriano se ve incidido por la adquisición de resistencia a los antibióticos. Para el umbral R_r se puede hacer una interpretación biológica de manera similar, es decir, reescribir R_r en términos del éxito reproductivo individual N_r . Para este fin se recuerda que

$$R_r = \frac{\beta_r}{\mu_r + \delta}.$$

Multiplicando y dividiendo la expresión anterior por μ_r se tiene que

$$R_r = \frac{\mu_r}{\mu_r + \delta} N_r. \tag{5-36}$$

De esta forma, el umbral R_r esta descrito por el producto entre la tasa de éxito reproductivo de una bacteria A_r de *H. pylori* y el cociente $\mu_r/\mu_r + \delta$, este último se puede reescribir de la siguiente manera

$$\begin{aligned} \frac{\mu_r}{\mu_r + \delta} &= \frac{\mu_r + \delta - \delta}{\mu_r + \delta} \\ &= \frac{\mu_r + \delta}{\mu_r + \delta} - \frac{\delta}{\mu_r + \delta} \\ &= 1 - \frac{\delta}{\mu_r + \delta}, \end{aligned} \tag{5-37}$$

de nuevo asumiendo los parámetros en términos de porcentajes la diferencia descrita en (5-37) representa el 100 % de la población bacteriana resistente menos la proporción de bacterias resistentes que se desprenden del epitelio gástrico, entonces la diferencia anterior equivale en términos de porcentaje a la proporción de bacterias resistentes que no se desprenden del epitelio gástrico. De este modo el cociente $\frac{\delta}{\mu_r + \delta}$ representa la fracción de bacterias resistentes A_r que no se desprenden del epitelio gástrico. Por tanto, el umbral R_r define el número de bacterias generado por la fracción de organismos resistentes de *H. pylori* que no se desprenden del epitelio gástrico.

5.4. Interpretación de los resultados de estabilidad

El resultado de la **Proposición 4.3.1** establece que siempre existe un equilibrio libre de infección por *H. pylori*. Esto implica que ambas poblaciones sensibles y resistentes son eliminadas. Además, si la cantidad promedio de bacterias generada por la fracción de organismos resistentes de *H. pylori* que no se desprenden del epitelio gástrico es mayor que uno ($R_r > 1$), entonces la población de bacterias resistentes de *H. pylori* persiste.

Respecto a la estabilidad local del equilibrio E_0 , la **Proposición 5.1.1** establece que si la cantidad promedio de bacterias generada por la fracción de organismos resistentes de *H. pylori* que no se desprenden del epitelio gástrico es menor que uno ($R_r < 1$), y simultáneamente el número promedio de bacterias generado por la fracción de organismos sensibles de *H. pylori* que se mantienen sobre el epitelio gástrico, evaden la acción de eliminación del fármaco y que no presentan mutaciones por exposición antibiótica también es menor que uno ($R_s < 1$), entonces se presenta el escenario de eliminación de la población bacteriana (tanto sensible como resistente). Respecto a la estabilidad local del equilibrio E_1 , se sigue de la **Proposición 5.1.2** que este es inestable.

El resultado de la **Proposición 4.3.2** establece que si el número promedio de bacterias generado por la fracción de organismos sensibles de *H. pylori* que se mantienen sobre el

epitelio gástrico, evaden la acción de eliminación del fármaco y no presentan mutaciones por exposición antibiótica es mayor que uno ($R_s > 1$) y su vez mayor que el umbral L_1 , entonces las poblaciones bacterianas coexisten y persisten a medida que la activación de las células inmunes tiende a disminuir hasta hacerse nula. Sin embargo, del resultado de la **Proposición 5.1.3** se establece que el escenario descrito de persistencia de organismos sensibles y resistentes de *H. pylori* con una respuesta inmunológica que tiende a disminuir, no es un escenario que sea factible de suceder biológicamente. El análisis cualitativo de estabilidad local del equilibrio E^* indica que esta solución de equilibrio es inestable en la región Ω , es decir, las soluciones del sistema (4-6) se alejan del equilibrio de coexistencia donde la activación de las células inmunes tiende hacerse nula. Un escenario con este tipo de respuesta inmune no es favorable de suceder en la vida real, puesto que la respuesta inmune innata siempre estará presente como primera línea de defensa ante la infección por *H. pylori*.

El resultado de la **Proposición 4.3.3** establece que si la cantidad promedio de bacterias que se generan por la fracción de organismos resistentes de *H. pylori* que no se desprenden del epitelio gástrico es mayor que uno pero menor que el umbral L_2 ($1 < R_r < L_2$), entonces existe un equilibrio de persistencia bacteriano. Complementariamente de la **Proposición 5.1.4** se establece que si esta misma proporción R_r de bacterias resistentes de *H. pylori* es mayor que el umbral L_3 , entonces el escenario donde la población bacteriana resistente de *H. pylori* persiste a pesar de la activación de las células inmunitarias y de la eliminación por acción antibiótica es factible de suceder biológicamente.

La **Proposición 4.3.4** establece que si el número promedio de bacterias generado por la fracción de organismos sensibles de *H. pylori* que se mantienen sobre el epitelio gástrico, evaden la acción de eliminación del antibiótico y no presentan mutaciones por la exposición al mismo es mayor que uno ($R_s > 1$), y a su vez la cantidad de bacterias generadas por la fracción de organismos resistentes de *H. pylori* que no se desprenden del epitelio gástrico (R_r) es menor que el umbral L_3 , entonces existe un equilibrio poblacional de bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori*, incluso bajo la activación de una respuesta inmunológica y de la acción antibiótica. La estabilidad de la solución de equilibrio E_3 se estudiará a través de simulaciones numéricas que se describirán en secciones posteriores de este documento.

6. Comportamiento no periódico de las soluciones

La búsqueda de trayectorias solución periódicas es importante para tener una comprensión holística del retrato de fase del sistema (4-6). Poder caracterizar todo tipo de comportamientos cualitativos de las soluciones permite interpretar de manera mucho más acertada los escenarios predictivos que el modelo genera. Para llevar a cabo este propósito se recurre a parte del análisis de estabilidad global presentado en los trabajos [14], [15], [30], [50]. En ellos el comportamiento de las soluciones de equilibrio a largo plazo se hace considerando la presencia de equilibrios asintóticos que para el caso del sistema (4-6) aquí discutido también ocurren. La denominación de equilibrio asintótico hace referencia a la característica de que en las soluciones de equilibrio del sistema (3.8) el comportamiento de algunas de las variables de estado es independiente de la evolución temporal de las variables restantes. Esta condición permite centrar la atención en aquellas variables del modelo que no satisfacen dicho comportamiento y sobre ellas hacer el análisis y búsqueda de curvas solución periódicas o no periódicas.

Tanto en los modelos mencionados, como en el aquí presentado las expresiones que modelan el aumento de la concentración antibiótica están indicadas como

$$\frac{dc_i}{dt} = \alpha_i(1 - c_i), \quad \text{para } i = 1, 2, 3. \quad (6-1)$$

De las expresiones anteriores se observa que

$$c_i \rightarrow 1 \text{ cuando } t \rightarrow \infty. \quad (6-2)$$

De esta forma, los equilibrios del modelo original en sus últimas tres componentes siempre evolucionan temporalmente hacia 1, y esta tendencia es independiente de la evolución temporal de las restantes variables de estado (s, r, g). Así, cuando se reemplazan las soluciones de equilibrio $c_i = 1$, y en algunos casos según convenga $s = 0$ ó $g = 0$ (según sea el equilibrio), el sistema (4-6) se puede reducir de dimensión obteniendo un sistema denominado sistema límite o asintótico [11]. Entonces, se puede centrar la atención sobre las variables de estado s y r caso 1) ; o variables r y g caso 2). Para estos escenarios particulares se realiza la búsqueda y estudio de trayectorias periódicas profundizando en el entendimiento sobre el comportamiento de las soluciones del modelo principal a través de las soluciones de los sistemas límite.

La facilidad de estudiar el comportamiento de las soluciones de (4-6) a través de las soluciones de sus sistemas límite radica en que reducir la dimensión del sistema principal (a dimensión 2 ó 3) permite aplicar algunos de los resultados de la teoría cualitativa de los sistemas E.D.O: Criterio de Dulac, Teorema de Poincare-Bendixson (en el caso planar); y funciones de Liapunov para sistemas de dimensión mayor. En lo que sigue se procede a describir algunos resultados sobre el comportamiento de las soluciones de los sistemas límite de (4-6) para ciertos casos particulares.

6.1. Soluciones no periódicas cuando $g = 0$ y $c_i = 1$

En el sistema (4-6) las últimas ecuaciones $\frac{dc_i}{dt} = \alpha_i(1 - c_i)$, están desacopladas, su solución de equilibrio es $c_i = 1$; para $i = 1, 2, 3$. Reemplazando $g = 0$ y $c_i = 1$ ($i = 1, 2, 3$) en el sistema (4-6) se obtiene un sistema planar asintótico equivalente [14], [30], [50] en la región $\Omega_1 = \{(s, r) \in \mathbf{R}_+^2; 0 \leq s + r \leq 1\}$ (ver Figura 6-1) dado por

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) s - \sigma sr - (\mu_s + \delta) s \\ \frac{dr}{dt} &= \beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma sr - (\mu_r + \delta) r. \end{aligned} \quad (6-3)$$

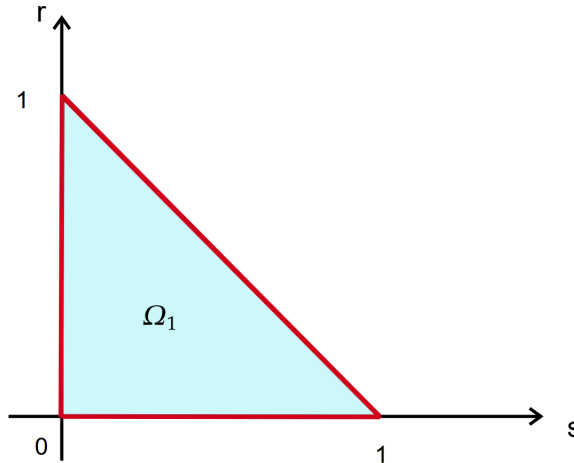


Figura 6-1.: Región Ω_1 definida por el sistema (6-3)

Proposición 6.1.1. *El sistema (6-3) definido en la región Ω_1*

a) *No tiene órbitas periódicas en Ω_1 .*

b) Si Γ es una trayectoria de (6-3) en Ω_1 entonces el conjunto omega límite $w(\Gamma)$ tiene puntos críticos.

Demostración. La región Ω_1 es simplemente conexa. El criterio de Dulac afirma que si existe una función $\Phi(s, r)$ real y continuamente diferenciable para la región simplemente conexa $\Omega_1 \subset \mathbf{R}^2$, tal que

$$\nabla \cdot [\Phi(s, r)X(s, r)] \neq 0,$$

donde $X(s, r)$ es lado derecho del sistema (6-3), entonces no existen órbitas periódicas en el interior de Ω_1 . Sea la función definida como

$$\Phi(s, r) = \frac{1}{sr},$$

para $s > 0$ y $r > 0$. Es claro que $\Phi(s, r)$ es continuamente diferenciable sobre Ω_1 . Entonces representando

$$X(s, r) = (F_1(s, r), F_2(s, r)),$$

se tiene que

$$\nabla \cdot [\Phi(s, r)X(s, r)] = \frac{\partial}{\partial s} [\Phi(s, r)F_1(s, r)] + \frac{\partial}{\partial r} [\Phi(s, r)F_2(s, r)].$$

Así

$$\begin{aligned} \nabla \cdot [\Phi(s, r)X(s, r)] &= \frac{\partial}{\partial s} \left[\frac{\beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) s - \sigma sr - (\mu_s + \delta)s}{sr} \right] \\ &+ \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{\beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma sr - (\mu_r + \delta)r}{sr} \right]. \end{aligned}$$

Reorganizando y derivando se tiene

$$\begin{aligned}
\nabla \cdot [\Phi(s, r)X(s, r)] &= \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial s} \left[\frac{\beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) s - \sigma s r - (\mu_s + \delta) s}{s} \right] \\
&\quad + \frac{1}{s} \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{\beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma s r - (\mu_r + \delta) r}{r} \right] \\
&= \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial s} \left(\beta_s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r - (\mu_s + \delta) \right) \\
&\quad + \frac{1}{s} \frac{\partial}{\partial r} \left(\beta_r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i \left(\frac{s}{r} \right) + \sigma s - (\mu_r + \delta) \right) \\
&= -\frac{\beta_s}{r} - \frac{\beta_r}{s} - \sum_{i=1}^3 m_i \frac{s}{s r^2} \\
&= -\left[\frac{\beta_s}{r} + \frac{\beta_r}{s} + \frac{\sum_{i=1}^3 m_i}{r^2} \right] < 0.
\end{aligned}$$

Por tanto la divergencia $\nabla \cdot [\Phi(s, r)X(s, r)] \neq 0$, lo anterior implica que el sistema (6-3) no tiene órbitas periódicas en Ω_1 . Ahora sea M la región abierta $M \subset \mathbf{R}^2$ definida como

$$M = \{(s, r) \in \mathbf{R}^2 : s^2 + r^2 < 4\}.$$

Se sigue que el sistema (6-3) es $C^1(M)$, es decir, es continuamente diferenciable sobre M , al ser Ω_1 cerrado y acotado se tiene una región compacta $\Omega_1 \subset M$ que contiene a las trayectorias del sistema (6-3), esto se sigue de la invarianza positiva del conjunto mostrada en el lema A.1.1 del apéndice A. Por tanto, por el Teorema de Poincaré-Bendixson, como el sistema (6-3) no tiene órbitas periódicas el conjunto $w(\Gamma)$ para una curva solución Γ contiene puntos críticos. \square

Al suponer que $g = 0$ y que la evolución temporal de las variables estado c_i , para $i = 1, 2, 3$ siempre tiende a 1 cuando $t \rightarrow \infty$, se pudo mostrar la no existencia de órbitas periódicas a largo plazo en las trayectorias del sistema (6-3). En la siguiente sección se estudia el comportamiento a largo plazo de la población de bacterias resistentes y células inmunes que son las poblaciones que se encuentran presentes en uno de los equilibrios endémicos o de persistencia infecciosa.

6.2. Soluciones no periódicas cuando $s = 0$ y $c_i = 1$

En el sistema (4-6) las últimas ecuaciones

$$\frac{dc_i}{dt} = \alpha_i(1 - c_i),$$

están desacopladas, su solución de equilibrio es $c_i = 1$ para $i = 1, 2, 3$. Reemplazando $s = 0$ y $c_i = 1$ ($i = 1, 2, 3$) en el sistema (4-6) se obtiene un sistema planar asintótico equivalente [14], [30], [50] dado por

$$\begin{aligned} \frac{dr}{dt} &= \beta_r r(1 - r) - \varphi r^2 - (\mu_r + \delta)r \\ \frac{dg}{dt} &= \beta_g g \left(1 - \frac{g}{r}\right). \end{aligned} \quad (6-4)$$

en la región

$$\Omega_2 = \{(r, g) \in \mathbf{R}_+^2; 0 < g \leq r \leq 1\}.$$

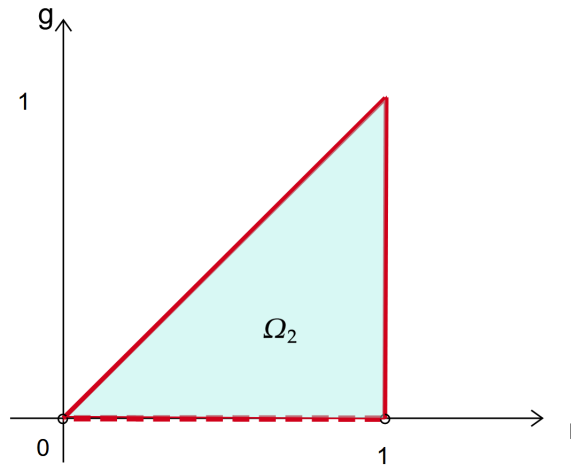


Figura 6-2.: Región Ω_2 definida por el sistema (6-4)

Proposición 6.2.1. *El sistema (6-4) definido en la región Ω_2*

- No tiene órbitas periódicas en Ω_2 .*
- Si Γ es una trayectoria de (6-4) en Ω_2 entonces el conjunto omega límite $w(\Gamma)$ tiene puntos críticos.*

Demostración. La región Ω_2 es simplemente conexa y la función $\bar{\Phi}(r, g) = \frac{1}{rg}$, para $r > 0$ y $g > 0$ es real y continuamente diferenciable sobre $\Omega_2 \subset \mathbf{R}^2$. Se puede verificar que

$$\nabla \cdot [\bar{\Phi}(r, g)\bar{X}(r, g)] \neq 0,$$

donde $\bar{X}(r, g) = (\bar{F}_1(r, g), \bar{F}_2(r, g))$ es lado derecho del sistema (6-4). En efecto, se tiene que

$$\begin{aligned} \nabla \cdot [\bar{\Phi}(r, g)\bar{X}(r, g)] &= \frac{\partial}{\partial r} [\bar{\Phi}(r, g)F_1(r, g)] + \frac{\partial}{\partial g} [\bar{\Phi}(r, g)F_2(r, g)] \\ &= \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{1}{rg} (\beta_r r(1-r) - \varphi r^2 - (\mu_r + \delta)r) \right] + \frac{\partial}{\partial g} \left[\frac{1}{rg} \beta_g g \left(1 - \frac{g}{r}\right) \right] \\ &= \frac{\partial}{\partial r} \left[\frac{1}{g} (\beta_r(1-r) - \varphi r - (\mu_r + \delta)) \right] + \frac{\partial}{\partial g} \left[\frac{\beta_g}{r} \left(1 - \frac{g}{r}\right) \right] \\ &= \frac{1}{g} [\beta_r - \varphi] + \frac{1}{r} \left[-\frac{\beta_g}{r} \right] \\ &= - \left[\frac{\beta_r + \varphi}{g} \right] - \frac{\beta_g}{r^2} \\ &= - \left[\frac{\beta_r + \varphi}{g} + \frac{\beta_g}{r^2} \right] < 0. \end{aligned} \tag{6-5}$$

Así se tiene $\nabla \cdot [\bar{\Phi}(r, g)\bar{X}(r, g)] \neq 0$, por el criterio de Dulac se sigue que el sistema (6-4) no tiene órbitas periódicas en Ω_2 .

Ahora, sea $\delta > 0$ lo suficientemente pequeño para que la bola abierta $U = B(E'_2, \delta) \subset \Omega_2 \subset \mathbf{R}^2$, sea la región de estabilidad asintótica local del equilibrio E'_2 del sistema (6-4) (ver apéndice B). Sea $x_0 = (r_0, g_0) \in U$ y $\phi_t(x_0)$ una trayectoria solución del sistema que tiene condición inicial en x_0 para $t = t_0$. Por la estabilidad asintótica local del equilibrio E'_2 se sabe que $\phi_t(x_0) \in U$ para $t \geq t_0$. Así, al considerar la bola cerrada $U' = \bar{B}(E'_2, \delta)$ se tiene un subconjunto compacto contenido en Ω_2 que contiene una trayectoria del sistema (6-4). Por tanto, al descartar que el sistema (6-4) tiene órbitas periódicas, se tiene por el Teorema de Poincare-Bendixson, que dada $\bar{\Gamma}$ una curva solución del sistema (6-4) el conjunto omega limite $\omega(\bar{\Gamma})$ contiene puntos críticos. \square

Al suponer que $s = 0$ y que la evolución temporal de las variables estado c_i , para $i = 1, 2, 3$ siempre tiende a 1 cuando $t \rightarrow \infty$, se pudo mostrar la no existencia de órbitas periódicas a largo plazo en las trayectorias del sistema (6-4). Con el propósito de dar sentido a los resultados cualitativos presentados en este apartado y su relación con el fenómeno de estudio modelado, en la siguiente sección se describe la interpretación biológica sobre el comportamiento a largo plazo de las poblaciones bacterianas.

6.3. Interpretación de los resultados

Para descartar la existencia de trayectorias periódicas en algunos escenarios que el modelo (4-6) predice, se hizo la consideración de estudiar la evolución temporal de la población de bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori* y células inmunes diferenciando algunos casos:

- a) El primero de los casos consideró un escenario en el que la dinámica bacteriana de *H. pylori* no se ve determinada por la respuesta inmune pero sí por la eliminación bacteriana por efecto de la concentración antibiótica (caso $g = 0$ y $c_i = 1$).
- b) El segundo caso consideró la persistencia bacteriana generada solo por *H. pylori* resistente. En el marco de este escenario cuando la concentración de cada antibiótico llega a su nivel de equilibrio ($c_i = 1$) se produce el máximo efecto de eliminación sobre las bacterias sensibles, de esta manera esta población se elimina. Luego, la dinámica bacteriana se reduce a la interacción entre las bacterias resistentes de *H. pylori* y su contra parte las células inmunes (caso $s = 0$ y $c_i = 1$).

De esta manera, para el caso *a*) se tuvo en consideración los valores de la solución de equilibrio E_0 para las variables g y c_i . Así, cuando se sustituye $g = 0$ y $c_i = 1$ para $i = 1, 2, 3$ en (4-6), se obtiene el sistema (6-3). El sistema en mención corresponde a la dinámica poblacional celular entre bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori* donde no se considera un efecto de eliminación por respuesta inmune, pero sí por efecto antibiótico sobre el patógeno, es decir, la concentración antibiótica alcanza su máxima concentración sérica.

El resultado de la Sección 6.1 de este capítulo, permite corroborar que las trayectorias solución del sistema (6-3) no presentan comportamientos periódicos. También podemos asegurar que el $w(\Gamma)$ de una trayectoria solución del mismo sistema en Ω_1 tiene puntos críticos. Las afirmaciones anteriores en complemento con el análisis de estabilidad local del sistema (6-3) (ver Anexo A) sugieren la posibilidad de que el comportamiento de las poblaciones bacterianas de *H. pylori* (sensibles (s) y resistentes (r)) tienda a estabilizarse hacia el equilibrio trivial del sistema. Por tanto, bajo los supuestos iniciales es posible por efecto antibiótico eliminar o controlar la infección bacteriana generada por *H. pylori*.

La posibilidad de que la infección pueda ser controlada o eliminada, hace factible el hecho de que una vez un individuo infectado empieza un tratamiento antibiótico, este puede ser exitoso. El éxito de una terapia de erradicación depende en gran medida de factores como por ejemplo, un oportuno diagnóstico que informe si el individuo es portador o lleva un proceso infeccioso en curso por *H. pylori* como se menciona en [20]. También el considerar las tasas de resistencias de las cepas de *H. pylori* presentes en las distintas zonas demográficas para la selección de una combinación adecuada de fármacos [46]. Estas consideraciones aumentan la probabilidad de que las bacterias no ganen resistencia durante el tratamiento antibiótico.

Para el caso *b*) se tuvo en cuenta los valores de la solución de equilibrio E_2 para las variables s y c_i . De este modo, al sustituir $s = 0$ y $c_i = 1$ para $i = 1, 2, 3$ en (4-6), se obtiene el sistema (6-4). El sistema en mención corresponde a la dinámica poblacional celular que se produce entre bacterias resistentes de *H. pylori* y células inmunes luego de que la eliminación por efecto antibiótico ha logrado erradicar la población sensible de *H. pylori*.

El resultado de la Sección 6.2 de este capítulo, permite corroborar que las trayectorias solución del sistema (6-4) no presentan comportamientos periódicos. También podemos asegurar que el $w(\Gamma)$ de una trayectoria solución de (6-4) en Ω_2 tiene puntos críticos. Además, el sistema (6-4) tiene un único equilibrio endémico $E'_2 = (r_2, r_2)$ que es asintóticamente estable cuando existe en Ω_2 (ver Anexo B). las afirmaciones descritas anteriormente indican que la dinámica de interacción entre la población bacteriana de *H. pylori* resistente y las células inmunes a largo plazo tiende a estabilizarse en un equilibrio de persistencia bacteriana. En otras palabras, no es posible controlar la infección y el nivel de carga bacteriana de *H. pylori* tiende a equilibrarse con el nivel de respuesta inmune.

De esta manera, a largo plazo el crecimiento bacteriano puede darse solo por *H. pylori* resistente y la respuesta inmune activada es evitada por la población bacteriana. Lo anterior concuerda con estudios sobre patogenicidad de esta bacteria [12], [16], [52], los cuales manifiestan que *H. pylori* tiene diversos factores que le permiten colonizar el estómago y permanecer por largos periodos de tiempo. Los factores involucrados con la persistencia están relacionados con la evasión de una respuesta inmune, factor clave que *H. pylori* utiliza en los individuos infectados para la inflamación de la mucosa gástrica. Otro indicador que también concuerda con la persistencia infecciosa de *H. pylori* que es descrita por los resultados de análisis del modelo (6-4) está ligada a la prevalencia infecciosa a nivel global, este indicador estima que más de la mitad de la población mundial se encuentra infectada por *H. pylori*, pero solo una menor proporción de estos hospedadores desarrolla algún tipo de lesión gástrica como consecuencia de la inflamación producida por la respuesta inmune contra la infección [28].

Cuando la solución de equilibrio E_2 pierde su estabilidad aparece un equilibrio E_3 de coexistencia para la población de *H. pylori*. Las simulaciones numéricas sugieren que cuando E_3 existe en Ω , este puede ser localmente asintóticamente estable. Sin embargo, los ejercicios numéricos de simulación también permiten observar comportamientos periódicos de las soluciones para este equilibrio en la región Ω , en este caso las trayectorias del sistema parecen acercarse hacia un ciclo atractor. De este modo, el comportamiento de las soluciones a largo plazo cuando el crecimiento bacteriano de *H. pylori* sensible y resistente se ve incidido por el efecto de eliminación antibiótica, así como por la activación de una respuesta inmune; se describirá y contextualizará a través de las soluciones numéricas del sistema (4-6) que se discuten en el siguiente capítulo.

7. Simulaciones Numéricas

En este capítulo se hace una descripción numérica que permite ratificar los resultados cualitativos en función de los umbrales epidemiológicos caracterizados para la existencia y estabilidad de los equilibrios del sistema (4-6). Se presentan y discuten soluciones numéricas para ilustrar la evolución temporal del modelo hacia las soluciones de equilibrio caracterizadas. Especial énfasis en las soluciones numéricas que se presentan para describir el comportamiento del equilibrio E_3 cuando existe en la región Ω . La información numérica indica la posibilidad de que las soluciones del sistema se aproximen al equilibrio E_3 , sin embargo, los datos numéricos ponen en evidencia el surgimiento de un ciclo límite que rompe la estabilidad del equilibrio E_3 . La descripción numérica se hace en torno a la variación del signo de los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en los distintos equilibrios del modelo. Tanto la descripción numérica como las soluciones gráficas se hacen para parámetros numéricos relacionados con el crecimiento y resistencia bacteriana de *H. pylori*.

7.1. Descripción numérica

Para corroborar los resultados de existencia y estabilidad de los Capítulos 3 y 4, se presenta un ejercicio numérico para evidenciar el comportamiento de los valores propios cuando se evalúan los equilibrios en la matriz jacobiana. Los valores de los parámetros del modelo que se utilizaron para las simulaciones numéricas se presentan en la Tabla 7-1. La información recolectada sobre tasas de concentración y de efectos terapéuticos para el tratamiento contra *H. pylori* es relativamente escasa, las simulaciones se corrieron para datos de concentración de los siguientes antibióticos: MTZ: Metronidazol; CLT: Claritromicina; RIF: Rifampicina; AMX: Amoxicilina; CIP: Ciprofloxacina, fármacos comúnmente utilizados en las terapias erradicadoras contra este patógeno. En las Tablas 7-2 y 7-3 se presentan los valores aproximados de las soluciones de equilibrio del sistema (4-6), así como los umbrales epidemiológicos R_s y R_r para los parámetros descritos en la Tabla 7-1.

Se puede inferir de los umbrales epidemiológicos descritos en la Tabla 7-3 que:

- i) Existe el equilibrio E_0 en el conjunto de interés biológico, no es localmente asintóticamente estable puesto que $R_s < 1$ pero $R_r > 1$, esto también se corrobora al analizar los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en E_0 ,

Valores de los parámetros del modelo			
Símbolo	Descripción	Valor	Referencia
β_s	Tasa reproductiva de la población A_s	16.66 día ⁻¹	[37]
β_r	Tasa reproductiva de la población A_r	9.996 día ⁻¹	Hipótesis
β_g	Tasa reproductiva de las células inmunes G (linfocitos T)	0.6 día ⁻¹	[14]
N	Capacidad de carga del epitelio gástrico	2.1×10^3 bact. mm ⁻³	[37]
ω	Proporción de bacterias $A_s + A_r$ para la capacidad de reclutamiento de los linfocitos T	1 cel. ml ⁻¹ /bact. mm ⁻³	Hipótesis
\bar{q}_1	Velocidad máxima de eliminación por efecto antibiótico RIF	36 día ⁻¹	[24]
\bar{q}_2	Velocidad máxima de eliminación por efecto antibiótico CIP	36 día ⁻¹	[24]
\bar{q}_3	Velocidad máxima de eliminación por efecto antibiótico CLT	36 día ⁻¹	[24]
q_1	Tasa de mutación por exposición de la población A_s a la concentración antibiótica disuelta en sangre de RIF	6.6×10^{-8} ml.mg ⁻¹	[55]
q_2	Tasa de mutación por exposición de la población A_s a la concentración antibiótica disuelta en sangre de CIP	3.8×10^{-8} ml.mg ⁻¹	[55]
q_3	Tasa de mutación por exposición de la población A_s a la concentración antibiótica disuelta en sangre de CLT	3×10^{-9} ml.mg ⁻¹	[55]
$\bar{\lambda}_1$	Concentración de antibiótico cuando se alcanza $\bar{q}_1/2$	0.00025 mg/ml/día	[24]
$\bar{\lambda}_2$	Concentración de antibiótico cuando se alcanza $\bar{q}_2/2$	0.00025 mg/ml/día	[24]
$\bar{\lambda}_3$	Concentración de antibiótico cuando se alcanza $\bar{q}_3/2$	0.00025 mg/ml/día	[24]
$\bar{\sigma}$	Tasa de mutación de la población A_s por transferencia genética	1×10^{-5} mm ³ /bact./día	Hipótesis
$\bar{\varphi}$	Tasa de eliminación bacteriana inducida por las células inmunes (linfocitos T)	6×10^{-6} ml/cel./día	[15]
μ_s	Tasa de muerte natural de la población A_s	0.0037 día ⁻¹	[19]
μ_r	Tasa de muerte natural de la población A_r	0.0037 día ⁻¹	[19]
δ	Tasa de desprendimiento de bacterias del epitelio gástrico	0.5 día ⁻¹	[37]
α_1	Constante de propor. de aumento de la concentración antibiótica RIF	0.96	[50]
α_2	Constante de propor. de aumento de la concentración antibiótica CIP	0.45	Hipótesis
α_3	Constante de propor. de aumento de la concentración antibiótica CLT	0.35	Hipótesis
K_1	Concentración de saturación de antibiótico RIF	0.0012 mg/ml/día	[21]
K_2	Concentración de saturación de antibiótico CIP	0.0025 mg/ml/día	[6]
K_3	Concentración de saturación de antibiótico CLT	2.77 mg/ml/día	[39]

Tabla 7-1.: Parámetros del modelo de resistencia bacteriana y respuesta inmune para *H. pylori*.

Equilibrio	Coordenadas
E_0	(0, 0, 0, 1, 1, 1)
E_1	(0, 0.94946, 0, 1, 1, 1)
E^*	(-4.9486, 0.0049962, 0, 1, 1, 1)
E_2	(0, 0.94826, 0.94826, 1, 1, 1)
E_3	(-4.9399, 0.0000000071457, -4.9399, 1, 1, 1)

Tabla 7-2.: Equilibrios aproximados del modelo para los parámetros de la tabla 7-1.

Umbral	Valor
R_s	0.16825
R_r	19.786
L_1	1.0008
L_2	20.811
L_3	-96.739

Tabla 7-3.: Umbrales epidemiológicos para los parámetros de la Tabla 7-1.

$$\mathbf{Df}(E_0) = \begin{bmatrix} -82,36083 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 9,4623 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,6 & 0,6 & -0,6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0,96 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0,45 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0,35 \end{bmatrix}.$$

Los valores propios en este caso son

$$\begin{aligned}\xi_{1,0} &= -0,60000 \\ \xi_{2,0} &= 9,46230 \\ \xi_{3,0} &= -82,36083 \\ \xi_{4,0} &= -0,96 \\ \xi_{5,0} &= -0,45 \\ \xi_{6,0} &= -0,35.\end{aligned}$$

- ii) Existe el equilibrio E_1 en Ω puesto que $R_r > 1$, el análisis cualitativo mostró que este equilibrio es inestable en Ω , lo cual se corrobora al evaluar la matriz jacobiana en el equilibrio E_1

$$\mathbf{Df}(E_1) = \begin{bmatrix} -97,16031 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -9,11675 & -9,136 & -577,53161 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0,96 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0,45 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0,35 \end{bmatrix}.$$

Los valores propios en este caso son

$$\begin{aligned}\xi_{1,1} &= -9,4623 \\ \xi_{2,1} &= -97,69922 \\ \xi_{3,1} &= 0,6 \\ \xi_{4,1} &= -0,96 \\ \xi_{5,1} &= -0,45 \\ \xi_{6,1} &= -0,35.\end{aligned}$$

- iii) No existe el equilibrio E^* en el conjunto de interés biológico puesto que $R_s < 1$ y $R_s < L_1$, el análisis cualitativo mostró que este equilibrio siempre es inestable.
- iv) Existe el equilibrio E_2 en Ω puesto que $1 < R_r < L_2$, además es localmente asintóticamente estable dado que $R_r > L_3$, esto se corrobora al observar los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en E_2

$$\mathbf{Df}(E_2) = \begin{bmatrix} -98,19069 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -9,43044 & -9,45035 & -0,01195 & 0 & 0 & 0 \\ 0,6 & 0,6 & -0,6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0,96 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0,45 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0,35 \end{bmatrix}.$$

Los valores propios en este caso son

$$\xi_{1,2} = -0,60081$$

$$\xi_{2,2} = -9,44954$$

$$\xi_{3,2} = -98,19069$$

$$\xi_{4,2} = -0,96$$

$$\xi_{5,2} = -0,45$$

$$\xi_{6,2} = -0,35.$$

- v) No existe el equilibrio E_3 en Ω puesto que $R_r > L_3$, esto debido a que el equilibrio E_2 no pierde su estabilidad. Al analizar el signo de los valores propios de la matriz $\mathbf{Df}(E_3)$ se evidencia numéricamente que E_3 es hiperbólico pero inestable, como se indica a continuación

JE3 =

Columns 1 through 5:

8.229858476456917e+01	8.240232247645729e+01	6.224262713286744e-02	2.537494566352727e+01	1.469719648993033e+01
1.377761312283817e-09	5.865175902846565e+01	-9.003632726518242e-12	-3.912393705494524e-10	-4.692896490176514e-10
6.000000000000000e-01	6.000000000000000e-01	-6.000000000000000e-01	0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00
0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00	-9.600000000000000e-01	0.000000000000000e+00
0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00	-4.500000000000000e-01
0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00	0.000000000000000e+00

Column 6:

1.604733179891305e-02
-4.105049456143876e-08
0.000000000000000e+00
0.000000000000000e+00
0.000000000000000e+00
-3.500000000000000e-01

Figura 7-1.: Matriz jacobiana evaluada en E_3 .

Los valores propios en este caso son

$$\begin{aligned}\xi_{1,3} &= 8,229903526407310e + 01 \\ \xi_{2,3} &= -6,004504947031394e - 01 \\ \xi_{3,3} &= 5,865175902366487e + 01 \\ \xi_{4,3} &= -9,600000000000000e - 01 \\ \xi_{5,3} &= -4,500000000000000e - 01 \\ \xi_{6,3} &= -3,500000000000000e - 01.\end{aligned}$$

Al variar la tasa reproductiva de la población sensible de *H. pylori*, de $\beta_s = 16,66$ a $\beta_s = 210$ por día, y aumentar la tasa de eliminación por las células inmunes a $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$ el comportamiento cualitativo y numérico es el siguiente, los equilibrios numéricos aproximados son

Equilibrio	Coordenadas
E_0	(0, 0, 0, 1, 1, 1)
E_1	(0, 0.94946, 0, 1, 1, 1)
E^*	(0.52762, 0.00084731, 0, 1, 1, 1)
E_2	(0, 0.069593, 0.069593, 1, 1, 1)
E_3	(0.33030, 0.00000000079072, 0.33030, 1, 1, 1)

Tabla 7-4.: Equilibrios del modelo cuando $\beta_s = 210$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$.

Umbral	Valor
R_s	2.1208
R_r	19.786
L_1	1.0018
L_2	270.93
L_3	90.152

Tabla 7-5.: Umbrales epidemiológicos cuando $\beta_s = 210$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$.

Se puede inferir de los umbrales epidemiológicos descritos en la Tabla 7-5 que:

- i) Existe el equilibrio E_0 en el conjunto de interés biológico, no es localmente asintóticamente estable porque $R_s > 1$ y $R_r > 1$, lo cual también se puede evidenciar numéricamente al observar los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en E_0

$$\mathbf{Df}(E_0) = \begin{bmatrix} 110,97917 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 9,4623 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,6 & 0,6 & -0,6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0,96 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0,45 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0,35 \end{bmatrix}.$$

Los valores propios en este caso son

$$\begin{aligned} \xi_{1,0} &= -0,6 \\ \xi_{2,0} &= 9,4623 \\ \xi_{3,0} &= 110,97917 \\ \xi_{4,0} &= -0,96 \\ \xi_{5,0} &= -0,45 \\ \xi_{6,0} &= -0,35. \end{aligned}$$

- ii) Existe el equilibrio E_1 porque $R_r > 1$, pero se sabe que es inestable en Ω .
- iii) Existe el equilibrio E^* porque $R_s > 1$ y $L_1 < R_s$, pero se sabe que es inestable en Ω .
- iv) Existe el equilibrio E_2 en Ω , dado que $1 < R_r < L_2$, en este caso el equilibrio no es localmente asintóticamente estable porque $R_r < L_3$, esto se puede corroborar al estudiar el signo de los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en E_2 ,

$$\mathbf{Df}(E_2) = \begin{bmatrix} 87,59442 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0,69210 & -0,69357 & -8,76873 & 0 & 0 & 0 \\ 0,6 & 0,6 & -0,6 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0,96 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0,45 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0,35 \end{bmatrix}.$$

Los valores propios en este caso son

$$\begin{aligned} \xi_{1,2} &= -0,64678 + 2,29326i; & \xi_{2,2} &= -0,64678 - 2,29326i \\ \xi_{3,2} &= 87,59442; & \xi_{4,2} &= -0,96; & \xi_{5,2} &= -0,45; & \xi_{6,2} &= -0,35. \end{aligned}$$

- v) Existe el equilibrio E_3 puesto que $R_s > 1$ y $R_r < L_3$, del análisis cualitativo se sabe que este equilibrio emerge cuando el equilibrio E_2 pierde su estabilidad.

7.2. Soluciones numéricas

En esta sección se presentan algunas simulaciones numéricas del sistema (4-6), estas ilustran el crecimiento poblacional de la bacteria *H. pylori* sensible y resistente a distintos antibióticos que se usan para erradicarla. En las simulaciones también se ilustra la activación de la respuesta inmune contra este patógeno, describiendo el rol de la respuesta inmune innata a través de los linfocitos *T*. Aunque no se ha unificado un criterio sobre el modo de transmisión de esta bacteria, se cree que puede ser por el consumo de alimentos contaminados o aguas no potables entre otros. Se estima que a nivel mundial, el 60% de la población se encuentra infectada por este patógeno [44]. Desde su descubrimiento hasta la actualidad no existe un tratamiento único para su erradicación, mas bien las terapias de tratamiento consisten de combinaciones antibióticas de antimicrobianos comunes (claritromicina, ciprofloxacina, metronidazol, rifapimecina, amoxicilina) que se utilizan generalmente contra otras infecciones que afectan al ser humano frente a los cuales *H. pylori* ha desarrollado resistencia. Los valores de los parámetros que se utilizó en las simulaciones son constantes positivas y se determinaron a partir de una búsqueda en reportes clínicos y especializados sobre crecimiento, eliminación y resistencia bacteriana asociada a *H. pylori* y en general sobre resistencia bacteriana (ver Tabla 7-2).

7.2.1. Soluciones numéricas para E_0

La solución de equilibrio trivial E_0 siempre existe en el conjunto de interés biológico. Este equilibrio solo puede ser estable si tanto el número de bacterias producido por la fracción de organismos sensibles de *H. pylori* que escapan al efecto antibiótico, que no mutan y no se desprenden del epitelio gástrico es menor que uno ($R_s < 1$), así como también la cantidad de bacterias producidas por la fracción de organismos resistentes de *H. pylori* que no se desprenden del epitelio gástrico este por debajo de la unidad ($R_r < 1$), en cualquier otro caso el equilibrio trivial es inestable.

En la Figura 7-2 se presenta la solución numérica del sistema (4-6) cuando $\beta_r = 0,664$, $\beta_s = 16,66$ y $\mu_s = \mu_r = 0,37$. En este caso se consideró una terapia triple compuesta por RIF, CIP y CLT, se puede observar que las densidades poblacionales de *H. pylori* sensible y resistente tienden a eliminarse. Las primeras, ya sea por los efectos antibióticos de la terapia o por respuesta inmunológica, las segundas, por que la densidad poblacional de las bacterias resistentes en este caso no alcanza a superar el umbral de persistencia ($R_r > 1$). Además, la respuesta inmunológica descrita por la activación de las células inmunes tiende a reducirse a medida que se reduce la población de *H. pylori*. En resumen, bajo las condiciones descritas el sistema evoluciona biológicamente hacia el equilibrio E_0 , es decir, un escenario donde se alcanza un equilibrio endémico libre de infección.

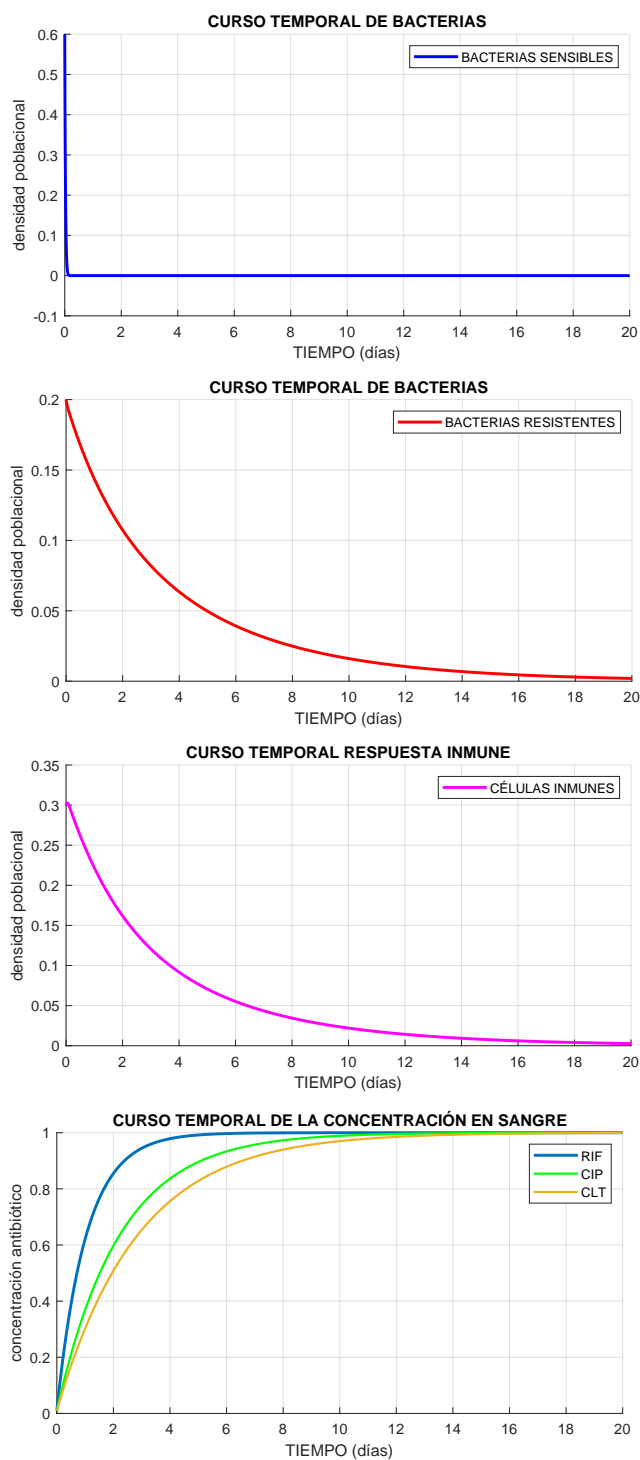


Figura 7-2.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio trivial E_0 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 0,664$ y $\mu_s = \mu_r = 0,37$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16763$; $R_r = 0,76322$; $L_1 = 1,0230$; $L_2 = 1,7777$; $L_3 = -2,8540$.

Al considerar una terapia de erradicación compuesta por AMX, CLT y MTZ algunos parámetros se modificaron. Entre ellos la tasa de saturación antibiótica, la tasa de concentración para alcanzar la media de eliminación máxima por acción antibiótica y la tasa de mutación por exposición al antibiótico (tasa de mutación por AMX; $q_1 = 0$). En la Figura 7-3 se presenta el estado libre de infección bajo los cambios mencionados, se puede evidenciar que ambas poblaciones de bacterias no sobrepasan los umbrales de persistencia pero si presentan un decrecimiento mas acelerado respecto a la otra terapia. Luego la infección puede ser controlada. En general las simulaciones numéricas para esta terapia no sufrieron cambios significativos.

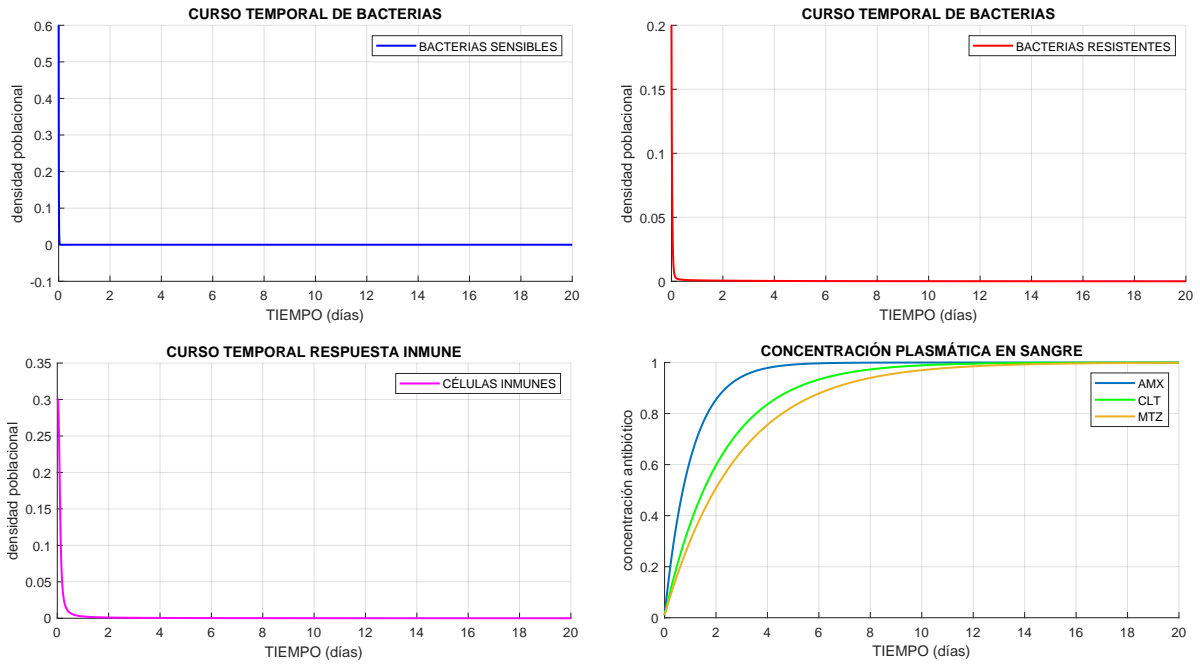


Figura 7-3.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio trivial E_0 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 0,664$ y $\mu_s = \mu_r = 0,37$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,15303$; $R_r = 0,76322$; $L_1 = 1,0235$; $L_2 = 146,59$; $L_3 = -93,086$.

7.2.2. Soluciones numéricas para E_2

Por otro lado, el equilibrio E_2 existe cuando el umbral de persistencia R_r satisface que $1 < R_r < L_2$. Las soluciones numéricas presentadas en las figuras 7-5 a 7-7 representan según los umbrales R_s y R_r respectivos, que la evolución temporal del sistema (4-6) en estos casos se da hacia la solución de equilibrio E_2 . Esta solución de equilibrio sólo puede ser estable cuando la cantidad de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que no se depreden del epitelio gástrico es mayor que el umbral L_3 . En la Figura 7-4 se puede

evidenciar que la densidad poblacional de *H. pylori* sensible tiende a eliminarse, ya sea como consecuencia de la terapia de erradicación o por la respuesta inmunológica, mientras que la población resistente del patógeno experimenta un crecimiento desde el principio hasta un tope máximo que se iguala con el nivel de respuesta inmune.

En la Figura 7-5 se puede evidenciar que la población de *H. pylori* sensible es controlada, la población resistente del patógeno crece a la par de una respuesta inmune que tiene una ligera disminución al inicio para luego equilibrarse con el nivel de carga bacteriana resistente. De manera similar en la Figura 7-6 se puede observar que la población de bacterias sensibles se reduce rápidamente hasta eliminarse, la población de bacterias resistentes de *H. pylori* tiende a reducirse al principio, pero más adelante crece aceleradamente hasta un pico para después descender nuevamente hasta encontrar un nivel de persistencia de la misma proporción que la respuesta inmune.

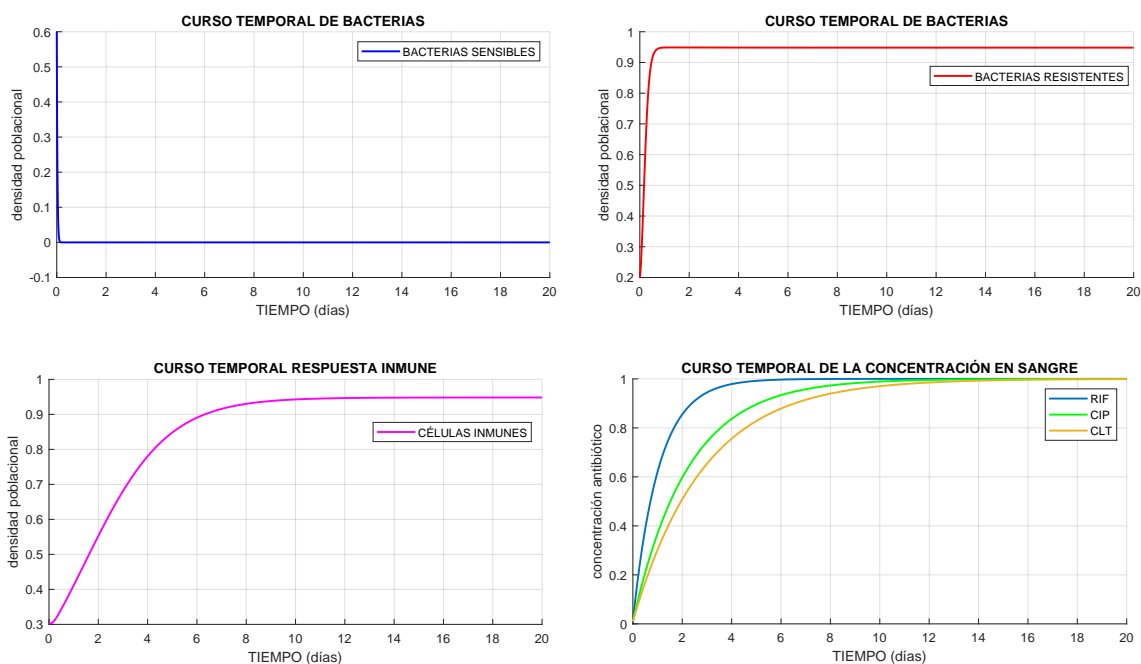


Figura 7-4.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 9,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbral: $R_s = 0,16825$; $R_r = 19,786$; $L_1 = 1,0008$; $L_2 = 20,811$; $L_3 = -96,739$.

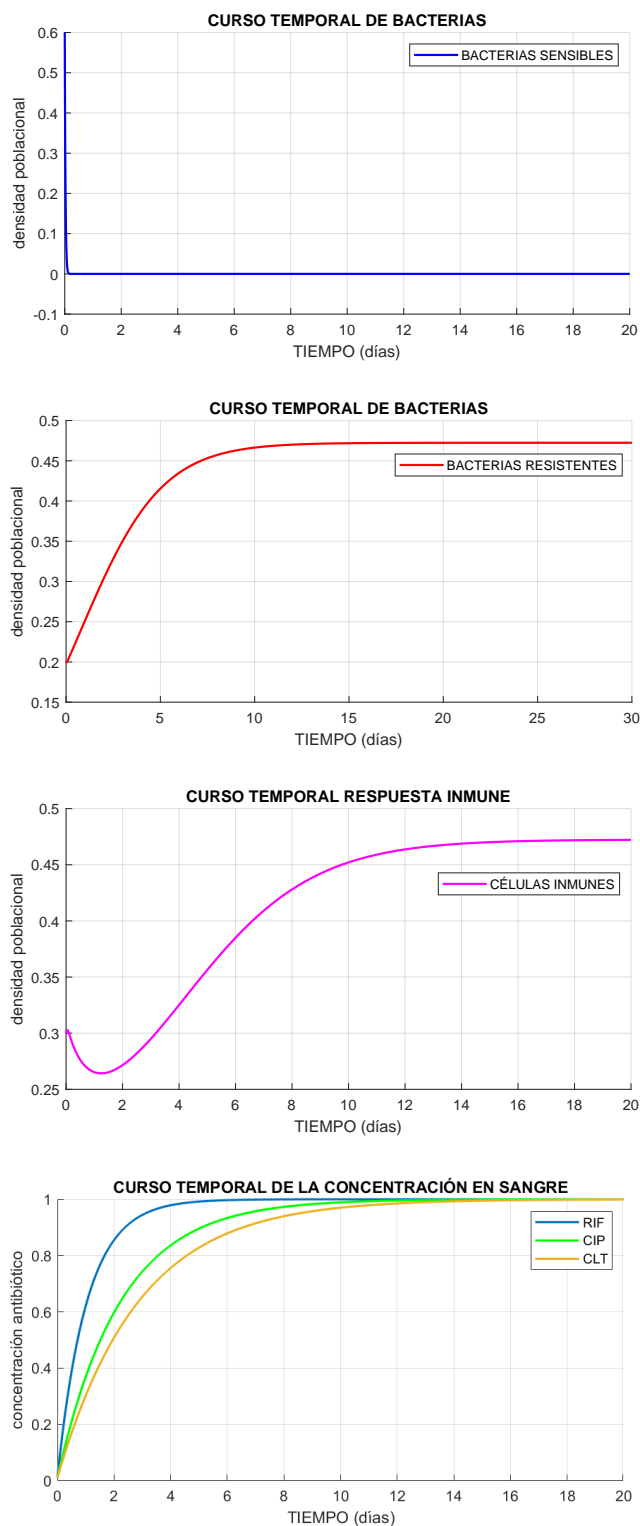


Figura 7-5.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 0,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16825$; $R_r = 1,9178$; $L_1 = 1,0184$; $L_2 = 2,9428$; $L_3 = -8,5853$.

Si se establece un contraste entre las simulaciones numéricas antes descritas, en ellas se detalla una diferencia referida al nivel de carga bacteriana que termina generando la persistencia infecciosa de *H. pylori*. En las figuras 7-4 y 7-5 se distingue una alta proporción de carga bacteriana resistente de la mano de una elevada respuesta inmune, por el contrario en la Figura 7-6 se muestra que el nivel de carga bacteriana es considerablemente más bajo, lo que incide en que la respuesta inmune sea proporcional al nivel de carga bacteriana que genera la persistencia infecciosa.

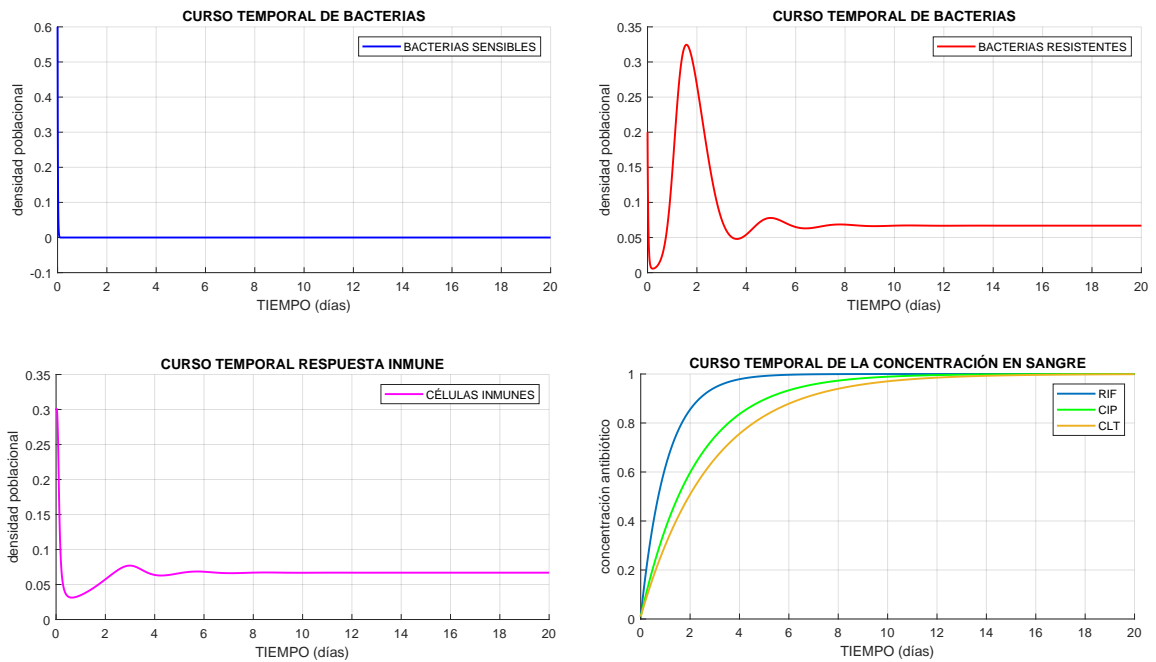


Figura 7-6.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 9,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,37$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16763$; $R_r = 11,455$; $L_1 = 1,0008$; $L_2 = 157,28$; $L_3 = -89,613$.

Esta dinámica sugiere que la persistencia infecciosa de *H. pylori* no requiere niveles altos de carga bacteriana. En las figuras 7-7 a 7-9 se pone de manifiesto que cuando el sistema (4-6) evoluciona a la solución de equilibrio E_2 la persistencia infecciosa puede presentarse con niveles elevados ó más bajos de carga bacteriana, en presencia de respuesta inmune y es generada sólo por bacterias resistentes. Los niveles de carga bacteriana variaron cuando se consideraron cambios sobre los valores de parámetros como la tasa de crecimiento de las bacterias de *H. pylori* resistente (β_r), la tasa de muerte per-cápita natural de amas bacterias (μ_s, μ_r) y la tasa de muerte bacteriana inducida por las células inmunes ($\bar{\varphi}$).

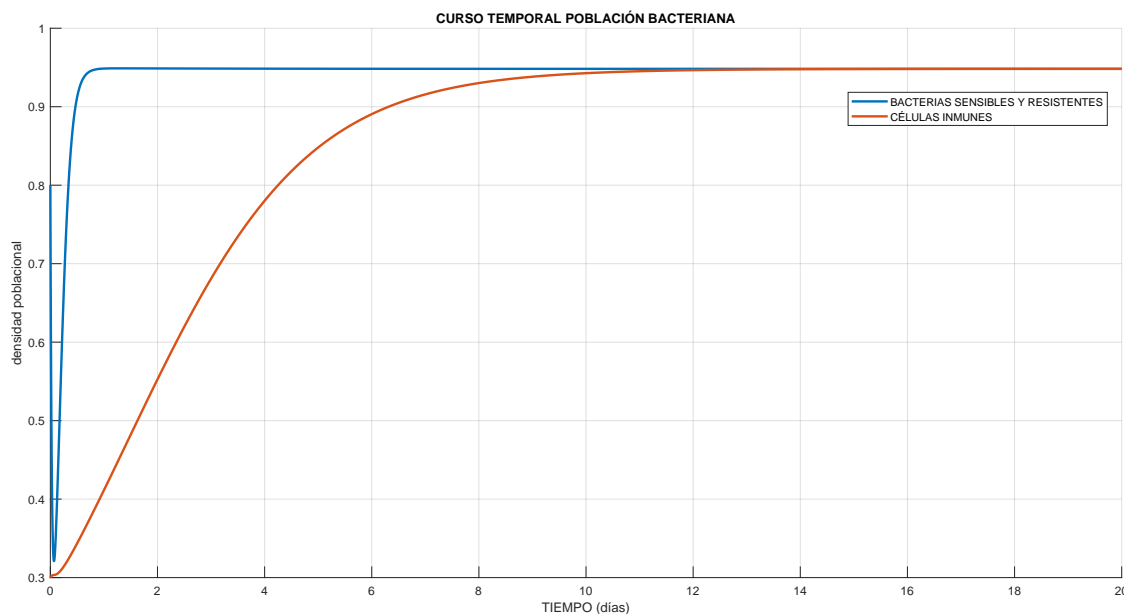


Figura 7-7.: Población total bacteriana en la persistencia infecciosa del equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 9,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16825$; $R_r = 19,786$; $L_1 = 1,0008$; $L_2 = 20,811$; $L_3 = -96,739$.

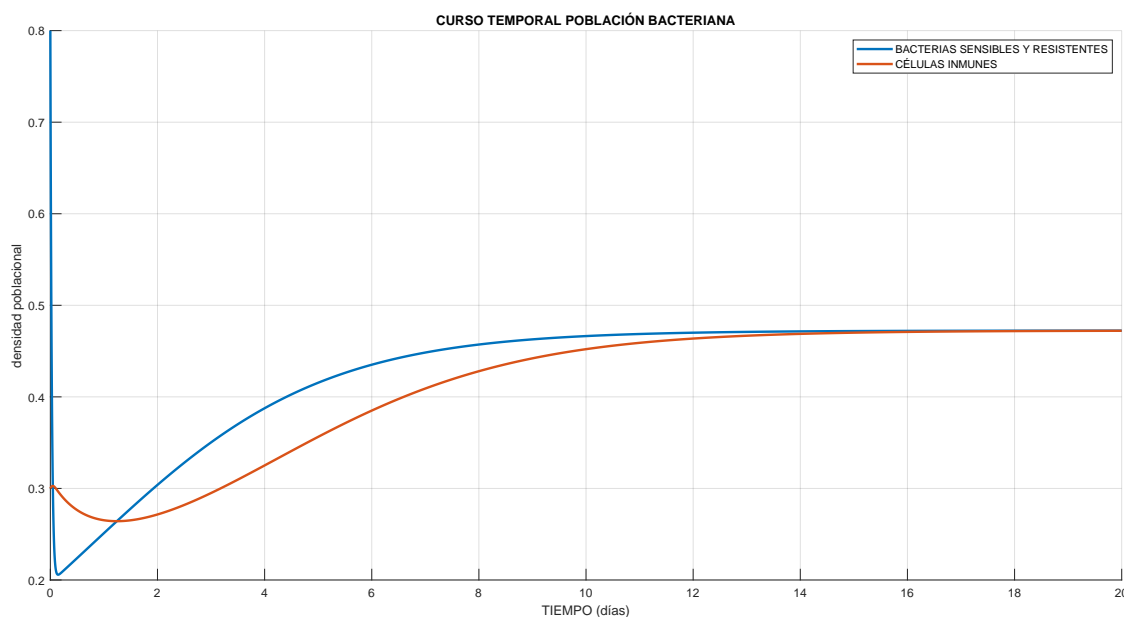


Figura 7-8.: Población total bacteriana en la persistencia infecciosa del equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 0,966$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16825$; $R_r = 1,9178$; $L_1 = 1,0184$; $L_2 = 2,9428$; $L_3 = -8,5853$.

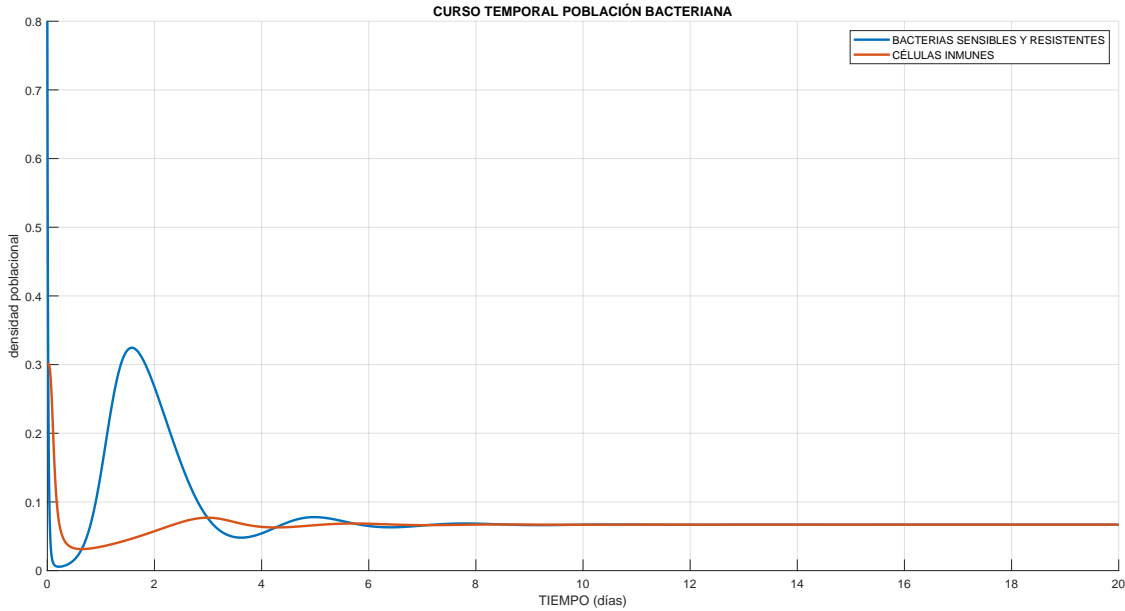


Figura 7-9.: Población total bacteriana en la persistencia infecciosa del equilibrio E_2 para $\beta_s = 16,66$; $\beta_r = 9,966$; $\mu_s = \mu_r = 0,37$; $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 0,16763$; $R_r = 11,455$; $L_1 = 1,0008$; $L_2 = 157,28$; $L_3 = -89,613$.

7.2.3. Soluciones numéricas para E_3

Las simulaciones numéricas permiten observar un interesante comportamiento en la estabilidad del equilibrio E_3 dentro de la región de interés biológico Ω . El análisis cualitativo local indicó que el equilibrio E_3 existe cuando el umbral $R_s > 1$ y $R_r < L_3$. Esta solución de equilibrio tiene la particularidad de que emerge cuando el equilibrio E_2 pierde su estabilidad, es decir, cuando la cantidad de bacterias producidas por la fracción de bacterias resistentes que no se desprenden del epitelio gástrico es menor que el umbral L_3 ($R_r < L_3$). En las soluciones numéricas presentadas en las figuras 7-10 a 7-12 se cumple que $R_s > 1$ y $R_r < L_3$, se observa de ellas que las soluciones del sistema (4-6) evolucionan hacia el equilibrio de coexistencia E_3 . En este caso la persistencia infecciosa generada por la coexistencia de ambas poblaciones bacterianas muestra un bajo nivel de carga concentrada mayoritariamente en la población de *H. pylori* sensible, esto debido a que la coexistencia necesita de que $R_s > 1$ por lo que la población sensible supera su umbral de reproducción pero la acción antibiótica y la respuesta inmune de los linfocitos T inciden en que la persistencia infecciosa tenga una baja carga bacteriana. En la Figura 7-13 se puede apreciar como la solución numérica del sistema (4-6) para $c_i = 1$ ($i=1,2,3$), evoluciona al equilibrio de coexistencia bacteriana de *H pylori*. De esta forma, se podría intuir que el equilibrio es asintóticamente estable, sin embargo, los ejercicios numéricos indican que puede tenerse soluciones donde el equilibrio E_3 existe en Ω pero las trayectorias se acercan a un ciclo limite (Ver figuras 7-14 y 7-15).

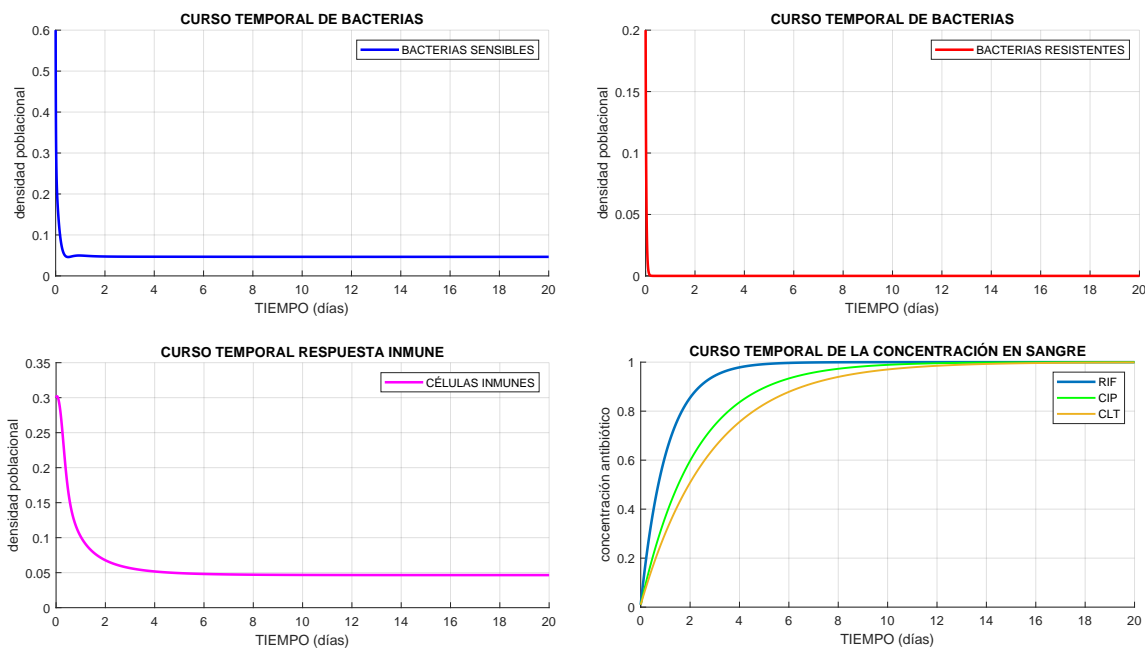


Figura 7-10.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 para $\beta_s = 110$; $\beta_r = 5,966$; $\mu_s = \mu_r = 0,0037$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 1,1109$; $R_r = 11,844$; $L_1 = 1,0030$; $L_2 = 262,99$; $L_3 = 13,187$.

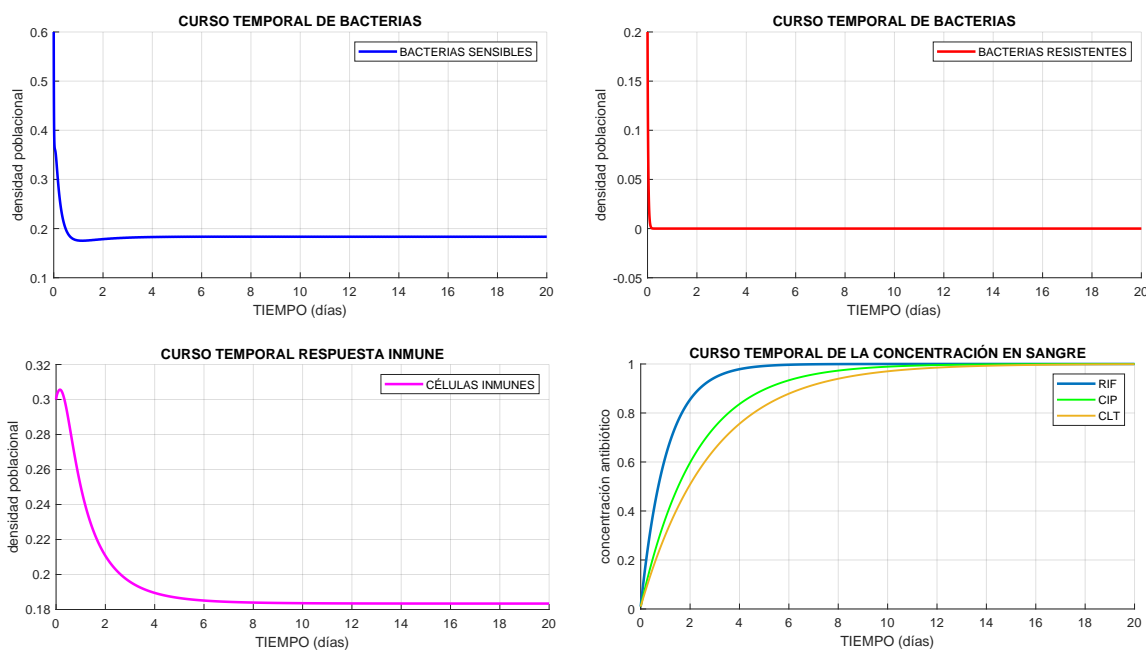


Figura 7-11.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 para $\beta_s = 150$; $\beta_r = 5,966$; $\mu_s = \mu_r = 0,37$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 1,5092$; $R_r = 6,8575$; $L_1 = 1,0026$; $L_2 = 152,69$; $L_3 = 28,814$.

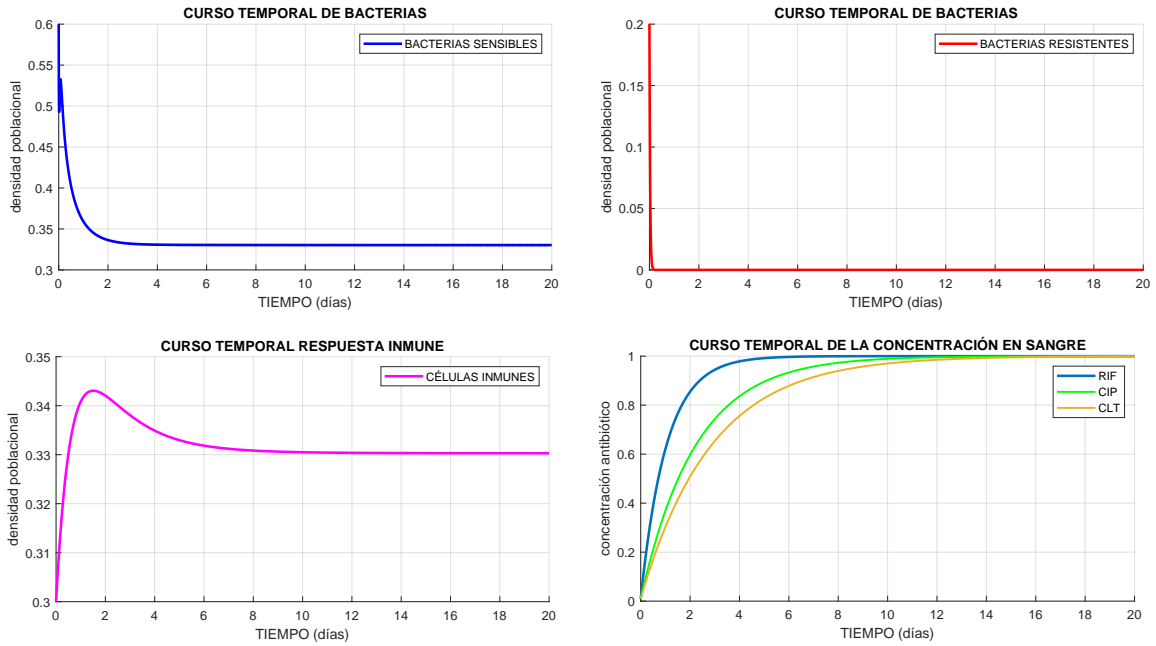


Figura 7-12.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 para $\beta_s = 210$; $\beta_r = 5,966$; $\mu_s = \mu_r = 0,0037$ y $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 2,1208$; $R_r = 11,844$; $L_1 = 1,0028$; $L_2 = 262,99$; $L_3 = 87,530$.

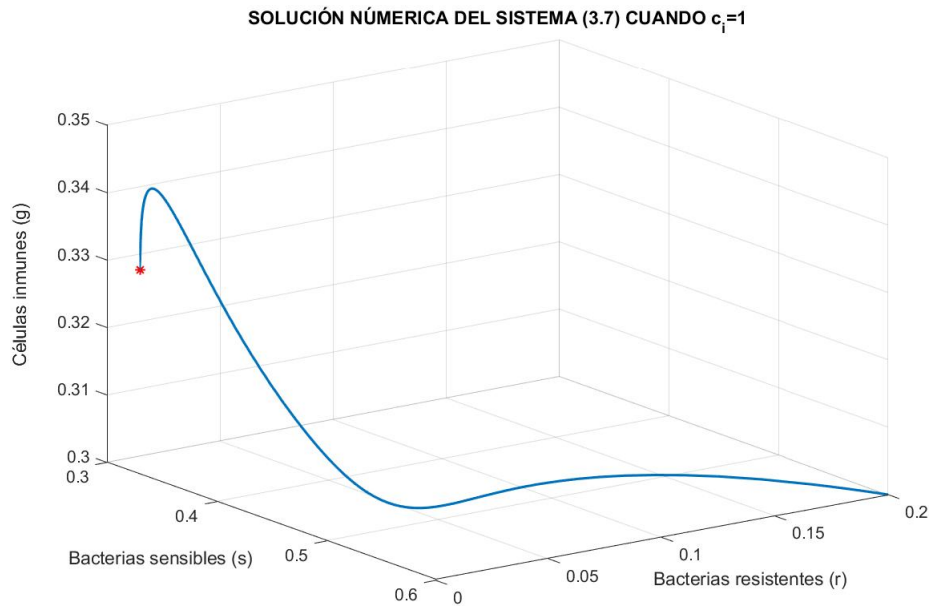


Figura 7-13.: Solución numérica del sistema (4-6) con $c_i = 1$ ($i=1,2,3$). $E_3=(0.330295, 7.35122e-11, 0.330295)$. Parámetros: $\beta_s = 210$; $\beta_r = 5,966$; $\bar{\varphi} = 6 \times 10^{-2}$ y $\mu_s = \mu_r = 0,0037$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 2,1208$; $R_r = 11,8444$; $L_1 = 1,0028$; $L_2 = 262,9932$; $L_3 = 87,5297$.

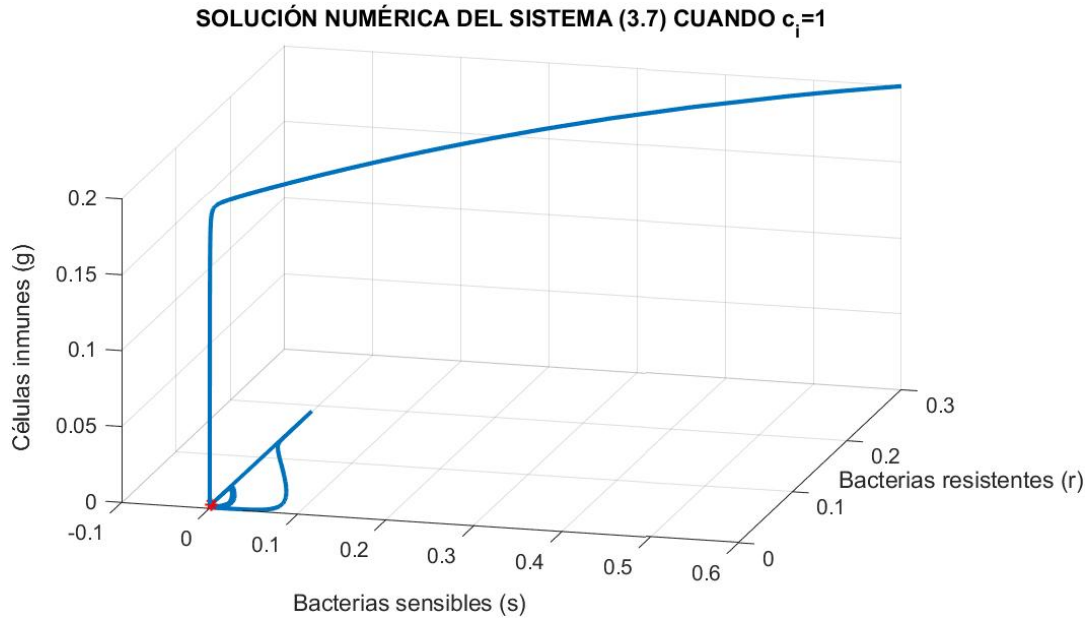


Figura 7-14.: Solución numérica del sistema (4-6) con $c_i = 1$ ($i=1,2,3$), surgimiento de órbitas cerradas alrededor del equilibrio $E_3=(0.0021453, 3.625e-13, 0.0021453)$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$.

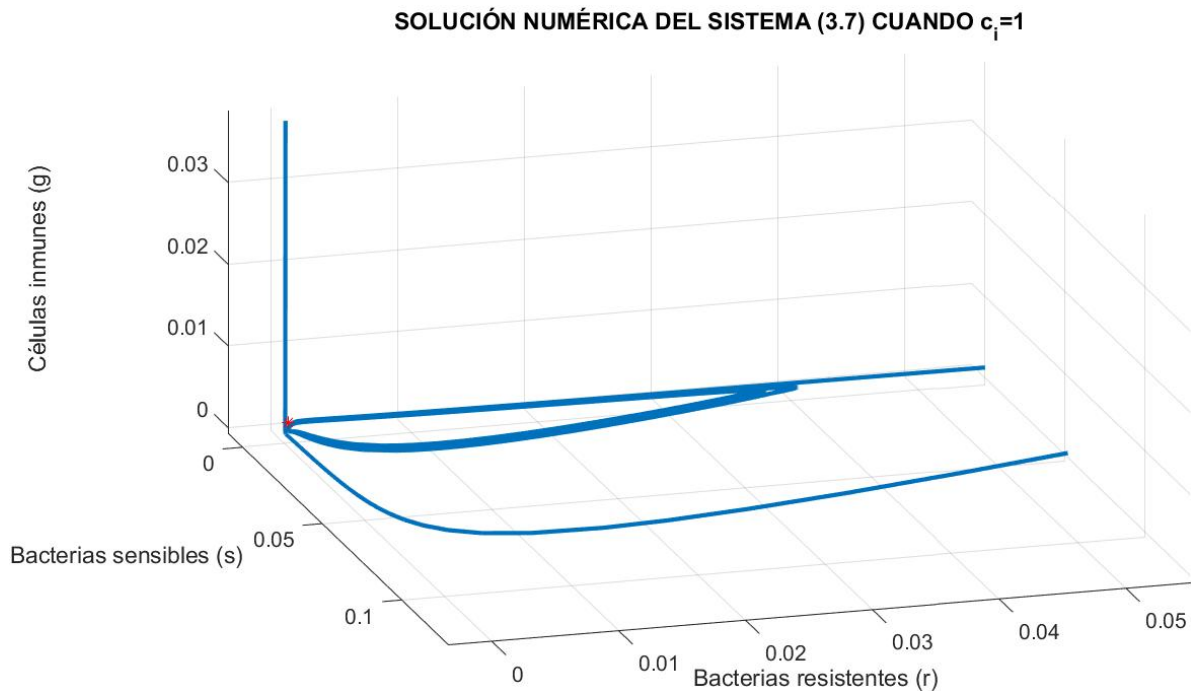


Figura 7-15.: Solución numérica del sistema (4-6) con $c_i = 1$, surgimiento de órbitas cerradas alrededor del equilibrio $E_3=(0.0021453, 3.625e-13, 0.0021453)$ Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$.

A continuación se amplia detalle sobre el comportamiento periódico de las soluciones del modelo. Se presentan algunas soluciones numéricas donde el sistema tiende hacia alguna de las soluciones de equilibrio, luego en función de los cambios numéricos de un parámetro seleccionado del sistema se describe la ocurrencia de las soluciones periódicas. Cuando los parámetros del sistema (4-6) se fijan en los valores numéricos descritos en la Tabla 7-6, los umbrales de crecimiento bacteriano indican que la solución numérica evoluciona al equilibrio E_2 ($R_r > L_3$). Lo anterior se puede evidenciar en la Figura (7-16), sin embargo, cuando la capacidad de carga del epitelio gástrico aumenta a $N=2.1 \times 10^8$, el equilibrio E_2 pierde la estabilidad emergiendo el equilibrio E_3 . En este caso las soluciones numéricas que se generan tienen comportamiento periódico (ver figura 7-17).

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
β_s	130	\bar{q}_2	15	$\bar{\lambda}_2$	0.00025	δ	0.5	K_3	2.77
β_r	10	\bar{q}_3	15	$\bar{\lambda}_3$	0.00025	α_1	0.96		
β_g	5	q_1	6.6×10^{-8}	$\bar{\sigma}$	2×10^{-5}	α_2	0.35		
N	2.1×10^3	q_2	3.8×10^{-8}	$\bar{\varphi}$	3×10^{-5}	α_3	0.35		
ω	1	q_3	3×10^{-9}	μ_s	0.0037	K_1	0.0012		
\bar{q}_1	15	$\bar{\lambda}_1$	0.00025	μ_r	0.0037	K_2	0.0025		

Tabla 7-6.: Parámetros para las soluciones numéricas de la figura 7-17.

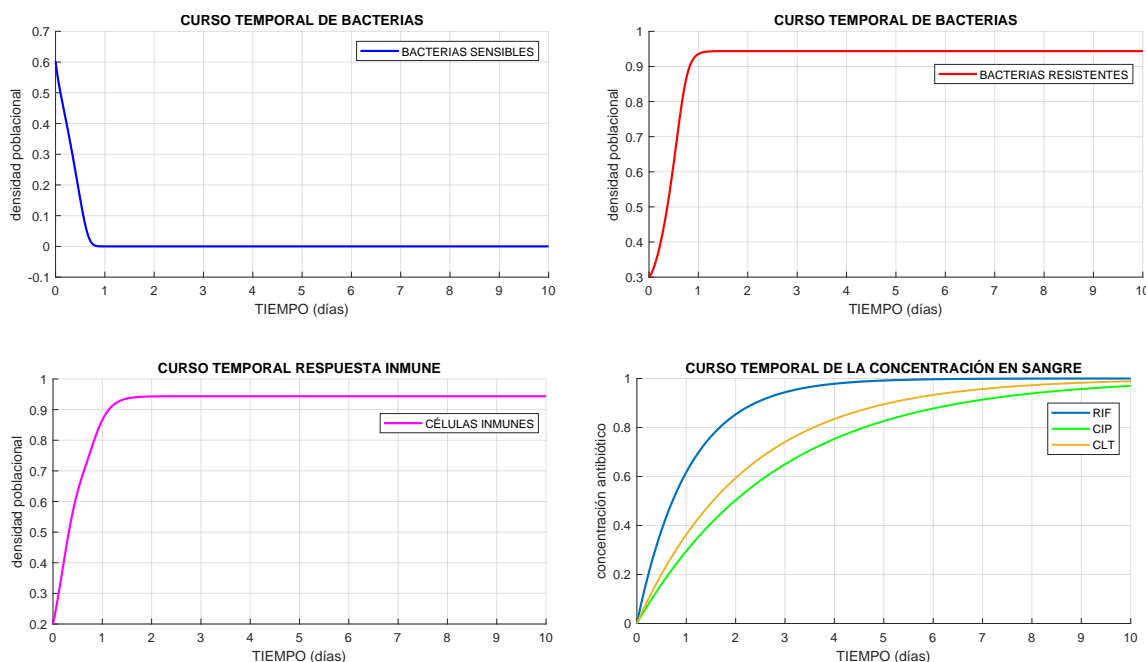


Figura 7-16.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_2 . Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 3,1285$; $R_r = 19,853$; $L_1 = 1,0033$; $L_2 = 20,978$; $L_3 = 14,581$.

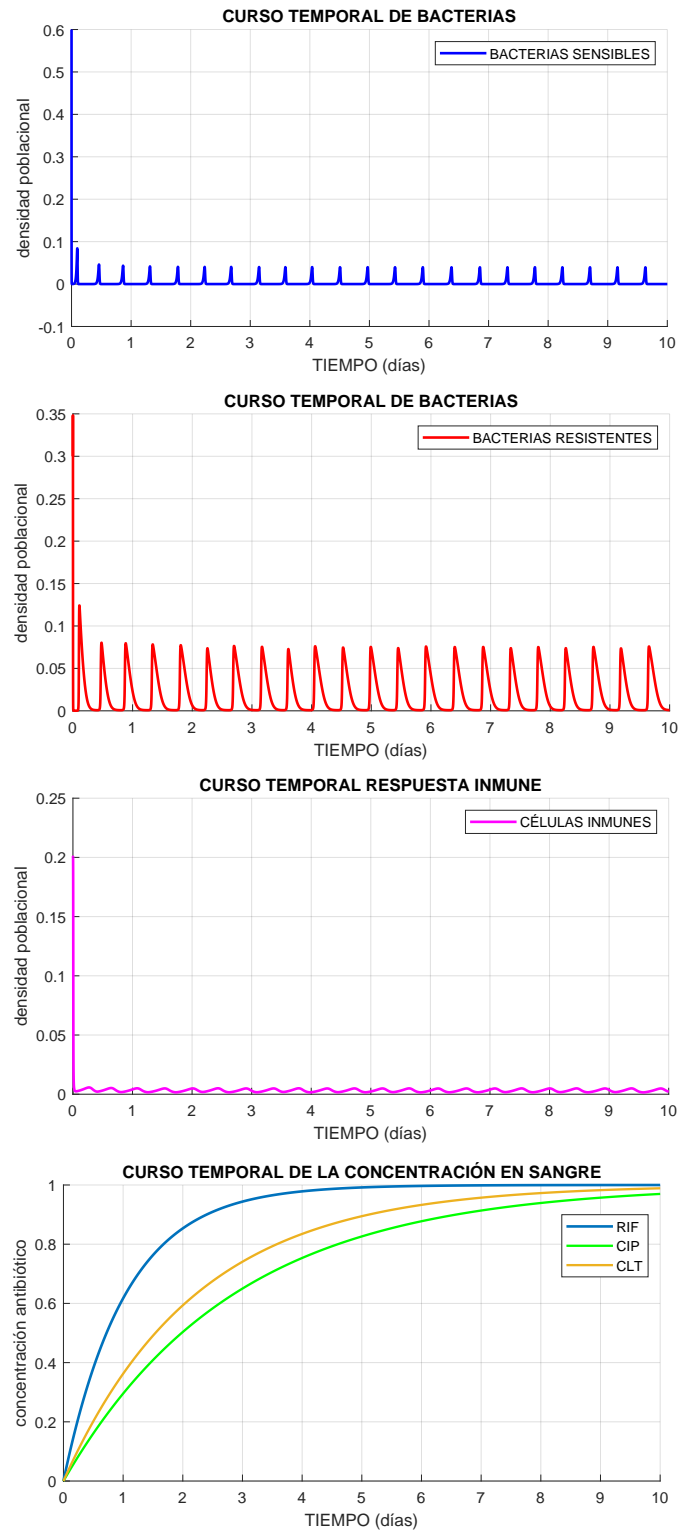


Figura 7-17.: Soluciones numéricas periódicas para $N=2.1 \times 10^8$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$).

En la Figura 7-17 se aprecia que el surgimiento de las soluciones periódicas se da cuando se aumenta la capacidad de carga del epitelio gástrico. No obstante, en ensayos de simulación llevados a cabo al variar numéricamente otros parámetros del modelo como por ejemplo $\bar{\varphi}$, $\bar{\sigma}$, β_s ó \bar{q}_i , y dejando fijo el resto, se pudo apreciar para estos casos que también aparece en sus respectivas soluciones numéricas dicho comportamiento periódico. Por ejemplo, al fijar ahora los parámetros del modelo en los valores numéricos de la Tabla 7-7 se puede evidenciar de la figura 7-18 que la solución evoluciona temporalmente hacia el equilibrio de coexistencia bacteriana E_3 . De esta manera, al fijar todos los parámetros a excepción de la tasa de eliminación bacteriana por la respuesta inmune y ahora tasarla en $\bar{\varphi}=3\times 10^{-5}$, la variación de este parámetro hace emerger el comportamiento periódico en las soluciones numéricas como se aprecia en la Figura 7-19.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
β_s	150	\bar{q}_2	30	$\bar{\lambda}_2$	0.00025	δ	0.5	K_3	2.77
β_r	10	\bar{q}_3	30	$\bar{\lambda}_3$	0.00025	α_1	0.96		
β_g	5	q_1	6.6×10^{-8}	$\bar{\sigma}$	2×10^{-5}	α_2	0.35		
N	2.1×10^8	q_2	3.8×10^{-8}	$\bar{\varphi}$	3×10^{-2}	α_3	0.45		
ω	1	q_3	3×10^{-9}	μ_s	0.37	K_1	0.0012		
\bar{q}_1	30	$\bar{\lambda}_1$	0.00025	μ_r	0.37	K_2	0.0025		

Tabla 7-7.: Parámetros para las soluciones numéricas de la figura 7-18.

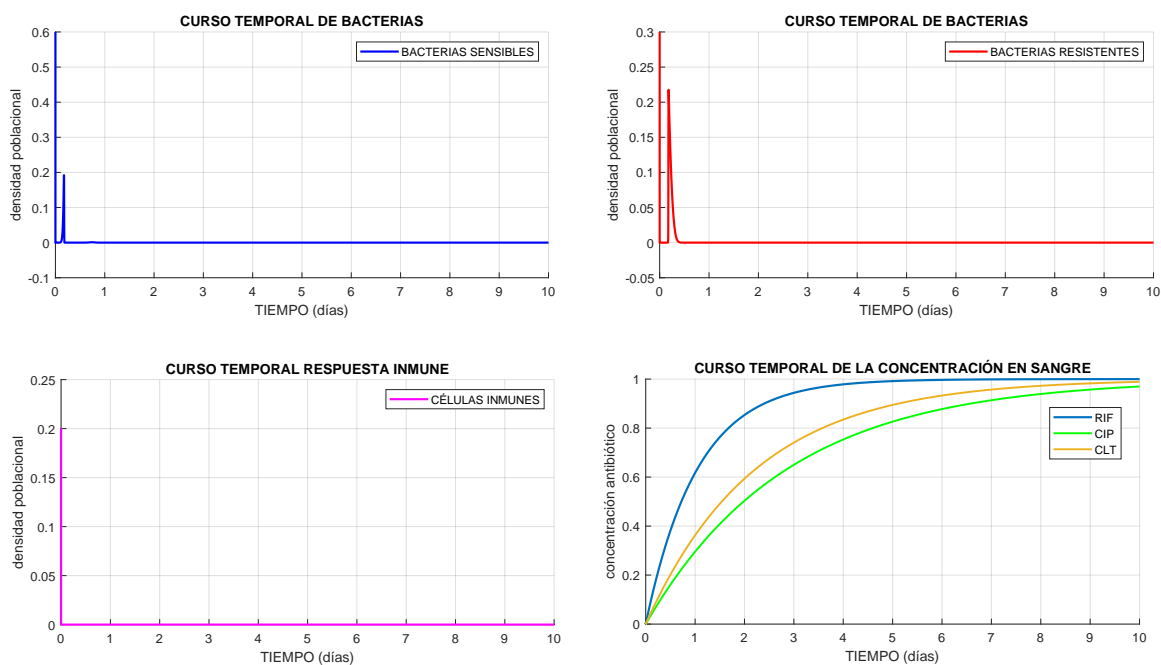


Figura 7-18.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 . Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbral: $R_s = 1,807$; $R_r = 11,494$; $L_3 = 77,995$.

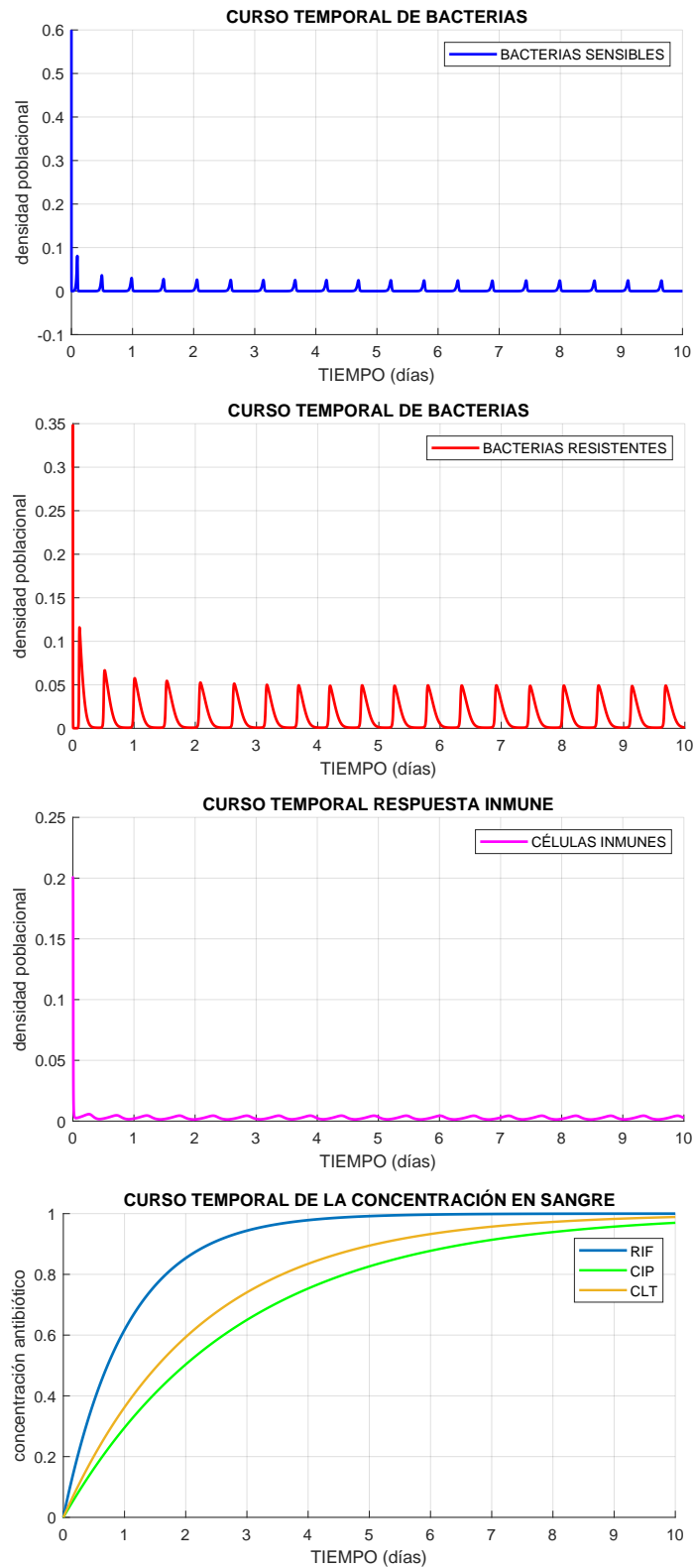


Figura 7-19.: Soluciones numéricas periódicas para $\bar{\varphi}=3\times 10^{-5}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$).

Otro ejemplo que permite ilustrar el surgimiento de soluciones periódicas en el sistema (4-6), se da al fijar los parámetros del modelo en los valores numéricos de la Tabla 7-8. Se puede evidenciar de la figura 7-20 que la solución evoluciona temporalmente hacia el equilibrio de coexistencia bacteriana E_3 ($R_s > 1$ y $R_r < L_3$). De esta manera, al fijar todos los parámetros a excepción de la tasa de mutación por transferencia de plásmidos y modificarla en $\bar{\sigma}=2 \times 10^{-5}$, la variación de este parámetro hace emerger el comportamiento periódico en las soluciones numéricas como se aprecia en la Figura 7-20.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
β_s	130	\bar{q}_2	15	$\bar{\lambda}_2$	0.00025	δ	0.5	K_3	2.77
β_r	10	\bar{q}_3	15	$\bar{\lambda}_3$	0.00025	α_1	0.96		
β_g	3.5	q_1	6.6×10^{-8}	$\bar{\sigma}$	1×10^{-5}	α_2	0.35		
N	2.1×10^8	q_2	3.8×10^{-8}	$\bar{\varphi}$	3×10^{-2}	α_3	0.45		
ω	1	q_3	3×10^{-9}	μ_s	0.0037	K_1	0.0012		
\bar{q}_1	15	$\bar{\lambda}_1$	0.00025	μ_r	0.0037	K_2	0.0025		

Tabla 7-8.: Parámetros para las soluciones numéricas de la figura 7-20.

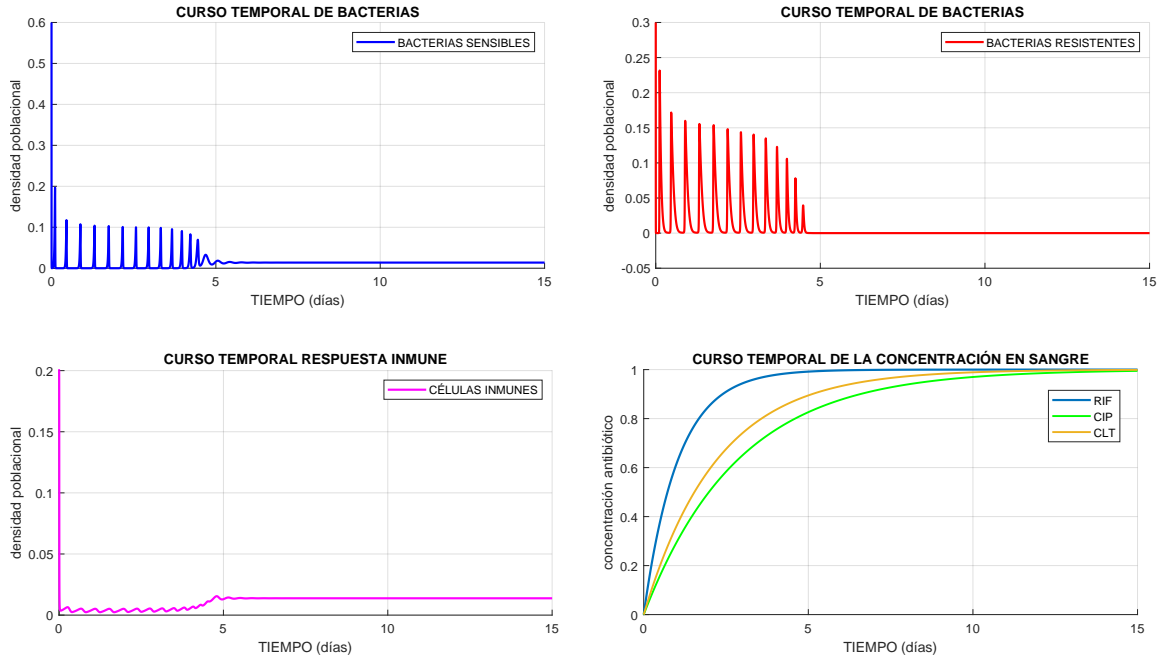


Figura 7-20.: Evolución de la solución numérica hacia el equilibrio E_3 . Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$). Umbrales: $R_s = 3,128$; $R_r = 19,853$; $L_3 = 130,895$.

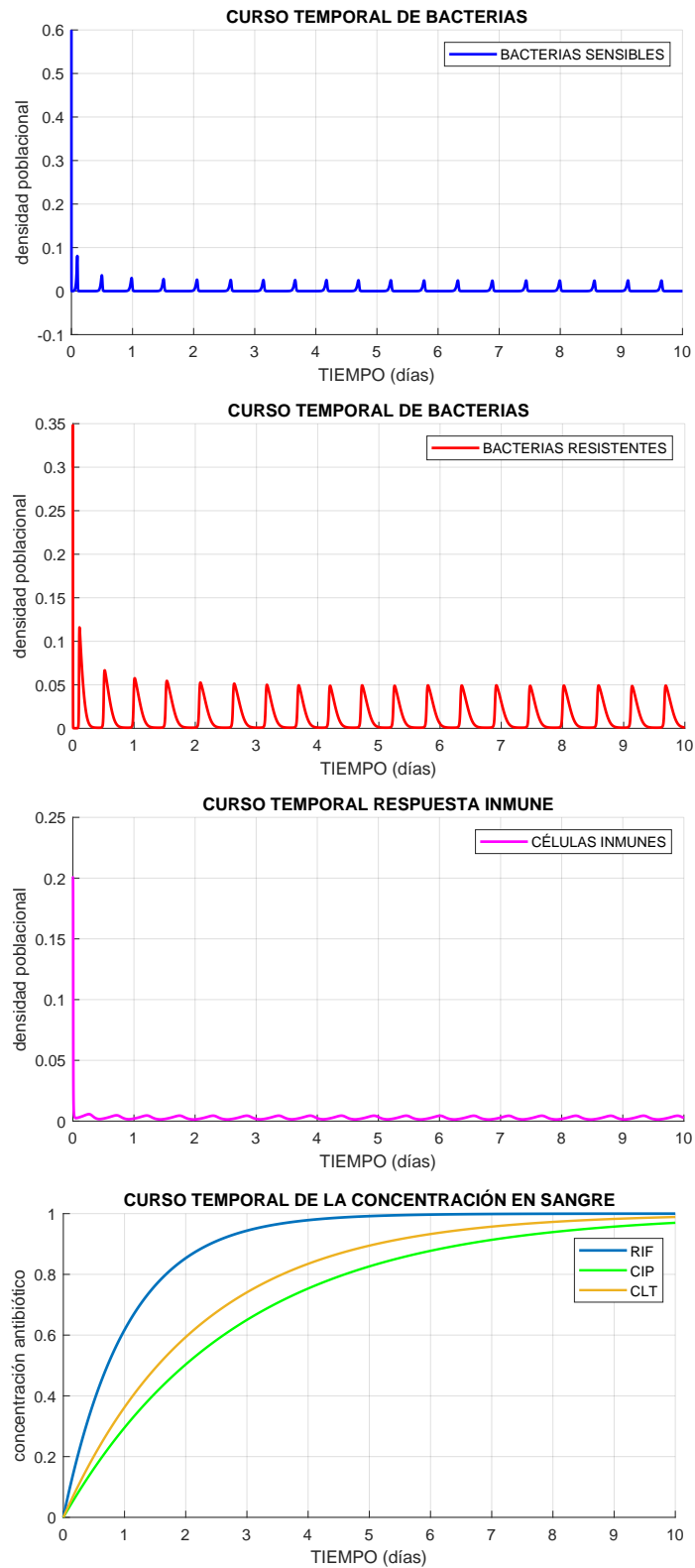


Figura 7-21.: Soluciones numéricas periódicas para $\bar{\sigma}=2 \times 10^{-5}$. Condiciones iniciales: $s = 0,6$; $r = 0,2$; $g = 0,3$ y $c_i = 0,01$ ($i=1,2,3$).

Las anteriores simulaciones sugieren que al existir el equilibrio E_3 , las soluciones pueden aproximarse al equilibrio o tender a un de ciclo limite. Este último escenario se refleja en la presencia de soluciones periódicas como las presentadas en las figuras **7-17**, **7-19** y **7-21**. En ellas se observa que la densidad poblacional de ambas bacterias presenta un pico de crecimiento al inicio pero que brevemente decae. Luego, la densidad poblacional de bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori* oscila en un ciclo periódico que aumenta hasta un limite y luego decrece por un tiempo a un valor cercano a cero. La respuesta inmune del hospedador también se regula puesto que la proliferación de los linfocitos T decrece hasta un umbral cercano a cero, y a partir de ahí, la activación de las células inmunes también oscila en un ciclo conforme las bacterias regulan su crecimiento. Desde el punto de vista de la dinámica temporal de crecimiento y adquisición de resistencia de *H. pylori*, la presencia de soluciones periódicas indica que las bacterias están colocando en marcha mecanismos de auto regulación en su crecimiento poblacional al igual que la respuesta inmune despliega mecanismos de autoregulación como parte de su capacidad para evitar sucesos de autoinmunidad.

Según [26] y [33] las bacterias se ven obligadas a controlar su crecimiento para mantener control sobre la generación de bacterias resistentes que emergen por la transferencia horizontal de plásmidos, es decir, las bacterias regulan la tasa de contactos a nivel celular entre organismos sensibles y resistentes. Complementariamente en [3] y [49] se describen algunos aspectos relacionados con una característica esencial de nuestro sistema inmune; la función de auto regularse. El sistema inmune regula dos aspectos claves: 1) respeta a los componentes propios del organismo donde actúa, aspecto conocido como *tolerancia inmunitaria*; 2) establece el inicio, desarrollo y punto final de la respuesta inmune contra un agente invasor, esto se conoce como *auto control*. El propósito de auto regulación inmune se centra en que la respuesta inmunitaria no actué en contra del hospedador evitando el desarrollo de enfermedades auto inmunes. En particular en lo que refiere a la respuesta inmune desplegada contra *H. pylori*, es de interés la funcionalidad de algunos linfocitos T reguladores, según [49] *H. pylori* puede regular negativamente la actividad de los linfocitos T , dando como resultado una supresión de la funcionalidad de las células T que se manifiesta en una supresión de la respuesta inmune que conlleva a una colonización crónica.

Para el sistema (4-6) que describe la dinámica infecciosa de *H. pylori*, las simulaciones numéricas donde se puede observar el despliegue de mecanismos y conductas de autoregulación tanto en el crecimiento bacteriano como en la proliferación de la respuesta inmune se presentan en las figuras **7-17**, **7-19** y **7-21**. Estos resultados se pueden interpretar biológicamente en el sentido de que el patógeno controla la proporción de bacterias emergentes resistentes y paralelamente el sistema inmune responde con una auto regulación inmunitaria. El propósito de regular la proliferación de los linfocitos T con respuesta reguladora antiinflamatoria que se infiltran sobre la superficie de la mucosa gástrica, le permite a *H. pylori* mantener su persistencia infecciosa por una regulación negativa de los linfocitos T . Lo an-

terior marca un escenario donde el patógeno evade la respuesta inmune y puede actuar en contra de las células epiteliales gástricas.

8. Conclusiones y recomendaciones

8.1. Conclusiones

EL apoyo de herramientas matemáticas de modelado para estudiar *in vivo* procesos infecciosos generados por patógenos dentro del ser humano, cobra mucha sentido porque permite el estudio de aquellos fenómenos que no se pueden observar a simple vista. Estos modelos recrean situaciones de crecimiento a nivel celular, de adquisición de resistencia a los fármacos y de respuesta inmune por parte del hospedador basados en hipótesis y condiciones que se plasman matemáticamente a través de sistemas no lineales de ecuaciones diferenciales ordinarias. Los modelos son aproximaciones del fenómeno real que tratan de hacer una descripción del mismo y proporcionan algunas explicaciones de gran relevancia que permiten el entendimiento de las interacciones celulares que ocurren en un proceso infeccioso dentro del huésped o portador.

De esta manera, este trabajo adaptó y formuló un modelo de crecimiento y adquisición de resistencia bacteriana para *H. pylori* con respuesta inmune a partir de las consideraciones y modelos continuos propuestos sobre: colonización y persistencia de *H. pylori* presentados en [9] y [37]; los modelos sobre adquisición de resistencia bacteriana reportados en [32], [33] y [50]; los modelos de adquisición de resistencia bacteriana con proliferación de la respuesta inmunológica que se estudian en [14], [15]. Se exploró la dinámica infecciosa entre bacterias susceptibles y resistentes, células inmunes y antibióticos bajo el supuesto de que la persistencia de *H. pylori* se deriva de la resistencia a los antimicrobianos, la cual se desarrolla a través de dos mecanismos: mutaciones de genes por exposición antibiótica y por transferencia de plásmidos a través del proceso de conjugación genética.

El análisis cualitativo del modelo revela la existencia de un equilibrio libre de bacterias o infección E_0 , un equilibrio de persistencia de bacterias resistentes E_2 en el que se equilibra la carga bacteriana con la densidad poblacional de células inmunes y un equilibrio E_3 en el que pueden coexistir ambas poblaciones bacterianas de *H. pylori*. Las simulaciones numéricas sugieren e ilustran que este equilibrio de coexistencia puede perder su estabilidad, lo que permite emerger un ciclo límite donde el crecimiento bacteriano de *H. pylori* y la respuesta de los linfocitos T se regula periódicamente. Se recurrió a la noción de tasa de éxito reproductivo individual para definir los umbrales de crecimiento poblacional R_s y R_r con el objetivo de caracterizar la existencia y estudiar la naturaleza de los equilibrios. El umbral

R_s representa el número de bacterias generado por la fracción de organismos sensibles de *H. pylori* que se mantienen sobre el epitelio gástrico, no presentan mutaciones y escapan a la acción antibiótica. De manera similar el umbral R_r representa la cantidad de bacterias generado por la fracción de organismos resistentes de *H. pylori* que no se desprenden del epitelio gástrico. Cuando $R_s < 1$ y $R_r < 1$, las soluciones se aproximan al equilibrio libre de bacterias, lo cual indica el hecho epidémico de que las poblaciones de *H. pylori* sensible y resistente son eliminadas por efecto farmacológico (elección ideal de la terapia antibiótica) y por la activación de las células G (Linfocitos T), estas últimas tienden a disminuir a medida que la población bacteriana tiende a eliminarse. Como lo manifiestan en [33] una interpretación del anterior resultado puede describirse de la siguiente forma: cuando las bacterias de *H. pylori* que sobreviven tanto al tratamiento con antibióticos como a la respuesta del sistema inmune no pueden continuar con sus procesos reproductivos, entonces la infección se controlará o eliminará.

Cuando las bacterias tienen la capacidad de reproducirse pueden darse los siguientes escenarios: el primero cuando R_r satisface: 1) estar entre $1 < R_r < L_2 = 1 + d$, y 2) ser mayor que el umbral $L_3 = 1 + d\bar{r}_2$. Cuando esto sucede las soluciones se aproximan al equilibrio E_2 donde las bacterias sensibles son eliminadas y la infección es generada solo por el *H. pylori* resistente a pesar de tener la presión de una respuesta inmunológica presente por la activación de células G (Linfocitos T). Cuando las bacterias resistentes persisten el modelo muestra un escenario donde la respuesta inmune y la acción antibiótica no son suficientes para eliminar la infección, lo que implica que el tratamiento o la combinación de antibióticos no es óptima. La progresión bacteriana en el huésped se nivela con la cantidad de células G lo que sugiere una evasión de los mecanismos de inmunidad desplegados por el reconocimiento del patógeno en el organismo.

El otro escenario que tienen las bacterias cuando tienen la capacidad de reproducirse se da cuando $R_s > 1$ y R_r es menor que el umbral $L_3 = 1 + d\bar{r}_2$. Se puede notar que cuando la cantidad promedio de bacterias generadas por la fracción de organismos resistentes de *H. pylori* que no se desprenden del epitelio gástrico es menor que el umbral L_3 el equilibrio E_2 se vuelve inestable, entonces emerge un equilibrio de coexistencia E_3 donde bacterias sensibles y resistentes de *H. pylori* sobreviven y coexisten junto con la población de células inmunes G . Lo anterior indica que a pesar de una respuesta inmune y de un tratamiento de erradicación, la eliminación bacteriana no es factible de suceder y la infección en este caso es desarrollada por ambas poblaciones bacterianas.

Cuando se estudio el comportamiento de las soluciones a largo plazo para el caso $g = 0$ y $c_i = 1$ para $i = 1, 2, 3$, la dinámica bacteriana se redujo al sistema (6-3). En este sistema la dinámica infecciosa de *H. pylori* no se ve determinada por la respuesta inmune, pero sí por el efecto eliminación de la concentración antibiótica. Bajo los supuestos mencionados se

mostró que las soluciones del sistema (6-3) no tienen comportamientos periódicos, y que el $w(\Gamma)$ de una trayectoria del mismo sistema tiene puntos críticos. Complementado lo anterior con el análisis de estabilidad local del sistema (6-3) (Anexo A), se puede inferir la posibilidad de que el crecimiento de las poblaciones bacterianas tienda a estabilizarse en el equilibrio libre de infección, dándose un escenario donde se elimina la infección producida por *H. pylori*.

Por otro lado, al considerar a largo plazo el comportamiento de las soluciones cuando $s = 0$ y $c_i = 1$ para $i = 1, 2, 3$, la dinámica bacteriana se redujo al sistema (6-4). Este último representa la dinámica celular entre *H. pylori* resistente en interacción con la respuesta inmune luego de que el efecto antibiótico elimine la población susceptible. Bajo los supuestos mencionados se mostró que las soluciones del sistema (6-4) no tienen comportamientos periódicos, y que el $w(\Gamma)$ de una trayectoria del mismo sistema tiene puntos críticos. Además, por el hecho de que el sistema (6-4) tiene un único equilibrio endémico $E'_2 = (r_2, r_2)$ que es asintóticamente estable cuando existe en Ω_2 (Anexo B), el crecimiento y comportamiento de estas poblaciones tiende a estabilizarse en un equilibrio de persistencia bacteriana que no permite controlar o eliminar la infección por *H. pylori*.

Las soluciones numéricas realizadas para los parámetros descritos en la Tabla 7-1 relacionados con el crecimiento y adquisición de resistencia bacteriana de *H. pylori*, así como la descripción numérica sobre el comportamiento del signo de los valores propios de la matriz jacobiana evaluada en las aproximaciones numéricas de los equilibrios, corroboran el análisis cualitativo local descrito en los capítulos tres y cuatro para las soluciones de equilibrio E_0 y E_2 . De esta manera, se tiene un escenario biológico en el que la dinámica infecciosa de *H. pylori* tiene un estado libre de infección, y un estado de persistencia donde bacterias resistentes se equilibran con la población de células inmunes. Las Figuras 7-7 a 7-9 representan escenarios de persistencia bacteriana de *H. pylori* resistente con niveles de alta, intermedia y baja carga bacteriana.

Complementariamente, las simulaciones numéricas permiten observar un comportamiento interesante sobre la estabilidad del equilibrio E_3 . Para los valores adecuados de los parámetros el equilibrio E_3 es asintóticamente estable, lo que representa un escenario de coexistencia bacteriana generada por organismos sensibles y resistentes de *H. pylori*. No obstante, las simulaciones también dejan observar que la estabilidad asintótica de E_3 puede explotar surgiendo un interesante fenómeno de coexistencia periódica para las poblaciones de *H. pylori* así como para la proliferación de los linfocitos T . Este tipo de comportamientos numéricos en el que las trayectorias tienden a una especie de ciclo límite da indicios sobre la posible ocurrencia de una bifurcación para la solución de equilibrio E_3 [33]. En términos biológicos, este tipo de escenarios de crecimiento bacteriano periódico hace parte de los mecanismos de auto regulación de los patógenos, en el que la actuación colectiva es beneficiosa porque les permite mantener su densidad poblacional y de paso la persistencia infecciosa [26]. Además,

pone en evidencia los mecanismos de *tolerancia inmunitaria* y de *auto control* que nuestro sistema inmune es capaz de desplegar para prevenir afecciones o enfermedades auto inmunes [3, 49].

Si bien el modelo propuesto en este trabajo no considera todos los factores involucrados en la dinámica de crecimiento, de adquisición de resistencia bacteriana y respuesta inmune contra *H. pylori*, si contempla y establece las relaciones básicas entre los diferentes tipos de bacterias teniendo en cuenta los mecanismos más importantes que conducen a la adquisición de resistencia, así como la activación de una respuesta inmune. Hacia el futuro las líneas de investigación que pueden abrir caminos a futuras indagaciones para el mismo autor o estudiantes de maestría o doctorado son:

- Replantar el modelo de crecimiento y adquisición de resistencia bacteriana con respuesta inmune para *H. pylori*, considerando tres tipos de poblaciones de bacterias: sensibles, resistentes por exposición antibiótico y resistentes por transferencia de plásmidos. Esto con el fin de analizar nuevamente su estabilidad y determinar los cambios en la dinámica al diferenciar los tipos de poblaciones bacterianas según el tipo de resistencia adquirida.
- Replantar el modelo de crecimiento y adquisición de resistencia bacteriana para *H. pylori* en el que la respuesta inmune no solo considere la proliferación de células inmunes (Linfocitos T) sino también la apoptosis celular, que en la infección por *H. pylori* induciría un aumento programado de las células del epitelio gástrico. Lo anterior con el fin de analizar nuevamente la estabilidad del modelo y determinar los cambios en la dinámica al especificar otros mecanismos del sistema inmune.

Considerar nuevas variables relacionadas con la dinámica infecciosa de *H. pylori* aproxima la comprensión de la dinámica infecciosa del patógeno. Así posibles variables que a futuro se pueden integrar al modelo son:

- Considerar la población de células epiteliales de la mucosa que son infectadas podría dar información y mejor entendimiento sobre la incidencia de *H. pylori*.
- Considerar en los tratamientos terapéuticos contra *H. pylori* no sólo la concentración antibiótica, sino también el impacto que tiene la disminución de los niveles de *ph* estomacal a través de fármacos optimizadores del tratamiento y su relación con la resistencia posiblemente generada.

Las soluciones numéricas periódicas del sistema (4-6) descritas en las figuras **7-17**, **7-19** y **7-21** permiten plantear un interesante interrogante relacionado con la pérdida de estabilidad del equilibrio E_3 , por lo que otro trabajo que se puede plantear a futuro es

- Estudiar y determinar el tipo de bifurcación que se presenta cuando el equilibrio de coexistencia bacteriana E_3 pierde su estabilidad en Ω .

A. Análisis cualitativo sistema (6-3)

A.1. Invarianza de Ω_1

Lema A.1.1. *La región Ω_1 es positivamente invariante por el sistema (6-3).*

Demostración. Para estudiar la invarianza de la región Ω_1 por el campo vectorial definido en (6-3) se considera una condición inicial $x_0 = (s_0, r_0) \in \partial\Omega_1$ y se procede a verificar que el campo vectorial definido por (6-3) apunta hacia el interior de Ω_1 , o en su defecto permanece sobre la misma frontera. En la Figura A-1 se puede notar que la frontera de Ω_1 está dada por

$$\partial\Omega_1 = \partial\bar{\Omega}_1 \cup \partial\bar{\Omega}_2 \cup \partial\bar{\Omega}_3.$$

De esta forma si $x_0 = (s_0, r_0) \in \partial\Omega_1$, entonces

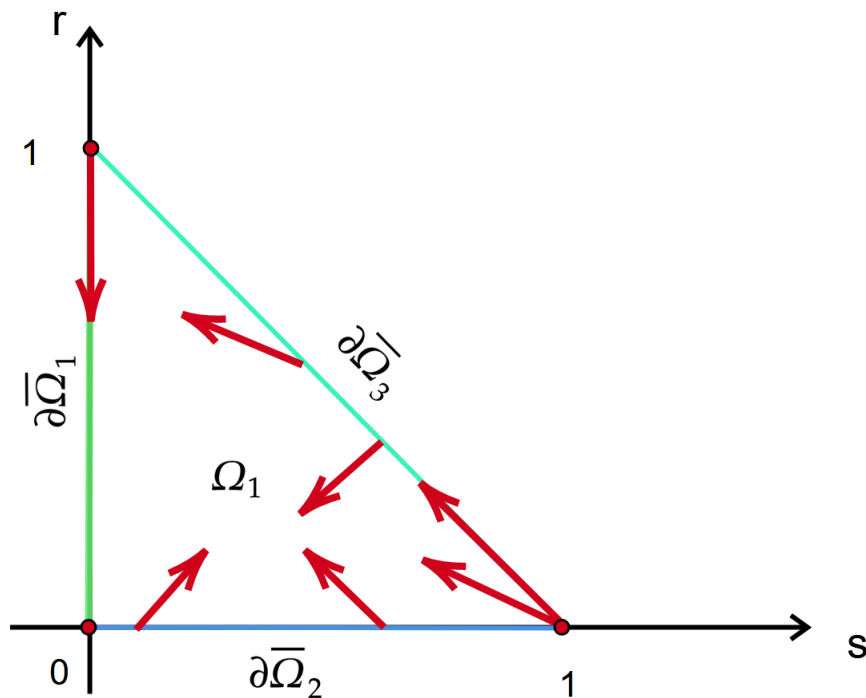


Figura A-1.: Región Ω_1 definida por el sistema (6-3)

1. Si $s_0 = 0$, entonces $\frac{ds}{dt} = 0$, es decir que s permanecerá constante en $s_0 = 0$ a través del tiempo. Además
 - a) Si $r_0 = 1$, entonces $\frac{dr}{dt} = -(\mu_r + \delta) < 0$, es decir que r decrece. De esta forma las soluciones del sistema (6-3) permanecen sobre el eje $r \leq 1$ ($\partial\bar{\Omega}_1$).
 - b) Si $r_0 = 0$, entonces $\frac{dr}{dt} = 0$, es decir r permanece constante en $r_0 = 0$. De esta forma con la condición inicial $x_0 = (0, 0)$ las soluciones del sistema (6-3) permanecen en dicho punto $(0, 0) \in \partial\bar{\Omega}_1$.
 - c) Si $0 < r_0 < 1$, por permanece s constante en $s_0 = 0$, y por r crecer como máximo hasta 1 y decrecer como mínimo hasta 0, las soluciones del sistema permanecen sobre $\partial\bar{\Omega}_1$.
2. Si $r_0 = 0$, es posible tener los siguientes casos para s_0 :
 - a) Si $s_0 = 1$, entonces $\frac{ds}{dt} = -\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i - (\mu_r + \delta) \right) < 0$ y $\frac{dr}{dt} = \sum_{i=1}^3 m_i > 0$, es decir que s decrece y r crece, lo cual indica que las soluciones no salen de la región Ω_1 .
 - b) Si $s_0 = 0$, entonces $\frac{ds}{dt} = 0$, es decir s permanece constante en $s_0 = 0$. De esta manera, las soluciones permanecen constantes en $(0, 0)$.
 - c) Si $0 < s_0 < 1$, entonces

$$\frac{ds}{dt} = \beta_s s_0 (1 - s_0) - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - (\mu_s + \delta) s_0,$$

y se distinguen los siguientes subcasos:

- i) Si $\beta_s s_0 (1 - s_0) > \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) - (\mu_s + \delta) s_0$, entonces $\frac{ds}{dt} > 0$ y $\frac{dr}{dt} = \sum_{i=1}^3 m_i s_0 > 0$, así s crece y r crece, por tanto las soluciones no salen de Ω_1 .
- ii) Si $\beta_s s_0 (1 - s_0) < \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) - (\mu_s + \delta) s_0$, entonces $\frac{ds}{dt} < 0$ y $\frac{dr}{dt} = \sum_{i=1}^3 m_i s_0 > 0$, así s decrece y r crece, por tanto las soluciones no salen de Ω_1 .

3. Si $s_0 + r_0 = 1$, entonces

$$\frac{dr}{dt} = \sum_{i=1}^3 m_i s_0 + \sigma s_0 r_0 - (\mu_r + \delta) r_0,$$

y se distinguen los siguientes subcasos

- a) Si $\sum_{i=1}^3 m_i s_0 + \sigma s_0 r_0 > (\mu_r + \delta) r_0$, entonces $\frac{dr}{dt} > 0$ y $\frac{ds}{dt} = -\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i+1} + m_i \right) s_0 - \sigma s_0 r_0 - (\mu_s + \delta) s_0 < 0$, así r crece y s decrece haciendo $s + r < 1$, por tanto las soluciones no salen de Ω_1 .

- b) Si $\sum_{i=1}^3 m_i s_0 + \sigma s_0 r_0 < (\mu_r + \delta) r_0$, entonces $\frac{dr}{dt} < 0$ y $\frac{ds}{dt} = -\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) s_0 - \sigma s_0 r_0 - (\mu_s + \delta) s_0 < 0$, así r decrece y s decrece haciendo $s + r < 1$, por tanto las soluciones no salen de Ω_1 .

□

A.2. Estabilidad local del sistema (6-3)

Lema A.2.1. *En Ω_1 el sistema planar (6-3) siempre tiene el equilibrio libre de bacterias $E'_0 = (0, 0)$. Además, si $R_r > 1$ existe el equilibrio $E'_1 = (0, r_1)$ y si $R_s > \bar{d}_1 r^* + 1$ existe el equilibrio endémico de coexistencia $\bar{E}^* = (s^*, r^*)$.*

Demostración. Los equilibrios del sistema planar (6-3) se encuentran resolviendo el sistema de ecuaciones algebraicas

$$\begin{aligned} \beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) s - \sigma sr - (\mu_s + \delta) s &= 0 \\ \beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma sr - (\mu_r + \delta) r &= 0. \end{aligned} \quad (\text{A-1})$$

El sistema (A-1) fue resuelto en la Sección 4.3.1 del Capítulo 3, así para $s = 0$ se tiene que

$$r = 0 \quad \text{y} \quad r = \frac{R_r - 1}{R_r}.$$

De modo que se obtienen los siguientes equilibrios de (6-3)

$$\begin{aligned} E'_0 &= (0, 0) \quad \text{siempre existe en } \Omega_1 \text{ y} \\ E'_1 &= (0, r_1) \quad \text{existe en } \Omega_1 \text{ si } R_r > 1, \end{aligned}$$

donde $r_1 = \frac{R_r - 1}{R_r}$.

Para el caso $s \neq 0$, el equilibrio del sistema (6-3) es

$$\bar{E}^* = (s^*, r^*),$$

donde las expresiones s^* y r^* están definidas por la expresiones (4-22) y (4-30) de la sección 4.3.1 del Capítulo 3, así como sus condiciones de existencia. □

Lema A.2.2. *En el sistema (6-3) se tiene que*

- a) $E'_0 = (0, 0)$ es localmente asintóticamente estable en Ω_1 si $R_s < 1$ y $R_r < 1$
b) $E'_1 = (0, r_1)$ es localmente asintóticamente estable en Ω_1 si $R_r > 1$ y $R_s < 1 + r_1 \bar{d}_1$.

c) $\bar{E}^* = (s^*, r^*)$ cuando existe en Ω_1 es localmente asintóticamente estable.

Demostración. Para el análisis de la estabilidad local de los equilibrios del sistema (6-3) se procede a definir

$$\begin{aligned}\Pi_1(s, r) &= \beta_s s [1 - (s + r)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) s - \sigma sr - (\mu_s + \delta) s \\ \Pi_2(s, r) &= \beta_r r [1 - (s + r)] + \sum_{i=1}^3 m_i s + \sigma sr - (\mu_r + \delta) r.\end{aligned}$$

La linealización del sistema (6-3) alrededor de un punto de equilibrio hiperbólico \mathbf{x}^* está determinada por

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{Df}(\mathbf{x}^*)\mathbf{x},$$

donde $\mathbf{x} = (s, r)^T$ y la la matriz jacobiana del sistema queda expresada como

$$\mathbf{Df}(\mathbf{x}^*) = \begin{bmatrix} A_{11} & -(\beta_s + \sigma)s \\ -\beta_r r + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r & A_{22} \end{bmatrix}, \quad (\text{A-2})$$

donde

$$\begin{aligned}A_{11} &= \beta_s [1 - (s + r)] - \beta_s s - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i c_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r - (\mu_s + \delta), \\ A_{22} &= \beta_r [1 - (s + r)] - \beta_r r + \sigma s - (\mu_r + \delta).\end{aligned}$$

De este modo se tiene que

$$\mathbf{Df}(E'_0) = \begin{bmatrix} \Lambda_1(R_s - 1) & 0 \\ \sum_{i=1}^3 m_i & (\mu_r + \delta)(R_r - 1) \end{bmatrix}. \quad (\text{A-3})$$

Los valores propios de la matriz (A-3) son

$$\begin{aligned}\lambda_{1,0} &= \Lambda_1(R_s - 1) \\ \lambda_{2,0} &= (\mu_r + \delta)(R_r - 1),\end{aligned}$$

de donde se deduce que el equilibrio E'_0 es localmente asintóticamente estable en Ω_1 cuando $R_s < 1$ y $R_r < 1$.

Para el equilibrio $E'_1 = (0, r_1)$ se tiene que

$$\mathbf{Df}(E'_1) = \begin{bmatrix} \Lambda_1(R_s - 1 - r_1 \bar{d}_1) & 0 \\ -\beta_r r_1 + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r_1 & (\mu_r + \delta)(1 - R_r) \end{bmatrix}. \quad (\text{A-4})$$

Los valores propios de la matriz (A-4) son

$$\begin{aligned}\lambda_{1,0} &= \Lambda_1(R_s - 1 - r_1 \bar{d}_1) \\ \lambda_{2,0} &= (\mu_r + \delta)(1 - R_r).\end{aligned}$$

De donde se deduce que el equilibrio E'_1 es localmente asintóticamente estable en Ω_1 cuando $R_s < 1 + r_1 \bar{d}_1$ y $R_r > 1$.

La solución de equilibrio \bar{E}^* satisface la primera ecuación de (A-1), así

$$\beta_s s^* [1 - (s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma s^* r^* - (\mu_s + \delta) s^* = 0,$$

$$s^* \left[\beta_s [1 - (s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r^* - (\mu_s + \delta) \right] = 0.$$

Sumando y restando al $\beta_s s^* > 0$ al termino anterior

$$\beta_s [1 - (s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r^* - (\mu_s + \delta) + \beta_s s^* - \beta_s s^* = 0.$$

Reorganizando se tiene

$$\beta_s [1 - (2s^* + r^*)] - \sum_{i=1}^3 \left(\frac{\bar{q}_i}{\lambda_i + 1} + m_i \right) - \sigma r^* - (\mu_s + \delta) = -\beta_s s^*,$$

o bien

$$A_{11}(\bar{E}^*) = -\beta_s s^*.$$

La solución de equilibrio \bar{E}^* tambien satisface la segunda ecuación de (A-1), así

$$\beta_r r^* [1 - (s^* + r^*)] + \sum_{i=1}^3 m_i s^* + \sigma s^* r^* - (\mu_r + \delta) r^* = 0$$

Sumando y restando el termino $\beta_r (r^*)^2 > 0$ a la igualdad anterior se llega a

$$\beta_r r^* [1 - (s^* + r^*)] + \sum_{i=1}^3 m_i s^* + \sigma s^* r^* - (\mu_r + \delta) r^* - \beta_r (r^*)^2 - \beta_r (r^*)^2 = 0.$$

Multiplicando por $(1/r^*) > 0$ se tiene

$$\beta_r [1 - (s^* + r^*)] + \frac{1}{r^*} \sum_{i=1}^3 m_i s^* + \sigma s^* - (\mu_r + \delta) + \beta_r r^* - \beta_r r^* = 0.$$

Reordenando

$$\beta_r [1 - (s^* + 2r^*)] + \sigma s^* - (\mu_r + \delta) = -\frac{1}{r^*} \left[\sum_{i=1}^3 m_i s^* + \beta_r (r^*)^2 \right],$$

o bien

$$A_{22}(\bar{E}^*) = -\frac{1}{r} \left[\sum_{i=1}^3 m_i s + \beta_r (r^*)^2 \right].$$

Al evaluar $\bar{E}^* = (s^*, r^*)$ en la matriz jacobiana se obtiene

$$\mathbf{Df}(\bar{E}^*) = \begin{bmatrix} -\beta_s s^* & -(\beta_s + \sigma)s^* \\ -\beta_r r^* + \sum_{i=1}^3 m_i + \sigma r^* & -\frac{1}{r^*} [\sum_{i=1}^3 m_i s^* + \beta_r (r^*)^2] \end{bmatrix} \quad (\text{A-5})$$

Dado que la traza de la matriz (A-5) es

$$\mathbf{Tra} [\mathbf{Df}(\bar{E}^*)] = - \left[\beta_s s^* + \beta_r r^* + m_i \sum_{i=1}^3 \left(\frac{s^*}{r^*} \right) \right] < 0 \quad (\text{A-6})$$

y que el determinante de la matriz (A-5) es

$$\mathbf{Det} [\mathbf{Df}(\bar{E}^*)] = \beta_s \sum_{i=1}^3 m_i s^* \left(1 + \frac{s^*}{r^*} \right) + \sigma s^* r^* \left((\beta_s - \beta_r) + \sigma + \frac{1}{r^*} \sum_{i=1}^3 m_i \right) > 0 \quad (\text{A-7})$$

De las expresiones (A-6) y (A-7) se sigue que los valores propios de la matriz (A-5) tienen parte real negativa. De este modo, el equilibrio \bar{E}^* es localmente asintóticamente estable en Ω_1 . \square

B. Análisis cualitativo sistema (6-4)

B.1. Invarianza de Ω_2

Lema B.1.1. Para $x_0 = (r_0, g_0) \in \partial\bar{\Omega}_2$, con $0 < g_0 = r_0 < 1$, sea $\beta_r(1 - r_0) > \varphi r_0 + (\mu_r + \delta)$. La región Ω_2 es positivamente invariante por el sistema (6-4).

Demostración. Para estudiar la invarianza de la región Ω_1 por el campo vectorial definido en (6-3) se considera una condición inicial $x_0 = (s_0, r_0) \in \partial\Omega_2$ y se procede a verificar que el campo vectorial definido por (6-3) apunta hacia el interior de Ω_2 , o en su defecto permanecen sobre la misma frontera. En la Figura B-1 se puede notar que la frontera de Ω_2 está dada por

$$\partial\Omega_2 = \partial\bar{\Omega}_1 \cup \partial\bar{\Omega}_2.$$

De esta forma si $x_0 = (s_0, r_0) \in \partial\Omega_2$, entonces

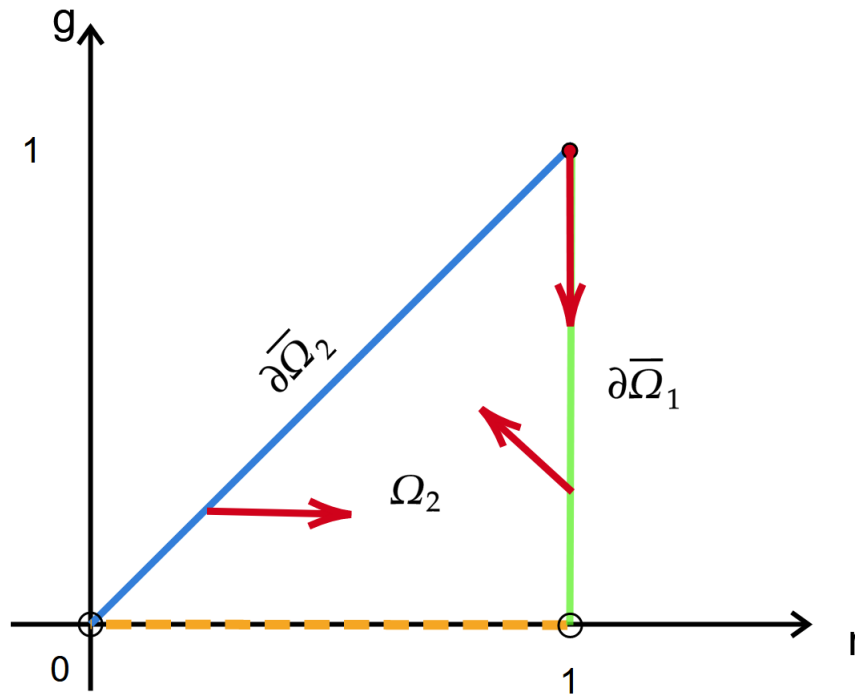


Figura B-1.: Región Ω_2 definida por el sistema (6-4)

1. Si $r_0 = g_0 = 1$, entonces $\frac{dg}{dt} = 0$, es decir g permanece constante en $g_0 = 1$ y $\frac{dr}{dt} = -\varphi^2 - (\mu_r + \delta) < 0$, así r decrece. De esta manera, las soluciones se deslizan sobre $\partial\bar{\Omega}_1$.
2. Si $0 < g_0 = r_0 < 1$ entonces

$$\frac{dg}{dt} = \beta_g g_0 \left(1 - \frac{r_0}{r_0}\right) = 0,$$

así g permanece constante en $g_0 = r_0 < 1$. Además

$$\frac{dr}{dt} = \beta_r r_0 (1 - r_0) - \varphi(r_0)^2 - (\mu_r + \delta)r_0,$$

de este modo, como $\beta_r r_0 (1 - r_0) > \varphi(r_0)^2 + (\mu_r + \delta)r_0$, entonces $\frac{dr}{dt} > 0$, así r crece. Luego se tiene que las soluciones apuntan al interior de Ω_2 .

3. Si $r_0 = 1$ y $0 < g_0 < 1$, entonces $\frac{dr}{dt} = -\varphi^2 - (\mu_r + \delta) < 0$ y $\frac{dg}{dt} = \beta_g g_0 (1 - g_0) > 0$. De esta manera, r decrece y g crece, por tanto las soluciones no salen de Ω_2 .

□

B.2. Estabilidad local del sistema (6-4)

Lema B.2.1. *El sistema planar (6-4) tiene un único equilibrio endémico en Ω_2 representado por $E_2' = (r_2, r_2)$ si $1 < R_r \leq 1 + d = L_2$.*

Demostración. Los equilibrios del sistema planar (6-4) se encuentran resolviendo el sistema de ecuaciones algebraicas

$$\begin{aligned} \beta_r r(1 - r) - \varphi r^2 - (\mu_r + \delta)r &= 0 \\ \beta_g g \left(1 - \frac{g}{r}\right) &= 0. \end{aligned} \tag{B-1}$$

De la segunda ecuación de (B-1) se sigue que

$$g = 0 \quad \text{o} \quad g = r.$$

El caso $g = 0$ no se contempla por las restricciones de la región Ω_2 , así que el único caso posible es $g = r$. Reemplazando $g = r$ en (B-1) el sistema se reduce a

$$\begin{aligned} \beta_r r(1 - r) - \varphi r^2 - (\mu_r + \delta)r &= 0 \\ r [\beta_r(1 - r) - \varphi r - (\mu_r + \delta)] &= 0. \end{aligned}$$

De donde

$$r = 0 \quad \text{o} \quad \beta_r(1 - r) - \varphi r - (\mu_r + \delta) = 0.$$

El caso $r = 0$ no se contempla por las restricciones de la región Ω_2 , así reescribiendo el factor $\beta_r(1 - r) - \varphi r - (\mu_r + \delta) = 0$ como

$$\frac{\beta_r}{\mu_r + \delta} - r \frac{\beta_r + \varphi}{\mu_r + \delta} - 1 = 0$$

$$R_r - rd - 1 = 0,$$

o bien

$$r_2 = \frac{R_r - 1}{d}.$$

Por otra parte, si $R_r \leq d + 1$ entonces $r_2 \leq 1$, y si $R_r > 1$ se tiene que $0 < r_2$. Por tanto, cuando

$$0 < R_r \leq L_2,$$

se sigue que $E'_2 = (r_2, r_2) \in \Omega_2$. □

Lema B.2.2. *El equilibrio $E'_2 = (r_2, r_2)$ del sistema planar (6-4) cuando existe en Ω es localmente asintóticamente estable.*

Demostración. Para el análisis de la estabilidad local de los equilibrios del sistema (6-4) se procede a definir

$$\bar{\Pi}_1(r, g) = \beta_r r(1 - r) - \varphi r^2 - (\mu_r + \delta)r$$

$$\bar{\Pi}_2(r, g) = \beta_g g \left(1 - \frac{g}{r}\right).$$

La linealización del sistema (6-3) alrededor de un solución de equilibrio hiperbólico \mathbf{x}^* está determinada por

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{Df}(\mathbf{x}^*)\mathbf{x},$$

donde $\mathbf{x} = (\mathbf{r}, \mathbf{g})^T$ y la matriz jacobiana del sistema queda determinada como

$$\mathbf{Df}(\mathbf{x}^*) = \begin{bmatrix} (\beta_r + \varphi)(-2r + r_2) & 0 \\ 0 & \beta_g \left(1 - \frac{2g}{r}\right) \end{bmatrix}. \quad (\text{B-2})$$

De este modo

$$\mathbf{Df}(E'_2) = \begin{bmatrix} (\beta_r + \varphi)(-2r_2 + r_2) & 0 \\ 0 & -\beta_g \end{bmatrix}. \quad (\text{B-3})$$

Los valores propios de la matriz (B-3) son

$$\lambda_1 = -(\beta_r + \varphi)r_2$$

$$\lambda_2 = -\beta_g.$$

Se observa que $\lambda_2 < 0$ y que el signo del valor propio λ_1 depende de la solución de equilibrio r_2 , de este modo recordando que

$$r_2 = \frac{R_r - 1}{d},$$

luego si $R_r > 1$ entonces $r_2 > 0$ y por tanto $\lambda_1 < 0$. Así la solución de equilibrio $E'_2 = (r_2, r_2)$ cuando existe es asintóticamente estable en Ω_2 . □

Bibliografía

- [1] ALLEN, Linda J.: *Introduction to mathematical biology*. Pearson/Prentice Hall, 2007 11
- [2] ALÓS, Juan-Ignacio: Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. In: *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* 33 (2015), Nr. 10, S. 692–699 2
- [3] ANDERSEN, M. H.: Immune Regulation by Self-Recognition: Novel Possibilities for Anticancer Immunotherapy. In: *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 107 (2015), Juni, Nr. 9, S. djv154–djv154 97, 102
- [4] ARENILLAS, Silvana ; GODOY, Alex ; EINISMAN, Helly ; GARCÍA, Daniela ; HARRIS, Paul: Regulación de la respuesta inmune frente a la infección por *Helicobacter pylori*. In: *Revista chilena de pediatría* 73 (2002), Nr. 2, S. 108–115 20
- [5] AUSTIN, DJ ; ANDERSON, RM: Studies of antibiotic resistance within the patient, hospitals and the community using simple mathematical models. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 354 (1999), Nr. 1384, S. 721–738 24
- [6] BEGG, Evan J. ; ROBSON, Richard A. ; SAUNDERS, Darren A. ; GRAHAM, Garry G. ; BUTTIMORE, Rona C. ; NEILL, Alister M. ; TOWN, G I.: The pharmacokinetics of oral fleroxacin and ciprofloxacin in plasma and sputum during acute and chronic dosing. In: *British journal of clinical pharmacology* 49 (2000), Nr. 1, S. 32–38 75
- [7] BIES, Robert R.: Macheras P, Iliadis A. Modeling in Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics: Homogeneous and Heterogeneous Approaches. In: *Journal of Clinical Pharmacology* 46 (2006), Nr. 9, S. 1055–1057 26
- [8] BJORKHOLM, Britta ; SJOLUND, Maria: Mutation frequency and biological cost of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (2001), Nr. 25, S. 14607–14612 22
- [9] BLASER, Martin J. ; KIRSCHNER, Denise: Dynamics of *Helicobacter pylori* colonization in relation to the host response. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (1999), Nr. 15, S. 8359–8364 3, 18, 23, 99
- [10] BRAVO, Luis E. ; CORTÉS, Armando ; CARRASCAL, Edwin ; JARAMILLO, Roberto ; GARCÍA, Luz S. ; BRAVO, Paco E. ; BADEL, Aníbal ; BRAVO, Pablo A.: *Helicobacter*

- pylori: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. In: *Colombia médica* 34 (2003), Nr. 3, S. 124–131 2
- [11] CASTILLO-CHEVEZ, Carlos ; THIEME, Horst R.: *Asymptotically autonomous epidemic models*. Mathematical Sciences Institute, Cornell University, 1994 66
- [12] CERVANTES-GARCÍA, Estrella: Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. In: *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* 63 (2016), Nr. 2, S. 100–109 73
- [13] CHU, Yen-Ting ; WANG, Ya-Hui ; WU, Jiunn-Jong ; LEI, Huan-Yao: Invasion and multiplication of Helicobacter pylori in gastric epithelial cells and implications for antibiotic resistance. In: *Infection and immunity* 78 (2010), Nr. 10, S. 4157–4165 19
- [14] DAŞBAŞI, Bahatdin ; ÖZTÜRK, İlhan: Mathematical modelling of bacterial resistance to multiple antibiotics and immune system response. In: *SpringerPlus* 5 (2016), Nr. 1, S. 408 3, 23, 25, 66, 67, 70, 75, 99
- [15] DAŞBAŞI, Bahatdin ; ÖZTÜRK, İlhan: On The Stability Analysis of The General Mathematical Modeling of Bacterial Infection. In: *International Journal Of Engineering & Applied Sciences* 10 (2018), Nr. 2, S. 93–117 3, 23, 25, 66, 75, 99
- [16] DELAHAY, Robin M. ; RUGGE, Massimo: Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. In: *Helicobacter* 17 (2012), S. 9–15 73
- [17] EDELSTEIN-KESHET, Leah: *Mathematical models in biology*. SIAM, 2005 11
- [18] ESTEVA, Lourdes ; MONDRAGON, Eduardo I. ; LEYTON, Johana R.: Un modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos. In: *Matemáticas: Enseñanza Universitaria* 19 (2011), Nr. 2, S. 55–73 23
- [19] FAGHRI, Jamshid ; POURSINA, Farkhondeh ; MOGHIM, Sharareh ; ESFAHANI, Hamid Z. ; ESFAHANI, Bahram N. ; FAZELI, Hossein ; MIRZAEI, Nasrin ; JAMSHIDIAN, Azam ; SAFAEI, Hajieh G.: Morphological and bactericidal effects of different antibiotics on Helicobacter pylori. In: *Jundishapur Journal of Microbiology* 7 (2014), Nr. 1 75
- [20] FRÍAS ORDOÑEZ, Juan S. ; OTERO REGINO, William: Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por Helicobacter pylori: una revisión narrativa. In: *Revista de Gastroenterología del Perú* 37 (2017), Nr. 3, S. 246–253 72
- [21] FUJIMURA, Shigeru ; KATO, Seiichi ; KAWAMURA, Takeshi ; WATANABE, Akira: In vitro activity of rifampicin against Helicobacter pylori isolated from children and adults. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 49 (2002), Nr. 3, S. 541–543 75

- [22] GARCÍA, Estrella C. ; GARCÍA-GONZÁLEZ, Rafael: Helicobacter pylori y la respuesta inmune. In: *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* 62 (2015), Nr. 2, S. 112–118 20
- [23] HANAFI, Aimi ; LEE, Woon C. ; LOKE, Mun F. ; TEH, Xinsheng ; SHAARI, Ain ; DINARVAND, Mojdeh ; LEHOURS, Philippe ; MÉGRAUD, Francis ; LEOW, Alex Hwong R. ; VADIVELU, Jamuna u. a.: Molecular and proteomic analysis of levofloxacin and metronidazole resistant Helicobacter pylori. In: *Frontiers in microbiology* 7 (2016), S. 2015 22
- [24] HANDEL, Andreas ; MARGOLIS, Elisa ; LEVIN, Bruce R.: Exploring the role of the immune response in preventing antibiotic resistance. In: *Journal of theoretical biology* 256 (2009), Nr. 4, S. 655–662 75
- [25] HANDEL, Andreas ; REGOES, Roland R. ; ANTIA, Rustom: The role of compensatory mutations in the emergence of drug resistance. In: *PLoS Comput Biol* 2 (2006), Nr. 10, S. e137 22
- [26] HAYES, Christopher S. ; LOW, David A.: Signals of growth regulation in bacteria. In: *Current opinion in microbiology* 12 (2009), Nr. 6, S. 667–673 97, 101
- [27] HEALTH, US D. ; SERVICES, Human ; HEALTH, National I. u. a.: Understanding the Immune System: How It Works. In: *NIH Pub* (2003), Nr. 03-5423 20
- [28] HOOI, James K. ; LAI, Wan Y. ; NG, Wee K. ; SUEN, Michael M. ; UNDERWOOD, Fox E. ; TANYINGOH, Divine ; MALFERTHEINER, Peter ; GRAHAM, David Y. ; WONG, Vincent W. ; WU, Justin C. u. a.: Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. In: *Gastroenterology* 153 (2017), Nr. 2, S. 420–429 1, 73
- [29] IBARGÜEN-MONDRAGÓN, Eduardo ; GÓMEZ, Miller C. ; BURBANO-ROSETO, Edith M.: Assessing the role of bacterial plasmid replication in a competition model of sensitive and resistant bacteria to antibiotics. In: *AIMS Mathematics* 6 (2021), Nr. 9, S. 9446–9467 3
- [30] IBARGÜEN-MONDRAGÓN, Eduardo ; MOSQUERA, Saulo ; CERÓN, Miller ; BURBANO-ROSETO, Edith M. ; HIDALGO-BONILLA, Sandra P. ; ESTEVA, Lourdes ; ROMERO-LEITÓN, Jhoana P.: Mathematical modeling on bacterial resistance to multiple antibiotics caused by spontaneous mutations. In: *BioSystems* 117 (2014), S. 60–67 3, 24, 66, 67, 70
- [31] IBARGÜEN-MONDRAGÓN, Eduardo ; PRIETO, Kernel ; HIDALGO-BONILLA, Sandra P.: A model on bacterial Resistance Considering a generalized law of mass action for plasmid replication. In: *Journal of Biological Systems* 29 (2021), Mai, Nr. 02, S. 375–412 3

- [32] IBARGÜEN-MONDRAGÓN, Eduardo ; ROMERO-LEITON, Jhoana P. ; ESTEVA, Lourdes ; BURBANO-ROSETO, Edith M.: Mathematical modeling of bacterial resistance to antibiotics by mutations and plasmids. In: *Journal of biological systems* 24 (2016), Nr. 01, S. 129–146 3, 24, 99
- [33] IBARGÜEN-MONDRAGÓN, Eduardo ; ROMERO-LEITON, Jhoana P. ; ESTEVA, Lourdes ; GÓMEZ, Miller C. ; HIDALGO-BONILLA, Sandra P.: Stability and periodic solutions for a model of bacterial resistance to antibiotics caused by mutations and plasmids. In: *Applied Mathematical Modelling* 76 (2019), S. 238–251 3, 23, 24, 25, 63, 97, 99, 100, 101
- [34] JACOBS, Matthieu ; GRÉGOIRE, Nicolas ; COUET, William ; BULITTA, Jurgen B.: Distinguishing antimicrobial models with different resistance mechanisms via population pharmacodynamic modeling. In: *PLoS computational biology* 12 (2016), Nr. 3, S. e1004782 24
- [35] JOSEPH, Ian M. ; KIRSCHNER, Denise: A model for the study of *Helicobacter pylori* interaction with human gastric acid secretion. In: *Journal of Theoretical Biology* 228 (2004), Mai, Nr. 1, S. 55–80 3
- [36] JOSEPH, Ian M. P. ; ZAVROS, Yana ; MERCHANT, Juanita L. ; KIRSCHNER, Denise: A model for integrative study of human gastric acid secretion. In: *Journal of Applied Physiology* 94 (2003), April, Nr. 4, S. 1602–1618 3
- [37] KIRSCHNER, Denise E. ; BLASER, Martin J.: The dynamics of *Helicobacter pylori* infection of the human stomach. In: *Journal of theoretical biology* 176 (1995), Nr. 2, S. 281–290 3, 18, 19, 23, 75, 99
- [38] LIPSITCH, Marc ; LEVIN, Bruce R.: The population dynamics of antimicrobial chemotherapy. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 41 (1997), Nr. 2, S. 363–373 24
- [39] MAINZ, Dagmar ; BORNER, Klaus ; KOEPPE, Peter ; KOTWAS, Jochen ; LODE, Hartmut: Pharmacokinetics of lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin after simultaneous and single administration. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 50 (2002), Nr. 5, S. 699–706 75
- [40] MARINO, S: The importance of an inter-compartmental delay in a model for human gastric acid secretion. In: *Bulletin of Mathematical Biology* 65 (2003), November, Nr. 6, S. 963–990 3
- [41] MARTÍNEZ, Julián D. ; HENAO, Sandra C. ; LIZARAZO, Jorge I.: Resistencia antibiótica del *Helicobacter pylori* en América Latina y el Caribe. In: *Revista Colombiana de Gastroenterología* 29 (2014), Nr. 3, S. 218–227 21

- [42] MÉGRAUD, Francis ; CORTI, Rodolfo: Resistencia bacteriana del *Helicobacter pylori* en el mundo en el año 2009. In: *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 39 (2009), Nr. 4, S. 282–290 21
- [43] NIKOLAOU, Michael ; TAM, Vincent H.: A new modeling approach to the effect of antimicrobial agents on heterogeneous microbial populations. In: *Journal of mathematical biology* 52 (2006), Nr. 2, S. 154–182 24
- [44] OTERO, William ; GÓMEZ, Martín ; OTERO, Lina ; TRESPALACIOS, Alba: *Helicobacter pylori*: ¿ cómo se trata en el 2018? In: *Revista de Gastroenterología del Perú* 38 (2018), Nr. 1, S. 54–63 3, 26, 80
- [45] OTTO, Shirley E.: Understanding the immune system: overview for infusion assessment. In: *Journal of Infusion Nursing* 26 (2003), Nr. 2, S. 79–85 20
- [46] PAJARES GARCÍA, JM ; PAJARES-VILLARROYA, R ; GISBERT, JP: *Helicobacter pylori*: resistencia a los antibióticos. In: *Revista española de enfermedades digestivas* 99 (2007), Nr. 2, S. 63–70 21, 72
- [47] PATERSON, Iona K. ; HOYLE, Andy ; OCHOA, Gabriela ; BAKER-AUSTIN, Craig ; TAYLOR, Nick G.: Optimising antibiotic usage to treat bacterial infections. In: *Scientific reports* 6 (2016), Nr. 1, S. 1–10 25
- [48] PERKO, Lawrence: *Differential equations and dynamical systems*. Bd. 7. Springer Science & Business Media, 2013 6, 8, 15, 16
- [49] ROBINSON, Karen ; ARGENT, Richard H. ; ATHERTON, John C.: The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection. In: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 21 (2007), April, Nr. 2, S. 237–259 97, 102
- [50] ROMERO, Jhoana P. ; IBARGÜEN MONDRAGÓN, Eduardo: Sobre la resistencia bacteriana hacia antibióticos de acción bactericida y bacteriostática. In: *Revista Integración* 32 (2014), Nr. 1, S. 101–116 3, 23, 66, 67, 70, 75, 99
- [51] SÁNCHEZ-ZAUCO, Norma A. ; GIONO-CEREZO, Silvia ; MALDONADO-BERNAL, Carmen: Receptores tipo Toll, patogénesis y respuesta inmune a *Helicobacter pylori*. In: *salud pública de méxico* 52 (2010), Nr. 5, S. 447–454 20
- [52] SGOURAS, Dionyssios N. ; TRANG, Tran Thi H. ; YAMAOKA, Yoshio: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. In: *Helicobacter* 20 (2015), S. 8–16 73
- [53] SUD, Dhruv ; JOSEPH, Ian M. P. ; KIRSCHNER, Denise: Predicting efficacy of proton pump inhibitors in regulating gastric acid secretion. In: *Journal of Biological Systems* 12 (2004), März, Nr. 01, S. 1–34 3

-
- [54] TOCHE, Paola: Visión Panorámica del Sistema Inmune. In: *Revista Médica Clínica Condes* 23 (2012), Nr. 4, S. 446–457 20
- [55] WANG, GE ; WILSON, Trevor J. ; JIANG, Qin ; TAYLOR, Diane E.: Spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 45 (2001), Nr. 3, S. 727–733 75
- [56] WANG, Ya-Hui ; WU, Jiunn-Jong ; LEI, Huan-Yao: When *Helicobacter pylori* invades and replicates in the cells. In: *Autophagy* 5 (2009), Nr. 4, S. 540–542 19
- [57] WOODFORD, Niel ; ELLINGTON, Matthew J.: The emergence of antibiotic resistance by mutation. In: *Clinical Microbiology and Infection* 13 (2007), Nr. 1, S. 5–18 2