

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS

MODELOS MATEMÁTICOS DE LA DINÁMICA DE VIRUS IN VIVO

T E S I S

para obtener el título de

LICENCIADO EN MATEMÁTICAS APLICADAS

que presenta

José David Morante Rodríguez

Director de Tesis

M.C. Julio Erasto Poisot Macías

PUEBLA, PUE.

Diciembre de 2013

Agradecimientos

A mi familia por el apoyo que me brindan y por la paciencia que han tenido a lo largo de mi carrera.

Al M.C. Julio Erasto Poisot Macías por aceptar dirigir este trabajo y por el tiempo dedicado en la elaboración de la misma.

A mis sinodales, Dra. Lucía Cervantes Gómez, Dra. Patricia Domínguez Soto y al Dr. Juan Alberto Escamilla Reyna por la revisión de este trabajo.

Índice general

	Intr	oducción	Ι
1.	Inm	unología Básica	1
	1.1.	Virus	1
		Ciclo biológico de un virus	
	1.3.	Respuesta inmunológica	
	1.4.	Evasión de la respuesta inmunológica	
2.	Pre	liminares	11
	2.1.	Sistemas de ecuaciones diferenciales	11
	2.2.	Soluciones estacionarias	14
	2.3.	Teoría de Estabilidad de Lyapunov	16
	2.4.	Otro resultado	19
3.	Din	ámica Viral	21
	3.1.	Dinámica viral básica	21
	3.2.	Análisis Preliminar	24
	3.3.	Análisis del modelo	28
	3.4.	Dinámica viral con respuesta inmune	35
	3.5.	Análisis del modelo	38
4.	Din	ámica viral con variación antigénica	47
	4.1.	Dinámica viral con respuesta inmune y variación antigénica	47
		Análisis Preliminar	
		Análisis del modelo	
Bi	bliog	rafía	81

Índice de figuras

1.1.	Estructura de un virus								2
1.2.	La endocitosis	•				•	•	•	į
3.1.	Dinámica viral básica								23
3.2.	Dinámica viral con respuesta inmune								36

Introducción

Como es sabido, diversas enfermedades padecidas por el ser humano son debidas a la presencia y reproducción dentro de nuestro organismo de diversos tipos de virus (poblaciones de virus in vivo). Según datos de la organización mundial de la salud se estima que en el mundo existen 35 millones de personas infectadas por el virus del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y 150 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C, por citar algunos ejemplos, estas cifras ponen de manifiesto la problemática mundial de salud pública que se vive hoy en día. Es por ello que se hace necesario estudiar el metabolismo viral, así como su interacción con el sistema inmunológico, con el fin de que su estudio derive en el desarrollo de nuevos tratamientos terapéuticos que logren inhibir una infección viral.

Al comienzo de la década de 1990 los modelos matemáticos comenzaron a ser utilizados para describir la dinámica entre las infecciones virales y la respuesta del sistema inmunológico, en particular, en el contexto del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Nowak [11], May [12], Bangham [11] y Perelson propusieron modelos haciendo énfasis en la parte viral de estas dinámicas, incluyendo la estimación de parámetros virales básicos, la evasión del sistema inmunológico por un virus y el análisis en el tratamiento con medicamentos.

Es conveniente resaltar que estos modelos fueron de mucha importancia ya que proporcionaron por primera vez un marco sólido que logró captar un definido conjunto de suposiciones biológicas y permitió obtener conclusiones lógicas precisas. Estos modelos proporcionaron nuevos puntos de vista para crear hipótesis y para diseñar nuevos experimentos, más aún, con la ayuda de datos clínicos, dichos modelos dieron lugar a descripciones muy importantes del fenómeno. Por ejemplo, un gran resultado fue que la vida media de células infectadas es corto, del orden de 1 a 3 días [Perelson et al. (1997)]. Esto significa que la tasa de reproducción viral es alta durante la fase asintomática de la infección, estos resultados también proporcionan optimismo para el tratamiento de la infección por VIH, ya que si las células infectadas decaen con una tasa rápida, entonces una terapia con una duración de unos tres años sería suficiente para erradicar el virus del organismo. Sin embargo, resultados posteriores mostraron que la disminución viral tras la terapia con medicamentos es de hecho bifásica. El rápido ritmo de descenso es seguido por un ritmo mucho más lento de declive, en el que el promedio de vida de las células infectadas es de alrededor de 10-50 días [Perelson et al. (1997)]. Por lo tanto, con el fin de erradicar el VIH de los pacientes, una terapia con medicamentos tendría que ser aplicada por una duración de tiempo que es más largo que el tiempo de vida de los pacientes. Estas fases diferentes de la decadencia de virus se explican por el hecho de que el VIH puede infectar una variedad de diferentes tipos de células. La primera fase de decaimiento de virus, que es muy rápida, refleja la muerte de células auxiliares T CD4 infectadas, la segunda fase, que es de decadencia, refleja la muerte de células presentadoras de antígenos.

Dos aspectos importantes de la evolución viral es la aparición de cepas de virus resistentes a los medicamentos y el aumento de cepas virales que escapan a la respuesta inmunológica (variación antigénica). Los primeros modelos matemáticos que toman en cuenta estos fenómenos fueron introducidos por Nowak y Bangham [11]. Recientemente, a partir de 2005, se han propuesto modelos matemáticos para identificar los principios que rigen la forma en la que surgen las cepas virales y como podría evitarse el fracaso del tratamiento con medicamentos (como consecuencia de la resistencia viral).

Otro aspecto importante de estos modelos, elaborados mediante sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, es que se emplearon como apoyo para decidir los tipos de medicación más convenientes para diferentes grupos de pacientes infectados por el virus del VIH, esto se logró gracias a extensas simulaciones numéricas de las soluciones de los modelos, sin embargo, el estudio analítico de las soluciones no se realizo, sino varios años después, haciendo uso de la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales Koroveinikov [8], Souza y Zubelli [14] y Pastore [13], con el objetivo de lograr una mejor comprensión de la dinámica viral.

También es conveniente señalar que en los últimos años han sido propuestos otro tipo de modelos haciendo uso de diferentes técnicas matemáticas como ecuaciones integro-diferenciales, modelos estocásticos, etc., si bien estos modelos consiguen mejorar relativamente la descripción de esta dinámica y ofrecen ventajas en el estudio de fenómenos específicos de la dinámica viral, estos mantienen la esencia de los primeros modelos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias [15]; es por ello que nuestro trabajo se centrará principalmente en analizar de manera detallada los modelos propuestos por Nowak y Bangham [11].

En este trabajo usamos sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias para describir la interacción entre un virus y un organismo hospedador, nuestro estudio se centra en probar propiedades de estabilidad global referentes a dichos sistemas, que nos permitan caracterizar las condiciones bajo las cuales un

virus establecerá una infección persistente o será eliminado por la respuesta inmunológica. Estudiamos una variedad considerable de modelos que exploran diferentes hipótesis sobre la dinámica detallada de la respuesta inmunológica.

Esta tesis se estructurada de la siguiente manera:

En el capítulo 1 presentamos una breve descripción de los conceptos de inmunología básica que nos permitirá entender los procesos y mecanismos biológicos que tienen lugar en el organismo humano ante la presencia de un virus, así como la relación existente entre las variables de los modelos que abordaremos.

En el capítulo 2 presentamos una serie de resultados sobre la teoría de ecuaciones diferenciales y algunos resultados adicionales que serán usados a lo largo del texto para mostrar ciertas propiedades de los modelos que abordaremos.

En el capítulo 3 iniciamos detallando el modelo básico de dinámica viral que toma en cuenta tres variables: la concentración de células susceptibles, la concentración de células infectadas y la concentración de viriones (partículas de virus libres en el organismo huamano), este modelo fue propuesto por Martin A. Nowak y Charles R. M. Bangham [11], en seguida probaremos propiedades de estabilidad global para este modelo usando la teoría de estabilidad de Lyapunov y detallando las pruebas hechas por Koroveinikov en [8], por otro lado presentamos un modelo que considera una variable más: la respuesta del sistema inmunológico, este modelo también fue propuesto por Martin A. Nowak y Charles R. M. Bangham [11], posteriormente mostramos en detalle las pruebas estabilidad global para este modelo hechas por Souza y Zubelli [14].

En el capítulo 4 presentamos un modelo propuesto por Martin A. Nowak y Charles R. M. Bangham [11] que incluye, además de la respuesta del sistema inmunológico un mecanismo de evasión a este último denominado variación antigénica, este modelo posee 3n + 1 ecuaciones y considera las concentraciones básicas (células susceptibles, células infectadas y viriones) para cada una de las n estirpes virales. Las propiedades globales para este modelo fueron probadas por Souza y Zubelli [14] y se exponen en detalle en este trabajo.

Por último presentamos las conclusiones de cada uno de los modelos estudiados en los capítulos precedentes haciendo énfasis en las interpretaciones biológicas de los resultados obtenidos para cada modelo.

Capítulo 1

Inmunología Básica

Este capítulo es una breve descripción de los conceptos de inmunología que nos permitirá introducir y desarrollar los capítulos sucesivos. En concreto, daremos una descripción del ciclo biológico de un virus, así como de la dinámica de la respuesta del sistema inmunológico bajo la acción de un virus.

1.1. Virus

En biología un **virus** es básicamente material genético envuelto en una capa de proteína que solo puede reproducirse en el seno de células vivas específicas.

Los virus se componen de dos o tres partes según su genoma, esto es, su material genético que porta la información hereditaria necesaria para la producción de nuevos virus y que puede ser ADN (ácido desoxirribonucleico) o ARN (ácido ribonucleico), una cubierta proteica que protege a estos genes llamada cápside, que además es capaz de combinarse químicamente con los receptores de membrana de las células parasitadas, lo que permite al virus reconocer al tipo de células adecuado para hospedarse. En algunos también, se puede encontrar una capa lipídica (generalmente derivada de la membrana celular del huésped anterior) que envuelve a la cápside denominada envoltura vírica, cuya función principal es ayudar al virus a entrar en la célula huésped. La partícula viral cuando está fuera de la célula huésped es denominada virión.

Para su reproducción un virus tiene que hallar a una célula adecuada en la cual pueda hospedarse y utilizar la maquinaria metabólica de la célula para su replicación.

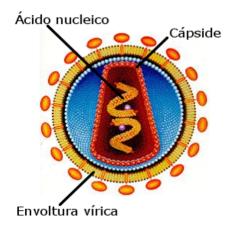


Figura 1.1: Estructura de un virus

1.2. Ciclo biológico de un virus

Los procesos necesarios para que un virus infecte a un organismo pueden variar de acuerdo con la especie del virus, pero en general pueden distinguirse cinco etapas.

1. Adsorsión, o fijación a la célula hospedadora.

La primera etapa en la infección viral es la adsorción a la membrana de la célula susceptible por medio de la adhesión de proteínas de la cápside o en su caso de glicoproteínas presentes en la envoltura vírica (moléculas que desarrollan entre otras funciones el reconocimiento celular que permite al virus identificar y unirse a los receptores en la membrana del huésped).

- 2. **Penetración**, el virus entra en la célula parasitada. Los virus sin envoltura vírica se introducen en la célula completamente con cápside, este proceso puede realizarse de dos maneras:
 - (i)Por **penetración directa**, después de la fijación el virus abre una brecha en la membrana celular del huésped con ayuda de enzimas presentes en las proteínas de la cápside y se introduce en el citoplasma de la célula huésped.
 - (ii) Por **endocitosis**, en este proceso la célula incorpora a su interior partículas del medio mediante la invaginación término con el cual se designa a la formación que se produce al plegarse una pequeña región de la membrana celular, misma que luego se estrangula formando una nueva vesícula intracelular (ver figura 1.2). Más específicamente los receptores

de la célula parasitada reconocen y captan proteínas del agente viral y tras este proceso tiene lugar el internamiento de la vesícula formada por invaginación en el citoplasma de la célula huésped.

Los virus con envoltura vírica se introducen en la célula por **fusión**, esto es su envoltura vírica se funde con la membrana celular ya que son de la misma naturaleza, pues como se mencionó al inicio de este capítulo la envolvente vírica generalmente se deriva de la membrana del huésped anterior lo que permite al virión burlar la membrana celular del huésped y adherirse a este último.

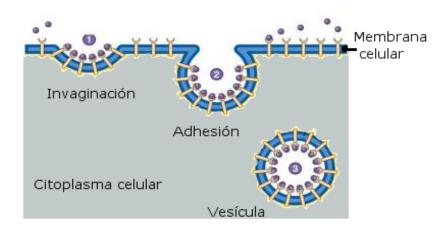


Figura 1.2: Endocitosis

- 3. Fase de eclipse, en esta fase se produce la síntesis de ácido nucleico y proteínas virales necesarias para generar copias virales. Según la duración de la fase de eclipse pueden distinguirse dos ciclos diferentes:
 - (i) Ciclo lisogénico se produce cuando el ácido nucleico viral se cierra por sus extremos generando un ADN circular (plásmido) que se integra en el genoma de la célula.
 - (ii) **Ciclo lítico**, el ácido nucleico viral se apodera del metabolismo celular, dirigiéndolo hacia la fabricación de los componentes víricos: copias de ácidos nucleicos víricos.

En cualquier caso cuando el ADN celular se duplica también lo hace el ADN vírico esta multiplicación puede seguir durante generaciones sin que el virus se manifieste, pero ante una alteración de las condiciones ambientales, el ADN vírico se separa del ADN celular y prosigue su ciclo vital.

Es importante mencionar que en el caso en el que el material genético del virus sea ARN, el virus debe hacer uso de una enzima especializada capaz de copiar el genoma vírico en forma de ADN antes de que pueda insertarse en el ADN celular, dicha enzima es denominada transcriptasa inversa y realiza esta tarea en tres etapas distintas, en primer lugar sintetiza una cadena de ADN a partir del ARN que le sirve de patrón, a continuación destruye la cadena original de ARN y por último construye una segunda cadena de ADN complementaria de la primera. De esta forma se obtiene una doble cadena de ADN que puede ser integrada en un cromosoma (estructura celular que contiene el material genético de un organismo y permite conservar las características de una especie o clase celular), a esta clase de virus se les llama **retrovirus**.

- 4. Ensamblaje, este proceso consta en primer lugar de la multiplicación del virus llevada a cabo mediante la replicación de su material genético y de la producción de proteínas víricas sintetizadas en la célula infectada, en segundo lugar del ensamblaje de estas para formar nuevos virones. Este proceso de ensamble, también denominado morfogénesis, comprende el armado de la cápside y luego la formación del virión completo. El mecanismo difiere en base a dos propiedades del virión: la estructura de la cápside y la presencia o no de envoltura vírica, cabe señalar que la mayor parte de las enzimas que los ácidos nucleicos víricos utilizan en estos procesos pertenecen a las de la células infectadas.
- 5. **Liberación**, los viriones salen de la célula por diferentes procedimientos. El más frecuente es la **lisis** o desintegración de la membrana de la célula infectada.

Los virus sin envoltura suelen salir por **exocitosis**, proceso mediante el cual la célula expulsa material de desecho.

Los virus con envoltura salen por **gemación** (división celular, consistente en la formación de prominencias sobre la célula progenitora, y que al crecer y desarrollarse origina nuevos seres que pueden separarse de la célula parental) llevando consigo parte de la membrana que forma su cubierta lipoproteíca.

1.3. Respuesta inmunológica

El sistema inmune o sistema inmunológico es aquel conjunto de barreras físicas y procesos biológicos (en el interior de un organismo) que le protege contra enfermedades identificando y neutralizando células patógenas a través de una serie de procesos conocidos como respuesta inmunológica o respuesta inmune. La respuesta inmune puede subdividirse a grandes rasgos en dos categorías:

${ m (i)}$ Innata o respuestas no específicas y ${ m (ii)}$ las respuestas específicas de adaptación.

La respuesta inmune innata proporciona una primera línea de defensa contra un patógeno invasor la cual incluye por un lado barreras físicas como la piel y el cabello, y por otro lado una serie de procesos químicos celulares entre los que se incluyen la fagocitosis, la respuesta inflamatoria, los interferones, la activación de células NK y el sistema de complemento, mismos que a continuación se describen.

La **inflamación** es una respuesta del cuerpo ante una infección o cualquier otro proceso que provoque una lesión en los tejidos del organismo, tanto superficiales como del interior; la inflamación es estimulada por la liberación de factores químicos y sirve para establecer una barrera física contra la propagación de la infección.

Por otro lado el **sistema del complemento** consta de un conjunto de moléculas plasmáticas cuyas funciones son potenciar la respuesta inflamatoria, facilitar la fagocitosis y dirigir la lisis de células incluyendo la **apoptosis** (forma de muerte celular desencadenada por señales celulares controladas genéticamente).

Los fagocitos, por su parte, son células presentes en la sangre y otros tejidos capaces de captar microorganismos y restos celulares e introducirlos en su interior con el fin de eliminarlos, dicho proceso se denomina fagocitosis (proceso mediante el cual algunas células rodean con su membrana partículas sólidas y las introducen en su interior). Entre las principales células fagocíticas del sistema inmunitario se incluyen los macrófagos, y neutrófilos, los macrófagos son los fagocitos más eficientes, y pueden fagocitar números substanciales de bacterias u otras células o microbios, los neutrófilos por su parte contienen una variedad de sustancias tóxicas que matan o inhiben el crecimiento de bacterias.

Por otro lado los **interferones** son proteínas producidas por el sistema inmunitario como resultado de la presencia de agentes patógenos en el organismo y tienen la capacidad para interferir en la replicación de los virus en las células hospedadoras, más específicamente se unen a receptores en la superficie de las células infectadas, activando diferentes vías de señalización (en las que parti-

cipan diversas proteínas antivirales) para impedir la replicación de una amplia variedad de virus, los interferones cumplen, además, otras funciones: la activación de células inmunes, como los macrófagos y las células NK, además de incrementar la capacidad de las células sanas para resistir a nuevas infecciones víricas y activar las defensas específicas.

Por último, las **células asesinas naturales** o **células NK** (por su denominación en inglés, natural killer), son un tipo de linfocitos que destruyen células infectadas a través del ataque a su membrana causando difusión de iones y agua para el interior de la célula aumentando su volumen interno hasta un punto de ruptura en el cual ocurre la lisis, las células NK también destruyen células infectadas por virus mediante la apoptosis.

En resumen aunque la respuesta innata desempeña un importante papel en la fase inicial de las infecciones pues actúa al momento en que los patógenos se ponen en contacto con el organismo, no es capaz de variar su forma de proceder e intensidad de respuesta, con lo que no confiere protección al huésped en caso de presentarse una reinfección por el mismo agente. De este modo si dicha respuesta es insuficiente para detener una infección entra en juego un segundo tipo de respuesta inmune denominado **respuesta específica** o **adaptativa**, esta respuesta es específica porque provoca la formación de un efector (célula que ejecuta respuestas) contra cada patógeno en particular, que además de eliminarlo confiere protección al huésped contra una reinfección.

Antes de entrar en más detalles es conveniente señalar cierta terminología básica que nos permitirá comprender mejor este tipo de respuesta.

Los **antígenos** son sustancias, bien localizadas en la superficie de un agente patógeno, o bien sustancias producidas por éste, que inducen la producción de anticuerpos. Por su parte los **anticuerpos** también conocidos como inmunoglobulinas son moléculas sintetizadas como respuesta a un antígeno específico, mismos que pueden encontrarse en la sangre, en la linfa o en las secreciones corporales, además son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias o virus.

Por otro lado los **linfocitos** son células circulantes del sistema inmunológico que reaccionan frente a materiales extraños, principalmente encargadas de la inmunidad específica, estas células poseen receptores para antígenos específicos y se encargan de la producción de anticuerpos y de la destrucción de células anormales, proceso que se aclarará más adelante. Por último solo haremos distinción entre los linfocitos T o células T las cuales poseen un receptor especial en la superficie de la membrana celular, mismos que permiten diferenciar a su

vez varios subtipos, cada uno de ellos con un receptor diferente y una función distintiva, los linfocitos T citotóxicos (CTL, por sus siglas en inglés Citolytic T Lymphocyte) comúnmente llamados linfocitos CD8+ (Cúmulo de diferenciación 8 o cluster of differentation, en inglés) por la presencia del receptor de membrana CD8+ y por otro lado los linfocitos T cooperadores (del inglés "T helper cells") comúnmente llamados linfocitos CD4+ (cúmulo de diferenciación 4 o cluster of cuadruple differentiation, en inglés) por la presencia del receptor de membrana CD4+. Por otra parte se tienen los linfocitos B o células B encargadas de la producción de anticuerpos.

Volviendo a la descripción de la respuesta inmune específica, ésta se desarrolla mediante dos mecanismos fundamentales donde los linfocitos son los responsables de coordinar dicha respuesta, estos mecanismos son: la respuesta inmune humoral o de anticuerpos, dirigida por los linfocitos B (formados en la médula ósea) y la respuesta celular dirigida por los linfocitos T (formados en el timo). Para analizar esta respuesta inmune es adecuado dividirla en sus distintas fases:

(i) Fase de reconocimiento, para que se inicie la respuesta inmune específica, se requiere el reconocimiento del antígeno por parte de los linfocitos, esto se logra mediante los receptores que dichos linfocitos poseen, el receptor de linfocitos T (también llamado TCR, por su denominación en inglés T cell receptor) y el receptor de linfocitos B (también llamado BCR por su denominación en inglés B cell receptor), sin embargo cada receptor tiene un especificidad (capacidad del anticuerpo de unirse al antígeno que lo estimuló) única, además de que tanto linfocitos B como T poseen fases de reconocimiento distintas. De manera más detallada los receptores de los linfocitos T y B son capaces de unirse en forma complementaria sólo a porciones relativamente pequeñas de un antígeno, denominadas epítopos o determinantes antigénicos, en el caso de los linfocitos B estos tienen la capacidad de reconocer o unirse a antígenos de cualquier naturaleza química, por su parte para que las células T reconozcan al antígeno este último debe ser procesado y expuesto en la membrana celular del huésped en conjunto con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH o MHC, acrónimo para el inglés major histocompatibility complex) del mismo individuo. Esto se debe a que cada linfocito T tiene una especificidad dual: el receptor del linfocito T (TCR) reconoce sólo algunos residuos del péptido (molécula formada por la unión de aminoácidos procedentes del antígeno) y simultáneamente algunos residuos de la molécula CMH que lo presenta, las células que llevan a cabo esta tarea se denominan células presentadora de antígenos (APC, del inglés Antigen-presenting cell), este grupo de células del sistema inmunitario es capaz de captar, procesar y, como su nombre lo indica, presentar moléculas antigénicas sobre sus membranas para que sean reconocidos por los linfocitos T, dentro de este grupo de células se encuentran principalmente los fagocitos y las células B, de manera más clara cuando un antígeno invade el organismo, los macrófagos lo fagocitan y digieren, en su interior algunos fragmentos del antígeno se unen a un complejo de proteínas sintetizadas por el macrófago denominado CMH que los expone en la superficie celular, el CMH es un grupo de genes que se asocian con el reconocimiento celular y en el que a su vez se distinguen dos tipos principales:

- (a) Los MHC-I (MHC de clase 1) la principal función de los productos génicos de la Clase-I es la presentación de péptidos (tipo de moléculas formadas por la unión de varios aminoácidos) antigénicos intracelulares a los linfocitos T citotóxicos (CD8+).
- (b) Los MHC-II (MHC de clase 2), los genes de clase II determinan glicoproteínas (moléculas de reconocimiento celular) de membrana que sólo se expresan en células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B) y sirven para presentar antígenos peptídicos a linfocitos T colaboradores (CD4+).

Puesto que las moléculas CMH sólo pueden presentar péptidos, esto implica que los linfocitos T, dado que sólo pueden reconocer un antígeno si viene asociado a una molécula CMH, sólo pueden reaccionar ante antígenos de origen proteico (procedentes de microorganismos) y no a otro tipo de compuestos químicos (ni lípidos, ni ácidos nucleicos, ni azúcares como lo harían las células B). Las moléculas CMH adquieren el péptido que presentan en el exterior de la membrana celular durante su propia biosíntesis, en el interior celular. Por tanto, los péptidos que presentan las moléculas CMH provienen de microorganismos que están en el interior celular, y ésta es la razón por la cual los linfocitos T sólo detectan microorganismos asociados a células y desencadenan una respuesta inmune contra microorganismos intracelulares.

(ii) Fase de activación, incluye la serie de acontecimientos que tienen lugar en los linfocitos como consecuencia del reconocimiento antigénico específico una vez activados los linfocitos T, estos prioritariamente producirán citosinas (agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular) o factores citotóxicos, según se trate de linfocitos T CD4+ o CD8+. De esta manera se desarrollará la respuesta inmune. Los linfocitos T CD4+ colaborarán en la posterior activación de otras células, tales como NK, T CD8+, linfocitos B o macrófagos. A su vez los linfocitos T CD8+ tras su activación ejercerán su función citotóxica destruyendo células infectadas. Por su parte la activación de los linfocitos B incluye una serie de respuestas que llevan a la

proliferación y expansión de clones específicos para el antígeno reconocido por el BCR, la transformación en células plasmáticas los anticuerpos y la formación de células de memoria, éstas últimas son células que se generan después de la activación de los linfocitos T, por exposición a un antígeno extraño (un patógeno). Tienen vida larga, son funcionalmente inactivos, y pueden circular durante meses o años, preparados para responder a nuevas exposiciones al mismo microorganismo.

(iii) Fase efectora, en esta fase los linfocitos T migran a las zonas de infección y desarrollan su actividad de eliminación de patógenos, mientras que los linfocitos B actúan desde los órganos periféricos. Los Linfocitos T CD8+ o citotóxicos son los encargados de eliminar a microbios que infectan o se replican en el citoplasma de distintos tipos celulares, esto se logra por exocitosis lo que permite la entrada de otras moléculas que producen apoptosis en la célula a eliminar, por su parte los linfocitos B encargados de la respuesta humoral requiere la participación de otros sistemas de inmunidad innata como los fagocitos y el sistema del complemento, cuya función fisiológica es la defensa contra agentes patógenos extracelulares y toxinas bacterianas.

En resumen la fase efectora tiene tres ramas principales, las células B de anticuerpos que sirven como el receptor que puede reconocer específicamente al patógeno, cuando este reconocimiento sucede las células B se dividen y secretan los anticuerpos mismos que flotan libremente por el organismo y pueden adherirse al patógeno para neutralizarlo, las células T CD8+ reconocen las partículas del patógeno que aparecen en la superficie de las células infectadas y liberan sustancias tóxicas, que se traduce en la muerte de células infectadas, por último las células T CD4+ que al interactuar con las células B y los linfocitos T CD8+ asegura que estos se dividan y se expandan en grandes cantidades para erradicar al virus.

(iv) Retorno a la homeostasis, finalizada la respuesta inmune el sistema inmune vuelve a su estado de reposo. La mayoría de los linfocitos que han sido estimulados en la respuesta mueren por apoptosis, que es iniciada por la ausencia de antígeno y la falta de señales de estimulación, este proceso contribuye a la homeostasis (propiedad de los organismos vivos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios que se producen en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior), por otra parte el organismo queda protegido contra una posible reinfección debido a las células de memoria que pueden circular durante meses o años, preparados para responder a nuevas exposiciones al mismo microorganismo.

1.4. Evasión de la respuesta inmunológica

Desgraciadamente, los agentes infecciosos se han adaptado de la manera más conveniente para su propia supervivencia, desarrollando sofisticados sistemas de evasión de las respuestas inmunológicas del hospedador. Muchos patógenos han desarrollado diversas estrategias para evitar el reconocimiento antigénico del cual dependen todos los mecanismos inmunológicos: el mecanismo más evidente de evasión inmunológica es la variación antigénica la cual se refiere al mecanismo mediante el cual un virus altera sus proteínas de superficie con el fin de evadir una respuesta inmune del huésped esta puede darse incluso en el proceso de replicación del virus, dando origen a viriones cuya composición es diferente del virión original, este nuevo virión (nueva estirpe o cepa) puede ser suficientemente diferente al punto de no ser captada por los anticuerpos que están combatiendo al virus original.

En suma podríamos decir que el sistema inmune innato y específico ha evolucionado para trabajar en conjunto con nuestro organismo, y mantenernos libre de infecciones debido a lo cual es importante conocer sus componentes y su fisiología, pues es sobre la base de estos conocimientos que se pueden entender y desarrollar terapias parta muchas patologías de base inmunológica.

Capítulo 2

Preliminares

En este capítulo se presentan los conceptos y resultados básicos, necesarios para la comprensión y análisis de los modelos que abordaremos en este trabajo.

2.1. Sistemas de ecuaciones diferenciales

Los modelos con los cuales trabajaremos son descritos por ecuaciones diferenciales ordinarias de la forma:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ f: \Omega \subseteq \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n, \Omega \text{ abierto, } f \in C^1(\Omega), \end{cases}$$
 (2.1)

donde \dot{x} denota la derivada de x respecto a la variable t.

Una solución de $\dot{x} = f(x)$ es una función diferenciable $x: I \to \Omega$ definida en algún intervalo $I \subseteq \mathbb{R}$ tal que, $\forall t \in I, \dot{x}(t) = f(x(t))$.

En ecuaciones diferenciales un problema de Cauchy (también llamado problema de valor inicial o PVI) está referido al conjunto de datos iniciales que deben conocerse para determinar con unicidad la estructura de la solución de una ecuación diferencial ordinaria como (2.1) ó la versión de ésta como un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de orden n, el problema consiste en resolver una ecuación diferencial sujeta a unas ciertas condiciones iniciales sobre la solución cuando una de las variables que la definen (usualmente, la variable temporal), toma un determinado valor (usualmente, t = 0, para modelar las condiciones del sistema en el instante inicial). En concreto abordaremos la cuestión de la existencia de soluciones de una ecuación diferencial $\dot{x} = f(x)$ centrando la atención en el problema de valor inicial asociado:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ x(t_0) = x_0; \quad x_0 \in \Omega. \end{cases}$$

En este punto es conveniente notar que las soluciones de los sistemas autónomos¹ tienen una propiedad importante, que es la invarianza por traslaciones en el tiempo. De manera más precisa se verifica que: Si x(t) es solución del problema de valor inicial

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ x(0) = x_0, \end{cases}$$

entonces $z\left(t\right)=x\left(t-t_{0}\right)$ es solución del problema de valor inicial

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ x(t_0) = x_0. \end{cases}$$

Esto significa que la evolución del estado x solo depende del tiempo trascurrido entre la medición del estado inicial (efectuada en el instante t_0) y la situación presente (instante t), es decir fijada una condición inicial, el valor de una solución en un tiempo dado depende exclusivamente del tiempo trascurrido a partir del instante en que se satisfaga dicha condición inicial. Gracias a esta propiedad podemos considerar en el estudio de las ecuaciones diferenciales autónomas, sin perdida de generalidad, únicamente problemas de valor inicial con tiempo inicial $t_0=0$.

Por lo tanto en lo sucesivo solamente estudiaremos problemas de valor inicial de la forma:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ x(0) = x_0. \end{cases} \tag{2.2}$$

Denotaremos a una solución de (2.2) que satisface la condición inicial x_0 por $x(t, x_0)$ o $\phi(t, x_0)$.

Otra notación conveniente y que usaremos más adelante es $\phi(t, x_0) = \phi_t(x_0)$. Es conveniente hacer notar que las tres notaciones anteriores tienen la misma interpretación, esto es , representan la solución que en el instante t=0 pasa por x_0 .

Una cuestión inmediata es bajo que condiciones se puede asegurar que el problema de valor inicial (2.2) tiene solución y cuándo se puede asegurar que dicha solución es única, esta caracterización se expresa en el siguiente teorema.

¹Los sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden que no dependen de la variable independiente pueden escribirse como (2.1) y son llamados sistemas autónomos.

Teorema 2.1 (Teorema fundamental de existencia y unicidad²). Sea $f \in C^1(\Omega)$. Dado $x_0 \in \Omega$, existe un número h > 0 con la propiedad de que el problema de valor inicial (2.2) tiene una, y sólo una, solución en el intervalo $(-h,h) \subset \mathbb{R}$.

Observe que como f es de clase C^1 en $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, el teorema de existencia y unicidad de ecuaciones diferenciales ordinarias garantiza que existe una solución x(t) de (2.1) que estará definida en algún intervalo de \mathbb{R} .

Por otra parte observemos que el teorema anterior tiene un carácter local, sin embargo la solución local provista por este teorema puede prolongarse a una solución maximal del problema de valor inicial la cual es una solución que está definida en un intervalo lo más amplio posible, una solución que ya no puede prolongarse más. Para precisar esta idea es conveniente introducir las siguientes definiciones.

Definición 2.1. Sea x(t) una solución de (2.1) definida en un intervalo I_x . Se dice que y(t) es una prolongación de x(t) si y(t) es una solución de (2.1) en un intervalo I_y que contiene propiamente a I_x e y(t) coincide con x(t) en I_x .

Definición 2.2. Se dice que x(t) es una solución maximal del problema de valor inicial (2.2) si no admite ninguna prolongación.

Con base en la definición anterior podemos enunciar el siguiente teorema.

Teorema 2.2. ³ Sea $f \in C^1(\Omega)$. Si $x_0 \in \Omega$, entonces el problema de valor inicial (2.2) tiene una única solución maximal x(t), donde el intervalo de existencia de x(t) es un intervalo abierto $(\alpha, \omega) \subset \mathbb{R}$.

En determinados problemas es importante estimar el tamaño del intervalo maximal de existencia (α, ω) de la solución del problema de valor inicial (2.2), así como saber que sucede con la solución x(t) cuando $t \to \alpha$ o $t \to \omega$ y más aún es de mayor interés conocer si $\omega = \infty$ para ciertas soluciones, a fin de que tenga sentido preguntarnos por su comportamiento a largo plazo. Sin embargo los argumentos que conducen a la existencia del intervalo maximal no dan ninguna información sobre su tamaño. Pero, si se dispone de cierta información suplementaria sobre la ecuación o sobre las soluciones, es posible estimar el tamaño de dicho intervalo a partir de los siguientes resultados.

²para ver una demostración de este teorema puede consultar [4] y [5]

³la demostración de este teorema puede verse en [4]

Teorema 2.3. ⁴ Sean $f \in C^1(\Omega)$ y $x(t,x_0)$ una solución maximal de (2.2) definida en el intervalo (α,ω) , con α y ω finitos. Entonces, dado cualquier subconjunto compacto K de Ω , existe $\bar{t} \in [0,\omega)$ tal que $x(\bar{t},\bar{x}_0) \notin K$, y análogamente para $\bar{t} \in (\alpha,0]$.

En los modelos que examinaremos centraremos nuestra atención en las soluciones definidas para $t \geq 0$, pues en nuestros sistemas la variable t representa el tiempo, con fundamento en lo anterior es que se presenta el siguiente resultado.

Proposición 2.1. Considere el sistema (2.1), K un conjunto compacto contenido en el abierto Ω y x(t) una solución de (2.1) definida en un intervalo maximal (α, ω) . Si $x(t) \in K$ para todo $t \in [0, \omega)$, entonces la solución x(t) existe para todo $t \geq 0$.

La demostración se sigue del teorema (2.3) ya que si $[0, \omega)$ es la parte positiva del intervalo maximal, con ω finito, entonces x(t) saldría del compacto K para algún $t \in [0, \omega)$, contradiciendo la hipótesis de que $x(t) \in K$ para todo $t \in [0, \omega)$.

Para finalizar esta sección presentamos la siguiente definición.

Definición 2.3. Sea x(t) una solución maximal de (2.1). Llamaremos trayectoria u órbita de x(t) al conjunto $\gamma(x(t)) := \{x(t) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^n : t \in (\alpha, \omega)\}.$

En particular diremos que $\gamma^+(x(t)) := \{x(t) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^n : t \in [0, \omega)\}$ es la semi-órbita positiva de x(t), y $\gamma^-(x(t)) := \{x(t) \in \Omega \subseteq \mathbb{R}^n : t \in (\alpha, 0]\}$ es la semi-órbita negativa de x(t).

2.2. Soluciones estacionarias

Como hemos visto el teorema de existencia y unicidad garantiza que bajo ciertas condiciones una ecuación diferencial ordinaria admite una solución única, sin embargo puede suceder que obtener la solución explícita de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias sea demasiado complicado, por tal motivo es necesario introducir algunas ideas del estudio cualitativo de los sistemas de ecuaciones diferenciales (en nuestro caso no lineales), ya que proporcionan herramientas para la descripción del comportamiento de las soluciones de un sistema dado.

⁴la demostración de este teorema puede verse en [7]

Por otra parte, para las definiciones y resultados siguientes convendremos en usar la notación $\phi(t, x_0) = \phi_t(x_0)$ en lugar de usar $x(t, x_0)$ para representar una solución de (2.2). Expuesto lo anterior comenzaremos dando algunas definiciones:

Definición 2.4. Un punto $x^* \in \Omega$ es llamado punto de equilibrio del sistema (2.1) si $f(x^*) = 0$.

En efecto si x^* es un punto de equilibrio de (2.1), entonces la solución $\phi_t(x^*)$ es una solución estacionaria, esto es $\phi_t(x^*) = x^*$ para todo instante de tiempo t pues $\frac{d\phi_t(x^*)}{dt} = f(\phi_t(x^*)) = 0$.

Una vez hallados los puntos de equilibrio una cuestión inmediata es estudiar el comportamiento de las soluciones próximas a esos puntos, esta noción de "aproximar" se aclara en las siguientes definiciones.

Definición 2.5. Un punto de equilibrio x^* de (2.1) será estable si, dado $\varepsilon > 0$ existe $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$, $\delta \le \varepsilon$, tal que, para todo x_0 que satisfaga $||x_0 - x^*|| \le \delta$, la solución $\phi_t(x_0)$ está definida y verifica que $||\phi_t(x_0) - x^*|| \le \varepsilon$ para todo $t \ge 0$. Se dice que x^* es asintóticamente estable si es estable y en la definición anterior se puede elegir δ de modo que, además, se tenga que $\lim_{t\to\infty} \phi_t(x_0) = x^*$.

Definición 2.6. Un punto de equilibrio x^* de (2.1) será *inestable* si no es un punto de equilibrio estable, es decir, si existe $\varepsilon > 0$ tal que, cualquiera que sea $\delta \le \varepsilon$, existe al menos una solución $\phi_t(x_0)$, con $||x_0 - x^*|| \le \delta$, que no satisface $||\phi_t(x_0) - x^*|| \le \varepsilon$ para todo $t \ge 0$.

Supongamos que sabemos que x^* es un punto de equilibrio asintóticamente estable, entonces las soluciones que comienzan "próximas" al punto de equilibrio se irán aproximando a él cuando el tiempo crece. Observemos que si sabemos quienes son esos puntos "próximos" de x^* , podremos garantizar que condiciones iniciales debemos tomar para que las soluciones respectivas sean atraídas a ese punto de equilibrio, esta idea de atracción se expresa en la definición siguiente:

Definición 2.7. Si x^* es un punto de equilibrio de (2.1) asintóticamente estable. Definimos la cuenca de atracción del punto x^* como el conjunto $B(x^*) = \left\{x \in \Omega : \lim_{t \to \infty} \phi_t(x) = x^*\right\}$.

Observemos que si la cuenca de atracción $B(x^*)$ es todo el conjunto Ω , entonces cualquier solución de (2.1) se aproximará a lo largo del tiempo al punto x^* . En este caso se dice que x^* es un punto de equilibrio globalmente asintóticamente estable.

Otro tipo de soluciones que serán de gran utilidad son las soluciones que permanecen contenidas en un conjunto, mismas que a continuación se definen.

Definición 2.8. Considere el sistema (2.1). Se dice que el conjunto $E \subseteq \Omega$ es positivamente invariante si para todo $x_0 \in E$ se tiene $\phi_t(x_0) \in E$, para todo $t \in [0, \omega)$. Análogamente, es negativamente invariante si $\phi_t(x_0) \in E$, para todo $t \in (\alpha, 0]$ siempre que $x_0 \in E$. Finalmente, se dice que E es invariante si es a la vez positiva y negativamente invariante.

Por último presentamos la siguiente definición que será de gran utilidad en la sección siguiente.

Definición 2.9. El conjunto $\omega - l$ ímite de un punto $x \in \Omega$, denotado por $L_{\omega}(x)$ es el conjunto de los puntos $y \in \Omega$ tal que existe una sucesión $t_n \to \infty$ que satisface

$$\lim_{n \to \infty} \phi_{t_n}(x) = y,$$

donde $\phi_t(x)$ es solución de (2.1).

2.3. Teoría de Estabilidad de Lyapunov

Para analizar los sistemas de ecuaciones diferenciales que presentamos en este trabajo usaremos algunos resultados de la teoría de estabilidad de Lyapunov, estos resultados proporcionan condiciones suficientes para garantizar la estabilidad de un punto de equilibrio, las demostraciones de dichos resultados pueden encontrarse en [2] y [6].

Teorema 2.4 (Primer teorema de Lyapunov). Sea $x^* \in \Omega$ un punto de equilibrio de (2.1). Supongamos que existe una función escalar V continua en una vecindad $W \subseteq \Omega$ de x^* , tal que

(i)
$$V(x^*) = 0$$
 y $V(x) > 0$ para todo $x \in W - \{x^*\},$

(ii) $V\left(\phi_{t_1}\left(x\right)\right) \leq V\left(\phi_{t_2}\left(x\right)\right)$ para cualesquiera $x \in W, t_1, t_2 \in \mathbb{R}$ tales que $t_1 > t_2$ y $\phi_{t_1}\left(x\right), \phi_{t_2}\left(x\right) \in W$.

Entonces, x^* es un punto de equilibrio estable.

Teorema 2.5 (Segundo teorema de Lyapunov). Sea $x^* \in \Omega$ un punto de equilibrio de (2.1). Supongamos que existe una función escalar V con las hipótesis del teorema (2.4) y con la desigualdad de la condición (ii) estricta. Entonces x^* es un punto de equilibrio asintóticamente estable.

Observemos que la función V de los teoremas de Lyapunov se puede interpretar como una especie de "distancia" entre los puntos de una trayectoria y un punto de equilibrio dado, pues la segunda condición nos garantiza que V es decreciente (o estrictamente decreciente) a lo largo de las soluciones de (2.1). Por otra parte , notemos que para verificar la validez de esta condición necesitaríamos conocer las soluciones explicitas de (2.1) pues sin ellas las condiciones del teorema no serían de gran ayuda. Pero si la función V fuera diferenciable en W, para que V sea decreciente a lo largo de las trayectorias, bastaría pedir que la derivada de V a lo largo de las trayectorias solución sea menor o igual que cero, es decir:

$$\frac{dV\left(\phi_t(x)\right)}{dt} \le 0. \tag{2.3}$$

La idea clave es que (2.3) se puede calcular para t=0 sin conocer las soluciones de (2.1), ya que, siendo $x(0)=x_0$, resulta:

$$\left. \frac{dV\left(\phi_t(x)\right)}{dt} \right|_{t=0} = \nabla V\left(x\right) \cdot f\left(x\right) \tag{2.4}$$

que es la expresión que corresponde geométricamente al producto escalar del gradiente de V con el campo vectorial.

En particular si se cumple:

$$\left. \frac{dV\left(\phi_t(x)\right)}{dt} \right|_{t=0} \le 0$$

para todo $x \in W$, se garantiza que V es decreciente a lo largo de las trayectorias solución de (2.1), de esta manera puede verificarse la condición (ii) sin que conozcamos las soluciones de (2.1).

Denotaremos en lo subsecuente a la derivada de V a lo largo de las soluciones de (2.1), por:

$$\dot{V}(x) = \frac{dV\left(\phi_t(x)\right)}{dt}.$$

En principio a la función V la llamaremos función de Lyapunov de (2.1) en $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$, si $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in \Omega$, sin embargo nosotros adoptaremos otra definición, después de la siguiente observación.

Notemos que si V es función de Lyapunov en todo \mathbb{R}^n (es decir $\Omega = \mathbb{R}^n$) y $\phi_t(x)$ es solución de (2.1), entonces $\dot{V}(x) \leq 0$, luego $V(\phi_t(x))$ es decreciente y, en particular, $V(\phi_t(x)) \leq V(\phi_{t_0}(x))$ para todo $t \geq t_0$. De lo anterior se deduce que los conjuntos de nivel $V_c := \{x \in \Omega : V(x) \leq c\}$ son positivamente invariantes, es decir, si $x(t_0) \in V_c$ se tiene que $x(t) \in V_c$ para todo $t \geq t_0$. Por otra parte, si $\phi_t(x)$ es acotada para $t \geq 0$, tenderá, cuando $t \to \infty$, a su conjunto ω — límite.

Cuando V no es función de Lyapunov en todo \mathbb{R}^n , sino solamente en un subconjunto Ω , hay que precisar estos argumentos intuitivos, pues debemos asegurarnos de que la solución no abandona Ω , para no perder el control en el crecimiento o decrecimiento de V. El resultado preciso es el siguiente:

Proposición 2.2. Sean $W \subset \Omega$ abierto tal que $\overline{W} \subseteq \Omega$, y V una función de Lyapunov en \overline{W} . Supongamos que el ínfimo m de V sobre la frontera de W es finito, y sea c < m. Entonces:

- (i) $V_c := \{x \in \Omega : V(x) \le c\}$ es positivamente invariante.
- (ii) Si $\phi_t(x_0) \in \overline{W}$ para todo $t \geq 0$ y es acotada, entonces $\dot{V} = 0$ en todos los puntos de $L_{\omega}(x)$.

Con fundamento en lo anterior es que definiremos de una manera ligeramente diferente y por conveniencia el concepto de función de Lyapunov, mismo que adoptaremos en lo subsecuente.

Definición 2.10. Considere el sistema (2.1). Sea W tal que $\overline{W} \subseteq \Omega$ y V una función escalar definida en \overline{W} . V es llamada función de Lyapunov de (2.1) en Ω si:

- (i) V es diferenciable en W,
- (ii) para cualquier $\bar{x} \in \overline{W}$ se tiene que V es continua en \bar{x} o

$$\lim_{n\to\infty}V(x_n)=+\infty$$

para cualquier sucesión $x_n \in W$ tal que $x_n \to \bar{x}$.

(iii)
$$\dot{V}(x) = \nabla V(x) f(x) \le 0$$
 para todo $x \in \overline{W}$.

A continuación enunciamos otro resultado de mucha importancia que conecta a las funciones de Lyapunov con los conjuntos límites.

Teorema 2.6 (Principio de invarianza de LaSalle). Suponga que existe una función de Lyapunov $V \colon \overline{W} \to \mathbb{R}$ para (2.1), con $\overline{W} \subseteq \Omega = \mathbb{R}^n$. Sea $E = \left\{ x \in \overline{W} : \dot{V}(x) = 0 \right\}$ y M el mayor subconjunto de E invariante de (2.1), entonces M atrae a todas las semiórbitas positivas acotadas que están contenidas en \overline{W} . En particular si $\overline{W} = \mathbb{R}^n$ y $V(x) \to \infty$ cuando $||x|| \to \infty$, M atrae a todas las semi-órbitas positivas, y se dice que es el atractor global.

Teorema 2.7 (Teorema de estabilidad de Lagrange). Supongamos que existe una función escalar $V: \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ tal que $A \subseteq \Omega$ positivamente invariante para (2.1) y satisface:

- 1. V es de clase C^1 en A;
- 2. V(x) > 0 para todo $x \in A$;
- 3. $\dot{V}(x) < 0$ para todo $x \in A$; y
- 4. $V(x) \to \infty$ si $||x|| \to \infty$.

Entonces toda solución de (2.1) con condición inicial en A, es acotada.

Como hemos visto los teoremas de Lyapunov establecen condiciones necesarias sobre la función V que nos permite caracterizar a los puntos de equilibrio de (2.1), pero no ofrecen un procedimiento general para construir dicha función, sin embargo algunas de las veces pueden encontrarse funciones candidatas a funciones de Lyapunov valiéndose de las propiedades del fenómeno que se este modelando.

2.4. Otro resultado

El siguiente resultado será utilizado para demostrar algunas de las propiedades de los modelos que examinaremos más adelante.

Lema 2.1 (Desigualdad entre la media aritmética y la media geométrica). 5 Sean $x_1, x_2, ..., x_n$ números no negativos. Entonces

$$\frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \ge \sqrt[n]{x_1 x_2 \dots x_n}.$$

⁵una demostración de este resultado puede verse en [9]

La igualdad será valida si, y sólo si, $x_1 = x_2 = ... = x_n$.

Para finalizar este capítulo haremos algunas observaciones sobre la manera en que usaremos los resultados anteriores. Nuestro interés se centrará en construir una función de Lyapunov para los modelos de dinámica viral que estudiaremos más adelante. Para esto notemos que si construimos una función de Lyapunov V, definida en un conjunto positivamente invariante W y que satisfaga las hipótesis del teorema de estabilidad de Lagrange, entonces tendremos que toda solución con condición inicial en W se aproxima al mayor conjunto positivamente invariante contenido en el conjunto donde V(x) es nula (el conjunto E del teorema de LaSalle). En efecto, si V satisface las hipótesis del teorema de estabilidad de Lagrange, entonces toda solución que inicie en W es acotada. Luego como W es invariante y V es función de Lyapunov, el principio de LaSalle garantiza que toda solución que inicia en W debe aproximarse al mayor conjunto positivamente invariante contenido en E. Observemos además que si tenemos que el único conjunto positivamente invariante en Efuera justamente un punto de equilibrio en cuestión, tendremos que W esta contenido en la cuenca de atracción de este punto de equilibrio.

Nuestro objetivo entonces será construir una función V que cumpla las condiciones (i) y (ii) de una función de Lyapunov y las hipótesis (1),(2) y (4) del teorema de Lagrange, considerando la ecuación diferencial (2.1) definida en $\Omega = \mathbb{R}^n$.

Con esto para probar la estabilidad global y asintótica de un punto de equilibrio bastará mostrar que el conjunto W es positivamente invariante, que $\dot{V}(x) \leq 0$ y que el único conjunto positivamente invariante en E (Teorema de Lasalle) es el punto de equilibrio en cuestión.

Capítulo 3

Dinámica Viral

En este capítulo estudiaremos los modelos básicos que describen la dinámica de un virus, considerando, la dinámica que incluye la interacción entre células susceptibles a un virus, las células infectadas por éste y la concentración viral.

El análisis que presentamos de cada uno de los modelos que abordaremos, consiste esencialmente de tres etapas, siendo la teoría de estabilidad de Lyapunov usada para mostrar la parte tres.

- 1. Probar la positividad del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, esto para garantizar la interpretación biológica de los modelos que abordaremos, ya que no existen concentraciones negativas de ninguna de las variables en cuestión.
- 2. Determinar los puntos de equilibrio del sistema.
- 3. Caracterizar los puntos de equilibrio, establecer condiciones bajo las cuales los puntos de equilibrio serán globalmente asintóticamente estables.

3.1. Dinámica viral básica

Para abordar el modelo básico de dinámica viral propuesto por Nowak y Bangham [11], es necesario hacer algunas consideraciones, este modelo toma en cuenta tres variables, la concentración de células susceptibles a ser infectadas x(t), la concentración de células infectadas y(t) y la concentración de viriones (virus libres) $\nu(t)$. En este modelo se asume que:

1. Al encuentro con los viriones las células susceptibles pasan a ser células infectadas.

- 2. La tasa de producción de células infectadas es proporcional a la concentración de células susceptibles y viriones.
- 3. Los viriones son producidos por células infectadas (pues estos dependen de las células infectadas para su replicación).
- 4. El tiempo promedio de vida de las células susceptibles, infectadas y viriones es constante.

Para describir la concentración de células susceptibles se plantea la siguiente ecuación:

$$\dot{x} = \lambda - dx - \beta x \nu.$$

La cual se obtiene al considerar λ como la constante de concentración de células susceptibles y sustraer de esta la tasa promedio de muerte de células infectadas (dx) y un término referente a las células que dejan de ser susceptibles por que terminan siendo infectadas descrito por $\beta x \nu$, pues la tasa con que los virus infectan a las células susceptibles es proporcional a la cantidad de virus y a la cantidad de células susceptibles.

La variación en la cantidad de células infectadas dependerá de la tasa con que las células susceptibles fueron infectadas es decir $\beta x\nu$ y de la tasa promedio de muerte de células infectadas ay, dicha variación se expresa como:

$$\dot{y} = \beta x \nu - a y.$$

Por último para describir la variación en la cantidad de viriones hay que tener en cuenta que la tasa de producción de nuevos viriones será proporcional a la cantidad de células infectadas lo que denotaremos por ky y sustraer un término $u\nu$ debido a la mortalidad de los viriones, con lo que la variación de la cantidad de viriones se expresa como:

$$\dot{\nu} = ky - u\nu.$$

La figura siguiente resume estas condiciones.

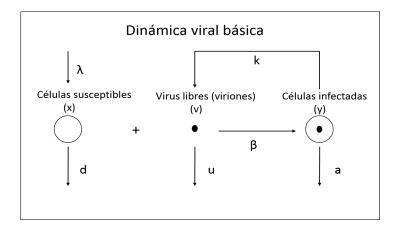


Figura 3.1: Dinámica viral básica

Entonces la dinámica viral es modelada por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineal:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta x \nu, \\ \dot{y} = \beta x \nu - a y, \\ \dot{\nu} = k y - u \nu. \end{cases}$$
 (3.1)

El cuadro siguiente describe los parámetros del sistema.

Parámetro	Descripción				
x	concentración de células susceptibles				
y	concentración de células infectadas				
ν	concentración de viriones				
λ	tasa de producción de células susceptibles				
d	tasa de muerte de células susceptibles				
β	tasa de infección del virus				
a	tasa de muerte de células infectadas				
k	tasa de producción de viriones				
u	tasa de muerte de viriones				

Antes de analizar el modelo anterior es conveniente resaltar una relación muy importante entre los parámetros del modelo que nos permitirá caracterizar si un modelo tiende a un equilibrio libre de infección o no.

Llamaremos a R_0 la tasa básica de reproducción de un virus, dicha relación expresa el número secundario de virus originados de un virus primario introducido en una población que consiste solamente de células susceptibles.

Notemos que cada célula infectada dará origen a $\frac{k}{a}$ virus secundarios, esto es debido a que las células infectadas producen virus a una tasa k y mueren a una tasa promedio $\frac{1}{a}$. Como nuestro objetivo es conocer cuántas células infectadas secundarias son originadas a partir de un virus cuando las células son todas susceptibles, entonces $\frac{\beta x}{u}$ será la cantidad de células secundarias infectadas, esto es debido a que βx es la tasa a la cual las células son infectadas por un virus y además $\frac{1}{u}$ es la tasa promedio de muerte de un virus. Por último como la población primaria se constituye sólo de células susceptibles y considerando que el sistema está en equilibrio antes de la presencia de un virus, tenemos que $x = \frac{\lambda}{d}$, con lo que finalmente se tiene que:

$$R_0 = \frac{\beta \lambda k}{dau}.$$

3.2. Análisis Preliminar

En esta sección nuestro interés se centrará en construir una función de Lyapunov que nos permita inferir sobre la estabilidad de los modelos de dinámica viral que estudiaremos.

Nuestro objetivo será construir una función V que cumpla las condiciones (i) y (ii) de una función de Lyapunov y las hipótesis (1), (2) y (4) del teorema de Lagrange, considerando la ecuación diferencial (2.1) definida en $\Omega = \mathbb{R}^n$.

Con esto para probar la estabilidad global y asintótica de un punto de equilibrio bastará mostrar que el conjunto W es positivamente invariante, que $\dot{V}(x) \leq 0$ y que el único conjunto positivamente invariante en E (Teorema de Lasalle) es el punto de equilibrio en cuestión.

Por otra parte notemos que aunque (2.1) está definido en \mathbb{R}^n , para los modelos que estudiaremos estamos interesados en el comportamiento en $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$, es decir, en el octante no negativo de \mathbb{R}^n , pues es en esta región donde los modelos que abordaremos son biológicamente relevantes.

Por último es conveniente notar que hemos optado por realizar la construcción general de dicha función y de exhibir los resultados que utilizaremos de una manera general, con el fin de sólo hacer las reducciones pertinentes para los modelos que abordaremos y no repetir las mismas pruebas para cada uno de los modelos. Sea $(x_1^*,...,x_n^*) \in \mathbb{R}^n_{\geq 0}$ un punto de equilibrio de (2.1) y consideremos al conjunto A con las hipótesis del teorema de Lagrange con $\mathbb{R}^n_{>0} - \{(x_1^*,x_2^*,...,x_n^*)\}$, donde $\mathbb{R}^n_{>0} = \{(x_1,x_2,...,x_n) \in \mathbb{R}^n : x_i > 0, \forall i=1,...n\}$, y consideremos también al conjunto W de la definición de función de Lyapunov como $W = \mathbb{R}^n_{>0}$. Dicho lo anterior construiremos una función V definida en $\overline{W} = \mathbb{R}^n_{>0}$.

Para construir dicha función V definamos la siguiente función auxiliar:

$$g: \mathbb{R}_{\geq 0} \to \mathbb{R} \quad tal \quad que$$

$$g(x) = \begin{cases} x - x^* \ln \frac{x}{x^*} & si \quad x^* \neq 0 \ y \ x \neq 0, \\ x & si \quad x^* = 0. \end{cases}$$

$$(3.2)$$

Lema 3.1. La función g definida en (3.2) es estrictamente positiva en $\mathbb{R}_{>0}$ y además

$$\lim_{x \to \infty} g(x) = \infty.$$

Demostración. Veamos que si $x^* = 0$, entonces g(x) = x > 0 para todo $x \in \mathbb{R}_{>0}$. Además es inmediato que

$$\lim_{x \to \infty} g(x) = \lim_{x \to \infty} x = \infty.$$

Por otra parte si $x^* > 0$, entonces tenemos

$$\frac{dg}{dx}(x) = 0 \Leftrightarrow 1 - \frac{x^*}{x} = 0 \Leftrightarrow x = x^*,$$

más aún
$$g(x^*) = x^* - x^* \ln(1) = x^* (1 - \ln(1)) = x^* > 0.$$

Luego el único punto mínimo de g es x^* y g es positiva en su punto mínimo, por lo tanto, g es estrictamente positiva en $\mathbb{R}_{>0}$. Además

$$\lim_{y \to \infty} (y - \ln y) = \lim_{y \to \infty} (\ln (e^y) - \ln y) = \lim_{y \to \infty} \ln \left(\frac{e^y}{y} \right) = \ln \left(\lim_{y \to \infty} \left(\frac{e^y}{y} \right) \right) = +\infty$$

porque

$$\lim_{y \to \infty} \frac{e^y}{y} = +\infty.$$

Por lo tanto $y - \ln y \to \infty$ cuando $y \to \infty$, así $x^* \left(\frac{x}{x^*} - \ln \left(\frac{x}{x^*}\right)\right) \to \infty$, es decir $g(x) \to \infty$ cuando $x \to \infty$.

Consideremos ahora $(x_1^*, x_2^*, ..., x_n^*) \in \mathbb{R}^n_{\geq 0}$ un punto de equilibrio fijo del sistema (3.1), M = 1, 2, ..., n, $I = \{i \in M : x_i^* \neq 0\}$, θ_i constantes positivas y $g_{x_i^*}$ la función definida en (3.2) para la constante x_i^* si $i \in I$ y $g_{x_i^*}(x_i) = x_i$ si $i \in M - I$. Definimos una función V como

$$V: \mathbb{R}^n_{\geq 0} \to \mathbb{R}$$

$$(x_1, x_2, ..., x_n) \mapsto \sum_{i=1}^n \theta_i g_{x_i^*}(x_i).$$

$$(3.3)$$

Teorema 3.1. La función V definida en (3.3) tiene las siguientes propiedades:

- 1. $V((x_1, x_2, ..., x_n)) > 0$ para todo $(x_1, x_2, ..., x_n) \in \mathbb{R}_{>0}^n \{(x_1^*, x_2^*, ..., x_n^*)\}.$
- 2. $V \in C^1(\mathbb{R}^n_{>0})$.
- 3. Sea $x_n = (x_{1n}, x_{2n}, ..., x_{nn}) \in \mathbb{R}^n_{>0}$ una sucesión cualquiera tal que $||x_n|| \to \infty$ cuando $n \to \infty$, entonces $\lim V(x_n) = \infty$ cuando $n \to \infty$.
- 4. Sea x un punto frontera de $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$ y x_n una sucesión cualquiera de puntos de $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$ tal que $x_n \to x$, entonces $\lim V(x_n) \to \infty$ o bien V es continua en x.
- 5. La derivada temporal de V a lo largo de las soluciones será

$$\dot{V}(x) = \sum_{i=1}^{n} \theta_i \dot{x}_i \left(1 - \frac{x_i^*}{x_i} \right).$$

Demostración. 1. Veamos que si mostramos que cada producto es estrictamente positivo entonces la suma también será positiva.

Si $x_i^* > 0$, entonces por el lema 3.1 se tiene que $x_i - x_i^* \ln \left(\frac{x_i}{x_i^*}\right) - x_i^*$ es estrictamente positivo. Luego como θ_i es una constante positiva, se tiene

$$\theta_i \left[x_i - x_i^* \ln \left(\frac{x_i}{x_i^*} \right) - x_i^* \right] > 0.$$

Si $x_i^* = 0$, entonces tenemos que verificar que el i-ésimo producto es positivo para $x_i > 0$ (pues estamos excluyendo el punto de equilibrio). Luego el i-ésimo producto es $\theta_i (x_i - x_i^*) = \theta_i x_i > 0$.

Por lo tanto V es estrictamente positiva en $\mathbb{R}^n_{>0} - \{(x_1^*, x_2^*, ..., x_n^*)\}.$

- 2. Veamos que como la suma de funciones de clase \mathbb{C}^1 , es también de clase \mathbb{C}^1 y cada término
 - $\theta_i \left[x_i x_i^* \ln \left(\frac{x_i}{x_i^*} \right) x_i^* \right]$ o $\theta_i \left(x_i x_i^* \right)$ es de clase C^1 en $\mathbb{R}^n_{>0}$, luego V es de clase C^1 en $\mathbb{R}^n_{>0}$.
- 3. Notemos que si $||x|| \to \infty$, entonces al menos una coordenada $x_{in} \to \infty$, entonces por el lema 3.1 la i-ésima coordenada de V tiende a ∞ . Luego como las coordenadas son todas positivas, debemos tener que lím $V(x_n) = \infty$ para $n \to \infty$.
- 4. Veamos que si x_n es una sucesión que se aproxima a un punto de la frontera de Ω , debemos tener que, para alguna coordenada, la sucesión $x_{in} \to \infty$ cuando $n \to \infty$, pues en caso contrario el punto x no estaría en la frontera. Pero, si $x_i^* > 0$

$$\lim_{n \to \infty} \left[x_{in} - x_i^* \ln \left(\frac{x_{in}}{x_i^*} \right) - x_i^* \right] = \infty,$$

(como se vio de manera análoga en el lemma 3.1) con lo que lím $V(x_n) \to \infty$.

Si $x_i^* = 0$ para todas las coordenadas que se aproximan a cero, tenemos

$$\lim_{n \to \infty} \theta_i \left(x_{in} - x_i^* \right) = 0 = \theta_i \left(0 - x_i^* \right).$$

Luego como para las coordenadas que no se aproximan a cero tenemos continuidad, se sigue que en este caso V es continua en x.

5. Observe que si $x_i^* > 0$, entonces

$$\frac{d}{dt}\theta_i \left[x_i - x_i^* \ln \left(\frac{x_i}{x_i^*} \right) - x_i^* \right] = \theta_i \left[\dot{x}_i - x_i^* \frac{\dot{x}_i}{x_i^*} \frac{x_i^*}{x_i} \right] = \theta_i \dot{x}_i \left[1 - \frac{x_i^*}{x_i} \right].$$

Si $x_i^* = 0$, entonces

$$\frac{d}{dt}\theta_i \left[x_i - x_i^* \right] = \theta_i \dot{x}_i = \theta_i \dot{x}_i \left[1 - \frac{0}{x_i} \right].$$

Proposición 3.1. Considere el sistema (2.1) definido en $\Omega = \mathbb{R}^n$ y supongamos que $\mathbb{R}^n_{>0}$ es un conjunto positivamente invariante para (2.1). Si la función escalar V definida en el teorema (3.1) satisface $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathbb{R}^n_{>0}$, entonces toda solución de (2.1) con condiciones iniciales en el interior de $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$ se aproxima al mayor subconjunto invariante de $E = \left\{ x \in \mathbb{R}^n_{\geq 0} : \dot{V}(x) = 0 \right\}$.

Demostración. De las propiedades (2) y (4) del teorema 3.1 y la hipótesis $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathbb{R}^n_{\geq 0}$, tenemos que la función V satisface las hipótesis del teorema de LaSalle (teorema 2.6), por lo tanto toda solución acotada que inicia en $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$ se aproxima al mayor subconjunto invariante de $E = \left\{ x \in \mathbb{R}^n_{\geq 0} : \dot{V}(x) = 0 \right\}$. Por otro lado veamos que toda solución que inicia en $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$ es acotada. De las propiedades (1),(2) y (4) del teorema 3.1, de la hipótesis $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathbb{R}^n_{\geq 0}$ y de $A = \mathbb{R}^n_{\geq 0} - x^* \in \Omega$, tenemos que V satisface las hipótesis del teorema de Lagrange (teorema 2.7), con lo que toda solución que inicia en A es acotada. Luego el único punto que puede estar en el interior de $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$ y no estar en A, es el punto x^* , y como este punto es de equilibrio, las soluciones que inician en el serán acotadas, por lo tanto toda solución que inicia en el interior de $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$ es acotada.

3.3. Análisis del modelo

Positividad.

Una cuestión inmediata sobre el modelo propuesto es si las soluciones con valores iniciales que poseen una interpretación biológica, continuarán teniendo interpretación biológica con el trascurso del tiempo.

En particular diremos que el modelo (3.1) admite una interpretación biológica si $(x, y, \nu) \in \mathbb{R}^3_{>0}$, donde $\mathbb{R}^3_{>0} = \{(x, y, \nu) \in \mathbb{R} : x \geq 0, y \geq 0, \nu \geq 0\}$.

Formalmente, la positividad del modelo (3.1) se establece en el siguiente resultado.

Proposición 3.2. Sea $\phi: [t_0, \infty) \to \mathbb{R}^3$ una solución de (3.1). Si $\phi(t_0) \in \mathbb{R}^3_{\geq 0}$ entonces $\phi(t) \in \mathbb{R}^3_{\geq 0}$ para todo $t \in [t_0, \infty)$.

Demostración. Basta analizar el comportamiento de las soluciones con valores iniciales sobre los ejes de $\mathbb{R}^3_{>0}$, con lo que se tienen los siguientes casos:

- 1. $(x_0 > 0, y_0 > 0, \nu_0 = 0)$. Veamos que como $\dot{\nu}_0 = ky_0 - u\nu_0 > 0$, ν crece localmente. Por lo tanto las solución no puede salir de dicho octante.
- 2. $(x_0 = 0, y_0 > 0, \nu_0 > 0)$. Observemos que como $\dot{x}_0 = \lambda - dx_0 - \beta x_0 \nu_0 = \lambda > 0$, x crece localmente. Por lo tanto las solución no puede salir de dicho octante.
- 3. $(x_0 > 0, y_0 = 0, \nu_0 > 0)$. Notemos que como $\dot{y}_0 = \beta x_0 \nu_0 - a y_0 > 0$, y crece localmente. Por lo tanto las solución no puede salir de dicho octante.
- 4. $(x_0 > 0, y_0 = 0, \nu_0 = 0)$. Veamos que como $\dot{y}_0 = \beta x_0 \nu_0 - a y_0 = 0$ y $\dot{\nu}_0 = k y_0 - u \nu_0 = 0$, las solución con estos valores iniciales son de la forma (x(t), 0, 0). Por lo tanto la solución no sale de dicho eje.
- 5. $(x_0 = 0, y_0 > 0, \nu_0 = 0)$. Notemos que como $\dot{x}_0 = \lambda - dx_0 - \beta x_0 \nu_0 = \lambda > 0$ y $\dot{\nu}_0 = ky_0 - u\nu_0 > 0$, x y ν crecen localmente. Por lo tanto la solución no sale del octante positivo en cuestión.
- 6. $(x_0 = 0, y_0 = 0, \nu_0 > 0)$. Observemos que como $\dot{x}_0 = \lambda - dx_0 - \beta x_0 \nu_0 = \lambda > 0$ y $\dot{y}_0 = \beta x_0 \nu_0 - ay_0 = 0$, x crece localmente. Por lo tanto la solución no sale de dicho eje.
- 7. $(x_0 = 0, y_0 = 0, \nu_0 = 0)$. Veamos que como $\dot{y}_0 = \beta x_0 \nu_0 - a y_0 = 0$, $\dot{\nu}_0 = k y_0 - u \nu_0 = 0$ y $\dot{x}_0 = \lambda - d x_0 - \beta x_0 \nu_0 = \lambda > 0$ crece localmente. Por lo tanto la solución no puede salir de dicho eje.

En suma, no hay una solución con condición inicial dentro del octante positivo que salga del octante positivo.

Puntos de equilibrio.

Teorema 3.2. El sistema (3.1) posee dos puntos de equilibrio dados por los siguientes vectores:

$$X_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0\right),$$

$$X_2 = \left(\frac{\lambda}{dR_0}, \frac{du}{\beta k} \left(R_0 - 1\right), \frac{d}{\beta} \left(R_0 - 1\right)\right).$$

Demostración. Considerando el sistema de ecuaciones algebraico

$$\begin{cases} \lambda - dx - \beta x \nu = 0, \\ \beta x \nu - ay = 0, \\ ky - u\nu = 0. \end{cases}$$

De la última ecuación se obtiene $y = \frac{u\nu}{k}$.

Luego si $\nu = 0$, entonces y = 0 y de la primera ecuación tenemos $x = \frac{\lambda}{d}$, que determina el punto de equilibrio X_1 .

Por otro lado si $\nu \neq 0$ tenemos que $y = \frac{u\nu}{k}$ y la segunda ecuación determina $x = \frac{au}{k\beta} = \frac{\lambda}{dR_0}$.

Usando el valor encontrado de x en la primera ecuación se obtiene $\nu=\frac{d}{\beta(R_0-1)}$ y de $y=\frac{u\nu}{k}$ obtenemos $y=\frac{du}{\beta k(R_0-1)}$.

Luego los valores de x, y, ν determinan el punto X_2 .

Estabilidad.

Antes de inferir sobre la estabilidad del modelo (3.1) es conveniente notar que aunque (2.1) está definido en \mathbb{R}^n , para los modelos que estudiaremos estamos interesados en el comportamiento en $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$, es decir, en el octante no negativo de \mathbb{R}^n , pues es en esta región donde los modelos que abordaremos son biológicamente relevantes. En particular para el modelo (3.1) tenemos $\mathbb{R}^3_{\geq 0}$. Para comenzar nuestro análisis es conveniente introducir los siguientes resultados:

Lema 3.2. El único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.1) contenido en $E = \{X_1 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3 : \mu_i \in \mathbb{R}, \forall i = 2, 3\} \cap \mathbb{R}^3_{\geq 0}$ es el punto de equilibrio X_1 .

Demostración. Sea $A \subset E$ un conjunto positivamente invariante para el sistema (3.1), entonces cualquier vector w ortogonal a los vectores directores de E deberá ser ortogonal también a los vectores derivada de las soluciones que inicien en A. En particular $e_1 = (1,0,0)$ es ortogonal a $e_2 = (0,1,0)$ y a $e_3 = (0,0,1)$. Entonces para todo punto $(x,y,\nu) \in A$ debemos tener

$$\left\langle \frac{d}{dt}\phi_t(x,y,\nu), (1,0,0) \right\rangle = 0. \tag{3.4}$$

Como $(x, y, \nu) \in A \subset E$ y $\phi_t(x, y, \nu)$ es solución de (3.1) se tiene

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x^*, y, \nu) = (\lambda - dx^* - \beta x^* \nu, \beta x^* \nu - ay, ky - uv)$$

$$= \left(-\beta \frac{\lambda}{d} \nu, \beta \frac{\lambda}{d} \nu - a y, k y - u \nu\right),\,$$

donde $x^* = \frac{\lambda}{d}$. Luego (3.4) garantiza que

$$-\beta \frac{\lambda}{d} \nu = 0 \Rightarrow \nu = 0.$$

Así, A deberá estar contenido en el conjunto $\{X_1 + \mu_2 e_2\} \cap \mathbb{R}^3_{\geq 0}$. Con lo que nuevamente debemos tener que cualquier vector w ortogonal al vector director e_2 de este conjunto, debe ser ortogonal al vector derivada de las soluciones que inicien en A. Como e_3 es ortogonal e_2 y

$$\frac{d}{dt}\phi_t\left(x^*, y, 0\right) = \left(0, -ay, ky\right),\,$$

se tiene que

$$\left\langle \frac{d}{dt}\phi_t\left(x^*,y,0\right),\left(0,0,1\right)\right\rangle = 0 \Rightarrow ky = 0 \Rightarrow y = 0.$$

Por lo tanto el único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.1) contenido en el conjunto E es el punto de equilibrio X_1 .

Lema 3.3. El único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.1) contenido en $E = \{X_2 + \mu(0, \frac{y^*}{\nu^*}, 1) : \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}^3_{\geq 0}$ es el punto de equilibrio X_2 .

Demostración. La demostración es análoga al lema 3.2. Sean $X_2 = (x^*, y^*, \nu^*)$ y $A \in E$ un conjunto positivamente invariante para (3.1). Como e_1 es ortogonal al vector director de $E, (0, \frac{y^*}{\nu^*}, 1)$, entonces e_1 deverá ser ortogonal también al vector derivada de las soluciones que inicien en A. Entonces para todo punto $(x, y, \nu) \in A$ se tiene que

$$\left\langle \frac{d}{dt}\phi_t(x,y,\nu),(1,0,0)\right\rangle = 0.$$

Observemos que

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x,y,\nu) = \left(\lambda - dx^* - \beta x^*\nu, \beta x^*\nu - a\frac{y^*\nu}{\nu^*}, k\frac{y^*\nu}{\nu^*} - u\nu\right),$$

y $\phi_t(x, y, \nu), (x, y, \nu) \in A \subset E$. Así

$$\left\langle (1,0,0), \left(\lambda - dx^* - \beta x^* \nu, \beta x^* \nu - a \frac{y^* \nu}{\nu^*}, k \frac{y^* \nu}{\nu^*} - u \nu \right) \right\rangle = 0,$$

lo que implica que $\lambda - dx^* - \beta x^* \nu = 0$, con lo que

$$\nu = \frac{\lambda - dx^*}{\beta x^*} = \frac{\lambda - \lambda/R_0}{\beta \lambda/(dR_0)} = (R_0 - 1)\frac{d}{\beta} = \nu^*.$$

Luego como $y = \frac{y^*\nu}{\nu^*}$, se sigue que $y = y^*$. Por lo tanto el único conjunto positivamente invariante para (3.1) contenido en el conjunto E, es el punto X_2 .

Teorema 3.3. El sistema (3.1) definido en el octante no negativo de \mathbb{R}^3 , con condiciones iniciales en su interior siempre posee un punto de equilibrio globalmente asintóticamente estable. A saber:

- (i) X_1 si la tasa básica de reproducción $R_0 \leq 1$,
- (ii) X_2 si la tasa básica de reproducción $R_0 > 1$.

Demostración. En primer lugar notemos que el punto X_1 siempre está en la región de interés, en cambio X_2 sólo estará en $\mathbb{R}^3_{\geq 0}$ cuando $R_0 \geq 1$. Consideremos (x^*, y^*, ν^*) un punto de equilibrio del sistema (3.1) y consideremos también la función escalar $V: \mathbb{R}^3_{\geq 0} \to \mathbb{R}$ definida en (3.3), donde las constantes θ relativas a las coordenadas x e y serán 1 y la relativa a ν será $\frac{a}{k}$. La proposición 3.1 nos garantiza que basta mostrar que $\dot{V}(x) \leq 0$ en $\mathbb{R}^3_{\geq 0}$ para que todas las soluciones con condiciones iniciales en $\mathbb{R}^3_{>0}$ se aproximen al mayor subconjunto de $E = \left\{x \in \mathbb{R}^3_{\geq 0} : \dot{V}(x) = 0\right\}$ que es positivamente invariante para (3.1) y posteriormente mostraremos que éste conjunto sólo puede ser el punto de equilibrio en cuestión.

De las propiedades de la función V probadas en el teorema 3.1 tenemos que:

$$V(x,y,\nu) = x^* \left(\frac{x}{x^*} - \ln \frac{x}{x^*}\right) + y^* \left(\frac{y}{y^*} - \ln \frac{y}{y^*}\right) + \frac{a}{k} \nu^* \left(\frac{\nu}{\nu^*} - \ln \frac{\nu}{\nu^*}\right), \quad (3.5)$$

y además

$$\dot{V}(x,y,\nu) = \lambda - dx - \beta x\nu - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta \nu x^* + \beta x\nu - ay$$

$$-\frac{\beta x\nu y^*}{y} + ay^* + ay - \frac{au\nu}{k} - \frac{ay\nu^*}{\nu} + \frac{au\nu^*}{k}.$$
(3.6)

1. Consideremos el punto de equilibrio $X_1=(x^*,y^*,\nu^*)$ y $R_0\leq 1$. Como $y^*=0$ y $\nu^*=0$ se tiene que

$$\dot{V}(X_1) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta \nu x^* - \frac{au\nu}{k} = \dot{V}_1(X_1) + \dot{V}_2(X_1),$$

donde

$$\dot{V}_1(X_1) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* = 2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx},$$
$$\dot{V}_2(X_1) = \beta \nu x^* - \frac{au\nu}{k}.$$

Veamos que $\dot{V}_1(X_1) \leq 0$. En efecto, note que

$$(\lambda - dx)^2 \ge 0,$$

$$\lambda^2 - 2\lambda dx + (dx)^2 \ge 0,$$

$$\frac{\lambda^2}{dx} - 2\lambda + dx \ge 0,$$

$$2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx} \le 0,$$

con lo que $\dot{V}_1(X_1) \leq 0$.

Por otro lado, veamos que

$$\dot{V}_{2}\left(X_{1}\right)=\beta\nu x^{*}-\frac{au\nu}{k}=\frac{\beta\lambda\nu}{d}-\frac{au\nu}{k}=\frac{au\nu}{k}\left(\frac{k\beta\lambda}{dau}-1\right)=\frac{au\nu}{k}\left(R_{0}-1\right).$$

Luego como $R_0 \le 1$ y las constantes son todas positivas tenemos que $\dot{V}_2\left(X_1\right) \le 0$.

Por lo tanto $\dot{V}(X_1) \leq 0$.

Además, tenemos que $\dot{V}(X_1) = 0$ solamente si $x = x^*$.

Por último, del lema 3.2 concluimos que el mayor conjunto positivamente invariante en

$$E = \{(x, y, \nu) \in \mathbb{R}^3_{>0} : x = x^* \}$$

es el punto de equilibrio X_1 , luego por el teorema de LaSalle (teorema 2.6) tenemos que X_1 es globalmente asintóticamente estable.

2. Consideremos ahora el punto de equilibrio $X_2=(x^*,y^*,\nu^*)$ y $R_0>1$. Note que la expresión para $\dot{V}(X_2)$ esta dada por (3.6). Luego $\dot{V}(X_2)=\dot{V}_1(X_2)+\dot{V}_2(X_2)$, donde

$$\dot{V}_{1}(X_{2}) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^{*}}{x} + dx^{*},$$

$$\dot{V}_{2}(X_{2}) = \beta \nu x^{*} - \frac{\beta x \nu y^{*}}{y} + ay^{*} - \frac{au\nu}{k} - \frac{ay\nu^{*}}{\nu} + \frac{au\nu^{*}}{k}.$$

Veamos que $\dot{V}_1(X_2) \leq \lambda \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \lambda \frac{x^*}{x} \left(\frac{1}{R_0} - 1\right)$. En efecto, note que

$$\dot{V}_{1}(X_{2}) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^{*}}{x} + dx^{*} = \lambda - dx - \frac{\lambda x^{*}}{x} + dx^{*} + dx^{*}$$

$$-\frac{\lambda x^{*}}{xR_{0}} - dx^{*} + \frac{\lambda x^{*}}{xR_{0}}$$

$$= dx^{*} \left(2 - \frac{x^{*}}{x} - \frac{\lambda x^{*}}{dxR_{0}}\right) + \lambda - \frac{\lambda x^{*}}{x} - dx^{*} + \frac{\lambda x^{*}}{xR_{0}}$$

$$= dx^{*} \left(\frac{2x^{*}x - x^{2} - x^{*}^{2}}{x^{*}x}\right) + \lambda \left(1 - \frac{1}{R_{0}}\right) + \lambda \frac{x^{*}}{x} \left(\frac{1}{R_{0}} - 1\right).$$

Por otra parte veamos que $2x^*x - x^2 - x^{*2} = -(x^* - x)^2 \le 0$, luego como $dx^* > 0$ se tiene el resultado.

Ahora regresando a la expresión completa de $\dot{V}(X_2)$, tenemos que

$$\dot{V}\left(X_{2}\right) \leq \lambda - \frac{\lambda}{R_{0}} + \frac{\lambda x^{*}}{xR_{0}} - \lambda \frac{x^{*}}{x} + \beta \nu x^{*} - \frac{\beta x \nu y^{*}}{y} + ay^{*} - \frac{au\nu}{k} - \frac{ay\nu^{*}}{\nu} + \frac{au\nu^{*}}{k}.$$

Luego teniendo en cuenta que $\frac{au\nu}{k}=\beta x^*\nu$ y $\frac{au\nu^*}{k}=ay^*$ podemos reescribir la expresión de arriba como

$$\dot{V}\left(X_{2}\right) \leq \lambda - \frac{\lambda}{R_{0}} + \frac{\lambda x^{*}}{xR_{0}} - \lambda \frac{x^{*}}{x} - \frac{\beta x \nu y^{*}}{y} + 2ay^{*} - \frac{ay\nu^{*}}{\nu}.$$

Además, como $\lambda-dx^*=ay^*, \frac{-\lambda x^*}{x}+\frac{\lambda x^*}{R_0x}=-\frac{ay^*x^*}{x}$ y $\beta=\frac{ay^*}{x^*\nu^*}$, tenemos que

$$\dot{V}(X_2) \le 3ay^* - ay^* \frac{x^*}{x} - \frac{ay^* x \nu y^*}{x^* \nu^* y} - \frac{ay \nu^*}{\nu}$$

$$= ay^* \left(3 - \frac{x^*}{x} - \frac{x \nu y^*}{x^* \nu^* y} - \frac{y \nu^*}{y^* \nu} \right)$$

$$= ay^* \left(3 - \frac{x^{*^2}\nu^*yy^*\nu + x^2\nu^2y^{*^2} + y^2\nu^{*^2}xx^*}{xx^*\nu^*yy^*\nu} \right).$$

Notemos que $ay^* = \lambda \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) > 0$ puesto que $R_0 > 1$.

Luego aplicando la desigualdad del lema 2.1 a los números $\frac{x^*}{x}$, $\frac{x\nu y^*}{x^*\nu^* y}$, se obtiene que

$$3 - \frac{x^{*^2}\nu^*yy^*\nu + x^2\nu^2{y^{*^2}} + y^2{\nu^{*^2}}xx^*}{xx^*v^*yy^*\nu} \le 0$$

con lo que $\dot{V}(X_2) \leq 0$, siendo la igualdad valida sólo si $x = x^*$ y $xx^*v^*yy^*\nu = xx\nu y^*y^*\nu = xx^*\nu^*yy^*\nu^*$ o equivalentemente si $x = x^*$ y $\nu^*y = y^*\nu$.

Por último del lema 3.3 se tiene que el mayor conjunto positivamente invariante en

$$E = \left\{ (x, y, \nu) \in \mathbb{R}^3_{\geq 0} : x = x^* \ e \ y = \frac{y^* \nu}{\nu^*} \right\}$$

es el punto de equilibrio X_2 , luego por el teorema de LaSalle (teorema 2.6) tenemos que X_2 es globalmente asintóticamente estable.

3.4. Dinámica viral con respuesta inmune

Este modelo fue abordado por Martin Nowak y Charles Bangham [11]. El modelo es análogo al estudiado en la sección anterior, salvo que introduciremos una nueva ecuación que modela la respuesta del sistema inmunológico, en concreto esta nueva ecuación modela la función citotóxica de los linfocitos T cuya función , como vimos en el capítulo 1, es neutralizar células infectadas en nuestro modelo esto representa una disminución en la concentración de nuevas células infectadas y una nueva variable que considere la cantidad de células de defensa (que denotaremos por z).

En este modelo supondremos (además de las consideraciones hechas para el modelo básico de dinámica viral):

- 1. Que la reducción en la concentración de células infectadas es proporcional a la cantidad de células infectadas y a la cantidad de células de defensa.
- 2. La producción de células de defensa depende de la cantidad de células infectadas y a su vez de su propia concentración, pues como se menciono en el capítulo 1 los linfocitos son producidos debido a la presencia de un virus dentro del organismo.

Notemos que bajo las consideraciones anteriores y en lo relativo al modelo básico de dinámica viral (modelo (3.1)), solamente la ecuación concerniente a la variación de células infectadas sufrirá una modificación al agregar un término pyz referente a la destrucción de células infectadas por las células de defensa. Con lo que la variación en la concentración de células infectadas para este modelo vendrá dada por la siguiente ecuación:

$$\dot{y} = \beta x \nu - ay - pyz.$$

Por otra parte hay que añadir una nueva ecuación al modelo básico de dinámica viral que describa la variación en la concentración de células de defensa, esta nueva ecuación tendrá un término positivo cyz referente a la producción de linfocitos T, del cual hay que sustraer un término bz relativo a su tasa de mortalidad. Con lo que la variación en la concentración de células de defensa para el nuevo modelo vendrá dada por:

$$\dot{z} = cyz - bz$$
.

La figura siguiente resume las consideraciones anteriores.

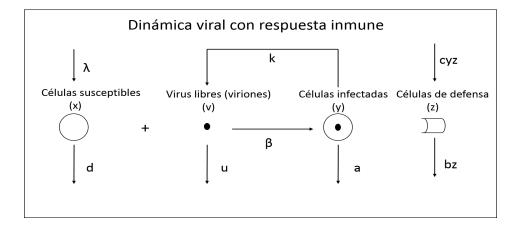


Figura 3.2: Dinámica viral con respuesta inmune

Entonces la dinámica viral con respuesta inmune es modelada por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineal:

$$\begin{cases}
\dot{x} = \lambda - dx - \beta x \nu, \\
\dot{y} = \beta x \nu - ay - pyz, \\
\dot{\nu} = ky - u\nu, \\
\dot{z} = cyz - bz.
\end{cases}$$
(3.7)

El cuadro siguiente describe los nuevos parámetros del sistema.

Parámetro	Descripción
z	concentración de células de defensa
p	tasa de concentración entre células de defensa y células infectadas
c	tasa de producción de células de defensa
b	tasa de muerte de células de defensa

Antes de analizar este modelo es conveniente resaltar algunas relaciones importantes entre los parámetros del mismo que nos permitirá caracterizar sus puntos de equilibrio.

1. Tasa básica de reproducción de un virus: observemos que como R_0 no depende de las células de defensa, tendremos nuevamente que

$$R_0 = \frac{\beta \lambda k}{dau}.$$

2. Tasa básica de reproducción de un virus en presencia de la respuesta inmune: llamaremos a R_I la tasa básica de reproducción de un virus en presencia de la respuesta inmune al número secundario de virus originados de un virus primario introducido en una población que consiste solamente de células susceptibles y cuya concentración de células de defensa es el equilibrio endémico.

$$R_I = 1 + \frac{R_0}{\frac{c\lambda}{ab}} = 1 + \frac{R_0}{I_0}.$$

3. Tasa básica de defensa:

la cual se deduce de la expresión de arriba.

$$I_0 = \frac{c\lambda}{ab}.$$

4. Tasa básica de reducción de un virus:

$$P_0 = \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) I_0.$$

3.5. Análisis del modelo

El análisis de este modelo es análogo al modelo básico de dinámica viral, con lo cual procederemos a exhibir los resultados, tomando en cuenta que nuestro modelo ahora esta definido en $\mathbb{R}^4_{>0}$.

Positividad.

Definimos
$$\mathbb{R}^4_{>0} = \{(x, y, \nu, z) \in \mathbb{R}^4 : x \ge 0, y \ge 0, \nu \ge 0, z \ge 0\}.$$

Formalmente, la positividad del modelo (3.7) se establece en el siguiente resultado.

Proposición 3.3. Sea $\phi: [t_0, \infty) \to \mathbb{R}^4$ una solución de (3.7). Si $\phi(t_0) \in \mathbb{R}^4_{\geq 0}$, entonces $\phi(t) \in \mathbb{R}^4_{>0}$ para todo $t \in [t_0, \infty)$.

Demostración. Notemos que si $z(t_0) = 0$ el sistema (3.7) se reduce al modelo (3.1), con lo que la demostración se reduce a la demostración de la proposición 3.2.

Por otro lado para analizar las componentes en la región donde z > 0. notemos que z solo esta presente en las dos últimas ecuaciones del sistema (3.7),por lo cual sólo basta analizar las componentes en la región donde y = 0 y z > 0. Con lo que se tienen los siguientes casos:

- 1. $(x_0 > 0, y_0 = 0, \nu_0 > 0, z_0 > 0)$. Veamos que $\dot{y}_0 = \beta x_0 \nu_0 a y_0 p y_0 z_0 = \beta x_0 \nu_0 > 0$, y crece localmente. Por lo tanto la solución no sale por este eje.
- 2. $(x_0 > 0, y_0 = 0, \nu_0 = 0, z_0 > 0)$. Como $\dot{y}_0 = \beta x_0 \nu_0 a y_0 p y_0 z_0 = 0$ y $\dot{\nu}_0 = k y_0 u \nu_0 = 0$, las soluciones son de la forma (x(t), 0, 0, z(t)). Por lo tanto las soluciones permanecen en el octante positivo.
- 3. $(x_0 = 0, y_0 = 0, \nu_0 > 0, z_0 > 0)$. Como $\dot{x}_0 = \lambda dx_0 \beta x_0 \nu_0 = \lambda > 0$ y $\dot{y}_0 = \beta x_0 \nu_0 ay_0 py_0 z_0 = 0$, x crece localmente. Por lo tanto la solución no puede salir por este eje.
- 4. $(x_0 = 0, y_0 = 0, \nu_0 = 0, z_0 > 0)$. Notemos que este caso se reduce al caso (2).

Por lo tanto las soluciones permanecen en el octante positivo de $\mathbb{R}^4_{>0}$.

Puntos de equilibrio.

Teorema 3.4. El sistema (3.7) posee tres puntos de equilibrio dados por

$$X_{1} = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0\right),$$

$$X_{2} = \left(\frac{\lambda}{dR_{0}}, \frac{du}{\beta k} \left(R_{0} - 1\right), \frac{d}{\beta} \left(R_{0} - 1\right), 0\right),$$

$$X_{3} = \left(\frac{\lambda}{dR_{I}}, \frac{b}{c}, \frac{dR_{0}}{\beta I_{0}}, a \left[\frac{R_{0}}{R_{I}} - 1\right]\right).$$

Demostración. La prueba consiste en resolver el sistema algebraico

$$\begin{cases} (i) & \lambda - dx - \beta x \nu = 0, \\ (ii) & \beta x \nu - ay - pyz = 0, \\ (iii) & ky - u\nu = 0, \\ (iv) & cyz - bz = 0. \end{cases}$$

Notemos que si z=0 el sistema es idéntico al sistema del teorema 3.2, donde como ya hemos visto se obtienen los puntos de equilibrio:

$$X_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0\right),$$

$$X_2 = \left(\frac{\lambda}{dR_0}, \frac{du}{\beta k} \left(R_0 - 1\right), \frac{d}{\beta} \left(R_0 - 1\right), 0\right).$$

Por otro lado si $z \neq 0$, entonces de la ecuación (iv) tenemos $y = \frac{b}{c} = \frac{\lambda}{aI_0}$. Además de la ecuación (iii) se sigue que $\nu = \frac{k\lambda}{uaI_0} = \frac{dR_0}{\beta I_0}$. Luego sustituyendo el valor hallado de ν en la ecuación (i) se tiene

$$x = \frac{\lambda}{d + \beta \frac{dR_0}{\beta I_0}} = \frac{\lambda}{d} \left(\frac{1}{1 + \frac{R_0}{I_0}} \right) = \frac{\lambda}{dR_I}.$$

Por último de la ecuación (ii) se tiene que

$$z = \frac{\beta x \nu - ay}{y} = \frac{\beta \frac{\lambda}{d} \left(\frac{1}{1 + \frac{R_0}{I_0}}\right) \frac{dR_0}{\beta I_0} - a \frac{\lambda}{a I_0}}{\frac{\lambda}{a I_0}} = \frac{\left(\frac{1}{1 + \frac{R_0}{I_0}}\right) R_0 - 1}{\frac{1}{a}} = a \left(\frac{R_0}{1 + \frac{R_0}{I_0}} - 1\right) = a \left(\frac{R_0}{I_0} - 1\right).$$

Luego los valores encontrados

$$x = \frac{\lambda}{dR_I}, y = \frac{b}{c}, \nu = \frac{dR_0}{\beta I_0} \ y \ z = a\left(\frac{R_0}{I_0} - 1\right)$$

determinan el punto de equilibrio X_3 .

Estabilidad.

Lema 3.4. El único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.7) contenido en

$$E = \left\{ X_2 + \mu_1 \left(0, \frac{y^*}{\nu^*}, 1, 0 \right) + \mu_4 e_4 : \mu_1, \mu_4 \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}^4_{\geq 0}$$

es el punto de equilibrio X_2

Demostración. Consideremos $X_2 = (x^*, y^*, \nu^*, z^*)$ y $A \in E$ un conjunto positivamente invariante para el sistema (3.7).

Veamos que como $w_1 = (1, 0, 0, 0)$ es ortogonal a los vectores directores de E, se tiene que para todo punto $(x, y, \nu, z) \in A$,

$$\left\langle (1,0,0,0), \frac{d}{dt}\phi_t(x,y,\nu,z) \right\rangle = 0.$$

Donde

$$\frac{d}{dt}\phi_t\left(x,y,\nu,z\right) = \left(\lambda - dx^* - \beta x^*\nu, \beta x^*\nu - a\frac{y^*\nu}{\nu^*} - y^*z, k\frac{y^*\nu}{\nu^*} - u\nu, c\frac{y^*\nu}{\nu^*}z - bz\right)$$

pues $\phi_t(x, y, \nu, z)$ es solución de (3.7). Luego

$$\left< (1,0,0,0) , \left(\lambda - dx^* - \beta x^* \nu, \beta x^* \nu - a \frac{y^* \nu}{\nu^*} - y^* z, k \frac{y^* \nu}{\nu^*} - u \nu, c \frac{y^* \nu}{\nu^*} z - b z \right) \right> = 0.$$

De donde, $\lambda - dx^* - \beta x^* \nu = 0$, lo que garantiza que $\nu = \nu^*$. Además como $y = \frac{y^* \nu}{\nu^*}$, se sigue que $y = y^*$.

Notemos que como $(x^*, y^*, \nu^*, 0)$ son las coordenadas del punto de equilibrio X_2 , el vector derivada tendrá la forma

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x, y, \nu, z) = (\lambda - dx^* - \beta x^* \nu^*, \beta x^* \nu^* - ay^* - z^* z, ky^* - u\nu^*, cy^* z - bz)$$

$$= (0, -y^* z, 0, cy^* z - bz).$$

Por otra parte como, $w_2 = (0, 1, \frac{-y^*}{v^*}, 0)$ también es ortogonal a los vectores directores de E, tenemos que

$$\left\langle \left(0, 1, \frac{-y^*}{v^*}, 0\right), (0, -y^*z, 0, cy^*z - bz) \right\rangle = 0$$

de donde, yz = 0, lo que garantiza que z = 0. Por lo tanto X_2 es el único conjunto positivamente invariante para (3.7) en E.

Lema 3.5. El único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.7) contenido en

$$E = \left\{ X_3 + \mu_1 \left(0, \frac{u}{k}, 1, 0 \right) + \mu_4 e_4 : \mu_1, \mu_4 \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}^4_{\geq 0}$$

es el punto de equilibrio X_3

Demostración. Sea $X_3 = (x^*, y^*, \nu^*, z^*)$ y $A \in E$ un conjunto positivamente invariante para (3.7), entonces debemos tener que los vectores $w_1 = (1, 0, 0, 0)$ y $w_2 = (0, 1, -\frac{u}{k}, 0)$ son ortogonales al vector derivada de las soluciones que inicien en A, es decir

$$\left\langle (1,0,0,0), \frac{d}{dt} \phi_t \left(x, y, \nu, z \right) \right\rangle = 0, \tag{3.8}$$

у

$$\left\langle \left(0, 1, \frac{-y^*}{v^*}, 0\right), \frac{d}{dt} \phi_t(x, y, \nu, z) \right\rangle = 0.$$
(3.9)

Con

$$\frac{d}{dt}\phi_{t}\left(x,y,\nu,z\right) = \left(\lambda - dx^{*} - \beta x^{*}\nu, \beta x^{*}\nu - a\frac{y^{*}\nu}{\nu^{*}} - y^{*}z, k\frac{y^{*}\nu}{\nu^{*}} - u\nu, c\frac{y^{*}\nu}{\nu^{*}}z - bz\right)$$

y $\phi_t(x, y, \nu, z)$ solución de (3.7).

Luego de (3.8) podemos garantizar que $\lambda-dx^*-\beta x^*\nu=0$, y que $v=v^*$, de donde $y=\frac{u}{k}\nu^*=\frac{u}{k}\frac{dR_0}{\beta I_0}=\frac{\lambda}{aI_0}=y*$.

Con lo que el vector derivada tendrá la forma

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x,y,\nu,z) = (0,\beta x^*\nu - ay^* - y^*z, 0, cy^*z - bz).$$

Luego usando (3.9) tenemos que

$$\left\langle \left(0, 1, -\frac{u}{k}, 0\right), \left(0, \beta x^* \nu - a y^* - y^* z, 0, c y^* z - b z\right) \right\rangle = 0,$$

con lo que $\beta x^* \nu - \frac{ay^*v}{\nu^*} - y^*z$, lo que garantiza $z = z^*$.

Por lo tanto X_3 es el único conjunto positivamente invariante para (3.7) en E.

Teorema 3.5. El sistema (3.7) definido en el octante no negativo de \mathbb{R}^4 con condiciones iniciales en su interior siempre posee un punto de equilibrio globalmente asintóticamente estable,

- (i) X_1 si la tasa básica de reproducción $R_0 \leq 1$,
- (ii) X_2 si la tasa básica de reproducción $R_0 > 1$ y la tasa básica de reducción de virus $P_0 \le 1$,
- (iii) X_3 si la tasa básica de reproducción $R_0 > 1$ y la tasa básica de reducción de virus $P_0 > 1$.

Demostración. Notemos que para $X_2 \in \mathbb{R}^4_{\geq 0}$ es necesario que $R_0 \geq 1$, y para que $X_3 \in \mathbb{R}^4_{\geq 0}$ es necesario que $R_0 \leq 1$ y que $\frac{R_0}{R_I} \geq 1$.

Consideremos (x^*, y^*, ν^*, z^*) un punto de equilibrio del sistema (3.7) y consideremos también la función escalar $V: \mathbb{R}^4_{\geq 0} \to \mathbb{R}$ definida en (3.3), donde las constantes θ relativas a las coordenadas x e y serán 1, la relativa a ν será denotada por Θ y su valor será especificado de acuerdo al punto de equilibrio que se este analizando, por último la constante θ relativa a las coordenada z será $\frac{1}{\epsilon}$.

Notemos que la proposición 3.1 nos garantiza que basta mostrar que $\dot{V}(x) \leq 0$ en $\mathbb{R}^4_{\geq 0}$ para que todas las soluciones con condiciones iniciales en $\mathbb{R}^4_{\geq 0}$ se aproximen al mayor subconjunto de $E = \left\{ x \in \mathbb{R}^4_{\geq 0} : \dot{V}(x) = 0 \right\}$ que es positivamente invariante para (3.7), posteriormente mostraremos que éste conjunto sólo puede ser el punto de equilibrio en cuestión.

De las propiedades de la función V probadas en el teorema 3.1 tenemos que

$$V(x, y, \nu, z) = x^* \left(\frac{x}{x^*} - \ln \frac{x}{x^*} \right) + y^* \left(\frac{y}{y^*} - \ln \frac{y}{y^*} \right) + \Theta \nu^* \left(\frac{\nu}{\nu^*} - \ln \frac{\nu}{\nu^*} \right)$$

$$+\frac{1}{c}z^*\left(\frac{z}{z^*}-\ln\frac{z}{z^*}\right).$$

Más aún

$$\begin{split} \dot{V}\left(x,y,\nu,z\right) &= \lambda - dx - \beta x\nu - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x\nu - ay - yz - \frac{\beta x\nu y^*}{y} + ay^* + zy^* + \Theta ky - \Theta uv - \frac{\Theta kyv^*}{\nu} + \Theta uv^* + yz - \frac{bz}{c} - yz^* + \frac{bz^*}{c}. \end{split}$$

O bien

$$\begin{split} \dot{V}\left(x,y,\nu,z\right) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^*\nu - ay - \frac{\beta x\nu y^*}{y} + ay^* + zy^* + \Theta ky - \Theta uv - \frac{\Theta kyv^*}{\nu} + \Theta uv^* - \frac{bz}{c} - yz^* + \frac{bz^*}{c}. \end{split}$$

1. Consideremos $X_1 = (x^*, y^*, \nu^*, z^*), R_0 \leq 1$ y $\Theta = \frac{a}{k}$, con lo que

$$\dot{V}(X_{1}) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^{*}}{x} + dx^{*} + \beta \nu x^{*} - \frac{au\nu}{k} - \frac{bz}{c} = \dot{V}_{1}(X_{1}) + \dot{V}_{2}(X_{1}) + \dot{V}_{3}(X_{1}),$$
donde

$$\dot{V}_1(X_1) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^*;$$

$$\dot{V}_2(X_1) = \beta \nu x^* - \frac{au\nu}{k};$$

$$\dot{V}_3(X_1) = -\frac{bz}{c}.$$

Notemos que de la parte (1) de la prueba del teorema 3.3 se deduce que $\dot{V}_1(X_1) \leq 0$ y $\dot{V}_2(X_1) \leq 0$.

Por otra parte veamos que en $\dot{V}_3(X_1)$ las constantes b,c,z son constantes positivas con lo que $\dot{V}_3(X_1) \leq 0$.

Por lo tanto $\dot{V}(X_1) \leq 0$.

Siendo la igualdad válida si $x = x^*$ y z = 0. Notemos que dicho lo anterior el sistema (3.7) es igual al sistema (3.1), y como las coordenadas del punto de equilibrio X_1 del sistema (3.1) coinciden con las de este modelo, se sigue del lema 3.2 que el mayor conjunto positivamente invariante en E es el punto de equilibrio X_1 . Además por el teorema de LaSalle (teorema 2.6) se tiene que X_1 es globalmente asintóticamente estable.

2. Consideremos $X_2=(x^*,y^*,\nu^*,z^*),\,R_0>1,\,P_0\leq 1$ y $\Theta=\frac{a}{k},$ con lo que

$$\dot{V}\left(X_{2}\right)=\lambda-dx-\frac{\lambda x^{*}}{x}+dx^{*}+\beta x^{*}\nu-\frac{\beta x\nu y^{*}}{y}+ay^{*}+zy^{*}-\frac{au\nu}{k}-\frac{ay\nu^{*}}{\nu}$$

$$+\frac{au\nu^{*}}{k} - \frac{bz}{c} = \dot{V}_{1}(X_{2}) + \dot{V}_{2}(X_{2}).$$

Donde

$$\dot{V}_1\left(X_2\right) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* \nu - \frac{\beta x \nu y^*}{y} + ay^* - \frac{au\nu}{k} - \frac{ay\nu^*}{\nu} + \frac{au\nu^*}{k},$$

$$\dot{V}_2(X_2) = zy^* - \frac{bz}{c}.$$

Notemos que $\dot{V}_1\left(X_2\right)$ es la misma función que usamos en la demostración de la parte (2) del teorema 3.3 por lo tanto $\dot{V}_1\left(X_2\right) \leq 0$.

Por otra parte sustituyendo el valor de z^* en $\dot{V}_2\left(X_2\right)$ se tiene

$$\dot{V}_2(X_2) = z \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) - \frac{bz}{c} = z \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{R_0} - \frac{1}{I_0} \right) = z \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{R_I}{R_0} \right).$$

Veamos que como $\frac{R_0-1}{R_I-1}=P_0\leq 1$, tenemos que $R_I\geq R_0$, de donde $\dot{V}_2\left(X_2\right)\leq 0$.

Por lo tanto $\dot{V}(X_2) \leq 0$, siendo la igualdad válida sólo si, $x = x^*$ y $\nu y^* = y^* \nu$.

Luego del lema 3.4 tenemos que X_2 es el mayor conjunto positivamente invariante en E, y del teorema de LaSalle se tiene que X_2 es globalmente asintóticamente estable.

3. Consideremos $X_3=(x^*,y^*,\nu^*,z^*),\,R_0>1,\,P_0>1$ y $\Theta=\frac{x^*\beta}{u},$ con lo que

$$\dot{V}(X_3) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* \nu - ay - \frac{\beta x \nu y^*}{y} + ay^* + zy^* + \frac{x^* \beta k y}{u}$$

$$-x^* \beta \nu - \frac{x^* \beta k y \nu^*}{u \nu} + x^* \beta \nu^* - \frac{bz}{c} - yz^* + \frac{bz^*}{c}$$

$$= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - ay - \frac{\beta x \nu y^*}{y} + ay^* + zy^* + \frac{x^* \beta k y}{u} - \frac{x^* \beta k y \nu^*}{u \nu}$$

$$+x^* \beta \nu^* - \frac{bz}{c} - yz^* + \frac{bz^*}{c}.$$

Luego como

$$zy^* = \frac{\lambda}{aI_0}z = \frac{b}{c}z, yz^* = ay\left(\frac{R_0}{R_I} - 1\right) \text{ y } \frac{x^*\beta ky}{u} - ay = ay\left(\frac{R_0}{R_I} - 1\right).$$

Se sigue

$$\dot{V}(X_3) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \frac{\beta x \nu y^*}{y} + ay^* - \frac{x^* \beta k y \nu^*}{u \nu} + x^* \beta \nu^* + \frac{bz^*}{c}$$

$$= \lambda + dx^* + ay^* + x^* \beta \nu^* + \frac{bz^*}{c} - dx - \frac{\lambda x^*}{x} - \frac{\beta x \nu y^*}{y} - \frac{x^* \beta k y \nu^*}{u \nu}$$

$$= \lambda + dx^* + ay^* + x^* \beta \nu^* + \frac{bz^*}{c} - \left[dx + \frac{\lambda x^*}{x} \left(1 - \frac{R_0}{R_I I_0} \right) \right] - \frac{\lambda x^* R_0}{x R_I I_0}$$

$$- \frac{\beta x \nu y^*}{y} - \frac{x^* \beta k y \nu^*}{u \nu}.$$

Ahora manipularemos la expresión anterior por partes

$$A := \lambda + dx^* + ay^* + x^*\beta\nu^* + \frac{bz^*}{c} = \lambda + \frac{\lambda}{R_I} + \frac{\lambda}{I_0} + \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} + \frac{ba}{c} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1\right)$$

$$= \lambda \left[1 + \frac{1}{R_I} + \frac{1}{I_0} + \frac{R_0}{R_I I_0} + \frac{1}{I_0} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1\right)\right] = \lambda \left[1 - \frac{1}{R_I} + \frac{2}{R_I} + \frac{2R_0}{R_I I_0}\right]$$

$$= \lambda \left[1 - \frac{1}{R_I} + 2\frac{1 + \frac{R_0}{R_I}}{R_I}\right] = \lambda \left[1 - \frac{1}{R_I} + 2\frac{R_I}{R_I}\right] = \lambda \left[3 - \frac{1}{R_I}\right].$$

Además,

$$B := \frac{\lambda x^* R_0}{x R_I I_0} - \frac{\beta x \nu y^*}{y} - \frac{x^* \beta k y \nu^*}{u \nu} = \frac{\lambda R_0}{I_0 R_I} \left(\frac{x^*}{x} + \frac{\beta x \nu y^* I_0 R_I}{y \lambda R_0} + \frac{I_0 R_I x^* \beta k y \nu^*}{\lambda R_0 u \nu} \right)$$

$$= \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} \left(\frac{x^*}{x} + \frac{\beta x \nu R_I}{a y R_0} + \frac{k y}{u \nu} \right) = \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} \left(\frac{x^*}{x} + \frac{u x \nu}{x^* k y} + \frac{k y}{u \nu} \right)$$

$$= \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} \left(\frac{x^{*2} k y u \nu + x^2 u^2 \nu^2 + x x^* k^2 y^2}{x x^* k y u \nu} \right) \ge 3 \frac{\lambda R_0}{R_I I_0},$$

donde la última desigualdad se obtiene aplicando el lema 2.1 a los números $\frac{x^*}{x}$, $\frac{ux\nu}{x^*ky}$ y $\frac{ky}{u\nu}$, siendo la igualdad válida sólo si, $x^{*^2}kyuv = x^2u^2\nu^2 = xx^*k^2y^2$.

Por otro lado consideremos

$$C := dx + \frac{\lambda x^*}{x} \left(1 - \frac{R_0}{R_I I_0} \right) = \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{dx R_I}{\lambda} + \frac{\lambda}{dx R_I} \left(R_I - \frac{R_0}{I_0} \right) \right]$$
$$= \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{dx R_I}{\lambda} + \frac{\lambda}{dx R_I} \right] = \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{(dx R_I)^2 + \lambda^2}{dx R_I \lambda} \right] \ge 2 \frac{\lambda}{R_I},$$

donde la última desigualdad se obtiene aplicando el lema 2.1 a los números $\frac{dxR_I}{\lambda}$ y $\frac{\lambda}{dxR_I}$.

Siendo la igualdad válida sólo cuando $dxR_I=\lambda,$ es decir, $x=x^*.$

Por último tenemos:

$$\dot{V}(X_3) = A - B - C$$

$$\leq \lambda \left(3 - \frac{1}{R_I} \right) - 2\frac{\lambda}{R_I} - 3\frac{\lambda R_0}{R_I I_0} = 3\lambda \left(1 - \frac{1}{R_I} - \frac{R_0}{I_0 R_I} \right) = 3\lambda \left(1 - \frac{1 + \frac{R_0}{I_0}}{R_I} \right) = 0,$$

siendo la igualdad válida sólo si, $x=x^*$ y $x^{*^2}kyuv=x^2u^2\nu^2=xx^*k^2y^2\Rightarrow y=\frac{uv}{k}.$

Luego del lema 3.5 se sigue que el mayor conjunto positivamente invariante en E es el punto de equilibrio X_3 y del teorema de LaSalle se tiene que X_3 es globalmente asintóticamente estable.

46

Capítulo 4

Dinámica viral con variación antigénica

Como vimos en el capítulo 1, los virus pueden alterar su composición generando nuevas cepas o estirpes como mecanismo de evasión a la respuesta inmunológica, ante esto nuestro organismo desencadena una nueva respuesta inmunológica, ordenando la producción de nuevas células de defensa para combatir a las nuevas estirpes. Nowak y Bangham [11] propusieron un modelo para describir la dinámica viral de n cepas distintas, en este modelo las ecuaciones para cada población (salvo la ecuación que describe la población de células susceptibles) son descritas de la misma manera que en los modelos de una estirpe abordados en el capítulo 3.

Souza y Zubelli [14] demostraron propiedades de estabilidad global para este modelo considerando que todas las estirpes de un virus primario atacan al mismo tipo de célula, la concentración de células susceptibles se irá reduciendo de acuerdo a la tasa de infecciosidad de cada estirpe.

4.1. Dinámica viral con respuesta inmune y variación antigénica

Para este modelo haremos las mismas consideraciones que los modelos abordados en el capítulo 3 y considerando que la tasa promedio de vida de las células infectadas, de los viriones y de las células de defensa son las mismas independientemente de la estirpe del virus, además de considerar que las constantes a, u, c y b tampoco dependen de la estirpe del virus, dicho lo anterior, el modelo propuesto por Nowak y Bangham [11] es el siguiente:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - x \sum_{i=1}^{n} \beta_{i} \nu_{i}, \\ \dot{y}_{i} = \beta_{i} x \nu_{i} - a y_{i} - p y_{i} z_{i}, \\ \dot{\nu}_{i} = k y_{i} - u \nu_{i}, \\ \dot{z}_{i} = c y_{i} z_{i} - b z_{i}. \end{cases}$$

$$Para \quad i = 1, ..., n.$$

Una generalización del modelo anterior fue propuesta por Souza y Zubelli [14]

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - x \sum_{i=1}^{n} \beta_{i} \nu_{i}, \\ \dot{y}_{i} = \beta_{i} x \nu_{i} - a_{i} y_{i} - p_{i} y_{i} z_{i}, \\ \dot{\nu}_{i} = k_{i} y_{i} - u_{i} \nu_{i}, \\ \dot{z}_{i} = c_{i} y_{i} z_{i} - b_{i} z_{i}. \end{cases}$$

$$(4.1)$$

Posteriormente, Pastore [13], presenta un reescalamiento del sistema (4.1), considerando los cambios de variable siguientes:

 $\beta_i = \frac{k_i}{k} \beta_i, \nu_i = \frac{k_i}{k} \nu_i$ y $z_i = \frac{p}{p_i} z_i$, con lo que se tiene que (4.1) puede escribirse como:

$$\begin{cases}
\dot{x} = \lambda - dx - x \sum_{i=1}^{n} \beta_{i} \nu_{i}, \\
\dot{y}_{i} = \beta_{i} x \nu_{i} - a_{i} y_{i} - p y_{i} z_{i}, \\
\dot{\nu}_{i} = k y_{i} - u_{i} \nu_{i}, \\
\dot{z}_{i} = c_{i} y_{i} z_{i} - b_{i} z_{i}.
\end{cases}$$

$$(4.2)$$

Así, que en lo siguiente todos los resultados expuestos serán para el sistema (4.2).

Observemos que este sistema posee 3n+1 ecuaciones, con lo que consideraremos $\Omega = \mathbb{R}^{3n+1}$.

4.2. Análisis Preliminar

Generalizando los resultados obtenidos en el capítulo anterior respecto al modelo (3.7) tendremos que cada estirpe tendrá sus propias tasas básicas, mismas que a continuación definimos:

1. Tasa básica de reproducción de la estirpe i-ésima originada de un virus primario

$$R_0^i = \frac{\beta_i \lambda k}{da_i u_i}.$$

2. Tasa básica de ataque de la estirpe i-ésima originada de un virus primario.

$$I_0^i = \frac{c_i \lambda}{a_i b_i}.$$

3. Tasa básica de reproducción de la estirpe i-ésima originada de un virus primario en presencia de la respuesta inmune.

$$R_I^i = 1 + \frac{R_0^i}{I_0^i}.$$

4. Tasa básica de reducción de la estirpe i-ésima originada de un virus primario.

$$P_0^i = \left(1 - \frac{1}{R_0^i}\right) I_0^i.$$

Sin perder generalidad supondremos que las tasas básicas de reproducción de las n estirpes están indexadas en orden decreciente, es decir,

$$R_0^i \ge R_0^{i+1}$$

para i = 1, 2, ..., n - 1.

Por otra parte denotaremos al conjunto de todos los índices por $N := \{1, 2, ..., n\}$, lo que nos permitirá dado un conjunto de índices $I \subseteq N$ denotar

$$\rho_0^I := \sum_{i \in I} \frac{R_0^i}{I_0^i}.$$

Por otro lado para lograr caracterizar los puntos de equilibrio del sistema (4.2) Souza y Zubelli [14] definen algunos conjuntos especiales, mismos que a continuación presentamos.

Definición 4.1. Sea $N = \{1, 2, ..., n\}$. Definimos el conjunto de respuesta fuerte como

$$S = \{i \in N : P_0^i > 1\}.$$

Definición 4.2. Diremos que el conjunto S de respuesta fuerte es consistente si

$$S=\left\{ 1,...,m\right\} ,1\leq m\leq n.$$

La condición de consistencia simplemente dice que, si las células T CD8 pueden proporcionar una respuesta antigénica a una determinada estirpe i, entonces ellas están en condiciones de hacerlo para estirpes más fuertes (Souza y Zubelli [14]).

Definición 4.3. Un conjunto $I \subset S$, es un conjunto antigénico si

$$R_0^i \ge 1 + \rho_0^I$$
, para todo $i \in I$.

Definición 4.4. Un conjunto antigénico I, es un conjunto antigénico puro si

$$R_0^i < 1 + \rho_0^I$$
, para todo $i \notin I$.

Definición 4.5. Sea l el mayor entero tal que $J = \{1, ..., l\}$ es antigénico. Si $J \neq \emptyset$, J es llamado conjunto antigénico maximal.

Lema 4.1. Sea $S \neq \emptyset$, si además las tasas básicas de reproducción son distintas, se tienen las siguientes propiedades:

- 1. Si existe un conjunto antigénico puro entonces éste será maximal, en particular el conjunto antigénico puro es único.
- 2. Si N es un conjunto antigénico maximal, entonces es un conjunto antigénico puro.

Demostración. 1. Sean I un conjunto antigénico puro y l su mayor elemento y consideremos $1 \le k < l$. Así como por hipótesis $R_0^i \ge R_0^{i+1}$, se tiene que

$$R_0^k > R_0^l > 1 + \rho_0^I$$

y como I es un conjunto antigénico puro se sigue que $k \in I$.

Consideremos ahora J un conjunto antigénico maximal y notemos que I tiene la forma $I = \{1, 2, ..., l\}$ luego por la definición de J tenemos que $I \subseteq J$. Si $I \neq J$, entonces $\{1, 2, ..., l, l+1\} \subseteq J$, de donde se sigue

$$R_o^{l+1} \ge 1 + \rho_0^J = 1 + \rho_0^I + \sum_{i \in J-I} \frac{R_0^i}{I_0^i} \ge 1 + \rho_0^I.$$

Esto implica que $l+1 \in I$, pues I es un conjunto antigénico puro.

Por lo tanto I es maximal.

Por último la unicidad del conjunto antigénico puro se sigue de la unicidad del conjunto antigénico maximal.

2. Consideremos N un conjunto antigénico maximal, entonces N es de la forma $N = \{1, 2, ..., l\}$, donde l es el mayor entero para el cual N es antigénico.

Luego como N es antigénico se tiene

$$R_0^i \ge 1 + \rho_0^N$$
, para todo $i \in N$,

de donde

$$R_0^i < 1 + \rho_0^N$$
, para todo $i \notin N$.

Por lo tanto N es un conjunto antigénico puro.

4.3. Análisis del modelo

Estabilidad.

En esta sección, estudiaremos la estabilidad del sistema (4.2) en el octante no negativo de \mathbb{R}^{3n+1} que denotaremos por $\mathbb{R}^{3n+1}_{>0}$.

Para describir los puntos de equilibrio del sistema (4.2) primero consideraremos el caso en que todas las tasas básicas de reproducción son distintas, esto es, $R_0^i > R_0^{i+1}$ para i = 1, 2, ..., n-1.

Consideremos $N = \{1, 2, ..., n\}$, para describir los puntos de equilibrio de (4.2) será conveniente usar la siguiente notación para índices: (j, J), donde J es un subconjunto de N y j = 0, 1, ..., n, con $j \notin J$, denotaremos a los puntos de equilibrio por $X_{j,J}$.

Donde J representa las estirpes que en el equilibrio permanecen siendo combatidas por el organismo y j representa las estirpes que en el equilibrio continúan existiendo y que el organismo no esta combatiendo.

Usando la notación expuesta anteriormente tenemos el siguiente teorema.

Teorema 4.1. Considerando que las tasas básicas de reproducción de cada estirpe de un virus primario son distintas, entonces el sistema (4.2) posee $2^{n-1}(2+n)$ puntos de equilibrio que podemos escribir como

$$X_{j,J} = \left(\frac{\lambda}{d}Q_{j,J}^{x}, \frac{\lambda}{a_{1}}Q_{j,J}^{y_{1}}, ..., \frac{\lambda}{a_{n}}Q_{j,J}^{y_{n}}, \frac{d}{\beta_{1}}Q_{j,J}^{\nu_{1}}, ..., \frac{d}{\beta_{n}}Q_{j,J}^{\nu_{n}}, \frac{a_{1}}{p}Q_{j,J}^{z_{1}}, ..., \frac{a_{n}}{p}Q_{j,J}^{z_{n}}\right)$$

descritos por:

1.
$$Si J = \emptyset \ y \ j = 0$$

$$Q_{0,\emptyset}^x = 1 \ y \ Q_{0,\emptyset}^{y_i} = Q_{0,\emptyset}^{\nu_i} = Q_{0,\emptyset}^{z_i} = 0, \ para \ todo \ i \in N.$$

2. Si $J = \emptyset$ y para todo $j \in N$

$$\begin{split} Q^x_{j,\emptyset} &= \frac{1}{R_0^j} \\ Q^{y_i}_{j,\emptyset} &= \left\{ \begin{array}{l} 1 - \frac{1}{R_0^j}, \quad si \quad i = j \\ 0, \quad si \quad i \neq j \end{array} \right. \\ \\ Q^{\nu_i}_{j,\emptyset} &= \left\{ \begin{array}{l} R_0^j - 1, \quad si \quad i = j \\ 0, \quad si \quad i \neq j \end{array} \right. \\ \\ Q^{z_i}_{j,\emptyset} &= 0, \quad para \quad todo \quad i \in N \end{split}$$

3. Si $J \subseteq N$ y j = 0

$$\begin{split} Q_{0,J}^x &= \frac{1}{1 + \rho_0^J} \\ Q_{0,J}^{y_i} &= \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{I_0^i}, & si \quad i \in J \\ 0, & si \quad i \notin J \end{array} \right. \\ \\ Q_{0,J}^{\nu_i} &= \left\{ \begin{array}{l} \frac{R_0^i}{I_0^i}, & si \quad i \in J \\ 0, & si \quad i \notin J \end{array} \right. \\ \\ Q_{0,J}^{z_i} &= \left\{ \begin{array}{l} \frac{R_0^i}{1 + \rho_0^J} - 1, & si \quad i \in J \\ 0, & si \quad i \notin J \end{array} \right. \end{split}$$

$$\begin{aligned} \mathcal{A}. \ Si \ J \subset N, \ 1 \leq j \leq n \ y \ j \notin J \\ Q_{j,J}^{x} &= \frac{1}{R_{0}^{j}} \\ Q_{j,J}^{y_{i}} &= \left\{ \begin{array}{l} 1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{i}}, \quad si \quad i = j \\ \frac{1}{I_{0}^{i}}, \quad i \in J \\ 0, \quad si \quad i \notin J \quad e \quad i \neq j \end{array} \right. \\ Q_{j,J}^{y_{i}} &= \left\{ \begin{array}{l} \left(R_{0}^{i} - 1 - \rho_{0}^{J} \right), i = j \\ \frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}, \quad si \quad i \in J \\ 0, \quad si \quad i \notin J \quad e \quad i \neq j \end{array} \right. \\ Q_{j,J}^{z_{i}} &= \left\{ \begin{array}{l} \left(\frac{R_{0}^{i}}{R_{0}^{j}} - 1 \right), \quad si \quad i \in J \\ 0, \quad si \quad i \notin J \end{array} \right. \end{aligned}$$

Demostración. La demostración de este teorema consiste en resolver el siguiente sistema de ecuaciones algebraico

$$\begin{cases}
(i) \quad \lambda - dx - x \sum_{i=1}^{n} \beta_{i} \nu_{i} = 0, \\
(ii) \quad \beta_{i} x \nu_{i} - a_{i} y_{i} - p y_{i} z_{i} = 0, \\
(iii) \quad k y_{i} - u_{i} \nu_{i} = 0, \\
(iv) \quad c_{i} y_{i} z_{i} - b_{i} z_{i} = 0.
\end{cases}$$

$$(4.3)$$

Realizaremos la prueba en dos casos:

1. Si $z_i = 0$, para todo $i \in N$.

Como $z_i = 0$, para todo $i \in N$, tenemos que la ecuación (iv) del sistema (4.3) se satisface trivialmente y el ultimo término de la ecuación (ii) desaparece con lo que el sistema (4.3) se reescribe como

$$\begin{cases}
(i) \quad \lambda - dx - x \sum_{i=1}^{n} \beta_{i} \nu_{i} = 0, \\
(ii) \quad \beta_{i} x \nu_{i} - a_{i} y_{i} = 0, \\
(iii) \quad k y_{i} - u_{i} \nu_{i} = 0.
\end{cases}$$

$$(4.4)$$

De este modo de la ecuación (iii) del sistema (4.4) se tiene que $\nu_i = \frac{ky_i}{u_i}(*)$ para todo $i \in N$, de donde se siguen las siguientes posibilidades:

(a) Si $y_i=0$, para todo $i \in N$, se sigue de (*) que $\nu_i=0$, para todo $i \in N$.

Entonces el sistema (4.4) se reescribe como

$$\lambda - dx = 0$$
,

de donde $x = \frac{\lambda}{d}$, para todo $i \in N$.

Con lo que se obtiene el punto de equilibrio $X_{0,\emptyset}$.

(b) Si existe un único $j \in N$ tal que $y_j \neq \emptyset$, tenemos que $y_i = \nu_i = 0$, pata todo $i \neq j$, con lo que el sistema (4.4) en la j-ésima ecuación se reescribe como

$$\begin{cases} (i) & \lambda - dx - x\beta_{j}\nu_{j} = 0, \\ (ii) & \beta_{j}x\nu_{j} - a_{j}y_{j} = 0, \\ (iii) & k_{j}y_{j} - u_{j}\nu_{j} = 0. \end{cases}$$
(4.5)

De donde (i) del sistema (4.5) nos permite obtener $v_j = \frac{\lambda - dx}{x\beta_j}$, sustituyendo este valor de v_j en la ecuación (iii) del sistema (4.5), obtenemos

$$y_j = \frac{u_j \left(\lambda - dx\right)}{k_j x \beta_j},$$

luego sustituyendo y_j y v_j en la ecuación (ii) del sistema (4.5) obtenemos

$$x = \frac{a_j u_j}{k_j \beta_j}.$$

Por último solo resta reescribir x,y_j y ν_j en términos de las tasas básicas de reproducción, con lo que

$$x = \frac{\lambda}{dR_0^j},$$

$$y_j = \frac{\lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1}{R_0^j} \right),$$

$$\nu_j = \frac{k\lambda}{u_j a_j} \left(1 - \frac{1}{R_0^j} \right) = \frac{d}{\beta_j} \left(R_0^j - 1 \right),$$

son las coordenadas del punto de equilibrio $X_{i,\emptyset}$.

(c) Si existe más de un índice j tal que $y_j \neq 0$, tendremos que sus tasas básicas de reproducción serán iguales, lo que contradice la hipótesis

del teorema.

En efecto considere j_1, j_2 índices en N tal que $y_{j_1} \neq 0$ e $y_{j_2} \neq 0$, de (4.5) debemos tener que:

$$\beta_{j_1} x \nu_{j_1} - a_{j_1} y_{j_1} = 0 \text{ y } \beta_{j_2} x \nu_{j_2} - a_{j_2} y_{j_2} = 0,$$

de donde se tienen los siguientes hechos

$$x = \frac{a_{j_1}u_{j_1}}{k\beta_{j_1}} = \frac{a_{j_2}u_{j_2}}{k\beta_{j_2}}$$

$$\Leftrightarrow \frac{d}{\lambda} \frac{a_{j_1}u_{j_1}}{k\beta_{j_1}} = \frac{d}{\lambda} \frac{a_{j_2}u_{j_2}}{k\beta_{j_2}}$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{R_0^{j_1}} = \frac{1}{R_0^{j_2}}$$

$$\Rightarrow R_0^{j_1} = R_0^{j_2},$$

lo que contradice la hipótesis de que las tasas de reproducción son diferentes.

Por lo tanto no puede existir más de un índice j tal que $y_j \neq 0$.

2. Si $z_i \neq 0$.

Consideremos $J = \{i \in N : z_i \neq 0\}$, luego como $z_i \neq 0$ entonces $J \neq \emptyset$, de donde se tienen las siguientes posibilidades:

(a) Si $y_i = \nu_i = 0$, para todo $i \notin J$ entonces resolvemos (4.3) para $i \in J$.

De este modo como $z_i \neq 0$, para todo $i \in J$, tenemos de la ecuación (iv) del sistema (4.3) que

$$y_i = \frac{b_i z_i}{c_i z_i} = \frac{b_i}{z_i}, \quad para \quad todo \quad i \in J.$$

Por otro lado despejando ν_i de la ecuación (iii) del sistema (4.3) obtenemos $\nu_i = \frac{ky_i}{u_i}$ y sustituyendo el valor de y_i nos queda

$$\nu_i = \frac{kb_i}{u_i c_i}, \quad para \quad todo \quad i \in J,$$

luego reescribiendo y_i, ν_i en términos de las tasas básicas de reproducción, tenemos

$$y_i = \frac{\lambda}{a_i} \frac{1}{I_0^i}$$
, para todo $i \in J$,

$$\nu_i = \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i}, \quad para \quad todo \quad i \in J.$$

Por otro lado de la ecuación (i) del sistema (4.3) obtenemos

$$\lambda = dx + x \sum_{i \in I} \beta_i \nu_i,$$

de donde

$$x = \frac{\lambda}{d + \sum_{i \in J} \beta_i \nu_i},$$

luego sustituyendo ν_i en la expresión anterior se tiene

$$x = \frac{\lambda}{d} \frac{1}{1 + \rho^J}$$
, para todo $i \in J$.

Por último de la ecuación (ii) del sistema (4.3) se tiene

$$z_i = \frac{\beta_i x \nu_i - p a_i y_i}{p y_i},$$

luego sustituyendo los valores de x,ν_i y $y_i,$ tenemos que

$$z_i = \frac{a_i}{p} \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^J} - 1 \right), i \in J.$$

Con lo que

$$\begin{split} x &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{1 + \rho^J}, \quad para \quad todo \quad i \in J, \\ y_i &= \frac{\lambda}{a_i} \frac{1}{I_0^i}, \quad para \quad todo \quad i \in J, \\ \nu_i &= \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i}, \quad para \quad todo \quad i \in J, \\ z_i &= \frac{a_i}{p} \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^J} - 1 \right), \quad para \quad todo \quad i \in J, \end{split}$$

son las coordenadas del punto $X_{0,J},$ con $J \neq 0.$

(b) Si existe un único $j \notin J$ tal que $y_i \neq 0$.

Tenemos que $z_i=0$ para todo $i\notin J,\ y_i=\nu_i=0,$ para todo $i\notin J$ e $i\neq j.$

Luego para todo $i \in J$, el cálculo de y_i y ν_i son los mismos del caso 2 inciso (a), es decir

$$y_i = \frac{\lambda}{a_i} \frac{1}{I_0^i} \quad y \quad \nu_i = \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i} \quad para \quad todo \quad i \in J.$$

Por otro lado como $y_j \neq 0$ y $z_j = 0$ pues $j \notin J$, tenemos que, despejando ν_j de la ecuación (iii) del sistema (4.3) tenemos $\nu_j = \frac{ky_j}{u_j}$ y sustituyendo este valor en la ecuación (ii) del sistema (4.3) tenemos

$$x\beta_j \frac{ky_j}{u_j} - a_j y_j = 0$$

$$\Rightarrow x\beta_j \frac{k}{u_j} - a_j = 0$$

$$\Rightarrow x = \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_o^j}.$$

Ahora, usando la j-ésima ecuación de (i) referente al sistema (4.3) y los valores encontrados de ν_j e y_j tenemos

$$z_j = \frac{x\beta_i \nu_i - a_i y_i}{p y_i} = \frac{\lambda R_0^i a_i I_0^i}{p R_0^j I_0^i} - a_i = a_i \left(\frac{R_0^i}{p R_0^j} - 1\right).$$

Calculemos ahora los valores de y_j y ν_j .

De la ecuación (i) del sistema (4.3) tenemos

$$\lambda - dx - x \left(\sum_{i \in J} \beta_i \nu_i + \beta_j \nu_j \right) = 0$$

$$\Rightarrow \frac{\lambda - dx}{x} - \sum_{i \in J} \beta_i \nu_i = \beta_j \nu_j,$$

luego sustituyendo el valor de x y ν_i en la expresión anterior se tiene

$$d\left(R_0^j - 1\right) - d\sum_{i \in J} \frac{R_0^i}{I_0^i} = \beta_j \nu_j \Leftrightarrow d\left(R_0^j - 1\right) - d\rho_0^J = \beta_j \nu_j,$$
$$d\left(R_0^j - 1 - \rho_0^J\right) = \beta_j \nu_j$$

$$\Rightarrow \nu_j = \frac{d}{\beta_i} \left(R_0^j - 1 - \rho_0^J \right).$$

Por último de la ecuación (iii) referente al sistema (4.3) se tiene que $y_j = \frac{u_j \nu_j}{k}$, luego sustituyendo ν_j en la expresión anterior tenemos $y_j = \frac{du_j}{\beta_j k} \left(R_0^j - 1 - \rho_0^J \right)$ y reescribiendo y_j tenemos

$$y_j = \frac{\lambda}{R_0^j a_j} \left(R_0^j - 1 - \rho_0^J \right) = \frac{\lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1}{R_0^j} - \frac{\rho_0^J}{R_0^j} \right),$$

con lo que los puntos

$$x = \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j},$$

$$y_j = \frac{\lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1}{R_0^j} - \frac{\rho_0^J}{R_0^j} \right),$$

$$\nu_j = \frac{d}{\beta_j} \left(R_0^j - 1 - \rho_0^J \right),$$

$$z_j = a_j \left(\frac{R_0^i}{pR_0^j} - 1 \right),$$

determinan las coordenadas del punto de equilibrio $X_{j,J}$ donde $J \neq \emptyset$, $1 \leq j \leq n$ y $j \notin J$.

(c) Si existe más de un índice $j \notin J$ tal que $y_j \neq 0$.

En este caso tendremos que sus tasas básicas de reproducción serán iguales, lo que contradice la hipótesis del teorema.

La demostración es análoga a la expuesta en el inciso (c) abordado en el caso (1).

Para finalizar la prueba sólo basta verificar que hemos descrito 2^{n-1} (2+n) puntos de equilibrio, para esto solamente hay que notar las combinaciones posibles entre los elementos de j y J y el número de ecuaciones. Esta relación se muestra en el siguiente esquema.

Elementos en J	Posibilidades para J	Posibilidades para j
0	C_0^n	(n+1)
1	C_1^n	(n+1)-1
2	C_2^n	(n+1)-2
:	:	:
n-1	C_{n-1}^n	(n+1)-(n-1)
n	C_n^n	(n+1)-n

Ahora sólo resta contar dichos puntos, esto es

$$\sum_{k=0}^{n} C_k^n [(n+1) - k] = \sum_{k=0}^{n} C_k^n n + \sum_{k=0}^{n} C_k^n - \sum_{k=0}^{n} C_k^n k$$

$$= n \sum_{k=0}^{n} C_k^n + \sum_{k=0}^{n} C_k^n - \sum_{k=0}^{n} C_k^n k$$

$$= n 2^n + 2^n - n 2^{n-1}$$

$$= 2^{n-1} (2+n).$$

Por lo tanto el sistema (4.2) tiene $2^{n-1}(2+n)$ puntos de equilibrio.

Estabilidad de las soluciones para R_0^i diferentes.

Lema 4.2. El único conjunto positivamente invariante para (4.2) contenido en el conjunto

$$E = \left\{ X_{0,\emptyset} + \sum_{i=2}^{2n+1} \mu_i e_i \right\}$$

es el punto de equilibrio $X_{0,\emptyset}$.

Demostración. Considere $A\subseteq E$ un conjunto positivamente invariante para el sistema (4.2). Dado $X\in A$ debemos tener que

$$\frac{d}{dt}\phi_t(X)\perp E^{\perp}$$

para todo $t \geq 0$. Además como $e_1 \perp E$, se sigue

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in N} \beta_i \nu_i = 0 \Rightarrow \sum_{i \in N} \beta_i \nu_i = 0,$$

de donde la suma sólo puede ser nula si cada término $\beta_i \nu_i$ lo es.

Así A debe de estar contenido en un conjunto de la forma

$$\left\{ X_{0,\emptyset} + \sum_{i=2}^{2n+1} \mu_i e_i \right\} \cap \mathbb{R}^{3n+1}_{\geq 0},$$

tenemos así que los vectores e_i , para i = n + 2, ..., 2n + 1 son ortogonales a este conjunto, donde

$$ky_i - u_i\nu_i = ky_i \Rightarrow y_i = 0$$
, para todo $i \in N$.

Por lo tanto $A = X_{0,\emptyset}$.

Lema 4.3. El único conjunto positivamente invariante para (4.2) contenido en el conjunto

$$E = \left\{ X_{1,\emptyset} + \mu \left(e_2 + \frac{k}{u_i} e_{2+n} \right) + \gamma e_{2+2n} + \sum_{i=3}^{n+1} (\nu_i e_i) \right\} \cap \mathbb{R}^{3n+1}$$

es el punto de equilibrio $X_{1,\emptyset}$.

Demostración. Sea $A \subseteq E$ un conjunto positivamente invariante para el sistema (4.2). Dado $X \in A$ debemos tener

$$\frac{d}{dt}\phi_{t}\left(X\right)\bot E^{\bot}$$

para todo $t \geq 0$. Además como $e_1 \perp E$, se sigue:

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in N} \beta_i \nu_i = \lambda - dx^* - x^* \beta_1 \nu_1 = 0,$$

de donde $\nu_1 = \nu_1^*$ y $y_1 = \frac{u_1\nu_1}{k\nu_1} = \frac{u_1\nu_1^*}{k} = y_1^*$. Así mismo A debe de estar contenido en un conjunto de la forma

$$E' = \left\{ X_{1,\emptyset} + \gamma e_{2+2n} + \sum_{i=3}^{n+1} (\nu_i e_i) \right\} \cap \mathbb{R}^{3n+1}_{\geq 0}.$$

Luego como $e_2 \perp E'$, se tiene

$$\beta_1 x^* \nu_1^* + a_1 y_1^* - y_1^* z_1 = -y_1^* z_1$$

de donde $z_1=0$ y además e_i , para i=n+2,...,2n+1, es ortogonal a $E^{\prime},$ de donde

$$ky_i - u_i\nu_i = ky_i \Rightarrow y_i = 0, \quad \forall i = 2, ..., n.$$

Con lo que $A = X_{1,\emptyset}$.

Lema 4.4. El único conjunto positivamente invariante para (4.2) contenido en el conjunto

$$E = \left\{ X_{0,J} + \sum_{i=2}^{n+1} \mu_i \left(e_i + \frac{k}{u_i} e_{i+n} \right) + \sum_{i=2n+1}^{3n+1} \gamma_i e_i \right\} \cap \mathbb{R}^{3n+1}_{\geq 0}$$

es el punto de equilibrio $X_{0,J}$.

Demostración. Sea $A \subseteq E$ un conjunto positivamente invariante para el sistema (4.2). Dado $X \in A$ debemos tener

$$\frac{d}{dt}\phi_t\left(X\right) \perp E^{\perp}$$

para todo $t \ge 0$. Además como $e_1 \bot E$, se sigue

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in I} \beta_i \nu_i = 0.$$

Observemos que si $\nu_i=0$ para todo $i\in J$ tendríamos que $x^*=\frac{\lambda}{d}$ lo que es absurdo, luego existe $i\in J$ tal que $\nu_i\neq 0$. Sea $L=\{i\in J: \nu_i\neq 0\}$. Tenemos que $-\left(\frac{k}{u_i}\right)e_{i+1}+e_{i+1+n}\in E^\perp$ para todo $i\in J$, de este modo se tiene

$$-\frac{k\beta_{i}x^{*}\nu_{i}}{u_{i}} + \frac{ka_{i}y_{i}}{u_{i}} + \frac{ky_{i}z_{i}}{u_{i}} + ky_{i} - u_{i}\nu_{i} = 0.$$

Además como $y_i = \frac{u_i \nu_i}{k}$, se tiene

$$-\frac{k\beta_i x^*}{u_i} + a_i + z_i = 0 \Rightarrow z_i = \frac{k\beta_i x^*}{u_i} - a_i = z_i^*, \forall i \in L.$$

Luego si $z_i = z_i^*$, entonces $e_{i+1+2n} \in E^{\perp}$, de donde $y_i = \frac{b_i}{c_i} = y_i^*$, más aún, $\nu_i = \nu_i^*, \forall i \in L$. Con lo que

$$x^* = \frac{\lambda}{d + \sum_{i \in J} \beta_i \nu_i} = \frac{\lambda}{d} \left(1 + \frac{1}{d} \sum_{i \in L} \beta_i \nu_i^* \right)^{-1} = \frac{\lambda}{d} \left(1 + \sum_{i \in L} \frac{R_0^i}{I_0^i} \right).$$

Luego usando el valor de x^* tenemos $\sum_{i \in L} \frac{R_0^i}{I_0^i} = \rho_0^J$. Notemos que esta igualdad sólo será posible si L = J.

Por lo tanto el único conjunto positivamente invariante contenido en E es el punto de equilibrio $X_{0,J}$.

Lema 4.5. Sea J = (1, 2, ..., j - 1) y $R_0^j > 1 + \rho_0^J$. El único conjunto positivamente invariante para (4.2) contenido en el conjunto

$$E = \left\{ X_{j,J} + \sum_{i=2}^{j+1} \mu_i \left(e_i + \frac{k}{u_i} e_{i+n} \right) + \sum_{i=j+n+2}^{2n+1} \gamma_i e_i + \sum_{i=2n+2}^{2n+j} \eta_i e_i \right\} \cap \mathbb{R}^{3n+1}$$

es el punto de equilibrio $X_{j,J}$.

Demostración. Sea $A \subseteq E$ un conjunto positivamente invariante para el sistema (4.2). Dado $X \in A$ debemos tener

$$\frac{d}{dt}\phi_t\left(X\right) \perp E^{\perp}$$

para todo $t \ge 0$. Además como $e_{n+1+i} \perp E$, para i = j+1, ..., n, se sigue

$$\beta_i x \nu_i = 0 \Rightarrow \nu_i = 0, \forall i = j + 1, ..., n.$$

Además, como $e_1 \perp E$ se sigue

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in I} \beta_i \nu_i - x^* \beta_j \nu_j = 0.$$

Notemos que si $\nu_i = 0$ para todo $i \in J \cup \{j\}$ tendríamos $x^* = \frac{\lambda}{d}$, lo que es absurdo. Luego existe $i \in J \cup \{j\}$ tal que $\nu_i \neq 0$. Sea $L = \{i \in J \cup \{j\} : \nu_i \neq 0\}$. Tenemos que $-\left(\frac{k}{u_i}\right)e_{i+1} + e_{i+1+n} \in E^{\perp}$ para todo $i \in J \cup \{j\}$, de este modo tenemos

$$\frac{-k\beta_i x^* \nu_i}{u_i} + \frac{ka_i y_i}{u_i} + \frac{ky_i z_i}{u_i} + ky_i - u_i v_i = 0.$$

Además, $y_i = \frac{u_i v_i}{k}$ en $J \cup \{j\}$, donde

$$\frac{-k\beta_i x^*}{u_i} + a_i + z_i = 0 \Rightarrow z_i = \frac{k\beta_i x^*}{u_i} - a_i = z_i^*, \forall i \in L.$$

Como $e_{2n+1+i}\in E^\perp$ para todo $i\in J\cup\{j\}$, donde $y_i=\frac{b_i}{c_i}=y_i^*$ y además $\nu_i=\nu_i^*$, para toda $i\in L$. Veamos también que

$$\frac{\lambda}{dR_0^j} = x^* = \frac{\lambda}{d + \sum_{i \in L} \beta_i \nu_i}$$

$$= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \frac{1}{d} \sum_{i \in L - \{j\}} \beta_i \frac{dR_0^i}{\beta_i I_0^i} + \frac{1}{d} \beta_j \nu_j \right)^{-1}$$

$$= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \sum_{i \in L - \{j\}} \frac{R_0^i}{I_0^i} + \frac{1}{d} \beta_j \nu_j \right)^{-1}$$

$$= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \rho_0^{L - \{j\}} + \frac{1}{d} \beta_j \nu_j \right)^{-1},$$

donde $R_0^j = 1 + \rho_0^{L-\{j\}} + d^{-1}\beta_j \nu_j$.

Veamos que si $\nu_j=0$, entonces tendríamos que $R_0^j=1+\rho_0^{L-\{j\}}>1+\rho_0^J,$ lo que implica que $\rho_0^{L-\{j\}}>1+\rho_0^J,$ lo cual es absurdo pues $L-\{j\}\subseteq J.$ Luego si $\nu_j\neq 0$, se tiene que $R_0^j=1+\rho_0^{L-\{j\}}+R_0^j-1-\rho_0^j.$

Por lo tanto $L - \{j\} = J$ es el único conjunto positivamente invariante contenido en E es el punto de equilibrio $X_{i,J}$.

Teorema 4.2. Si $R_0^i > R_0^{i+1}$ y S es un conjunto de respuesta fuerte consistente, entonces el sistema (4.2), definido en $\mathbb{R}^{3n+1}_{\geq 0}$, con condiciones iniciales en su interior siempre posee un punto de equilibrio globalmente asintóticamente estable. A saber:

- (i) $X_{0,\emptyset}$ si $R_0^1 \le 1$;
- (ii) $X_{1,\emptyset}$ si $R_0^1 > 1$ y $P_0^1 \le 1$;
- (iii) Si $P_0^1 > 1$, sea J el conjunto antigénico maximal, entonces:
- (a) Si J es un conjunto antigénico puro, el punto de equilibrio $X_{0,J}$ es globalmente asintóticamente estable.
- (b) De otra manera si J no es un conjunto antigénico puro y j el menor entero fuera de J tal que $R_0^j > 1 + \rho_0^J$, entonces el punto de equilibrio $X_{j,J}$ es globalmente asintóticamente estable.

Demostración. Consideremos X^* un punto de equilibrio del sistema (4.2) y consideremos también la función escalar $V: \Omega = \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}$ definida en (3.3), donde las constantes θ relativas a las coordenadas x e y_i serán 1, las relativas a ν_i serán denotadas por Θ_i y su valor será especificado de acuerdo al punto de equilibrio que se este analizando, por último las constantes θ relativas a las coordenadas z_i serán $\frac{1}{c_i}$.

Notemos que la proposición 3.1 nos garantiza que basta mostrar que $\dot{V}(x) \leq 0$ en $\mathbb{R}^n_{\geq 0}$ para que todas las soluciones con condiciones iniciales en $\mathbb{R}^n_{> 0}$ se aproximen al mayor subconjunto de $E = \left\{ x \in \mathbb{R}^n_{\geq 0} : \dot{V}(x) = 0 \right\}$ que es positivamente invariante para (4.2) y posteriormente mostraremos que éste conjunto sólo puede ser el punto de equilibrio en cuestión.

De las propiedades de la función V probadas en el teorema 3.1 tenemos que

$$V(X) = x - x^* \ln\left(\frac{x}{x^*}\right) + \sum_{i=1}^n \left(y_i - y_i^* \ln\left(\frac{y_i}{y_i^*}\right)\right) + \sum_{i=1}^n \Theta_i \left(\nu_i - \nu_i^* \ln\left(\frac{\nu_i}{\nu_i^*}\right)\right) + p \sum_{i=1}^n \frac{1}{c_i} \left(z_i - z_i^* \ln\left(\frac{z_i}{z_i^*}\right)\right).$$

Además

$$\dot{V}(X) = \lambda \left[1 + Q_{j,J}^{x} + \sum_{i=1}^{n} Q_{j,J}^{y_{i}} + \frac{d}{\lambda} \sum_{i=1}^{n} \Theta_{i} \frac{u_{i}}{\beta_{i}} Q_{j,J}^{v_{i}} + \sum_{i=1}^{n} \frac{Q_{j,J}^{z_{i}}}{I_{0}^{i}} \right] - \left[dx + \frac{\lambda^{2} Q_{j,J}^{x}}{dx} \right] - \lambda \sum_{i=1}^{n} \frac{\beta_{i}}{a_{i}} Q_{j,J}^{y_{i}} \frac{x\nu_{i}}{y_{i}} - dk \sum_{i=1}^{n} \frac{\Theta_{i}}{\beta_{i}} Q_{j,J}^{\nu_{i}} \frac{y_{i}}{\nu_{i}} + \sum_{i=1}^{n} y_{i} \left[k\Theta_{i} - a_{i} - a_{i} Q_{j,J}^{z_{i}} \right] + \frac{\lambda}{d} Q_{j,J}^{x} \sum_{i=1}^{n} \nu_{i} \beta_{i} - \sum_{i=1}^{n} \Theta_{i} u_{i} \nu_{i} + p\lambda \sum_{i=1}^{n} \frac{z_{i}}{a_{i}} \left[Q_{j,J}^{y_{i}} - \frac{1}{I_{0}^{i}} \right].$$
(4.6)

1. Consideremos $X^*=X_{0,\emptyset},\,R_0^1\leq 1$ y $\Theta_i=\frac{a_i}{k}.$ Con lo que (4.6) se reescribe como

$$\dot{V}(X) = \lambda \left[1 + Q_{j,J}^x + \sum_{i=1}^n Q_{j,J}^{y_i} + \sum_{i=1}^n \frac{Q_{j,J}^{v_i}}{R_0^i} + \sum_{i=1}^n \frac{Q_{j,J}^{z_{i,J}}}{I_0^i} \right] - \left[dx + \frac{\lambda^2 Q_{j,J}^x}{dx} \right] - \lambda \sum_{i=1}^n \frac{\beta_i}{a_i} Q_{j,J}^{y_i} \frac{x\nu_i}{y_i} - d\sum_{i=1}^n \frac{a_i}{\beta_i} Q_{j,J}^{\nu_i} \frac{y_i}{\nu_i} - \sum_{i=1}^n a_i Q_{j,J}^{z_i} y_i + \frac{\lambda}{d} \sum_{i=1}^n \nu_i \beta_i \left[Q_{j,J}^x - \frac{1}{R_0^i} \right] + 2\lambda \sum_{i=1}^n \frac{z_i}{a_i} \left[Q_{j,J}^{y_i} - \frac{1}{I_0^i} \right].$$

Luego evaluando $X_{0,\emptyset}$ en la expresión anterior tenemos

$$\dot{V}(X_{0,\emptyset}) = 2\lambda - \left[dx + \frac{\lambda^2}{dx} \right] + \frac{\lambda}{d} \sum_{i=1}^n \nu_i \beta_i \left[1 - \frac{1}{R_0^i} \right] - p\lambda \sum_{i=1}^n \frac{z_i}{a_i I_0^i}$$

$$= \dot{V}_1 + \dot{V}_2 + \dot{V}_3$$

donde

$$\dot{V}_1 = 2\lambda - \left[dx + \frac{\lambda^2}{dx} \right],$$

$$\dot{V}_2 = \frac{\lambda}{d} \sum_{i=1}^n \nu_i \beta_i \left[1 - \frac{1}{R_0^i} \right],$$

$$\dot{V}_3 = -p\lambda \sum_{i=1}^n \frac{z_i}{a_i I_0^i}.$$

Veamos que $\dot{V}_1(X_{0,\emptyset}) \leq 0$. En efecto, note que

$$(\lambda - dx)^2 \ge 0$$
$$\lambda^2 - 2\lambda dx + (dx)^2 \ge 0$$
$$\frac{\lambda^2}{dx} - 2\lambda + dx \ge 0$$
$$2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx} \le 0,$$

con lo que $\dot{V}_1(X_{0,\emptyset}) \leq 0$.

Por otro lado, notemos que como por hipótesis $1 \ge R_0^1 > R_0^i, \forall i \in N$, entonces $1 - \frac{1}{R_0^i} \le 0$, luego

$$\frac{\lambda}{d} \sum_{i=1}^{n} \nu_i \beta_i \left[1 - \frac{1}{R_0^i} \right] \le 0.$$

Por lo tanto $\dot{V}_2(X_{0,\emptyset}) \leq 0$.

Por último notemos que $\dot{V}_{3}\left(X_{0,\emptyset}\right)$ es claramente negativo.

Por lo tanto $\dot{V}(X_{0,\emptyset}) \leq 0$. Además como $\dot{V}(X_{0,\emptyset}) = 0$ solamente si $z_i = 0$ para todo $i \in N$, se sigue del lema 4.2 que $E = X_{0,\emptyset}$, luego por el teorema de Lasalle (teorema 2.6) se tiene que $X_{0,\emptyset}$ es globalmente asintóticamente estable.

2. Consideremos $X^* = X_{1,\emptyset}$, $R_0^1 > 1$, $P_0^1 \le 1$ y $\Theta_i = \frac{a_i}{k}$, con lo que (4.6) se reescribe como

$$\dot{V}(X_{1,\emptyset}) = \lambda \left[3 - \frac{1}{R_0^1} \right] - \left[dx + \frac{\lambda^2}{dx R_0^1} \right] - \frac{\lambda \beta_1}{a_1} \left(1 - \frac{1}{R_0^1} \right) \frac{x \nu_1}{y_1} - \frac{a_1 d}{\beta_1} \left(R_0^1 - 1 \right) \frac{y_1}{\nu_1}
+ \frac{\lambda}{d} \sum_{i=1}^n \beta_i \nu_i \left[\frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{R_0^i} \right] + p \lambda \frac{z_1}{a_1} \left[1 - \frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{I_0^1} \right] - p \lambda \sum_{i=2}^n \frac{z_i}{a_i I_0^i}
= \dot{V}_1 + \dot{V}_2 + \dot{V}_3 + \dot{V}_4,$$

donde

$$\begin{split} \dot{V}_1 &= \lambda \left[3 - \frac{1}{R_0^1} \right] - \left[dx + \frac{\lambda^2}{dx R_0^1} \right] - \frac{\lambda \beta_1}{a_1} \left(1 - \frac{1}{R_0^1} \right) \frac{x \nu_1}{y_1} - \frac{a_1 d}{\beta_1} \left(R_0^1 - 1 \right) \frac{y_1}{\nu_1}, \\ \dot{V}_2 &= \frac{\lambda}{d} \sum_{i=1}^n \beta_i \nu_i \left[\frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{R_0^i} \right], \\ \dot{V}_3 &= p \lambda \frac{z_1}{a_1} \left[1 - \frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{I_0^1} \right], \\ \dot{V}_4 &= -p \lambda \sum_{i=2}^n \frac{z_i}{a_i I_0^i}. \end{split}$$

Veamos que $\dot{V}_1 \leq 0$,
en efecto, notemos que

$$(\lambda - dx R_0^1)^2 \ge 0$$

$$\Rightarrow \lambda^2 - 2\lambda dx R_0^1 + (dx)^2 R_0^{1^2} \ge 0$$

$$\Rightarrow \frac{\lambda^2}{dx R_0^{1^2}} - \frac{2\lambda}{R_0^1} + dx \ge 0$$

$$\Rightarrow \frac{2\lambda}{R_0^1} - dx - \frac{\lambda^2}{dx R_0^{1^2}} \le 0.$$
(4.7)

Por otro lado notemos que

$$3\lambda - \frac{\lambda}{R_0^1} - dx - \frac{\lambda^2}{dx R_0^1} - \frac{\lambda \beta_1}{a_1} \left(1 - \frac{1}{R_0^1} \right) \frac{x\nu_1}{y_1} - \frac{a_1 d}{\beta_1} \left(R_0^1 - 1 \right) \frac{y_1}{\nu_1} \le 0. \tag{4.8}$$

Donde la desigualdad (4.8) se obtiene aplicando la desigualdad del lema 2.1 a los números

$$\frac{\lambda^2}{dx R_0^1} \left(1 - \frac{1}{R_0^1} \right),$$

$$\frac{\lambda \beta_1}{a_1} \left(1 - \frac{1}{R_0^1} \right) \frac{x \nu_1}{y_1},$$

$$\frac{a_1 d}{\beta_1} \left(R_0^1 - 1 \right) \frac{y_1}{\nu_1}.$$

Luego sumando las desigualdades (4.7) y (4.8) se tiene

$$3\lambda - \frac{\lambda}{R_0^1} - dx - \frac{\lambda^2}{dx R_0^1} - \frac{\lambda \beta_1}{a_1} \left(1 - \frac{1}{R_0^1} \right) \frac{x\nu_1}{y_1} - \frac{a_1 d}{\beta_1} \left(R_0^1 - 1 \right) \frac{y_1}{\nu_1} \le 0. \tag{4.9}$$

De donde podemos notar que la expresión del lado izquierdo de (4.9) es precisamente \dot{V}_1 , por lo tanto $\dot{V}_1 \leq 0$.

Veamos ahora que $\dot{V}_2 < 0$. En efecto notemos que por hipótesis se tiene

$$\begin{split} R_0^i &< R_0^1, \forall i \in (1,n] \\ \Rightarrow \frac{1}{R_0^i} &> \frac{1}{R_0^1}, \forall i \in (1,n] \\ \Rightarrow \frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{R_0^i} &< 0, \end{split}$$

de donde $\dot{V}_2 < 0$.

Por otro lado veamos que $\dot{V}_3 < 0$.

En efecto, notemos que por hipótesis

$$P_0^1 \le 1 \Leftrightarrow \frac{I_0^1(R_0^{1-1})}{R_0^1} \le 1$$

$$\Rightarrow I_0^1 R_0^1 - I_0^1 \le R_0^1$$

$$\Rightarrow I_0^1 R_0^1 \le R_0^1 + I_0^1 \quad (*).$$

Ahora veamos que $1-\frac{1}{R_0^1}-\frac{1}{I_0^1}<0,$ por contradicción supongamos que

$$\begin{aligned} 1 - \frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{I_0^1} &> 0 \\ \Rightarrow 1 > \frac{R_0^1 + I_0^1}{I_0^1 R_0^1} \\ \Rightarrow I_0^1 R_0^1 &> R_0^1 + I_0^1, \end{aligned}$$

luego la última implicación contradice (*). Por lo tanto $1-\frac{1}{R_0^1}-\frac{1}{I_0^1}<0$, de donde $\dot{V}_3<0$.

Por último notemos que \dot{V}_4 es claramente $\dot{V}_4 < 0$. Por lo tanto $\dot{V}(X_{1,\emptyset}) \leq 0$. Siendo la igualdad válida solamente si $x = x^*, \nu_1^* y_1 = y_1^* \nu_1$ y $\nu_i = z_i = 0$ para todo $i \in N - \{1\}$.

Además por el lema 4.3 tenemos que el único conjunto positivamente invariante que satisface tales condiciones es el punto de equilibrio $X_{1,\emptyset}$,

luego por el teorema de LaSalle (teorema 2.6), $X_{1,\emptyset}$ es asintóticamente estable.

3. (a) Consideremos $X^* = X_{0,J}$ y $P_0^1 > 1$, con J un conjunto antigénico puro, notemos que las coordenadas de los puntos de equilibrio de este modelo, con $i \in J$, son similares a los del caso anterior. Además consideremos $\Theta_i = \frac{\beta_i x^*}{u_i}$.

Veamos que como $y_i^* = \nu_i^* = z_i^* = 0$ para todo $i \notin J$, de (4.6) se sigue

$$\begin{split} \dot{V}\left(X_{0,J}\right) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in N} \beta_i \nu_i x^* - \sum_{i \in N} a_i y_i - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x \nu_i y_i^*}{y_i} \\ &+ \sum_{i \in J} a_i y_i^* + \sum_{i \in J} z_i y_i^* + \sum_{i \in N} \frac{\beta_i x^*}{u_i} k y_i - \sum_{i \in N} \beta_i x^* \nu_i - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x^* k y_i \nu_i^*}{u_i \nu_i} + \sum_{i \in J} \beta_i x^* \nu_i^* \\ &- \sum_{i \in N} \frac{b_i z_i}{c_i} - \sum_{i \in J} y_i z_i^* + \sum_{i \in J} \frac{b_i z_i^*}{c_i} \\ &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \sum_{i \in N} a_i y_i - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x \nu_i y_i^*}{y_i} + \sum_{i \in J} a_i y_i^* + \sum_{i \in J} z_i y_i^* \\ &+ \sum_{i \in N} \frac{\beta_i x^*}{u_i} k y_i - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x^* k y_i \nu_i^*}{u_i \nu_i} + \sum_{i \in J} \beta_i x^* \nu_i^* - \sum_{i \in N} \frac{b_i z_i}{c_i} - \sum_{i \in J} y_i z_i^* + \sum_{i \in J} \frac{b_i z_i^*}{c_i}. \end{split}$$

Luego como para todo $i \in J$, tenemos

$$z_{i}y_{i}^{*} = \frac{b_{i}z_{i}}{c_{i}},$$

$$y_{i}z_{i}^{*} = a_{i}y\left(\frac{R_{0}^{i}}{1+\rho_{0}^{J}} - 1\right),$$

$$\frac{x^{*}\beta_{i}k}{u_{i}}y_{i} - a_{i}y_{i} = a_{i}y_{i}\left(\frac{R_{0}^{i}}{1+\rho_{0}^{J}} - 1\right),$$

se sigue

$$\dot{V}(X_{0,J}) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in N-J} a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^J} - 1\right) - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x \nu_i y_i^*}{y_i}$$

$$+ \sum_{i \in J} a_i y_i^* - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x^* k y_i \nu_i^*}{u_i \nu_i} + \sum_{i \in J} \beta_i x^* \nu_i^* - \sum_{i \in N-J} \frac{b_i z_i}{c_i} + \sum_{i \in J} \frac{b_i z_i^*}{c_i}$$

$$= \dot{V}_1(X_{0,J}) + \dot{V}_2(X_{0,J}).$$

Donde

$$\dot{V}_{1}(X_{0,J}) = \sum_{i \in N-J} a_{i} y_{i} \left(\frac{R_{0}^{i}}{1 + \rho_{0}^{J}} - 1 \right) - \sum_{i \in N-J} \frac{b_{i} z_{i}}{c_{i}}$$

$$\dot{V}_{2}(X_{0,J}) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^{*}}{x} + dx^{*} - \sum_{i \in J} \frac{\beta_{i} x \nu_{i} y_{i}^{*}}{y_{i}} + \sum_{i \in J} a_{i} y_{i}^{*}$$

$$- \sum_{i \in J} \frac{\beta_{i} x^{*} k y_{i} \nu_{i}^{*}}{u_{i} \nu_{i}} + \sum_{i \in J} \beta_{i} x^{*} \nu_{i}^{*} + \sum_{i \in J} \frac{b_{i} z_{i}^{*}}{c_{i}}.$$

Veamos que $\dot{V}_1(X_{0,J}) \leq 0$. En efecto notemos que el último término de $\dot{V}_1(X)$ es claramente negativo, además como por hipótesis tenemos que J es un conjunto antigénico puro, de donde

$$\frac{R_0^i}{1+\rho_0^J}-1<0, \forall i\notin J,$$

luego

$$\sum_{i \in N - J} a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^J} - 1 \right) \le 0.$$

Por lo tanto $\dot{V}_1\left(X_{0,J}\right) \leq 0$, siendo la igualdad válida sólo si J=N.

Ahora para analizar $\dot{V}_{2}\left(X_{0,J}\right)$ es conveniente sumar a ésta expresión

$$0 = \frac{\lambda^2 \rho_0^J}{dx (1 + \rho_0^J)^2} - \frac{\lambda^2 \sum_{i \in J} \frac{R_0^i}{I_0^i}}{dx (1 + \rho_0^J)^2},$$

de donde

$$\dot{V}_{2}(X_{0,J}) = \lambda - dx^{*} + \sum_{i \in J} \left(a_{i} y_{i}^{*} + \beta_{i} x^{*} \nu_{i}^{*} + \frac{b_{i} z_{i}^{*}}{c_{i}} \right) - \sum_{i \in J} \left(\frac{\beta_{i} x \nu_{i} y_{i}^{*}}{y_{i}} + \frac{\beta_{i} x^{*} k y_{i} \nu_{i}^{*}}{u_{i} \nu_{i}} \right)$$

$$- dx - \frac{\lambda x^{*}}{x} = \lambda - dx^{*} + \sum_{i \in J} \left(a_{i} y_{i}^{*} + \beta_{i} x^{*} \nu_{i}^{*} + \frac{b_{i} z_{i}^{*}}{c_{i}} \right) - \sum_{i \in J} \left(\frac{\beta_{i} x \nu_{i} y_{i}^{*}}{y_{i}} + \frac{\beta_{i} x^{*} k y_{i} \nu_{i}^{*}}{u_{i} \nu_{i}} \right)$$

$$- \frac{\lambda^{2} \sum_{i \in J} \frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}}{dx (1 + \rho_{0}^{J})^{2}} - dx - \frac{\lambda x^{*}}{x} + \frac{\lambda^{2} \rho_{0}^{J}}{dx (1 + \rho_{0}^{J})^{2}}.$$

Ahora, analizando la expresión de $\dot{V}_{2}\left(X\right)$ por partes, tenemos

$$\begin{split} \dot{V}_{2A}\left(X_{0,J}\right) &= \lambda + dx^* + \sum_{i \in J} \left(a_i y_i^* + \beta_i x^* \nu_i^* + \frac{b_i z_i^*}{c_i}\right) \\ &= \lambda + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^J} + \sum_{i \in J} \left(\frac{\lambda}{I_0^i} + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^J} \frac{R_0^i}{I_0^i} + \frac{a_i b_i}{c_i} \left[\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^J} - 1\right]\right) \\ &= \lambda + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^J} + \sum_{i \in J} \left(\frac{\lambda}{I_0^i} + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^J} \frac{R_0^i}{I_0^i} + \frac{\lambda}{I_0^i} \left[\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^J} - 1\right]\right) \\ &= \lambda + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^J} + \frac{2\lambda}{1 + \rho_0^J} \sum_{i \in J} \frac{R_0^i}{I_0^i} \\ &= \lambda - \frac{\lambda}{1 + \rho_0^J} + \frac{2\lambda}{1 + \rho_0^J} \left(1 + \sum_{i \in J} \frac{R_0^i}{I_0^i}\right) \\ &= 3\lambda - \frac{\lambda}{1 + \rho_0^J}. \end{split}$$

Además

$$\begin{split} \dot{V}_{2B}\left(X_{0,J}\right) &= \frac{\beta_{i}x\nu_{i}y_{i}^{*}}{y_{i}} + \frac{\beta_{i}x^{*}ky_{i}\nu_{i}^{*}}{u_{i}\nu_{i}} + \frac{\lambda^{2}\frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}}{dx\left(1+\rho_{0}^{J}\right)^{2}} \\ &= \frac{\beta_{i}x\nu_{i}\lambda}{a_{i}I_{0}^{i}y_{i}} + \frac{\lambda ky_{i}R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}u_{i}\nu_{i}\left(1+\rho_{0}^{J}\right)} + \frac{\lambda^{2}\frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}}{dx\left(1+\rho_{0}^{J}\right)^{2}} \\ &= \frac{\lambda^{\frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}}}{\left(1+\rho_{0}^{J}\right)} \left(\frac{\beta_{i}x\nu_{i}\left(1+\rho_{0}^{J}\right)}{a_{i}R_{0}^{i}y_{i}} + \frac{ky_{i}}{u_{i}\nu_{i}} + \frac{\lambda}{dx\left(1+\rho_{0}^{J}\right)}\right) \\ &= \frac{\lambda^{\frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}}}{\left(1+\rho_{0}^{J}\right)} \left(\frac{x\nu_{i}du_{i}\left(1+\rho_{0}^{J}\right)}{\lambda ky_{i}} + \frac{ky_{i}}{u_{i}\nu_{i}} + \frac{\lambda}{dx\left(1+\rho_{0}^{J}\right)}\right) \\ &= \frac{\lambda^{\frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}}}{\left(1+\rho_{0}^{J}\right)} \left(\frac{(x\nu_{i}du_{i})^{2}\left(1+\rho_{0}^{J}\right)^{2} + (ky_{i})^{2}\lambda dx\left(1+\rho_{0}^{J}\right) + \lambda^{2}ky_{i}u_{i}\nu_{i}}{\lambda ky_{i}u_{i}\nu_{i}dx\left(1+\rho_{0}^{J}\right)}\right) \\ &\geq 3\frac{\lambda^{\frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}}}{\left(1+\rho_{0}^{J}\right)}. \end{split}$$

Donde la última desigualdad se obtiene aplicando el lema 2.1 a los números $\frac{x\nu_i du_i \left(1+\rho_0^J\right)}{\lambda k y_i}$, $\frac{k y_i}{u_i \nu_i}$ y $\frac{\lambda}{dx \left(1+\rho_0^J\right)}$. Siendo la igualdad válida sólo si

$$x^{*2}ky_iu_i\nu_i = u_i^2x^2\nu_i^2 = k^2y_i^2x_i^*x.$$

Por otra parte veamos que

$$\dot{V}_{2C}(X_{0,J}) = dx + \frac{\lambda x^*}{x} - \frac{\lambda \rho_0^J}{(1 + \rho_0^J)^2}.$$

Observemos que como

$$\left(dx - \frac{\lambda}{(1 + \rho_0^J)}\right)^2 \ge 0,$$

se sigue

$$(dx)^2 + \frac{\lambda^2}{(1+\rho_0^J)^2} \ge 2dx \frac{\lambda}{(1+\rho_0^J)},$$

con lo que

$$\dot{V}_{2C}(X_{0,J}) \ge \frac{2\lambda}{(1+\rho_0^J)}.$$

Siendo la igualdad válida sólo si $dx = \frac{\lambda}{\left(1+\rho_0^J\right)}$, es decir, $x = x^*$.

Por último agrupando las relaciones establecidas en $\dot{V}_{2A}\left(X_{0,J}\right)$, $\dot{V}_{2B}\left(X_{0,J}\right)$ y $\dot{V}_{2C}\left(X_{0,J}\right)$, tenemos

$$\begin{split} \dot{V}_{2}\left(X_{0,J}\right) &= \dot{V}_{2A}\left(X_{0,J}\right) - \sum_{i \in J} \dot{V}_{2B}\left(X_{0,J}\right) - \dot{V}_{2C}\left(X_{0,J}\right) \\ &\leq 3\lambda - \frac{\lambda}{\left(1 + \rho_{0}^{J}\right)} - \sum_{i \in J} 3 \frac{\lambda \frac{R_{0}^{i}}{I_{0}^{i}}}{\left(1 + \rho_{0}^{J}\right)} - 2 \frac{\lambda}{\left(1 + \rho_{0}^{J}\right)} \\ &= 3\lambda - 3\lambda \frac{\rho_{0}^{J}}{\left(1 + \rho_{0}^{J}\right)} - 3 \frac{\lambda}{\left(1 + \rho_{0}^{J}\right)} \\ &= 0. \end{split}$$

Luego como $\dot{V}(X_{0,J}) = \dot{V}_1(X_{0,J}) + \dot{V}_2(X_{0,J})$, se sigue que $\dot{V}(X_{0,J}) < 0$ para $J \neq N$, en caso contrario $\dot{V}(X_{0,J}) \leq 0$, siendo la igualdad válida sólo si $x = x^*$ y $\frac{\nu_i}{y_i} = \frac{k}{u_i}$ para todo $i \in J$. Además por el lema 4.4, el punto de equilibrio $X_{0,J}$ es el mayor conjunto positivamente invariante en E, así por el teorema de LaSalle (teorema 2.6) se sigue que $X_{0,J}$ es globalmente asintóticamente estable.

(b) Notemos que como por hipótesis J no es un conjunto antigénico puro, el conjunto de respuesta fuerte (S) es no vacío, luego por el lema 4.1 tenemos que $J \neq N$. Además de la definición de conjunto antigénico puro, tenemos que existe un menor índice j tal que $R_0^j > 1 + \rho_0^J$, notemos que este es el menor índice en $J^c = N - J$, en efecto, pues si existe un índice $l \in J^c$ tal que l < j, de la definición de j deberíamos tener $R_0^l < 1 + \rho_0^J$, más aún, $R_0^j < R_0^l$, de donde tendríamos $R_0^j < 1 + \rho_0^J$ contradiciendo la elección de j.

Dicho lo anterior consideremos $X^* = X_{j,J}$, $P_0^1 > 1$ y $\Theta_i = \frac{x^*\beta_i}{u_i}$ para $i \neq j$ y $\Theta_j = \frac{a_j}{k}$, con lo que (4.6) se reescribe como

$$\begin{split} \dot{V}\left(X_{j,J}\right) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in N} \beta_i x^* \nu_i - \sum_{i \in N} a_i y_i - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x \nu_i y_i^*}{y_i} - \frac{\beta_j x \nu_j y_j^*}{y_j} \\ &+ \sum_{i \in J} a_i y_i^* + a_j y_j^* + \sum_{i \in J} z_i y_i^* + z_j y_j^* + \sum_{i \in N - \{j\}} \frac{\beta_i x^* k y_i}{u_i} + a_j y_j - \sum_{i \in N - \{j\}} \beta_i x^* \nu_i \\ &- \frac{a_j}{k} u_j \nu_j - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x^* k y_i \nu_i^*}{u_i \nu_i} - \frac{a_j y_j \nu_j^*}{\nu_j} + \sum_{i \in J} \beta_i x^* \nu_i^* + \frac{a_j}{k} u_j \nu_j^* - \sum_{i \in N} \frac{b_i z_i}{c_i} - \sum_{i \in J} y_i z_i^* \\ &+ \sum_{i \in J} \frac{b_i z_i^*}{c_i}. \end{split}$$

Además, para todo $i \in J$ tenemos que $z_i y_i^* = \frac{z_i b_i}{c_i}$ y $y_i z_i^* = a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1\right)$. más aún para $i \in N$ tenemos $\frac{x^* \beta_i k y_i}{u_i} - a_i y_i = a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1\right)$. Sustituyendo estas igualdades en la expresión anterior tenemos

$$\begin{split} \dot{V}\left(X_{j,J}\right) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta_j x^* \nu_j + \sum_{i \in J^c - \{j\}} a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1\right) - \\ &\sum_{i \in J} \frac{\beta_i x \nu_i y_i^*}{y_i} - \frac{\beta_j x \nu_j y_j^*}{y_j} + \sum_{i \in J} a_i y_i^* + a_j y_j^* + z_j y_j^* - \frac{a_j}{k} u_j \nu_j - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x^* k y_i \nu_i^*}{u_i \nu_i} \\ &- \frac{a_j y_j \nu_j^*}{\nu_j} + \sum_{i \in J} \beta_i x^* \nu_i^* + \frac{a_j}{k} u_j \nu_j^* - \sum_{i \in J^c} \frac{b_i z_i}{c_i} + \sum_{i \in J} \frac{b_i z_i^*}{c_i} = \dot{V}_1\left(X_{j,J}\right) + \dot{V}_2\left(X_{j,J}\right), \end{split}$$

donde

$$\begin{split} \dot{V}_{1}\left(X_{j,J}\right) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^{*}}{x} + dx^{*} + \beta_{j}x^{*}\nu_{j} - \sum_{i \in J} \frac{\beta_{i}x\nu_{i}y_{i}^{*}}{y_{i}} \\ &- \frac{\beta_{j}x\nu_{j}y_{j}^{*}}{y_{j}} + \sum_{i \in J} a_{i}y_{i}^{*} + a_{j}y_{j}^{*} + z_{j}y_{j}^{*} - \frac{a_{j}}{k}u_{j}\nu_{j} - \sum_{i \in J} \frac{\beta_{i}x^{*}ky_{i}\nu_{i}^{*}}{u_{i}\nu_{i}} \\ &- \frac{a_{j}y_{j}\nu_{j}^{*}}{\nu_{j}} + \sum_{i \in J} \beta_{i}x^{*}\nu_{i}^{*} + \frac{a_{j}}{k}u_{j}\nu_{j}^{*} - \frac{b_{j}z_{j}}{c_{j}} + \sum_{i \in J} \frac{b_{i}z_{i}^{*}}{c_{i}}, \\ &\dot{V}_{2}\left(X_{j,J}\right) = \sum_{i \in J^{c} - \{j\}} a_{i}y_{i}\left(\frac{R_{0}^{i}}{R_{0}^{j}} - 1\right) - \sum_{i \in J^{c} - \{j\}} \frac{b_{i}z_{i}}{c_{i}}. \end{split}$$

Además como j < i para todo $i \in J^c - \{j\}$, tenemos $R_0^i < R_0^j$ de donde $\dot{V}_2\left(X_{j,J}\right) \leq 0$.

Por otro lado sustituyendo x^*, y_i^*, ν_i^* y z_i^* en $\dot{V}_1\left(X_{j,J}\right)$, tenemos

$$\begin{split} \dot{V}_{1}\left(X_{j,J}\right) &= \lambda - dx - \frac{\lambda^{2}}{dxR_{0}^{j}} + \frac{\lambda}{R_{0}^{j}} + \frac{\beta_{j}\nu_{j}\lambda}{dR_{0}^{j}} - \sum_{i \in J} \frac{\beta_{i}x\nu_{i}\lambda}{y_{i}a_{i}I_{0}^{i}} - \frac{\beta_{j}x\nu_{j}\lambda}{y_{j}a_{j}} \left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{j}}\right) \\ &+ \sum_{i \in J} \frac{\lambda}{I_{0}^{i}} + \lambda \left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{j}}\right) + \frac{z_{j}\lambda}{a_{j}} \left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{j}}\right) - \frac{a_{j}}{k}u_{j}\nu_{j} - \sum_{i \in J} \frac{\lambda ky_{i}R_{0}^{i}}{R_{0}^{j}u_{i}\nu_{i}I_{0}^{i}} \\ &- \frac{a_{j}y_{j}d}{\nu_{j}\beta_{j}} \left(R_{0}^{j} - 1 - \rho_{0}^{J}\right) + \sum_{i \in J} \frac{\lambda R_{0}^{i}}{R_{0}^{j}I_{0}^{i}} + \frac{a_{j}u_{j}d}{k\beta_{j}} \left(R_{0}^{j} - 1 - \rho_{0}^{J}\right) - \frac{b_{j}z_{j}}{c_{j}} \\ &+ \sum_{i \in J} \frac{b_{i}a_{i}}{c_{i}} \left(\frac{R_{0}^{i}}{R_{0}^{j}} - 1\right). \end{split}$$

Luego tomando en cuenta las definiciones de R_0^j, I_0^i y ρ_0^J podemos reescribirla expresión anterior como

$$\begin{split} \dot{V}_{1}\left(X_{j,J}\right) &= \lambda - dx - \frac{\lambda^{2}}{dxR_{0}^{j}} + \frac{\lambda}{R_{0}^{j}} - \sum_{i \in J} \frac{\beta_{i}x\nu_{i}\lambda}{y_{i}a_{i}I_{0}^{i}} - \frac{\beta_{j}x\nu_{j}\lambda}{y_{j}a_{j}} \left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{j}}\right) + 2\lambda\left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{j}}\right) \\ &+ \frac{z_{j}\lambda}{a_{j}}\left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{j}}\right) - \sum_{i \in J} \frac{\lambda ky_{i}R_{0}^{i}}{R_{0}^{j}u_{i}\nu_{i}I_{0}^{i}} - \frac{a_{j}y_{j}d}{\nu_{j}\beta_{j}}\left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{j}}\right) + 2\frac{\lambda}{R_{0}^{j}}\rho_{0}^{J} - \frac{z_{j}\lambda}{a_{j}I_{0}^{j}}. \end{split}$$

Luego, sumando

$$0 = \lambda \left(-\frac{1 + \rho_0^J}{R_0^j} \right) + \frac{\lambda}{R_0^j} + \frac{\lambda \rho_0^J}{R_0^j} + \frac{\lambda^2}{dx R_0^j} \left(\frac{1 + \rho_0^J}{R_0^j} \right) - \frac{\lambda^2}{dx R_0^{j^2}} - \frac{\lambda^2 \rho_0^J}{dx R_0^{j^2}}$$

en la expresión anterior, tenemos

$$\dot{V}_{1}(X_{j,J}) = \left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{J}}\right) \left[3\lambda - \frac{\lambda^{2}}{dxR_{0}^{J}} - \frac{\beta_{j}x\nu_{j}\lambda}{y_{j}a_{j}} - \frac{a_{j}y_{j}dR_{0}^{J}}{\nu_{j}\beta_{j}}\right] + \frac{\lambda}{R_{0}^{J}} + \frac{\lambda\rho_{0}^{J}}{R_{0}^{J}}
- \frac{\lambda^{2}}{dxR_{0}^{J^{2}}} - \frac{\lambda^{2}\rho_{0}^{J}}{dxR_{0}^{J^{2}}} - dx + \frac{\lambda}{R_{0}^{J}} - \sum_{i \in J} \frac{\beta_{i}x\nu_{i}\lambda}{y_{i}a_{i}I_{0}^{I}} - \sum_{i \in J} \frac{\lambda ky_{i}R_{0}^{i}}{R_{0}^{J}u_{i}\nu_{i}I_{0}^{i}} + 2\frac{\lambda}{R_{0}^{J}}\rho_{0}^{J}
+ \frac{z_{j}\lambda}{a_{j}} \left(1 - \frac{1 + \rho_{0}^{J}}{R_{0}^{J}} - \frac{1}{I_{0}^{J}}\right) = \dot{V}_{1A}(X_{j,J}) + \dot{V}_{1B}(X_{j,J}) + \dot{V}_{1C}(X_{j,J}).$$

A continuación analizaremos la expresión anterior por partes, veamos que

$$\dot{V}_{1A}(X_{j,J}) = \left(1 - \frac{1 + \rho_0^J}{R_0^j}\right) \left[3\lambda - \frac{\lambda^2}{dxR_0^j} - \frac{\beta_j x \nu_j \lambda}{y_j a_j} - \frac{a_j y_j dR_0^j}{\nu_j \beta_j}\right] + 2\frac{\lambda}{R_0^j} - \frac{\lambda^2}{dxR_0^{j^2}} - dx$$

$$= \left(1 - \frac{1 + \rho_0^J}{R_0^j}\right) \left[3\lambda - \frac{\lambda^2}{dxR_0^j} - \frac{\beta_j x \nu_j \lambda}{y_j a_j} - \frac{a_j y_j dR_0^j}{\nu_j \beta_j}\right] - \frac{1}{dx} \left(dx - \frac{\lambda}{R_0^j}\right)^2$$

$$\leq 0.$$

En efecto, de la definición de j tenemos $R_0^j>1+\rho_0^J$ y usando el lema 2.1, tenemos que

$$\begin{split} &\frac{\lambda}{dxR_0^j} + \frac{\beta_j x \nu_j}{y_j a_j} + \frac{a_j y_j dR_0^j}{\lambda \nu_j \beta_j} \ge 3\lambda \\ &\Rightarrow 3\lambda - \frac{\lambda}{dxR_0^j} - \frac{\beta_j x \nu_j}{y_j a_j} - \frac{a_j y_j dR_0^j}{\lambda \nu_j \beta_j} \le 0, \end{split}$$

además el último término de $\dot{V}_{1A}\left(X_{j,J}\right)$ es claramente negativo.

Por otro lado vemos que

$$\dot{V}_{1B}(X_{j,J}) = 3\frac{\lambda\rho_0^J}{R_0^j} - \frac{\lambda^2\rho_0^J}{dxR_0^{j^2}} - \sum_{i \in J} \frac{\beta_i x \nu_i \lambda}{y_i a_i I_0^i} - \sum_{i \in J} \frac{\lambda k y_i R_0^i}{R_0^j u_i \nu_i I_0^i}$$

$$= \frac{\lambda}{R_0^j} \sum_{i \in J} \frac{R_0^i}{I_0^i} \left(3 - \frac{\lambda}{dxR_0^j} - \frac{\beta_i x \nu_i R_0^j}{y_i a_i R_0^i} - \frac{k y_i}{u_i \nu_i} \right)$$

$$= \frac{\lambda}{R_0^j} \sum_{i \in J} \frac{R_0^i}{I_0^i} \left(3 - \frac{\lambda}{dxR_0^j} - \frac{du_i x \nu_i R_0^j}{y_i \lambda k} - \frac{k y_i}{u_i \nu_i} \right)$$

$$\leq 0.$$

En efecto, usando la desigualdad del lema 2.1 tenemos que para cada $i \in J$,

$$\frac{\lambda}{dxR_0^j} + \frac{du_i x \nu_i R_0^j}{y_i \lambda k} + \frac{ky_i}{u_i \nu_i} \ge 3.$$

Por último veamos que

$$\dot{V}_{1C}\left(X_{j,J}\right) = \frac{z_j \lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^J}{R_0^j} - \frac{1}{I_0^j}\right) = \frac{z_j \lambda}{a_j} \frac{1}{R_0^j} \left(R_0^j - 1 - \rho_0^J - \frac{R_0^j}{I_0^j}\right),$$

luego si j pertenece al conjunto de respuesta fuerte (S), entonces

$$R_0^j - 1 - \rho_0^J - \frac{R_0^j}{I_0^j} = R_0^j - 1 - \rho_0^{J \cup \{j\}} < 0$$

ya que en caso contrario J no sería un conjunto antigénico maximal.

Si $j \notin S$, entonces $P_0^j \leq 1$, es decir, $R_0^j - 1 \leq \frac{R_0^j}{I_0^j}$ de donde

$$R_0^j - 1 - \rho_0^J - \frac{R_0^j}{I_0^j} \le -\rho_0^J < 0.$$

Así, $\dot{V}_{1C}(X_{j,J}) \leq 0$.

Por lo tanto $\dot{V}\left(X_{j,J}\right) \leq 0$. Siendo la igualdad válida sólo si $\dot{V}_{1A}\left(X_{j,J}\right) = \dot{V}_{1B}\left(X_{j,J}\right) = \dot{V}_{1C}\left(X_{j,J}\right) = \dot{V}_{2}\left(X_{j,J}\right)$.

Notemos que $\dot{V}_2(X_{j,J}) = 0$ sólo si $y_i = \nu_i = 0$ para todo $i \in J^c - \{j\}$.

Además para que $\dot{V}_{1A}\left(X_{j,J}\right)=0$ debemos tener que $x=x^*$ y $\frac{\lambda}{dxR_0^j}+\frac{\beta_jx\nu_j}{a_iy_j}+\frac{a_jy_jdR_0^j}{\lambda\beta_j\nu_j}=3.$

Por otro lado para que $\dot{V}_{1B}\left(X_{j,J}\right)=0$ debemos tener que $\lambda y_i \lambda k u_i \nu_i = dx R_0^j x \nu_i R_0^j du_i^2 \nu_i = k y_i^2 \lambda k dx R_0^j$ para todo $i \in J$.

Por último para que $\dot{V}_{1C}\left(X_{j,J}\right)=0$ debemos tener que $z_{j}=0$. De este modo el conjunto donde $\dot{V}=0$ es:

$$E = \left\{ X_{j,J} + \sum_{i=2}^{j+1} \mu_i \left(e_i + \frac{k}{u_i} e_{i+n} \right) + \sum_{i=j+n+2}^{2n+1} \gamma_i e_i + \sum_{i=2n+2}^{3n+1} \eta_i e_i \right\} \cap \mathbb{R}^n_{\geq 0}.$$

Luego por el lema 4.5 tenemos que el único conjunto positivamente invariante en E es el punto de equilibrio $X_{j,J}$, además por el teorema de LaSalle (teorema 2.6) tenemos que $X_{j,J}$ es globalmente asintóticamente estable.

Estabilidad para R_0^i arbitrarios.

Es importante señalar que puede darse el caso en que las tasas básicas de reproducción de diferentes estirpes puedan coincidir, de presentarse este caso los puntos de equilibrio descritos en el teorema 4.2 seguirán existiendo, pero además pueden existir otros que no son fáciles de exhibir. Es importante resaltar que este caso no ha sido estudiado en su totalidad, pues no se ha dado una caracterización sobre lo que ocurre con los puntos de equilibrio, Souza y Zubelli [14] ofrecen algunos resultados parciales para el caso en que las tasas básicas de reproducción puedan ser iguales, mismos que a continuación presentamos solamente con el fin de tener un panorama completo del análisis del modelo (4.2), pues no proporcionaremos las pruebas de dichos resultados.

Observemos en primer lugar que en la demostración de la parte (i) del teorema 4.2 no usamos en ningún momento que $R_0^i \neq R_0^j$, ni tampoco el hecho de que el conjunto de respuesta fuerte, S, fuera consistente, lo único que usamos fue el hecho de que $R_0^i \leq 1$ para todo $i \in N$, de forma que la demostración es válida para el caso general, es decir:

Proposición 4.1. Si $R_0^i \leq 1$ para todo $i \in N$, entonces el sistema (4.2) definido en el octante no negativo de $\mathbb{R}^{3n+1}_{\geq 0}$ con condiciones iniciales en su interior posee un punto de equilibrio globalmente asintóticamente estable. A saber $X_{0,\emptyset}$.

Por otro lado hay que discutir brevemente la estabilidad del sistema (4.2) cuando existe un conjunto de índices Γ , tales que $R_0^i = R_0^j$ para $i, j \in \Gamma$. En este caso Souza y Zubelli [14] afirman que tendremos equilibrios no aislados que forman un segmento de recta.

Notemos que sin la hipótesis de que las tasas básicas de reproducción son distintas, el conjunto E donde la función V en cuestión posee derivada nula puede ser otro. De cualquier manera, sabemos que las soluciones deberán aproximarse al mayor subconjunto de E positivamente invariante para el sistema (4.2). La proposición siguiente ofrece algunas características de dicho conjunto.

Proposición 4.2. Sea Γ un conjunto de índices $i \in J$ tales que $R_0^i = R_0^j$ y sea E_{Γ} un conjunto que satisface

$$x = \frac{\lambda}{dR_0^i}, y_i = \nu_i = 0, \quad i \notin \Gamma,$$

$$y_i = \frac{u_1}{k}\nu_i, z_i = 0, \quad i \in N,$$

$$\sum_{i \in \Gamma} \beta_i \nu_i = d(R_0^1 - 1), \quad i \in N.$$

 $Si \phi_t(x_0)$ es una solución del sistema (4.2) definido en $\mathbb{R}^{3n+1}_{\geq 0}$ con condición inicial x_0 en su interior, entonces la solución se aproxima al conjunto E_{Γ} cuando $t \to \infty$.

Souza y Zubelli [14] sostienen que simulaciones numéricas de (4.2) sugieren que en el caso tratado en la proposición (4.2), para que una solución del sistema (4.2) converja a un punto de equilibrio determinado en E_{Γ} dependerá sólo de la condición inicial.

Conclusiones

- Modelo de dinámica viral básico, sistema (3.1).
 - Si la tasa básica de reproducción R_0 es menor o igual que 1 tendremos un punto de equilibrio X_1 globalmente asintóticamente estable lo que en términos biológicos significa que la infección viral tenderá a ser erradicada y la concentración de células susceptibles tenderá a la normalidad (esto es al valor constante $\frac{\lambda}{d}$).
 - Si la tasa básica de reproducción R_0 es mayor que 1 tendremos un punto de equilibrio endémico X_2 que es globalmente asintóticamente estable, lo que tiene como consecuencia que la coordenada $\nu(t)$ relativa a la concentración viral sea distinta de cero y el virus no sea erradicado del organismo.
- Modelo de dinámica viral con respuesta inmune, sistema (3.7).
 - Este modelo posee tres puntos de equilibrio, el punto de equilibrio X_1 que es el mismo que en el caso anterior, además tendremos otros dos puntos de equilibrio X_2 y X_3 , cuya estabilidad global estará determinada por el valor de P_0 (tasa de reducción de un virus).
 - Si el valor de $P_0 \leq 1$ tendremos que X_2 será globalmente asintóticamente estable, en otro caso si $P_0 > 1$, X_3 será globalmente asintóticamente estable. En términos biológicos esto significa que la infección viral seguirá persistiendo a lo largo del tiempo y la concentración viral tenderá a aproximarse a un valor $\frac{d}{\beta}(R_0 1)$, por lo que el sistema inmunológico no será capaz de erradicar la infección.
- Ahora para el modelo abordado en el capítulo 4, modelo de variación antigénica y respuesta inmune, sistema (4.2), tenemos las siguientes conclusiones.

- Bajo la suposición de que las tasas de reproducción pueden ordenarse en forma no creciente $(R_o^1 \geq R_o^2 \geq ... \geq R_o^n)$ y de que las distintas tasas de reproducción son diferentes este modelo posee $2^{n-1} (2+n)$ puntos de equilibrio , en términos biológicos la desigualdad estricta de las tasas de reproducción de las estirpes significa que sólo una estirpe puede seguir existiendo en un equilibrio dado sin ser contrarrestada por el sistema inmune.
- La estabilidad global de estos puntos depende directamente de la tasa de reproducción de virus, R_o^i , de la tasa básica de reducción de virus en presencia de la respuesta inmune, R_I^i , de la tasa básica de ataque, I_0^i , y de la tasa de reducción de virus, P_o^i .
- Como R_I^i y P_0^i pueden ser escritas en función de la tasa básica de reducción de virus y la tasa básica de ataque, podemos concluir que R_0^i e I_0^i son tasas que influyen directamente en el comportamiento de las soluciones del modelo (4.2).
- Para poder hacer aseveraciones sobre las soluciones de este modelo se introdujeron algunas definiciones importantes siendo así que se define el conjunto de respuesta fuerte, S, como el conjunto de índices tales que las correspondientes estirpes virales tengan tasa básica de reducción mayor a 1, es conveniente notar que las estirpes pertenecientes a este conjunto, son las estirpes para las cuales el organismo logra reducir la carga viral, de ahí su denominación como "conjunto de respuesta fuerte".
- Otra definición importante fue la consistencia del conjunto de respuesta fuerte, es decir, para todo $j \in S$ se tiene que si i < j, entonces $i \in S$, de este modo si además de que las tasas básicas de reproducción están ordenadas de forma no creciente también lo están las tasas básicas de reducción tendremos que S es consistente, por otro lado notemos que como la tasa básica de reducción de virus de la estirpe i-ésima puede escribirse como

$$P_0^i = \frac{(R_0^i - 1) I_0^i}{R_0^i}$$

Entonces cuando mayor sea I_0^i , mayor será P_0^i , de donde la condición de que S sea consistente es coherente desde el punto de vista biológico pues esperamos que ante una estirpe viral más agresiva el sistema inmunológico sea también más agrasivo.

• Otra definición importante es la de conjunto antigénico, definido como un subconjunto I del conjunto de respuesta fuerte S tal que

 $R_0^i \geq \rho_0^I$ para todo $i \in I$, además decimos que un conjunto antigénico es puro si $R_0^i < \rho_0^I$ para todo $i \notin I$. Por otra parte si l es el mayor entero para el cual el conjunto J es antigénico, decimos que J es un conjunto antigénico maximal, el conjunto J representa las estirpes cuyas cargas virales tienden a permanecer en el organismo, de ahí la denominación de "antigénico".

- Todas las estirpes cuyos índices están en el conjunto antigénico maximal *J* tenderán a permanecer infectando al organismo pero siendo combatidas por el sistema inmunológico.
- Si J es un conjunto antigénico puro ninguna estirpe con índice fuera de J persistirá, pero si J no es un conjunto antigénico puro entonces existirá una estirpe que tenderá a existir sin ser combatida por el sistema inmunológico.

Bibliografía

- [1] Abumohor G., Patricia (2005), Fisiología de la respuesta inmune, Universidad de Chile.
- [2] Brauer, F., Nohel, A.J. (1969), The Qualitative Theory of Ordinary Differential Equations, an Introduction, Dover Plublications, INC.
- [3] Chuan Chong, C., Khee-Meng, K. (1992), *Principles and Techniques in Combinatorics*, Department of Mathematics National University of Singapore.
- [4] Fernández Pérez, C., Vázquez Hernández, F. J. y Vegas Montaner, J. M. (2003) *Ecuaciones Diferenciales y en Diferencias*. Sistemas Dinámicos. Editorial Thomson.
- [5] Hale, K.J. (1980), Ordinary Differential Equations, second edition, Krieger Publishing Company Malabar.
- [6] Hartman, P. (2002), Ordinary Differential Equations, second edition, Society for industrial and applied mathematics, John Wiley and Sons, New York.
- [7] Hirsch Morris W., Smale, S. (1974), Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra, Academic Press, INC.
- [8] Korobeinikov, A. (2004), "Global properties of basic virus dynamics models", Bull. Math. Biol., 66, 879–883.
- [9] Lages Lima, E. (2004), Análise Real Volume 2, IMPA.
- [10] Lichtman, H.A., Pober, S.J. (2001), *Inmunología Celular y Molecular*, cuarta edición, editorial McGraw-Hill Interamericana.
- [11] Nowak, M.A., Bangham, C.R.M. (1996), "Population dynamics of immune responses to persitent viruses", *Science*, 272, 74–79.

- [12] Nowak, M.A., May, R.M. (2000), Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology, Oxford: Oxford University Press.
- [13] Pastore, D.H. (2005), A Dinâmica no sistema imunológico na presença de mutação. Ph.D. thesis, IMPA.
- [14] Souza, Max O., Zubelli, Jorge P. (2010), "Global Stability for a Class of Virus Models with Cytotoxic T Lymphocyte Immune Response and Antigenic Variation", Society for Mathematical Biology.
- [15] Wodarz, D. (2007), Killer cell dynamics: mathematical and computational approaches to immunology, Springer.

Índice alfabético

Adsorsión, 2	Exocitosis, 4
Antígeno, 6	
Anticuerpos, 6	Fagocitos, 5
Apoptosis, 5	Fagocitosis, 5
	Fase
Cápside, 1	de activación, 8
Células	de eclipse, 3
asesinas, 6	de reconocimiento, 7
presentadoras de antigénos, 7	efectora, 9
Ciclo	Función de Lyapunov, 19
lítico, 3	Fusión, 3
lisogénico, 3	
Citocinas, 8	Gemación, 4
Complejo mayor de histocompatibili-	Homeostasis, 9
dad, 7	I. (1
de clase-I, 8	Inflamación, 5
de clase-II, 8	Interferones, 5
Conjunto	Invaginación, 2
antigénico, 50	Liberación, 4
antigénico maximal, 50	Linfocitos
antigénico puro, 50	B o células B, 7
consistente, 49	T citotóxicos o CD8+, 7
de respuesta fuerte, 49	T cooperadores o CD4+, 7
invariante, 16	
negativamente invariante, 16	T o células T, 6
omega límite, 16	Lisis, 4
positivamente invariante, 16	Macrófagos, 5
Cuenca de atracción, 16	Water oragos, o
	Neutrófilos, 5
Endocitosis, 2	
Ensamblaje, 4	Péptidos, 8
Envoltura vírica, 1	Penetración, 2
Epítopos o determinantes antigénicos,	directa, 2
7	Problema de valor inicial, 11

```
Punto de equilibrio
    asintóticamente estable, 15
    estable, 15
    globalmente asintóticamente esta-
       ble, 16
   inestable, 15
Respuesta
   inmune o inmunológica, 5
    celular, 7
    específica o adaptativa, 6, 7
   humoral o de anticuerpos, 7
Respuestas
   específicas, 5
   no específicas, 5
Retrovirus, 4
Sistema
    del complemento, 5
   inmune o inmunológico, 5
Solución maximal, 13
Tasa básica
    de defensa de un virus, 37, 49
    de reducción de un virus, 37, 49
    de reproducción de un virus, 24,
       37, 49
    de reproducción de un virus en pre-
       sencia de la respuesta inmune,
       37, 49
Teorema
    de estabilidad de Lagrange, 19
    de existencia y unicidad, 13
    de Lasalle, 19
   de Lyapunov, 17
Trayectoria u órbita, 14
   semi-órbita negativa, 14
   semi-órbita positiva, 14
Variación antigénica, 10
Virión, 1
Virus, 1
```