



---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE YUCATÁN

FACULTAD DE MATEMÁTICAS

TESIS:

**Análisis dinámico de modelos de infección viral con efecto lítico periódico, proliferación mitótica y cura**

Presentada por L.M. Abraham Moisés Canul Pech para la obtención del  
Grado de Maestro en Ciencias Matemáticas

---

Dirigida por:

Dr. Eric José Ávila Vales

Mérida, Yucatán, octubre de 2015

# Agradecimientos

Deseo dedicar estas líneas para agradecer a todos los que me acompañaron, apoyaron y que hicieron posible que este trabajo se culminara con éxito. Primero y antes que todo agradecerle a Dios por sus bendiciones recibidas, proveerme sabiduría y conocimientos cada día. También quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a mis padres Santiago R. Canul Canul y María E. Pech May por sus consejos, e incondicional apoyo y por motivarme. A mis hermanos por la motivación recibida durante estos años. Quiero agradecerle a la maestra Irma Trejo y Canché por sus consejos, motivación, confianza y el apoyo brindado en la maestría. A mis amigos por su apoyo continuo para lograr cada objetivo que nos planteabamos.

Quiero también expresar mi gratitud al que me guió en los dos años de la maestría Dr. Eric Ávila Vales, quien con sus sabios consejos, sus comentarios críticos, su entusiasmo, sus emotivas conversaciones, motivaron, inspiraron e hicieron fascinante el desarrollo de esta investigación. También por haber confiado en mi trabajo, en mi capacidad y darme la mano en momentos duros.

A los revisores del presente trabajo Dr. Gerardo García Almeida y Dr. Angel Estrella Gonzáles por el tiempo invertido en la revisión de esta tesis, y por sus valiosas observaciones y comentarios.

Agradecerle a los investigadores Mat. Cruz Vargas de León, Dr. Zhenguo Bai, Dr. Khalid Hattaf, Dr. Xuenyong Zhou por sus valiosas aportaciones que hicieron en el presente trabajo.

Para finalizar agradecerle al CONACYT por el apoyo económico brindado para la realización de mi maestría.

Gracias a todos!!.

# Índice general

<b>Agradecimientos</b>	<b>1</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Efecto de las enfermedades infecciosas . . . . .	1
1.2. Historia de modelos matemáticos en enfermedades infecciosas . . . . .	2
1.3. El número reproductivo básico . . . . .	5
1.4. Objetivo de la Tesis . . . . .	6
1.5. Plan general de la Tesis . . . . .	6
<b>2. Preliminares</b>	<b>7</b>
2.1. Sistemas lineales y no lineales . . . . .	7
2.2. Ecuaciones diferenciales con retardo . . . . .	8
2.2.1. Existencia y unicidad para las soluciones de EDR . . . . .	10
2.3. Teoría de estabilidad local . . . . .	10
2.3.1. Criterio de Routh-Hurwitz . . . . .	11
2.4. Teoría de estabilidad global asintótica . . . . .	12
2.4.1. Funcionales de Lyapunov y principio invariante de LaSalle . . . . .	12
2.4.2. Teorema de comparación . . . . .	15
2.5. Soluciones periódicas y mapeo de Poincaré . . . . .	16
2.5.1. Estabilidad de las soluciones periódicas y el mapeo de Poincaré . . . . .	17
2.6. Permanencia . . . . .	18
2.7. Derivación analítica del número reproductivo básico $R_0$ . . . . .	22
2.7.1. Operador de la próxima generación: Método para sistemas autónomos . . . . .	22

2.7.2.	Número Reproductivo básico en entornos periódicos . . . . .	24
<b>3.</b>	<b>Sistemas Autónomos SIR con retardo</b>	<b>27</b>
3.1.	Formulación de los modelos . . . . .	27
3.2.	Modelo con transmisión mitótica, tasa de cura y retardo incluido en la producción viral . . . . .	30
3.2.1.	Positividad de Soluciones . . . . .	31
3.2.2.	Existencia del equilibrio infectado . . . . .	32
3.2.3.	Estabilidad local . . . . .	37
3.2.4.	Bifurcación de Hopf . . . . .	47
3.2.5.	Estabilidad global del equilibrio libre de infección . . . . .	51
3.2.6.	Estabilidad global del equilibrio endémico . . . . .	54
3.2.7.	Permanencia . . . . .	61
3.2.8.	Simulación Numérica . . . . .	63
3.3.	Modelo con transmisión mitótica, tasa de cura y tasa de saturación con retardo	70
3.3.1.	Positividad de Soluciones . . . . .	70
3.3.2.	Equilibrios . . . . .	72
3.3.3.	Estabilidad local . . . . .	72
3.3.4.	Bifurcación de Hopf . . . . .	80
3.3.5.	Estabilidad global del Equilibrio Libre de infección . . . . .	83
3.3.6.	Estabilidad global del equilibrio infectado . . . . .	87
3.3.7.	Permanencia . . . . .	96
3.3.8.	Máxima longitud de $\tau$ . . . . .	99
3.3.9.	Simulación Numérica . . . . .	103
<b>4.</b>	<b>Sistemas no autónomos SIR con retardo</b>	<b>113</b>
4.1.	Formulación de los modelos . . . . .	113
4.2.	Modelo de infección viral con crecimiento logístico y respuesta inmune periódico . . . . .	115
4.2.1.	Estabilidad Global . . . . .	117
4.2.2.	Simulación numérica . . . . .	127

4.3. Modelo de infección viral con full logistic y respuesta inmune periódico . .	135
4.3.1. Estabilidad Global . . . . .	136
4.3.2. Simulación numérica . . . . .	145
<b>5. Conclusiones</b>	<b>153</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>157</b>

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Efecto de las enfermedades infecciosas

En términos históricos, las enfermedades infecciosas humanas han producido daños severos en la salud pública y a nivel socio-económico en el mundo entero. Por ejemplo, la plaga bubónica afectó una tercera parte de la población de Europa entre 1346 a 1350. La influenza pandémica de 1918 afectó cerca de 500 millones de personas (una tercera parte de la población en ese tiempo) y causó entre 20 y 100 millones de muerte.

Generalmente, las diversas enfermedades padecidas por el ser humano se deben a la presencia y reproducción dentro de nuestro organismo de diversos tipos de virus (poblaciones de virus *in vivo*); como son VIH (Virus de inmunodeficiencia humana), VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C).

En décadas recientes, la organización mundial de la salud estima que existen 25 millones de personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia Humana (HIV) y 150 millones han sido víctimas por el virus de la hepatitis C, un brote de enfermedades respiratorias como la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave por sus siglas en inglés (SARS) y en el 2009 la pandemia de la influenza que también están registrado. La Malaria es una seria amenaza para la salud pública, causando cerca de 2 millones de muerte y 300 a 600 millones de casos clínicos en el mundo. Las enfermedades infecciosas como la plaga, cólera y la fiebre hemorrágica continúan apareciendo ocasionalmente, algunas enfermedades como

(la malaria, HIV/SIDA, tuberculosis, el mal de Chagas) son endémicas (es decir, siempre están presentes) en alguna región. Aunque avances significativos se han registrado en el campo de la medicina y ciencias de la salud pública, las enfermedades infecciosas continúan causando efecto socio-económico y de mortalidad en poblaciones de humanos y animales en el mundo entero.

## 1.2. Historia de modelos matemáticos en enfermedades infecciosas

El primer artículo conocido que incluye un modelo explícito para una enfermedad infecciosa apareció en 1760. El documento lo publicó Daniel Bernoulli (1700-1782), de nacionalidad suiza, quien tenía conocimientos médicos y matemáticos. Bernoulli propuso varios modelos matemáticos mediante ecuaciones diferenciales para modelar algunas enfermedades infecciosas. Sus resultados parecen válidos aún y el principio de utilizar una técnica matemática de investigación para evaluar medidas alternativas de salud pública es tan aplicable hoy como hace 200 años [1].

El segundo desarrollo se debe al famoso epidemiólogo y malariólogo Ronald Ross, quien explicó el ciclo completo de la malaria humana, con la inclusión del mosquito como vector y el parásito Plasmodium; esto le valió la obtención del premio Nobel en 1902 [1]. Ross fue un competente matemático aficionado y estaba convencido de la necesidad de usar las matemáticas para apoyar las investigaciones epidemiológicas.[1].

El siguiente gran avance fue el trabajo matemático de Kermack y McKendrick, realizado durante el periodo de 1927 a 1939. En su trabajo también se consideraron las enfermedades endémicas y diversos hallazgos interesantes se relacionaron en datos experimentales con ratones[1]. El resultado excepcional fue el célebre teorema umbral, según el cual la introducción de individuos infecciosos dentro de una población de susceptibles podía originar una epidemia sólo si la densidad de susceptibles rebasa un cierto valor crítico o umbral. Si el umbral se excede, entonces sobreviene el brote y, de lo contrario, desaparece [1].

En el año 1990, los modelos matemáticos comenzaron a utilizarse para estudiar la interacción de las enfermedades virales y la respuesta del sistema inmunológico, en particular el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Nowak y Bangham [2], con el fin de recrear la dinámica de la población del virus y otros virus como VHB y VHC [3]. Es conveniente resaltar que estos modelos fueron de mucha importancia, debido a que proporcionaron por primera vez un marco sólido que logró captar un definido conjunto de suposiciones biológicas y permitió obtener conclusiones lógicas precisas. Los 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 [4]. 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 [4].

En el desarrollo de modelos matemático, permitió elaborar modelos que describen la dinámica de respuesta inmune [2] y [5]. Durante las infecciones virales, el sistema inmune del organismo hospedero reacciona con una respuesta inmune innata y específica antígeno [6]. Anticuerpos, células que mueren de manera natural y células T son componentes esenciales de una respuesta inmune normal a un virus. Algunos autores consideran modelos de infección viral con respuesta CTL [7]. La principal razón es que el equilibrio endémico de células infectadas en el modelo básico depende solo de parámetros inmunológicos, esto es poco razonable. En el modelo básico con respuesta inmune las células infectadas llegan a ser lizadas por CTLs con una tasa  $py(t)z(t)$ , donde  $p$  es una constante positiva.

En la búsqueda de desarrollar modelos de infección viral, se encuentran con factores como el ritmo circadiano, que son oscilaciones de las variables biológicas en intervalos regulares de tiempo. Todos los organismos (planta, animales, etc) muestran algún tipo de variación rítmica fisiológica (por ejemplo tasa metabólica y producción de calor) que suele estar asociada con un cambio ambiental rítmico.



Los ritmos circadianos son los más estudiados y su valor de período permite sincronizarse con los ritmos ambientales. Estos ritmos son endógenos y establecen una relación de fase estable, con estos ciclos externos, acortando su valor o alargando su valor de período. El conocimiento de la periodicidad de los fenómenos naturales y ambientales de los ritmos circadianos datan desde la historia de la humanidad y la variación periódica de los fenómenos principalmente en salud y en la enfermedad ocupaban un lugar muy importante en las doctrinas de los médicos de la antigüedad.

Un sistema fisiológicamente organicista, sistema inmune humano tienen un alto grado de complejidad. El sistema puede ser modulado por ritmos circadianos y en otros comportamientos tales como tomar con periodicidad algunos medicamentos. Basados en datos experimentales de ritmos circadianos inmunes de seres humanos Li y Qi [8] presenta un modelo matemático de recirculación de linfocitos T de humanos con la forma de una función coseno  $p_0 + p_1 \cos(2\pi t - \phi)$ . Usando esta función, Wang et al [7] estudia y analiza un modelo de infección viral con respuesta inmune lítica periódica bajo ritmos circadianos. En este modelo desarrollan la dinámica del equilibrio libre de infección (único equilibrio de este sistema), este es globalmente asintóticamente estable cuando  $R_0 \leq 1$  y existe una solución periódica no constante cuando el número de reproducción básica es más grande que 1. Encuentran que el período doble de bifurcación ocurre cuando la amplitud del componente lítico crece. Para la tasa de natalidad el período es doble cascada precede junto con ciclos caóticos sin el período de triplicación. Estos resultados pueden ser usados para explicar el comportamiento de oscilación en población de virus, lo cual es observado generalmente en VHB ó VHC.

La epidemiología es, actualmente, una de las áreas de la aplicación de las matemáticas con más impacto en la sociedad. Lo importante de la construcción de los modelos matemáticos para enfermedades infecciosas revela algunas veces relaciones que no son obvias a primera vista, en donde se extraen las propiedades y características de las relaciones entre los elementos que interactúan en el modelo.

La construcción de modelos matemáticos, es una de las herramientas utilizadas hoy en día para el estudio de problemas en medicina, biología, bioquímica, epidemiología, entre

otras áreas del conocimiento; sus objetivos son describir, explicar y predecir fenómenos y procesos en dichas áreas.

### 1.3. El número reproductivo básico

Un concepto central en el estudio de una infección viral y enfermedades infecciosas es el número básico reproductivo, denotado como  $R_0$ , el cual es definido como el número de infecciones secundarias producidas por un individuo infeccioso; introducido en una población totalmente susceptible, durante el tiempo en que este individuo permanece infeccioso. Este *umbral* determina si la enfermedad que comienza con un individuo infectado puede causar un brote epidémico. Si  $R_0 < 1$ , entonces, en promedio, un individuo infectado que podría transmitir la enfermedad es menor que un individuo susceptible. Consecuentemente (y en general) la enfermedad no podría propagarse y haber un brote epidémico en la población.

Por otro lado, si  $R_0 > 1$ , entonces un individuo infectado podría propagar la enfermedad a más de un individuo susceptible en promedio. Por tanto, en este caso, la enfermedad puede propagarse y causar un brote epidémico.

Además, si un brote epidémico ocurre, la cantidad del valor numérico del umbral  $R_0$  puede ser usado para obtener información importante, como la tasa inicial del crecimiento de la epidemia, la prevalencia de la epidemia, y la proporción de la población últimamente infectada. Para modelos simples, tenemos lo clásico, si  $R_0 < 1$  es necesario y suficiente para el controlar (o eliminar) la enfermedad en la población. En algunos casos cuando  $R_0 = 1$  ocurre una bifurcación hacia atrás. Una bifurcación es definido como un cambio cualitativo cuando un parámetro del modelo es variado.

El número reproductivo básico de los modelos en esta tesis los calcularemos usando la metodología desarrollada en [9] y [10], para sistemas autónomos y no autónomos respectivamente.

## 1.4. Objetivo de la Tesis

La principal motivación de la tesis es estudiar la dinámica de nuevos modelos matemáticos de infección viral. Determinar el tipo de estabilidad, de los puntos equilibrio, local y global así como la bifurcación de hopf e ilustrar los resultados mediante simulaciones numéricas, para modelos de infección viral con retardo, transmisión mitótica y cura y para modelos de infección viral con retardo y respuesta inmune periódico .

## 1.5. Plan general de la Tesis

Las características principales del plan general de la Tesis son las siguientes:

Los principales conceptos matemáticos y teorías relevantes son discutidos (o definidos) en el Capítulo 2. El clásico modelo SIR para la hepatitis B, con proliferación mitótica y cura es extendido en el Capítulo 3, incorporando la tasa de saturación y el retardo incluido en la producción de virus. Un segundo modelo que se propone es un modelo extendido de la hepatitis B con retardo en la tasa de saturación, que también es considerado en el Capítulo 3, estudiamos la dinámica en ambos modelos. En el capítulo 4 extendemos un modelo básico SIR con retardo y respuesta inmune periódico, incorporamos en el modelo el crecimiento logístico y el “full logistic”, obtenemos dos nuevos modelos en donde discutiremos con detalle, la dinámica global de ambos modelos.

Las simulaciones numéricas presentadas en esta tesis, las generamos usando Matlab.

# Capítulo 2

## Preliminares

Este capítulo define los principales conceptos, teorías relevantes y resultados fundamentales que utilizaremos en el desarrollo de esta tesis. Las demostraciones de dichos resultados se omitirán, el lector podrá consultarlo en la referencias citadas.

### 2.1. Sistemas lineales y no lineales

Los modelos matemáticos que describen fenómenos de la naturaleza pueden ser expresados en términos de ecuaciones diferenciales. Una ecuación diferencial involucra una función y sus derivadas.

Consideremos, en general, el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.

$$\dot{x} = f(x, t; \mu) \quad x \in U \subset \mathbb{R}^n, t \in \mathbb{R}, \quad \mu \in V \subset \mathbb{R}^p, \quad (2.1.1)$$

donde  $U, V$  son subconjuntos abiertos en  $\mathbb{R}^n$  y  $\mathbb{R}^p$  respectivamente, y  $\mu$  es un parámetro. La ecuación (2.1.1), es una *ecuación diferencial ordinaria* y el miembro derecho de (2.1.1) es un *campo vectorial*.

**Definición 2.1.** El sistema (2.1.1) se dice que es un *sistema autónomo* si la función  $f$  no depende explícitamente de  $t$  (es decir,  $f = f(x)$ ). Si  $f$  en (2.1.1) depende explícitamente de  $t$  entonces el sistema (2.1.1) es *no autónomo*.

En esta tesis consideramos ambos sistemas, no lineales, autónomos y no autónomos.

Consideremos el siguiente sistema general no autónomo.

$$\dot{x} = f(x), \quad x \in \mathbb{R}^n, \quad (2.1.2)$$

donde  $f$  es independiente de la variable  $t$ . Si la función  $f$  en (2.1.2) es una suma de términos, donde la variable dependiente y sus derivadas son de primer grado y lineal en  $t$ , se dice que es un *sistema lineal*, en otro caso es un *sistema no lineal*. Además la trayectoria de (2.1.2) es el conjunto de todos los puntos que alcanza  $x(t)$  para algún valor de  $t$ . El diagrama fase, definido *espacio fase* para  $\mathbb{R}^n$  son trayectorias  $x(t)$  pensando en cada punto. Así el diagrama fase muestra todas las posibles trayectorias de un sistema de ecuaciones diferenciales. En la práctica solo ilustraremos algunas trayectorias.

Los puntos donde se anula la función  $f$ , juegan un papel importante para entender el comportamiento cualitativo de la solución, son llamados *puntos de equilibrios*. Un punto de equilibrio, solución del sistema (2.1.2), está dado por  $x = x^* \in \mathbb{R}^n$ , donde  $f(x^*) = 0$ .

## 2.2. Ecuaciones diferenciales con retardo

Existen numerosos problemas reales en los que el comportamiento del sistema depende, aunque sea en parte, de su historia previa, de modo que para poder modelar estos procesos es necesario utilizar ecuaciones diferenciales funcionales. En particular ecuaciones diferenciales con retardo (EDR), ha merecido un especial interés, debido a que recogen las características especiales de los procesos en el que existen efectos hereditarios o retardados, encontrando gran cantidad de investigaciones y aplicaciones en diversos campos, en particular la epidemiología.

Las siguientes definiciones, lemas y teoremas, usamos como referencia [11].

**Definición 2.2.** Sea  $\tau \geq 0$ . El conjunto  $C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^n)$  es denotado como  $\mathcal{C}$  y es llamado espacio de estados.

**Definición 2.3.** Sea  $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  una función continua,  $t \in \mathbb{R}$  y  $\mathcal{C}$  un espacio de estados, definimos  $x_t(\theta) : [- \tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}^n$  tal que

$$x_t(\theta) = x(t + \theta), \quad \forall \theta \in [- \tau, 0]$$

$x_t$  se llamará variable de estado o estado del sistema en el tiempo  $t$ .

La siguiente definición es para un sistema de ecuaciones diferenciales con un único retardo.

**Definición 2.4.** Una ecuación diferencial con retardo (EDR) es una ecuación de la forma

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), x(t - \tau)) \quad (2.2.3)$$

donde  $f$  es una función continua dada y  $\tau > 0$  es un parámetro que se le denomina retardo.

**Observación 2.1.** En general una EDR con retardo discreto (posee un conjunto finito de retardos fijos) tiene la forma:

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), x(t - \tau_1), x(t - \tau_2), \dots, x(t - \tau_n)).$$

donde  $\tau_i \quad i = 1, \dots, n$  son los retardos fijos.

**Definición 2.5.** (Problema de valor inicial) Un problema de valor inicial asociado a una EDR está dado por:

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), x(t - \tau)) \quad \forall t \geq \sigma \quad (2.2.4)$$

$$x_\sigma = \phi \quad (2.2.5)$$

donde  $\sigma$  es el tiempo inicial,  $\mathcal{C}$  es el estado del sistema en el tiempo  $\sigma$  y  $f : \mathbb{R} \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  una función continua.

**Definición 2.6.** Una solución para el problema de valor inicial (2.2.4)-(2.2.5) es una función  $x : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  tal que satisface (2.2.4)-(2.2.5).

En este tipo de ecuaciones, el comportamiento de las soluciones en un instante  $t$ , no sólo depende de la posición  $x(t)$  en ese instante sino del valor en el instante anterior  $x(t - \tau)$ .

Una ecuación diferencial con retardo, son un caso particular de las ecuaciones diferenciales funcionales (EDF). En las EDF, el comportamiento de las soluciones en un instante  $t$  depende de la solución en el intervalo  $[t - \tau, t]$ . Las EDF tienen la forma  $x' = f(t, x_t)$ , donde  $x_t : [-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}$  está definida por  $x_t(\theta) = x(t + \theta)$ . El problema de valor inicial para este tipo de ecuaciones está dado por

$$x'(t) = f(t, x_t) \quad x_t(\theta) = x(t + \theta) \quad (2.2.6)$$

$$x_\sigma = \phi \quad \forall t \geq \sigma \quad (2.2.7)$$

### 2.2.1. Existencia y unicidad para las soluciones de EDR

**Definición 2.7.** Decimos que una función  $f$  es lipschitz en un conjunto acotado de  $\mathbb{R} \times \mathcal{C}$  si para toda  $a, b \in \mathbb{R}$  y  $M > 0$ , existe un  $K > 0$  (llamada constante de Lipschitz) tal que

$$\|f(t, \phi) - f(t, \psi)\| \leq K \|\phi - \psi\|, \quad a \leq t \leq b, \|\phi\|, \|\psi\| \leq M \quad (2.2.8)$$

**Lema 2.2.** Sea  $f : \mathbb{R} \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  una función continua que satisface (2.2.8), entonces en cada intervalo  $[a, b]$  y  $M > 0$  existe  $L > 0$  tal que

$$f(t, \psi) \leq L \quad \forall t \in [a, b] \quad \text{y} \quad \|\psi\| \leq M \quad (2.2.9)$$

**Teorema 2.3.** (Existencia y unicidad de solución para las EDR) Si  $f$  es continua y satisface la condición de lipschitz (2.2.8) entonces existe una única solución de (2.2.4) en  $[\sigma - \tau, \sigma + A]$  con  $\sigma \in \mathbb{R}$  y  $\phi \in \mathcal{C}$  tal que  $\|\phi\| \leq M$ . Además si  $K$  es la constante de lipschitz entonces

$$\max_{\sigma - \tau \leq \eta \leq \sigma + A} |x(\eta, \phi) - x(\eta, \psi)| \leq \|\phi - \psi\| e^{KA} \quad (2.2.10)$$

donde  $\|\phi\|, \|\psi\| \leq M$ .

## 2.3. Teoría de estabilidad local

Para estudiar la estabilidad local de los sistemas de ecuaciones diferenciales cuando el retardo es igual cero  $\tau = 0$ , lo que se busca es la mejor aproximación lineal al sistema alrededor de un punto de equilibrio y con base a los resultados obtenidos para este nuevo sistema lineal se obtienen resultados para el original en la vecindad cercana al punto. Este sistema lineal está formado por la matriz de derivadas parciales de la función  $f$  y es llamado la *linealización* del sistema original. Bajo ciertas condiciones se puede garantizar que el comportamiento del sistema original y de su linealización es “similar”, tal relación está dada por el teorema de Hartman-Grobman.

**Definición 2.8.** Sea  $x = x^*$  un equilibrio del sistema  $\dot{x}(t) = f(x)$ ,  $x \in \mathbb{R}^n$ . Entonces  $x^*$  es llamado *hiperbólico* si todos los eigenvalores de  $Df(x^*)$  tienen parte real distinta de cero. Un equilibrio que no es hiperbólico es llamado *no hiperbólico*.

**Teorema 2.4** (Hartman-Grobman). Sea  $x' = f(x)$  un sistema de ecuaciones autónomas no lineal y sea  $x^*$  un equilibrio hiperbólico de éste, entonces el sistema  $x' = Df(x^*)x$  y  $x' = f(x)$  son localmente cualitativamente equivalentes.

El polinomio característico de un sistema de ecuaciones no lineal de la forma

$$x' = f(x) \tag{2.3.11}$$

alrededor de un punto de equilibrio  $x^*$  está dado por

$$P(\lambda) = \det(Df(x^*) - \lambda I), \tag{2.3.12}$$

y las raíces de  $P(\lambda)$  son los eigenvalores o valores propios del sistema.

Así, dado un punto de equilibrio  $x^*$ , el polinomio característico del sistema alrededor de ese punto  $P(\lambda)$  y sean  $\lambda_1, \dots, \lambda_n$  las raíces de  $P(\lambda)$ , tenemos lo siguiente:

- i) Si  $Re(\lambda_i) < 0 \forall i$  entonces  $x^*$  es un equilibrio localmente estable de (2.3.11).
- ii) Si  $Re(\lambda_i) > 0$  para alguna  $i$  entonces es inestable.
- iii) Si  $Re(\lambda_i) = 0$  para alguna  $i$  entonces no podemos asegurar nada sobre la estabilidad de  $x^*$ , no cumple con las hipótesis del teorema de Hartman-Grobman.

**Observación 2.5.** *Decimos que la estabilidad es local porque el teorema de Hartman-Grobman garantiza la similitud del sistema con su linealización a nivel local*

### 2.3.1. Criterio de Routh-Hurwitz

El problema del estudio de la estabilidad de los sistemas de ecuaciones lineales homogéneos con coeficientes constantes se reduce al análisis de los signos de las partes reales de los valores propios o raíces de la ecuación característica. Pero si ésta es de grado elevado, su solución puede ser muy difícil. Es por ello que conviene disponer de métodos que permitan discernir el signo de la parte real de las raíces sin necesidad de resolver la ecuación característica. El más significativo de ellos es el siguiente Criterio:

**Criterio de Routh-Hurwitz 2.6** (ver [12]). *Para que las raíces del polinomio*

$$f(z) = a_0 z^n + a_1 z^{n-1} + \dots + a_n (a_0 \neq 0)$$

*todas tengan parte real negativa, es necesario y suficiente que se cumplan las siguientes desigualdades.*



$$a_0\Delta_1 > 0, a_1\Delta_2 > 0, \dots, a_0\Delta_n > 0 \quad n \text{ par}, \Delta_n > 0 \quad n \text{ impar} \quad (2.3.13)$$

**Observación 2.7.** Si  $a_0 > 0$  estas condiciones se reducen a

$$\Delta_1 > 0, \Delta_2 > 0, \dots, \Delta_n > 0 \quad (2.3.14)$$

Usando la notación usual de polinomios  $f(z) = a_0z^n + a_1z^{n-1} + \dots + a_n$  ( $a_0 \neq 0$ ) si  $a_0 > 0$ , la condición de Routh-Hurwitz se escribe de la siguiente manera.

$$a_1 > 0, \quad \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{vmatrix} > 0, \quad \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ a_0 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0, \dots, \quad \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & \dots & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & 0 \\ 0 & a_0 & a_2 & \dots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & a_n \end{vmatrix} > 0 \quad (2.3.15)$$

Un polinomio  $f(z)$ , con coeficientes reales que satisfacen la condición (2.3.13), es decir un polinomio que tienen todas sus raíces con parte real negativa, es usualmente llamado *polinomio de Hurwitz*.

## 2.4. Teoría de estabilidad global asintótica

### 2.4.1. Funcionales de Lyapunov y principio invariante de LaSalle

Las siguientes definiciones y teoremas fueron tomadas de [13].

Usar funcionales de Liapunov nos permite obtener una condición suficiente, para la estabilidad e inestabilidad de los equilibrios de un sistema de ecuaciones diferenciales con retardo. Es similar al segundo método de liapunov de ecuaciones diferenciales ordinarias.

El resultado de la estabilidad obtenida mediante este método es frecuentemente global. En contraste el estudio de la estabilidad local, es obtenida mediante el análisis de la ecuación característica.

A continuación, presentaremos el método de las funcionales de Liapunov en el contexto general *RDDE*,

$$\dot{x} = f(t, x_t), \quad (2.4.16)$$

donde  $f : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$  es completamente continua y  $f(0, t) = 0$ . Sea  $V : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}$  continua y  $x(\sigma, \phi)$  es una solución de (2.4.16) pensando  $(\sigma, \phi)$ . Denotemos

$$\dot{V} = \dot{V}(t, \phi) = \overline{\lim}_{h \rightarrow 0^+} \frac{1}{h} [V(t+h, x_{t+h}(t, \phi)) - V(t, \phi)]$$

En algunos casos reemplazaremos  $\dot{V}(t, \phi)$  por la notación  $\dot{V}_{2.4.16}(t, \phi)$ , para enfatizar la dependencia en la ecuación.

El siguiente teorema contiene resultados generales de estabilidad de el método de funcionales de Liapunov. Este teorema es importante, para detalles de la demostración consultar [13].

**Teorema 2.8.** *Sea  $u(s), v(s), w(s) : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$  continuas y no decrecientes,  $u(s) > 0, v(s) > 0$  para  $s > 0$ , y  $u(0) = v(0) = w(0) = 0$ . Entonces las siguientes afirmaciones son verdaderas*

*i) Si existe una  $V : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}$  tal que*

$$\begin{aligned} u(|\phi(0)|) &\leq V(t, \phi) \leq v(\|\phi\|), \\ \dot{V}(t, \phi) &\leq -w(|\phi(0)|), \end{aligned}$$

*entonces  $x = 0$  es uniformemente asintóticamente estable.*

*ii) Si además de (i),  $\lim_{s \rightarrow +\infty} u(s) = +\infty$ , entonces las soluciones de (2.4.16) son uniformemente acotadas (es decir, para  $\alpha > 0$ , existe un  $\beta = \beta(\alpha)$  tal que, para toda  $\sigma \in \mathbb{R}$ ,  $\phi \in C$ ,  $\|\phi\| \leq \alpha$ , tenemos que  $x(\sigma, \phi)(t) \leq \beta$ , para toda  $t > \sigma$ ).*

*iii) Si además de (i),  $w(s) > 0$  para  $s > 0$ , entonces  $x = 0$  es uniformemente asintóticamente estable.*

Decimos que  $V : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}$  es una funcional de liapunov si satisface la primera afirmación del teorema (2.8).

El siguiente teorema da una condición suficiente para la inestabilidad de la solución  $x = 0$  de la ecuación (2.4.16).

**Teorema 2.9.** *Suponga  $V(\phi)$  es una funcional escalar completamente continua en  $C$  y existe un  $\gamma > 0$  y un conjunto abierto  $U$  en  $C$  tal que*

- i)  $V(\phi) > 0$  en  $U$ ,  $V(\phi) = 0$  en la frontera de  $U$ ;  $0 \in \text{Cl}(U \cap B(0, \gamma))$ ;*
- ii)  $V(\phi) \leq u(|\phi(0)|)$  en  $U \cap B(0, \gamma)$ ;*
- iii)  $\dot{V}(\phi) \geq w(\phi(0))$  para  $(t, \phi) \in [0, \infty) \times U \cap B(0, \gamma)$ , donde*

$$\dot{V}(\phi) \equiv \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{1}{h} [V(x_{t+h}(t, \phi)) - V(\phi)];$$

donde  $u(s)$ ,  $w(s)$  son continuas, positivas y crecientes para  $s > 0$ ,  $u(0) = w(0) = 0$ . Entonces  $x = 0$  es inestable.

Para sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias autónomos, el teorema de liapunov-LaSalle es una herramienta efectiva para establecer una condición de suficiencia para la estabilidad global de los puntos de equilibrios o para un atractor en general. Ahora consideremos la siguiente ecuación

$$\dot{x}(t) = f(x_t), \tag{2.4.17}$$

donde  $f : C \rightarrow \mathbb{R}^n$  es completamente continua y las soluciones de (2.4.17) son únicas y continuamente dependiente de la condición inicial. Denotemos por  $x(\phi)$  la solución de (2.4.17) pensando en  $(0, \phi)$ . Para una función continua  $V : C \rightarrow \mathbb{R}$  definimos

$$\dot{V}(\phi) = \dot{V}_{2.4.17}(\phi) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{1}{h} [V(x_h(\phi)) - V(\phi)],$$

la derivada de  $V$  a lo largo de la solución de (2.4.17). Antes de enunciar el teorema tipo liapunov-LaSalle para RDDE( $f$ ) para la ecuación (2.4.17), necesitaremos la siguiente definición

**Definición 2.9.** Se dice que  $V : C \rightarrow \mathbb{R}$  es una funcional de liapunov sobre un conjunto  $G$  en  $C$  para la ecuación  $\dot{x} = f(x_t)$ , si es continua en la cerradura de  $G$  y  $\dot{V} \leq 0$  sobre  $G$ .

Sea

$$E = \{\phi \in \text{CLG} : \dot{V}_{2.4.17}(\phi) = 0\},$$

$M =$  Es el conjunto más grande en  $E$ , lo cual es invariante con respecto a  $\dot{x} = f(x_t)$ .

El siguiente resultado es el teorema tipo Liapunov-LaSalle.

**Teorema 2.10.** Si  $V$  es una funcional de Liapunov sobre  $G$  y  $x_t$  es una solución acotada de  $\dot{x} = f(x_t)$  que permanece en  $G$ , entonces  $\omega(\phi) \subset M$ , esto es  $x_t \rightarrow M$  cuando  $t \rightarrow +\infty$ .

**Corolario 2.11.** Si  $V$  es una funcional de Liapunov sobre  $U_l = \{\phi \in C : V(\phi) < l\}$  para  $\dot{x} = f(x_t)$  y existe una constante  $K = K(l)$  tal que  $\phi \in U_l$  implica que  $|\phi(0)| < K$ , entonces, para  $\phi \in U_l$ ,  $\omega(\phi) \subset M$ .

**Corolario 2.12.** Supóngase que  $a(\cdot), b(\cdot)$  son continuas y no negativas,  $a(0) = b(0) = 0$ ,  $\lim_{s \rightarrow +\infty} a(s) = +\infty$  y  $V : C \rightarrow \mathbb{R}$  es continua y satisface

$$V(\phi) \geq a(|\phi(0)|), \quad \dot{V}_{2.4.17}(\phi) \leq -b(|\phi(0)|).$$

Entonces la solución de (2.4.17) es uniformemente estable, y cada solución es acotada. Si además  $b(s) > 0$  para  $s > 0$ , entonces  $x = 0$  es globalmente asintóticamente estable; es decir cada solución de (2.4.17) se aproxima a  $x = 0$  cuando  $t \rightarrow +\infty$ .

## 2.4.2. Teorema de comparación

El teorema de comparación se usa para establecer la estabilidad global de los equilibrios de un sistema de ecuaciones diferenciales de la forma

$$\dot{x} = f(t, x), \tag{2.4.18}$$

comparando las soluciones del sistema (2.4.18) con las soluciones del sistema diferencial con desigualdad

$$\dot{z} \leq f(t, x) \text{ ó } \dot{z} \geq f(t, x), \tag{2.4.19}$$

en un intervalo. Debemos mencionar que la solución del sistema (2.4.18) debe ser único.

**Teorema 2.13.** (Teorema de comparación) Una función  $f$  es continua en  $\mathbb{R} \times E$  y de tipo  $K$ , donde  $E$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ . Sea  $x(t)$  una solución de  $\dot{x} = f(t, x)$  definido en el intervalo  $[a, b]$ . Si  $z$  es una función continua en  $[a, b]$  satisfaciendo  $\dot{z} \leq f(t, x)$  en  $(a, b)$  con  $z(a) \leq x(a)$ , entonces  $z(t) \leq x(t)$  para toda  $t \in [a, b]$ . Si  $y(t)$  es continua en  $[a, b]$  satisfaciendo  $\dot{y} \geq f(t, x)$  en  $(a, b)$  con  $y(a) \geq x(a)$  entonces  $y(t) \geq x(t)$  para toda  $t \in [a, b]$ .

## 2.5. Soluciones periódicas y mapeo de Poincaré

Consideremos el siguiente sistema no autónomo

$$\dot{x} = f(t, x), \quad (t, x) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \quad (n \geq 2). \quad (2.5.20)$$

donde  $f \in C^1(E)$  y  $E$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ .

**Definición 2.10.** (Solución periódica) Una solución no constante del sistema (2.5.20),  $x(t)$ , se dice que es periódica si existe una constante  $\omega$  tal que

$$x(t + \omega) = x(t)$$

para toda  $t$  y  $\omega > 0$ . El período de la solución es el mínimo de tal  $\omega$ .

Suponga que  $\phi(t, x)$  representa el flujo del sistema (2.5.20). Entonces  $\phi(\cdot, x)$  define una solución cerrada si y solo si para toda  $t \in \mathbb{R}$ ,  $\phi(t + \omega, x_0) = \phi(t, x_0)$  para  $\omega > 0$ . El tiempo mínimo donde esta igualdad se mantiene es llamado el período de la órbita periódica  $\phi(t, x)$ . La estabilidad de las órbitas cerradas, o soluciones periódicas pueden ser analizados en términos de la característica de los multiplicadores de Floquet (o usando una aproximación geométrica, basado en el mapeo de Poincaré).

**Definición 2.11.** Suponga que  $A(t)$ , una matriz con entradas continuas de  $\mathbb{R}^{n \times n}$ , es periódica en  $t$  con período  $\omega$ . Consideremos el sistema de ecuaciones diferenciales de primer orden

$$\dot{X} = A(t)X. \quad (2.5.21)$$

Si  $X(t)$ , con  $X(0) = I$ , es una  $n \times n$  matriz solución del sistema (2.5.21), entonces la matriz de monodromía es  $X(\omega)$ . Los eigenvalores de la matriz son los multiplicadores de Floquet del sistema (2.5.21).

**Definición 2.12.** Un mapeo de Poincaré de una sección local  $S$ , es el mapeo  $P : S \rightarrow S$  definido por  $P(x) = \phi(\tau, x)$ , para  $x$  en un subconjunto abierto de  $S$  y  $\tau(x)$  es el primer regreso del flujo a  $S$ .

Si  $x^*(t)$  es una solución periódica (una órbita cerrada) pensando en el punto  $x_0$  en el sistema (2.5.20), y  $S$  es el hiperplano perpendicular a  $\gamma$  en  $x_0$  (es decir  $x_0$  es el punto donde

$\gamma$  intersecta a  $S$ ). Entonces para un punto  $x \in S$  suficientemente cerrado a  $x$ , la solución de (2.5.20) pensando  $x$  en  $t = 0$ , dado por  $\phi(t, x)$ , podría intersectar a  $S$  nuevamente en el punto  $P(x)$  cercano a  $x_0$ . La primera vuelta del mapeo (o mapeo de Poincaré)  $P : S \rightarrow S$  esta dado por  $\phi(t, x)$ .

El mapeo de Poincaré es construido considerando un sistema dinámico discreto surgiendo del flujo  $\phi(t, x) = \phi_t(x)$  del campo vectorial dependiendo del tiempo de (2.5.20). Para más detalles consultar [14].

Consideremos un punto periódico de período  $n > 1$  ( $P^j = x_0$ , pero  $P^n(x_0) \neq x_0$ , para  $1 \leq j \leq n - 1$ ) correspondiendo al período subarmónico de período  $n\omega$  [14].  $P^n$  representa la composición de  $P$   $n$ -veces ( $P \circ P \circ P \circ \dots \circ P$ ). Por ejemplo,  $P^2(y) = P(P(y))$ . El valor positivo más pequeño  $n$ , en el cual la igualdad se cumple es el período de la órbita. Tal punto periódico siempre debe venir en el conjunto de  $\{n : x_0, x_1, \dots, x_{n-1}\}$  tal que

$$x_{i+1} = P(x_i), \quad 0 \leq i \leq n - 2, \quad \text{y} \quad x_0 = P(x_{n-1}).$$

Como  $P$  es  $\omega$ -periódico, se sigue  $\phi(x, n\omega) = \phi^n(x, \omega)$ , donde,  $P = \phi(x, \omega)$ . Notemos que  $x_0$  es un punto fijo del mapeo  $P$  y corresponde a la órbita periódica de período  $\omega$  para el flujo. El mapeo  $P$  reduce a estudiar la estabilidad de la órbita periódica  $\gamma(t)$ , para la estabilidad de un punto fijo,  $x_0$ .

### 2.5.1. Estabilidad de las soluciones periódicas y el mapeo de Poincaré

**Definición 2.13.** (Estabilidad de las soluciones periódicas) La solución periódica,  $\gamma$ , es estable si para cada  $\epsilon > 0$ , existe un  $\delta$  tal que

$$\|x - x_0\| < \delta \Rightarrow \|P^n(x) - x_0\| < \epsilon, \quad \forall n \geq 0.$$

Así, la solución periódica,  $\gamma$ , de un sistema dinámico continuo es estable si y solo si el punto fijo,  $x_0$ , del sistema dinámico discreto es estable.

**Definición 2.14.** La solución periódica  $\gamma$  es asintóticamente estable si es estable y si existe un  $\delta > 0$  tal que

$$\|x - x_0\| < \delta \Rightarrow \lim_{n \rightarrow \infty} P^n(x) = x_0.$$

Se sigue de las definiciones enunciadas anteriormente que, la órbita periódica de un sistema dinámico continuo es asintóticamente estable si y solo si, el punto fijo  $x_0$ , del sistema dinámico es asintóticamente estable. Además

- La linealización del mapeo  $P$  en el punto fijo  $x_0$  es  $\frac{\partial P}{\partial x}(x_0)$ . Esta linealización del mapeo de Poincaré, es usada para el estudio de estabilidad del punto fijo correspondiendo a la órbita periódica

$$P(x) - x_0 = \frac{\partial P}{\partial x}(x_0)(x - x_0) + \mathcal{O}(2).$$

- Sea  $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_{n-1}$ , los eigenvalores de la linealización del mapeo. Si el modulo de todos los eigenvalores son menores que 1, entonces  $x_0$  es estable. Si existe al menos un eigenvalor con modulo mayor 1, entonces  $x_0$  es inestable.

**Teorema 2.14.** *Sea  $\gamma$  una órbita cerrada estable. Entonces los eigenvalores de  $DP(x_0)$  no tienen valores mayores que 1, donde  $x_0$  es un punto en  $\gamma$ .*

## 2.6. Permanencia

La teoría de persistencia o (permanencia) ha sido desarrollada en el área de los sistemas dinámicos con importantes aplicaciones en la ecología matemática y en epidemiología. La persistencia es un concepto importante en la dinámica poblacional pues se caracteriza por la supervivencia, de alguna o todas las especies que están interactuando en un ecosistema. En la epidemiología, la persistencia de enfermedades infecciosas, tiene dos fases : persistencia de la enfermedad (brote endémico) y la supervivencia de la población. Ambas fases se direccionan a la multitud poblacional, pues la población podría aumentar en ausencia de la enfermedad.

En este trabajo utilizaremos la teoría de permanencia, para sistemas de dimensión infinita, desarrollado por Hale y Waltman [15]. En esta sección plasmaremos los resultados más importantes sobre esta teoría.

**Definición 2.15.** Sea  $(X, d)$  un espacio métrico completo. Un sistema dinámico (semigrupo no lineal) es una familia de aplicaciones  $\{\Phi(t) : X \rightarrow X, t \geq 0\}$  tal que

- 1) Para cada  $t \geq 0$ ,  $\Phi(t)$  es continuo.

- 2) Para cada  $x \in X$ ,  $t \rightarrow \Phi(t)x$  es continuo.
- 3)  $\Phi(0)$  es igual a la identidad en  $X$ .
- 4)  $\Phi(s)(\Phi(t)x) = \Phi(s+t)x$  para todo  $x \in X$  y  $s, t \geq 0$ .

**Definición 2.16.** La órbita positiva  $\gamma^+(x)$  a través de  $x$  es definida como

$$\gamma^+ = \bigcup_{t \geq 0} \{\Phi(t)x\}.$$

El conjunto  $\omega$ -límite es definido como

$$\omega(x) = \bigcap_{\tau \geq 0} \overline{\bigcup_{t \geq \tau} \{\Phi(t)x\}},$$

Si  $B$  es un subconjunto de  $X$ , definimos el conjunto  $\omega$ -límite como

$$\omega(B) = \bigcap_{\tau \geq 0} \overline{\bigcup_{t \geq \tau} \{\Phi(t)B\}},$$

donde

$$\Phi(t)B = \bigcup_{x \in B} \{\Phi(t)x\}.$$

**Observación 2.15.** Una observación con respecto a  $\omega(B)$ . Es tentador considerar el conjunto

$$\bigcup_{x \in B} \omega(x).$$

como un candidato para el comportamiento límite para el conjunto  $B$  ya que contiene los conjuntos  $\omega$ -límite de cada punto de  $B$ . Este conjunto en general es mucho más pequeño que el conjunto  $\omega(B)$ . De hecho, conjuntos  $\omega$ -límite de puntos de  $B$  podrían ser desconexos aún cuando  $\omega(B)$  es conexo. Desde el punto de vista del comportamiento cualitativo de la dinámica generada por el semigrupo  $\Phi(t)$ , es necesario considerar los conjuntos  $\omega(B)$  definidos anteriormente.

Si los puntos  $x$  o los conjuntos  $B$  tienen órbitas negativas, podemos definir el conjunto  $\alpha$ -límite  $\alpha(x)$  de  $x$  y el conjunto  $\alpha$ -límite  $\alpha(B)$  de  $B$  de una manera similar tomando en cuenta la posibilidad de que existan múltiples órbitas negativas. Algunas veces es conveniente tener el conjunto  $\alpha$ -límite de una órbita completa,  $\gamma(x)$  a través de  $x$ . Denotamos este por  $\alpha_\gamma(x)$ .



**Definición 2.17.** Un conjunto  $B$  se dice que es invariante si

$$\Phi(t)B = B \text{ para } t \geq 0.$$

**Definición 2.18.** Se dice que un conjunto  $A \subset X$  es un atractor global si  $A$  es un conjunto compacto maximal e invariante. Además, para cada conjunto acotado  $B \subset X$ , y para  $\epsilon > 0$  existe un  $\tau = \tau(\epsilon, B) \geq 0$  tal que  $\text{dist}(\Phi(t)x, A) < \epsilon$ , para cada  $t \geq \tau$  y uniformemente en  $x \in B$ . Aquí “dist” denota la distancia de un punto a un conjunto.

En particular esto implica que  $\omega(B)$  existe y pertenece a  $A$ .

**Definición 2.19.** El semigrupo  $\Phi(t)$  se dice que es puntualmente disipativo en  $X$  si existe un conjunto  $B$  en  $X$  acotado y no vacío tal que, para cada  $x \in X$ , existe  $t_0 = t_0(x, B)$  tal que  $\Phi(t)x \in B$  para  $t \geq t_0$ .

El siguiente teorema nos ayuda a mostrar la existencia de atractores globales.

**Teorema 2.16.** *Si*

- 1) *Existe un  $t_0$  tal que  $\Phi(t)$  es compacto para  $t > t_0$ , y*
- 2)  *$\Phi(t)$  es puntualmente disipativo en  $X$ , entonces existe un atractor global no vacío  $A$  en  $X$ .*

**Definición 2.20.** Un subconjunto  $M$  invariante y no vacío de  $X$  es llamado un conjunto invariante aislado si existe una vecindad  $U$  tal que  $M \subset U$  y  $M$  es invariante maximal. La vecindad  $U$  es llamada una vecindad aislada.

**Definición 2.21.** El conjunto estable o atractor de un conjunto compacto invariante  $A$  es definido por

$$W^s(A) = \{x : x \in X, \omega(x) \neq \emptyset, \omega(x) \subset A\}$$

El conjunto inestable o repulsor es definido por

$$W^u(A) = \{x : x \in X, \text{ existe una órbita negativa } \gamma(x) \text{ tal que } \alpha_\gamma(x) \neq \emptyset, \alpha_\gamma(x) \subset A\}$$

Supongamos ahora que  $X = X^0 \cup \partial X^0$ , donde  $X^0$  es un conjunto abierto y  $\partial X^0$  es la frontera de  $X^0$ .

**Definición 2.22.** El semigrupo  $\Phi(t)$  se dice que es persistente si para cada  $x \in X^0$ ,

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} d(\Phi(t)x, \partial X^0) \geq 0.$$

El semigrupo  $\Phi(t)$  se dice que es uniformemente persistente si existe un  $\eta > 0$  tal que , para cada  $x \in X^0$ ,

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} d(\Phi(t)x, \partial X^0) \geq \eta.$$

**Observación 2.17.** Que  $\Phi(t)$  sea persistente no necesariamente implica que sea uniformemente persistente.

**Definición 2.23.** El semigrupo  $\Phi(t)$  se dice que es permanente si es puntualmente disipativo y uniformemente persistente.

**Definición 2.24.** Sean  $M, N$  conjuntos invariantes aislados (no necesariamente distintos). Decimos que  $M$  esta encadenado a  $N$ , escrito  $M \rightarrow N$ , si existe  $x \notin M \cup N$  tal que  $x \in W^u(M) \cap W^s(N)$ .

Una sucesión finita  $M_1, M_2, \dots, M_k$  de conjuntos invariantes aislados, se llama una cadena si,

$$M_1 \rightarrow M_2 \rightarrow \dots \rightarrow M_k \quad (M_1 \rightarrow M_1, \text{ si } k = 1)$$

La cadena será llamada un ciclo si  $M_k = M_1$ .

Supongamos ahora que el semigrupo fuertemente continuo  $\Phi(t)$  sobre  $X$  satisface

$$\Phi(t) : X^0 \rightarrow X^0, \quad \Phi(t) : \partial X^0 \rightarrow \partial X^0, \quad (2.6.22)$$

y que existe el atractor global  $H_\partial$  en  $\partial X^0$ . Definamos

$$\tilde{H}_\partial = \bigcup_{x \in H_\partial} \omega(x).$$

**Definición 2.25.** Se dice que  $\tilde{H}_\partial$  es aislado si existe un cubrimiento  $M = \bigcup_{i=1}^k M_i$  de  $\tilde{H}_\partial$  donde los conjuntos  $M_i$  son disjuntos dos a dos, compactos, aislados e invariantes para  $S|_{\partial X^0}$  y  $S$ .  $M$  es llamado un cubrimiento aislado.

Ahora,  $\tilde{H}_\partial$  se llamará acíclico si existe un cubrimiento aislado  $M = \bigcup_{i=1}^k M_i$  de  $\tilde{H}_\partial$  tal que ningún subconjunto formado por los  $M_i$  forma un ciclo.

El siguiente lema es el resultado principal para establecer la permanencia.

**Lema 2.18.** *Suponga que  $\Phi(t)$  satisface (2.6.22) y las condiciones siguientes*

1. *Existe un  $t_0 \geq 0$  tal que  $\Phi(t)$  es compacto para  $t > t_0$ ,*
2.  *$\Phi(t)$  es puntualmente disipativo en  $X$ ,*
3.  *$\tilde{H}_\partial = \cup_{x \in H_\partial} \omega(x)$  es aislado y tiene un cubrimiento acíclico  $M = \cup_{i=1}^k M_i$ .*

*Entonces  $\Phi(t)$  es uniformemente persistente si y solo si, para cada  $M_i \subset M$   $W^s(M_i) \cap X^0 = \emptyset$ , for  $i = 1, 2, \dots, k$ .*

## 2.7. Derivación analítica del número reproductivo básico $R_0$

### 2.7.1. Operador de la próxima generación: Método para sistemas autónomos

El *método del operador de la próxima generación* (para sistemas autónomos) [9] es típicamente usado para establecer la estabilidad asintótica local del equilibrio libre de infección de modelos epidemiológicos. La formulación (para el método), desarrollado en [9], la describiremos a continuación.

Consideremos un modelo de transmisión de enfermedad, con condiciones iniciales no negativas definida por el sistema:

$$\dot{x} = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x) \tag{2.7.23}$$

donde  $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^- - \mathcal{V}_i^+$ ,  $\mathcal{V}_i^-$  representa la tasa de transferencia de individuos fuera del compartimento  $i$ , la tasa de entrada de individuos por otros significados es representado por  $\mathcal{V}_i^+$  y  $\mathcal{F}_i(x)$  es la tasa de entrada de nuevos individuos infectados en el compartimento  $i$ . Asumimos que las funciones ( $\mathcal{F}_i$  y  $\mathcal{V}_i$ ;  $i = 1, 2, \dots, n$ ) satisfacen las condiciones (A1) – (A5) que enunciaremos más adelante. Además se asume que las funciones son doblemente continuamente diferenciable encada una de las variables [9]. Sea  $X_s$  el conjunto de todos los estados libre de infección (variables de estado no infectados) del modelo (2.7.23), tal

que

$$X_s = \{x \geq 0 : x_i = 0, \forall i = 1, 2, \dots, m\},$$

donde,  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ ,  $x_i \geq 0$  representan el número de individuos en cada compartimento del modelo (2.7.23).

(A1) Si  $x_i \geq 0$ , entonces  $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$  para  $i = 1, \dots, n$ .

(A2) Si  $x_i = 0$ , entonces  $\mathcal{V}_i^- = 0$ . En particular si  $x \in X_s$ , entonces  $\mathcal{V}_i^- = 0$  para  $i = 1, \dots, m$ .

(A3)  $F_i = 0$  si  $i > m$ .

(A4) Si  $x \in X_s$ , entonces  $\mathcal{F}_i(x) = 0$  y  $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$  para  $i = 1, \dots, m$ .

(A5) Si  $\mathcal{F}(x)$  es el conjunto cero, entonces todos los eigenvalores de  $Df(x_0)$  tienen parte real negativa.

**Definición 2.26.** [[16]  $M$ -matriz] Una matriz de  $n \times n$   $A = [a_{ij}]$  con  $a_{ij} \leq 0$  para toda  $i \neq j$  es una  $M$ -matriz, si  $A$  es no singular y  $A^{-1}$  es no negativa.

La definición (2.26) implica que una matriz de  $n \times n$  es una  $M$ -matriz si y solo si cada entrada fuera de la diagonal de  $A$  es no positiva y las entradas en la diagonal son todas positivas.

**Lema 2.19.** Si  $x_0$  es un equilibrio libre de infección satisfaciendo los axiomas (A1) – (A5), entonces las derivadas  $D\mathcal{F}(x_0)$  y  $D\mathcal{V}(x_0)$  son particionadas como

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad y, \quad D\mathcal{V}(x_0) := \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}.$$

donde  $F$  y  $V$  son matrices de  $m \times m$  definidas por

$$F = \left[ \frac{\partial \mathcal{F}_i(x_0)}{\partial x_j} \right] \quad y, \quad V = \left[ \frac{\partial \mathcal{V}_i(x_0)}{\partial x_j} \right] \quad \text{con } 1 \leq i, j, \leq m.$$

Además,  $F$  es no negativa,  $V$  es una  $M$ -matriz no singular y  $J_3, J_4$  son matrices asociadas con los términos de transición del modelo, y todos los eigenvalores de  $J_4$  tienen parte real positiva.

**Teorema 2.20.** *Considere el modelo dado por (2.7.23) con  $f(x)$  satisfaciendo los axiomas (A1) – (A5). Si  $x_0$  es un equilibrio libre de infección del modelo, entonces  $x_0$  es localmente asintóticamente estable si  $R_0 = \rho(FV^{-1}) < 1$  (donde  $\rho$  es el radio espectral), pero es inestable si  $R_0 > 1$*

El método de la próxima generación ha sido extendido para sistemas no autónomos [10].

## 2.7.2. Número Reproductivo básico en entornos periódicos

Presentaremos una extensión para casos periódicos desarrollados por Wang y Zhao [10].

Consideramos una población heterogénea, en el cual los individuos pueden ser agrupados en  $n$  compartimientos homogéneos. Supongamos que los compartimientos pueden ser divididos en dos tipos: compartimientos infectados, etiquetemoslo  $i = 1, 2, \dots, m$ , y compartimientos no infectados y etiquetemoslo,  $i = m + 1, \dots, n$ . Definamos a  $X_s$  como el conjunto de todos los equilibrios libres de infección

$$X_s = \{x \geq 0 : x_i = 0, \forall i = 1, 2, \dots, m\}.$$

Sea  $\mathcal{F}_i(t, x)$  la tasa de entrada de nuevos de individuos infectados en el compartimiento  $i$ -th,  $\mathcal{V}_i^+$  la tasa de entrada de individuos por otros significados (por ejemplo tasa de natalidad, tasa de inmigración), y  $\mathcal{V}_i^-$  la tasa de transferencia de individuos fuera del compartimiento  $i$  (por ejemplo, muertes, recuperación, emigración). Así, el modelo de transmisión de la enfermedad en un sistema periódico, se escribe como un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias periódicos.

$$\frac{dx_i}{dt} = \mathcal{F}_i(t, x) - \mathcal{V}_i(t, x) = f_i(t, x), \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (2.7.24)$$

donde  $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^+ - \mathcal{V}_i^-$ . Suponga que el modelo (2.7.24) tiene una solución libre de infección periódica  $x^0(t) = (0, \dots, 0, x_{m+1}^0, \dots, x_m^0)^T$  con  $x_i^0 > 0, m + 1 \leq i \leq n$  para toda  $t$ . Sea  $f = (f_1, \dots, f_n)^T$  y definamos las siguientes matrices

$$M(t) := \left( \frac{\partial f_i(t, x^0(t))}{\partial x_j} \right)_{m+1 \leq i, j \leq n}, \quad F(t) := \left( \frac{\partial \mathcal{F}_i(t, x^0(t))}{\partial x_j} \right)_{1 \leq i, j \leq m}, \quad y, \quad V(t) := \left( \frac{\partial \mathcal{V}_i(t, x^0(t))}{\partial x_j} \right)_{1 \leq i, j \leq m}$$

entonces

$$D_x \mathcal{F}(t, x^0(t)) = \begin{pmatrix} F(t) & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad y, \quad D_x \mathcal{V}(t, x^0(t)) := \begin{pmatrix} V(t) & 0 \\ J(t) & -M(t) \end{pmatrix}.$$

donde  $J(t)$  es una matriz de  $(n - m) \times n$ .

denotemos  $\Gamma_p(t)$  a la matriz de monodromía del sistema periódico  $\frac{dz}{dt} = P(t)z$ . Suponga que

- (A1) Para cada  $1 \leq i \leq n$ , las funciones  $\mathcal{F}_i(t, x)$ ,  $\mathcal{V}_i^+(t, x)$ ,  $\mathcal{V}_i^-(t, x)$  son no negativas y continuas en  $\mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^n$  y continuamente diferenciables con respecto a  $x$ .
- (A2) Existe un número real  $T > 0$ , tal que para cada  $1 \leq i \leq n$ , las funciones  $\mathcal{F}_i(t, x)$ ,  $\mathcal{V}_i^+(t, x)$ ,  $\mathcal{V}_i^-(t, x)$  son  $T$  periódicas en  $t$ .
- (A3) Si  $x_i = 0$ , entonces  $\mathcal{V}_i^- = 0$ . En particular si  $x \in X_s$ , entonces  $\mathcal{V}_i^- = 0$  para  $i = 1, \dots, m$ .
- (A4)  $F_i = 0$  para  $i > m$ .
- (A5) Si  $x \in X_s$ , entonces  $\mathcal{F}_i(t, x) = \mathcal{V}_i(t, x) = 0$  para  $i = 1, \dots, m$ .
- (A6)  $\rho(\Gamma_M(T)) < 1$ , donde  $\rho(\Gamma_M(T))$  es el radio espectral de  $\Gamma_M(T)$ .
- (A7)  $\rho(\Gamma_{-V}(T)) < 1$ .

Sea  $Y(s, t)$ ,  $t > s$  un operador del sistema lineal  $T$ -periódico

$$\frac{dy}{dt} = -V(t)y$$

es decir, para cada  $s \in \mathbb{R}$  la matriz  $Y(s, t)$  de  $m \times m$  satisface

$$\frac{dY(t, s)}{dt} = -V(t)Y(t, s) \quad \forall t \geq s \quad Y(s, s) = I,$$

donde  $I$  es la matriz identidad de  $m \times m$ . Sea  $C_T$  el espacio ordenado de Banach de todas las funciones  $T$ -periódicas que van de  $\mathbb{R}$  a  $\mathbb{R}^m$  el cual usa la norma máximo y el cono positivo  $C_T^+ = \{\phi \in C_T : \phi(t) \geq 0, \forall t \geq 0\}$ . Entonces definamos el operador lineal  $L : C_T \rightarrow C_T$

$$(L\phi)(t) = \int_0^\infty Y(t, t-a)F(t-a)\phi(t-a)da, \quad \forall t \in \mathbb{R}, \quad \phi \in C_T,$$

a  $L$  se le llama el operador de la próxima infección. y se define el radio espectral de  $L$ , como el número reproductivo básico

$$R_0 = \rho(L),$$

para el modelo epidemiológico periódico (2.7.24).

Los siguientes resultados muestran que  $R_0$  es un parámetro para estudiar la estabilidad local del equilibrio libre de infección periódico.

**Teorema 2.21** ([10], Teorema 2.2). . *Suponga que se cumple (A1) – (A7). Entonces las siguientes afirmaciones son validas.*

- 1)  $R_0 = 1$  si y solo si  $\rho(\Gamma_{F-V}(T)) = 1$ .
- 2)  $R_0 > 1$  si y solo si  $\rho(\Gamma_{F-V}(T)) > 1$ .
- 3)  $R_0 < 1$  si y solo si  $\rho(\Gamma_{F-V}(T)) < 1$ .

Así  $x^0$  es asintóticamente estable si  $R_0 < 1$  e inestable si  $R_0 > 1$ .

El siguiente resultado da una fórmula explícita para calcular el  $R_0$ .

**Teorema 2.22** ([10], Teorema 2.2). . *Suponga que se cumple (A1) – (A7) entonces las siguientes afirmaciones son verdaderas.*

- 1) Si  $V(t) = \text{diagonal}(V_1(t), \dots, V_m(t))$  y  $F(t) = \text{diagonal}(F_1(t), \dots, F_m(t))$ , entonces  $R_0 = \max_{1 \leq i \leq m} \left\{ \frac{F_i}{V_i} \right\}$ .
- 2) Si  $V(t) = V$  y  $F(t) = F$ , son dos matrices constantes, entonces  $R_0 = \rho(F^{-1}V) = \rho(FV^{-1})$ .

# Capítulo 3

## Sistemas Autónomos SIR con retardo

### 3.1. Formulación de los modelos

En el 2009 Dahari y sus colaboradores [17], desarrollan un modelo básico de infección viral con transmisión mitótica y cura de células infectadas, este modelo fue desarrollado para la hepatitis B y C, extendiendo el modelo básico [18, 19] incluyendo la proliferación de densidad dependiente para hepatocitos infectados y no infectados y la curación espontánea de células infectadas. El modelo dado en [17] es el siguiente sistema no lineal de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} x'(t) = s + rx(t) \left[1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}}\right] - \mu x(t) - \beta x(t)v(t) + \delta y(t), \\ y'(t) = \beta x(t)v(t) + ry(t) \left[1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}}\right] - (\alpha + \delta)y(t), \\ v'(t) = \sigma y(t) - \gamma v(t). \end{cases} \quad (3.1.1)$$

Donde  $x, y, v$  la concentración de células no infectadas, células infectadas y virus libre, respectivamente. Todos los parámetros se asumen que son constantes positivas. En este modelo las células no infectadas son generadas por una tasa constante  $s$  y mueren con una tasa  $\mu$  por célula infectada. Esas células son infectadas por una tasa  $\beta$ . Las células infectadas mueren con una tasa  $\alpha$  y posiblemente curadas por un proceso no citolítico con una tasa constante  $\delta$  por célula. Debido a la carga viral en las células virus-infectados asumimos,  $\mu \leq \alpha$ . En otras palabras asumimos que el promedio del tiempo de vida de las células infectadas ( $\frac{1}{\alpha}$ ), es más corto que el tiempo de vida de las células no infectadas ( $\frac{1}{\mu}$ ). La proliferación de células infectadas y no infectadas, la división mitótica obedece



al crecimiento logístico. La proliferación mitótica de células libre de infección es descrita por  $rx(t) \left[1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}}\right]$  y la transmisión mitótica ocurre en  $ry(t) \left[1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}}\right]$ , que es la división mitótica o células infectadas. Las células infectadas y libre de infección crecen con la misma tasa constante  $r$  y  $x_{max}$  es el máximo número de células de la proliferación. Las células infectadas producen viriones con una tasa  $\sigma$ , por cada célula infectada y  $\gamma$  son las células libres de virus.

Liu, Wang, Hu y Ma [20] estudiaron la estabilidad global del Equilibrio endémico, del sistema (3.1.1), usando la aproximación geométrica, desarrollado por Li y Muldowney [21]. Los autores consideraron  $N$  como número de virus liberados por cada producción de células infectadas CD4<sup>+</sup>T. El número crítico  $N_{crit}$ , que está determinado por los parámetros del sistema, asegura la existencia del equilibrio positivo. Además si  $N \leq N_{crit}$ , entonces existe un único equilibrio libre de infección localmente asintóticamente estable. Si  $N \geq N_{crit}$ , entonces el sistema es persistente y existe un solo equilibrio endémico globalmente asintóticamente estable en la región factible.

Recientemente Muroya y Enatsu [22] , aplicaron la técnica de funcionales de lyapunov, y la iteración monótona para establecer una condición suficiente para la estabilidad global del equilibrio endémico de (3.1.1). Definieron un  $R_0$  que determina la estabilidad de los equilibrios.

Vargas-De-León [23], analizó el siguiente modelo

$$\begin{cases} x'(t) &= \lambda - \mu x(t) - \beta x(t)v(t) + \delta y(t), \\ y'(t) &= \beta x(t)v(t) - (\alpha + \delta)y(t), \\ v'(t) &= \sigma y(t - \tau)e^{-\sigma\tau} - \gamma v(t). \end{cases} \quad (3.1.2)$$

Inicialmente la liberación de viriones son inmaduros y subsecuentemente se van convirtiendo en partículas infecciosas. El retardo  $\tau$  representa el tiempo necesario para la nueva producción de viriones que llegan a madurar y convertirse en partículas infecciosas. La probabilidad de supervivencia de los viriones inmaduros está representado por  $e^{-\sigma\tau}$  y el promedio de vida de los virus inmaduros está dado por  $\frac{1}{\sigma}$ . El sistema (3.1.2) prueba que la

estabilidad está completamente determinada por el número básico reproductivo  $R_0$  y usando funcionales de lyapunov encuentra una condición suficiente para la estabilidad global del equilibrio endémico.

Rui Xu [25] analizó el siguiente modelo de HIV-1:

$$\begin{cases} x'(t) &= s - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1+kv(t)}, \\ y'(t) &= \frac{\beta e^{-m\tau} x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+kv(t-\tau)} - \alpha y(t), \\ v'(t) &= \sigma y(t) - \gamma v(t). \end{cases} \quad (3.1.3)$$

Donde el parámetro  $\tau$  cuenta el tiempo entre la entrada viral en la célula madre y la producción de nuevas partículas de virus.  $m$  es una tasa constante de muerte para infectados pero que todavía no están produciendo virus. Así la probabilidad de supervivencia en el periodo de tiempo  $t - \tau$  a  $\tau$  es  $e^{-m\tau}$ . En este modelo con tasa de saturación y retardo intracelular el autor analizó la estabilidad del equilibrio libre de infección y la estabilidad del equilibrio endémico. El término  $kv$ , en el denominador, modela la interferencia mutua entre virus. Usando Funcionales de lyapunov y el principio invariante de LaSalle prueba que si el  $R_0 < 1$  el equilibrio libre de infección es globalmente asintóticamente estable. Si  $R_0 > 1$  el equilibrio crónico es globalmente asintóticamente estable.

Inspirado y motivado por el análisis de los sistemas (3.1.1) y (3.1.2). Incorporamos el retardo  $\tau > 0$  y la tasa de saturación al modelo (3.1.1), obteniendo el primer modelo que analizaremos en este trabajo:

$$\begin{cases} x'(t) &= s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1+kv(t)} + \delta y(t), \\ y'(t) &= \frac{\beta x(t)v(t)}{1+kv(t)} + ry(t) \left[ 1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}} \right] - (\alpha + \delta)y(t), \\ v'(t) &= \sigma y(t - \tau)e^{-e\tau} - \gamma v(t). \end{cases} \quad (3.1.4)$$

Las variables y las constantes del sistema (3.1.4) tienen el mismo significado que el sistema (3.1.1).

Basados en los modelos (3.1.1) y (3.1.3). Incorporamos el retardo  $\tau > 0$  y la tasa de saturación con retardo al modelo (3.1.1), obtenemos el segundo modelo que se analizará en este trabajo:

$$\begin{cases} x'(t) = s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1+\kappa v(t)} + \delta y(t), \\ y'(t) = \frac{\beta e^{-m\tau} x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+\kappa v(t-\tau)} + ry(t) \left[ 1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}} \right] - (\alpha + \delta)y(t), \\ v'(t) = \sigma y(t) - \gamma v(t). \end{cases} \quad (3.1.5)$$

Las variables y las constantes del sistema (3.1.5) tienen el mismo significado que el sistema (3.1.1) y (3.1.2).

## 3.2. Modelo con transmisión mitótica, tasa de cura y retardo incluido en la producción viral

En esta sección analizaremos la dinámica del modelo de infección viral (3.1.4) con transmisión mitótica y cura de células infectadas. El retardo, nos indica el tiempo necesario para la producción de nuevos virus que con el tiempo se convierten en células infecciosas para la producción de virus.

Considere el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + \kappa v(t)} + \delta y(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + \kappa v(t)} + ry(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \alpha y(t) - \delta y(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} &= \sigma e^{-\varrho\tau} y(t - \tau) - \gamma v(t). \end{aligned} \quad (3.2.6)$$

Denotamos por  $C$  el espacio de Banach de funciones continuas  $\phi : [-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}$  con la norma del supremo

$$\|\phi\| = \sup_{-\tau \leq \theta \leq 0} \{|\phi_1|, |\phi_2|, |\phi_3|\}$$

donde  $\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3)$ , además sea

$$C_+ = \{(\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in C : \phi_i \geq 0 \quad \forall \theta \in [-\tau, 0], i = 1, 2, 3\}$$

con condiciones iniciales para el sistema (3.2.6)

$$x(\theta) = \phi_1(\theta) \geq 0, \quad y(\theta) = \phi_2(\theta) \geq 0, \quad v(\theta) = \phi_3(\theta) \geq 0 \quad \theta \in [-\tau, 0]. \quad (3.2.7)$$

### 3.2.1. Positividad de Soluciones

**Lema 3.1.** *Todas las soluciones del sistema (3.2.6) con condición inicial (3.2.7) son positivas,*

*Demostración.* Sea  $t_1 = \sup\{t \geq 0 : x > 0, y > 0, v > 0\}$ . para todos los valores del tiempo  $t$  en el intervalo  $[0, t_1]$ . Claramente  $t_1 > 0$  y si  $0 \leq t \leq t_1$  entonces uno de los siguientes tres elementos,  $x(t_1)$ ,  $y(t_1)$ ,  $v(t_1)$  debe ser cero. Se sigue de la primera ecuación del sistema (3.2.6) que

$$\begin{aligned} x'(t) &= s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + \kappa v(t)} + \delta y(t) \\ &\geq s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + \kappa v(t)} \\ &= s - \left( \mu - r + r \left[ \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] + \frac{\beta v(t)}{1 + \kappa v(t)} \right) x(t) \end{aligned}$$

reescribiendo la desigualdad anterior:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} \left( x(t) e^{(\mu-r)t + \frac{r}{x_{max}} \int_0^t (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^t \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} \right) \\ \geq s e^{(\mu-r)t + \frac{r}{x_{max}} \int_0^t (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^t \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} \end{aligned}$$

luego

$$\begin{aligned} x(t_1) e^{(\mu-r)t_1 + \frac{r}{x_{max}} \int_0^{t_1} (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^{t_1} \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} - x(0) \\ \geq \int_0^{t_1} s e^{(\mu-r)u + \frac{r}{x_{max}} \int_0^u (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^u \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} du, \end{aligned}$$

por tanto

$$\begin{aligned} x(t_1) &\geq x(0) e^{-(\mu-r)t_1 - \frac{r}{x_{max}} \int_0^{t_1} (x(\phi) + y(\phi)) d\phi - \int_0^{t_1} \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} \\ &+ e^{-(\mu-r)t_1 - \frac{r}{x_{max}} \int_0^{t_1} (x(\phi) + y(\phi)) d\phi - \int_0^{t_1} \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} \int_0^{t_1} s e^{(\mu-r)u + \frac{r}{x_{max}} \int_0^u (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^u \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} du \\ &> 0. \end{aligned}$$

Usando el mismo argumento como el anterior, podemos verificar  $y(t_1) > 0$  y  $v(t_1) > 0$  para todo  $t_1 > 0$

$$\begin{aligned} y(t_1) &= y(0) e^{-(\alpha+\delta)t_1 - \int_0^{t_1} r \left( 1 - \frac{x(\phi) + y(\phi)}{x_{max}} \right) d\phi} \\ &+ e^{-(\alpha+\delta)t_1 - \int_0^{t_1} r \left( 1 - \frac{x(\phi) + y(\phi)}{x_{max}} \right) d\phi} \int_0^{t_1} \left( \frac{\beta x(\phi)v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} e^{(\alpha+\delta)u - \int_0^u r \left( 1 - \frac{x(\phi) + y(\phi)}{x_{max}} \right) d\phi} \right) du, \end{aligned}$$

$$v(t_1) = e^{-\gamma t_1} \left[ v(0) + e^{-\varrho\tau} \int_0^{t_1} \sigma e^{-\varrho\tau} y(\phi - \tau) e^{\gamma\phi} d\phi \right] > 0.$$

Sea  $t \in [0, \tau]$  entonces  $\phi - t \in [-\tau, 0]$ , para toda  $\phi \in [0, \tau]$ .  $x(t) \geq 0$ ,  $v(t) \geq 0$ , usando las condiciones iniciales  $y(0) > 0$  y  $v(0) > 0$  deducimos que  $v(t) \geq 0$  para toda  $t \in [0, \tau]$ , de acuerdo a las igualdades anteriores deducimos que  $x(t), v(t)$  son no negativas en el intervalo  $[0, \tau]$ . Repitiendo este método se deduce que  $x(t), y(t), v(t)$  es no negativa en el intervalo  $[\tau, 2\tau]$  y así sucesivamente en el intervalo  $[n\tau, (n+1)\tau]$  para  $n \geq 2$ . ■

**Teorema 3.2.** *Existen constantes positivas tal que para toda solución positiva  $(x(t), y(t), v(t))$  del sistema (3.2.6) es acotada.*

*Demostración.* Sea  $(x(t), y(t), v(t))$  una solución con condición inicial no negativa. Definamos la siguiente función

$$B(t) = x(t) + y(t) + \frac{\alpha}{ne^{-\varrho\tau}\sigma} v(t + \tau), \quad n \gg 1.$$

Derivando a lo largo de la solución de (3.2.6)

$$\begin{aligned} \frac{dB(t)}{dt} &= s - \mu x - \frac{\alpha(n-1)}{n} y(t) - \frac{\alpha\gamma}{ne^{-\varrho\tau}\sigma} v(t + \tau) + r(x(t) + y(t)) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right], \\ &= s + \frac{rx_{max}}{4} - \mu x(t) - \frac{\alpha(n-1)}{n} y(t) - \frac{\alpha\gamma}{ne^{-\varrho\tau}\sigma} v(t + \tau) - \frac{r}{x_{max}} \left[ x(t) + y(t) - \frac{x_{max}}{2} \right]^2, \\ &\leq \frac{4s + rx_{max}}{4} - \mu x(t) - \frac{\alpha(n-1)}{n} y(t) - \frac{\alpha\gamma}{ne^{-\varrho\tau}\sigma} v(t + \tau). \end{aligned}$$

Se sigue que

$$\frac{dB(t)}{dt} + \eta B(t) \leq \frac{4s + rx_{max}}{4}.$$

donde  $\eta = \min\{\alpha(n-1)/n, \gamma, \mu\}$ . Thus,  $\limsup_{t \rightarrow \infty} B(t) \leq (4s + rx_{max})/4\eta$ . Por lo tanto,  $x(t)$ ,  $y(t)$ , y  $v(t)$  son acotadas para toda  $t \geq 0$ . Esto completa la prueba. ■

### 3.2.2. Existencia del equilibrio infectado

Analizaremos y verificaremos la existencia del equilibrio infectado, con la metodología usada en [26]. Calcular los puntos de equilibrio de un sistema de ecuaciones con retardo,

es equivalente ha hallar los equilibrios en el sistema cuando el retardo es igual cero.

$$0 = s + rx_1 \left[ 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right] - \mu x_1 - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} + \delta y_1 \quad (3.2.8)$$

$$0 = \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} + ry_1 \left[ 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right] - (\alpha + \delta)y_1 \quad (3.2.9)$$

$$0 = \sigma e^{-\varrho\tau} y_1 - \gamma v_1 \quad (3.2.10)$$

De la ecuación (3.2.10) se tiene  $v_1 = \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{\gamma}$ , sustituyendo  $v_1$  en (3.2.8) obtenemos:

$$\begin{aligned} 0 &= s + rx_1 \left[ 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right] - \mu x_1 - \frac{\beta x_1 \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{\gamma}}{1 + k \left( \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{\gamma} \right)} + \delta y_1 \\ &= s + rx_1 \left[ 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right] - \mu x_1 - \frac{\beta \sigma e^{-\varrho\tau} y_1 x_1}{\gamma + k \sigma e^{-\varrho\tau} y_1} + \delta y_1 \\ &= s + rx_1 - \frac{rx_1^2}{x_{max}} - \frac{rx_1 y_1}{x_{max}} - \mu x_1 - \frac{\beta \sigma e^{-\varrho\tau} y_1 x_1}{\gamma + k \sigma e^{-\varrho\tau} y_1} + \delta y_1 \\ &= -\frac{r}{x_{max}} x_1^2 + \left( r - \frac{ry_1}{x_{max}} - \mu - \frac{\beta \sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{\gamma + k \sigma e^{-\varrho\tau} y_1} \right) x_1 + (\delta y_1 + s). \end{aligned}$$

así

$$\frac{r}{x_{max}} x_1^2 + \left( -r + \frac{ry_1}{x_{max}} + \mu + \frac{\beta \sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{\gamma + k \sigma e^{-\varrho\tau} y_1} \right) x_1 - (\delta y_1 + s) = 0.$$

Nótese que nos queda una ecuación cuadrática, donde las raíces dependen de  $y_1$ , y nos interesa la raíz positiva.

Sea  $x_1 = f(y_1)$  una raíz, entonces las ecuaciones (3.2.8) y (3.2.9) queda de la siguiente manera:

$$s + rf(y_1) \left[ 1 - \frac{f(y_1) + y_1}{x_{max}} \right] - \mu f(y_1) - \frac{\beta \sigma e^{-\varrho\tau} f(y_1) y_1}{\gamma + k \sigma e^{-\varrho\tau} y_1} + \delta y_1 = 0 \quad (3.2.11)$$

$$\frac{\beta \sigma e^{-\varrho\tau} f(y_1) y_1}{\gamma + k \sigma e^{-\varrho\tau} y_1} + ry_1 \left[ 1 - \frac{f(y_1) + y_1}{x_{max}} \right] - (\alpha + \delta)y_1 = 0. \quad (3.2.12)$$

supongamos que  $y_1 = v_1 = 0$  entonces de la ecuación (3.2.11) se tiene la siguiente cuadrática

$$s + rf(y_1) - \frac{r}{x_{max}} f^2(y_1) - \mu f(y_1) = 0$$

o equivalentemente

$$\frac{r}{x_{max}} f^2(y_1) + (\mu - r)f(y_1) - s = 0$$

donde

$$f(y_1) = \frac{x_{max}}{2r} \left( (r - \mu) + \sqrt{(r - \mu)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right).$$

Luego

$$x^0 = f(0) = \frac{x_{max}}{2r} \left( (r - \mu) + \sqrt{(r - \mu)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right).$$

tomando valores para  $y_1 > 0$  y usando el siguiente cambio de variable  $\alpha_\delta = \alpha + \delta$  entonces la ecuación (3.2.12) se convierte en:

$$\frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau} f(y_1) y_1}{\gamma + k\sigma e^{-\varrho\tau} y_1} + r y_1 \left[ 1 - \frac{f(y_1) + y_1}{x_{max}} \right] - \alpha_\delta y_1 = 0.$$

Dividamos la ecuación anterior entre  $\alpha_\delta y_1$

$$\frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau} f(y_1)}{\alpha_\delta(\gamma + k\sigma e^{-\varrho\tau} y_1)} + \frac{r}{\alpha_\delta} \left[ 1 - \frac{f(y_1) + y_1}{x_{max}} \right] - 1 = 0.$$

Definamos

$$F(y_1) = \frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau} f(y_1)}{\alpha_\delta(\gamma + k\sigma e^{-\varrho\tau} y_1)} + \frac{r}{\alpha_\delta} \left[ 1 - \frac{f(y_1) + y_1}{x_{max}} \right] = 1,$$

o bien  $F(y_1) = 1$ .

Geoméricamente, podemos interpretar la ecuación como la intersección de la gráfica  $F(y_1)$  con la línea  $F(y_1) = 1$ , en el plano determinado por  $F - y_1$ .

Ahora supongamos que  $f(0) = x^0$ , entonces

$$F(0) = \frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau} x^0}{\alpha_\delta \gamma} + \frac{r}{\alpha_\delta} \left[ 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right] = \frac{D}{\alpha_\delta} = R_0(\tau),$$

donde  $D = \frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau} x^0}{\gamma} + r \left[ 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right] = \frac{D}{\alpha_\delta}$ . Consideremos

$$F(y_1) = \frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau} f(y_1)}{\alpha_\delta(\gamma + k\sigma e^{-\varrho\tau} y_1)} + \frac{r}{\alpha_\delta} \left[ 1 - \frac{f(y_1) + y_1}{x_{max}} \right],$$

así la derivada es:

$$\begin{aligned} F'(y_1) &= \frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau}}{\alpha_\delta} \left( \frac{(\gamma + k\sigma e^{-\varrho\tau} y_1) f'(y_1) - f(y_1) k\sigma e^{-\varrho\tau}}{(\gamma + k\sigma e^{-\varrho\tau} y_1)^2} \right) + \frac{r}{\alpha_\delta} \left( \frac{-f'(y_1) - 1}{x_{max}} \right) \\ &= \left( \frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau}}{\alpha_\delta(\gamma + k\sigma e^{-\varrho\tau} y_1)} - \frac{r}{\alpha_\delta x_{max}} \right) f'(y_1) - \frac{1}{\alpha_\delta} \left( \frac{\beta\sigma e^{-\varrho\tau} k\sigma e^{-\varrho\tau}}{(\gamma + k\sigma e^{-\varrho\tau} y_1)^2} f(y_1) + \frac{r}{x_{max}} \right). \end{aligned} \quad (3.2.13)$$

Notemos que  $F'(y_1)$  depende de  $f'(y_1)$ , multiplicando la ecuación (3.2.11) por  $\frac{1}{f(y_1)}$ , obtenemos

$$\frac{s}{f(y_1)} + r \left[ 1 - \frac{f(y_1) + y_1}{x_{max}} \right] - \mu - \frac{\beta\sigma e^{-e\tau} y_1}{\gamma + k\sigma e^{-e\tau} y_1} + \frac{\delta y_1}{f(y_1)} = 0. \quad (3.2.14)$$

Derivando implícitamente la ecuación anterior

$$-\frac{s}{f^2(y_1)} f'(y_1) - \frac{r}{x_{max}} f'(y_1) - \frac{r}{x_{max}} - \left[ \frac{(\gamma + k\sigma e^{-e\tau} y_1) \beta\sigma e^{-e\tau} - \beta\sigma e^{-e\tau} y_1 k\sigma e^{-e\tau}}{(\gamma + k\sigma e^{-e\tau} y_1)^2} \right] + \frac{f(y_1)\delta - \delta y_1 f'(y_1)}{f^2(y_1)} = 0,$$

$$\left( -\frac{s}{f^2(y_1)} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta y_1}{f^2(y_1)} \right) f'(y_1) - \left( \frac{r}{x_{max}} + \frac{\gamma\beta\sigma e^{-e\tau}}{(\gamma + k\sigma e^{-e\tau} y_1)^2} - \frac{\delta}{f(y_1)} \right) = 0,$$

luego

$$f'(y_1) = \frac{\left( \frac{r}{x_{max}} + \frac{\gamma\beta\sigma e^{-e\tau}}{(\gamma + k\sigma e^{-e\tau} y_1)^2} - \frac{\delta}{f(y_1)} \right)}{\left( -\frac{s}{f^2(y_1)} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta y_1}{f^2(y_1)} \right)} = -\frac{\left( \frac{r}{x_{max}} + \frac{\gamma\beta\sigma e^{-e\tau}}{(\gamma + k\sigma e^{-e\tau} y_1)^2} - \frac{\delta}{f(y_1)} \right)}{\left( \frac{s}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{f^2(y_1)} \right)}.$$

Así

$$f'(y_1) = -\frac{\left( \frac{r}{x_{max}} + \frac{\gamma\beta\sigma e^{-e\tau}}{(\gamma + k\sigma e^{-e\tau} y_1)^2} - \frac{\delta}{f(y_1)} \right)}{\left( \frac{s}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{f^2(y_1)} \right)}. \quad (3.2.15)$$

Ahora haciendo un cambio de variable en las ecuaciones (3.2.13) y (3.2.15), donde  $a = \frac{k\sigma e^{-e\tau}}{\gamma}$  y  $b = \frac{\beta\sigma e^{-e\tau}}{\gamma}$ , se tiene lo siguiente:

$$F'(y_1) = \left( \frac{b}{\alpha_\delta(1 + ay_1)} - \frac{r}{\alpha_\delta x_{max}} \right) f'(y_1) - \frac{1}{\alpha_\delta} \left( \frac{ab}{(1 + ay_1)^2} f(y_1) + \frac{r}{x_{max}} \right) \quad (3.2.16)$$

$$f'(y_1) = -\frac{\left( \frac{r}{x_{max}} + \frac{b}{(1+ay_1)^2} - \frac{\delta}{f(y_1)} \right)}{\left( \frac{s}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{f^2(y_1)} \right)} \quad (3.2.17)$$



Sustituyendo (3.2.17) en (3.2.16) tenemos:

$$\begin{aligned}
F'(y_1) &= \left(\frac{1}{\alpha_\delta}\right) \left(\frac{b}{1+ay_1} - \frac{r}{x_{max}}\right) \left(-\frac{r}{x_{max}} - \frac{b}{(1+ay_1)^2} + \frac{\delta}{f(y_1)}\right) \left(\frac{s+\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} \\
&- \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{ab}{(1+ay_1)^2} f(y_1) + \frac{r}{x_{max}}\right) \\
&= \left(\frac{1}{\alpha_\delta}\right) \left(-\frac{rb}{x_{max}(1+ay_1)} + \frac{r^2}{x_{max}^2} - \frac{b^2}{(1+ay_1)^3} + \frac{rb}{x_{max}(1+ay_1)^2} + \frac{b\delta}{(1+ay_1)f(y_1)} - \frac{r\delta}{x_{max}f(y_1)}\right) \\
&\quad \left(\frac{s+\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} - \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{ab}{(1+ay_1)^2} f(y_1) + \frac{r}{x_{max}}\right) \\
&= \left(\frac{1}{\alpha_\delta}\right) \left(\left(\frac{r}{x_{max}}\right)^2 - \frac{rby_1}{x_{max}(1+ay_1)^2} - \frac{b^2}{(1+ay_1)^3} + \frac{b\delta}{(1+ay_1)f(y_1)} - \frac{r\delta}{x_{max}f(y_1)}\right) \left(\frac{s+\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} \\
&- \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{ab}{(1+ay_1)^2} f(y_1) + \frac{r}{x_{max}}\right) \\
&< \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{r}{x_{max}}\right)^2 \left(\frac{s+\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} + \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{b\delta}{(1+ay_1)f(y_1)}\right) \left(\frac{s+\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} \\
&- \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{ab}{(1+ay_1)^2} f(y_1) + \frac{r}{x_{max}}\right).
\end{aligned}$$

Usando (3.2.14)

$$\frac{b\delta}{(1+ay_1)f(y_1)} = \frac{\delta}{y_1} \left(\frac{s}{f^2(y_1)} + \frac{\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right) - \left(\frac{2r}{x_{max}y_1} + \frac{r}{x_{max}f(y_1)} + \frac{\mu-r}{f(y_1)y_1}\right) \delta.$$

entonces

$$\begin{aligned}
F'(y_1) &< \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{r}{x_{max}}\right)^2 \left(\frac{s+\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} + \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{\delta}{y_1}\right) \\
&- \frac{\delta}{\alpha_\delta} \left(\frac{2r}{x_{max}y_1} + \frac{r}{x_{max}f(y_1)} + \frac{\mu-r}{f(y_1)y_1}\right) \left(\frac{s+\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} \\
&- \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{ab}{(1+ay_1)^2} f(y_1) + \frac{r}{x_{max}}\right).
\end{aligned}$$

Notemos que el mínimo valor del denominador  $\left(\frac{s+\delta y_1}{f^2(y_1)} + \frac{r}{x_{max}}\right)$  es

$$\left(\frac{s+\delta \cdot 0}{f^2(0)} + \frac{r}{x_{max}}\right) = \left(\frac{s}{x^0} + \frac{r}{x_{max}}\right) > \frac{r}{x_{max}},$$

luego

$$\begin{aligned}
F'(y_1) &< \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{r}{x_{max}}\right)^2 \left(\frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} + \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{\delta}{y_1}\right) - \frac{\delta}{\alpha_\delta} \left(\frac{2r}{x_{max}y_1} + \frac{r}{x_{max}f(y_1)} + \frac{\mu-r}{f(y_1)y_1}\right) \left(\frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} \\
&- \frac{1}{\alpha_\delta} \left(\frac{ab}{(1+ay_1)^2} f(y_1) + \frac{r}{x_{max}}\right) \\
&= -\frac{\delta}{(\alpha_\delta)y_1} - \frac{\delta}{\alpha_\delta} \left(\frac{r}{x_{max}f(y_1)} + \frac{\mu-r}{f(y_1)y_1}\right) \left(\frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} - \frac{abf(y_1)}{(\alpha_\delta)(1+ay_1)^2} \\
&= -\frac{\delta}{(\alpha_\delta)f(y_1)} - \frac{\delta}{(\alpha_\delta)y_1} \left(\frac{r}{x_{max}} + \frac{\mu-r}{f(y_1)}\right) \left(\frac{r}{x_{max}}\right)^{-1} - \frac{abf(y_1)}{(\alpha_\delta)(1+ay_1)^2} < 0.
\end{aligned}$$

Nótese que

$$\left( \frac{r}{x_{max}} + \frac{\mu - r}{f(y_1)} \right) > \left( \frac{r}{x_{max}} + \frac{\mu - r}{x^0} \right) = \frac{1}{x^0} \left( \mu - r + \frac{rx^0}{x_{max}} \right) = \frac{s}{x_0^2} > 0.$$

Notemos que la derivada de  $F(y_1)$  es negativa para toda  $y_1$  entonces  $F$  es una función decreciente. En la gráfica siempre hay un solo punto de intersección entre  $F(y_1)$  y  $F = 1$  en el primer cuadrante. El hecho de que  $F(0) = R_0(\tau) > 1$  y de pendiente negativa para toda  $y_1 > 0$  hace que  $F$  no se aproxime a cero, es decir nunca tiene pendiente cero.

### 3.2.3. Estabilidad local

Estudiaremos la estabilidad local de  $E^0$  y  $E_1$ .

Definamos el siguiente número reproductivo básico

$$R_0 = \frac{1}{\alpha + \delta} \left[ \frac{\beta \sigma x^0 e^{-\varrho \tau}}{\gamma} + r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) \right].$$

Encontremos la ecuación característica del equilibrio libre de infección, pero antes calculemos en general la función característica.  $J$  es la matriz de derivadas parciales de los términos sin retardos y  $J_D$  son las derivadas de los términos que tienen retardos. Para nuestro caso  $J$  es

$$J = \begin{pmatrix} r - \mu - \frac{r}{x_{max}}(2x + y) - \frac{\beta v}{1 + kv} & -\frac{rx}{x_{max}} + \delta & -\frac{\beta x}{(1 + kv)^2} \\ \frac{\beta v}{1 + kv} - \frac{ry}{x_{max}} & r - (\alpha + \delta) - \frac{r}{x_{max}}(x + 2y) & \frac{\beta x}{(1 + kv)^2} \\ 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

y  $J_D$

$$J_D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma e^{-\varrho \tau} & 0 \end{pmatrix}$$

encontrar la función característica es equivalente a encontrar la determinante  $\det(\lambda I - J - e^{-\lambda \tau} J_D) = 0$ , es decir

$$\begin{vmatrix} \lambda - \left( r - \mu - \frac{r}{x_{max}}(2x + y) - \frac{\beta v}{1 + kv} \right) & \frac{rx}{x_{max}} - \delta & \frac{\beta x}{(1 + kv)^2} \\ -\frac{\beta v}{1 + kv} + \frac{ry}{x_{max}} & \lambda - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{r}{x_{max}}(x + 2y) \right) & -\frac{\beta x}{(1 + kv)^2} \\ 0 & -\sigma e^{-(\varrho + \lambda)\tau} & \lambda + \gamma \end{vmatrix} = 0.$$

**Teorema 3.3.** Si  $R_0(\tau) < 1$ , entonces el equilibrio libre de infección es localmente asintóticamente estable. Si  $R_0(\tau) > 1$  entonces es inestable.

*Demostración.* Evaluado en  $E^0 = (x^0, 0, 0)$ , se tiene

$$\begin{vmatrix} \lambda - \left( r - \mu - \frac{2x^0 r}{x_{max}} \right) & \frac{rx^0}{x_{max}} - \delta & \beta x^0 \\ 0 & \lambda - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx^0}{x_{max}} \right) & -\beta x^0 \\ 0 & -\sigma e^{-(\varrho + \lambda)\tau} & \lambda + \gamma \end{vmatrix}. \quad (3.2.18)$$

Usemos cofactores y llegamos a:

$$\left[ \lambda - \left( r - \mu - \frac{2x^0 r}{x_{max}} \right) \right] \left[ \lambda^2 + \left( \gamma - r + (\alpha + \delta) + \frac{rx^0}{x_{max}} \right) \lambda + \gamma(\alpha + \delta - r + \frac{rx^0}{x_{max}}) - \beta \sigma x^0 e^{-(\varrho + \lambda)\tau} \right] = 0. \quad (3.2.19)$$

de (3.2.19) obtenemos tres valores propios, uno de ellos se puede ver claramente:

$$\lambda = r - \mu - \frac{2x^0 r}{x_{max}}.$$

Como  $E^0$  satisface el sistema (3.2.6) entonces

$$\begin{aligned} rx^0 \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) &= \mu x^0 - s, \\ r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) &= \mu - \frac{s}{x^0}, \end{aligned}$$

usando la igualdad anterior

$$\lambda = r - \mu - \frac{2x^0 r}{x_{max}} = - \left( \frac{s}{x^0} + \frac{rx^0}{x_{max}} \right),$$

lo cual es un eigenvalor con parte real negativa.

Los otros dos valores propios que se desprenden de (3.2.19) son raíces de la siguiente función característica

$$\lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 + b_0 e^{-\lambda \tau} = 0 \quad (3.2.20)$$

donde

$$\begin{aligned} a_1 &= \gamma - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx^0}{x_{max}} \right) = \gamma - \left( r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta) \right) = \gamma + \frac{s}{x^0} + \alpha - \mu + \delta, \\ a_0 &= - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx^0}{x_{max}} \right) \gamma = - \left( r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta) \right) \gamma, \\ &= - \left( \mu - \frac{s}{x^0} - (\alpha + \delta) \right) \gamma = \gamma((\alpha + \delta) - \mu) + \frac{\gamma s}{x^0}, \\ b_0 &= -\beta \sigma x^0 e^{-\varrho \tau}. \end{aligned}$$

Notemos que  $a_1 = \gamma + \frac{s}{x^0} + (\alpha - \mu) + \delta > 0$  y

$$\begin{aligned}
a_0 + b_0 &= \gamma((\alpha + \delta) - \mu) + \frac{\gamma s}{x^0} - \beta \sigma x^0 e^{-\sigma \tau} \\
&= -\gamma \left[ \frac{\beta \sigma x^0 e^{-\sigma \tau}}{\gamma} + \mu - \frac{s}{x^0} - (\alpha + \delta) \right] \\
&= -\gamma \left[ \frac{\beta \sigma x^0 e^{-\sigma \tau}}{\gamma} + r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta) \right] \\
&= -\gamma(\alpha + \delta) \left[ \frac{1}{(\alpha + \delta)} \left( \frac{\beta \sigma x^0 e^{-\sigma \tau}}{\gamma} + r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) \right) - 1 \right] \\
&= -\gamma(\alpha + \delta) [R_0(\tau) - 1].
\end{aligned}$$

Cuando  $\tau = 0$  (3.2.20) se convierte en  $\lambda^2 + a_1\lambda + a_0 + b_0 = 0$ , y notemos también que  $a_1 = \gamma + \frac{s}{x^0} + \alpha - \mu + \delta > 0$ , pues  $\alpha \geq \mu$  y si  $R_0 < 1$  tenemos que  $a_0 + b_0 > 0$ . Por tanto todas las raíces tienen parte real negativa y así el equilibrio  $E_1$  es localmente asintóticamente estable cuando  $\tau = 0$ .

Suponga  $\lambda = \omega i$  con  $\omega > 0$ , es solución de la ecuación (3.2.20) entonces satisface la ecuación, es decir

$$-\omega^2 + a_1\omega i + a_0 + b_0(\cos(\omega\tau) - i\text{sen}(\omega\tau)) = 0$$

separando parte real e imaginaria obtenemos el siguiente sistema

$$\begin{aligned}
a_0 - \omega^2 &= -b_0 \cos(\omega\tau) \\
a_1\omega &= b_0 \text{sen}(\omega\tau),
\end{aligned}$$

elevando al cuadrado ambos miembros del sistema y sumando tenemos el siguiente polinomio.

$$\omega^4 + (a_1^2 - 2a_0)\omega^2 + (a_0^2 - b_0^2) = 0 \quad (3.2.21)$$

donde

$$\begin{aligned}
a_1 &= \gamma + \frac{s}{x^0} + \alpha - \mu + \delta \\
a_0 &= \gamma((\alpha + \delta) - \mu) + \frac{\gamma s}{x^0} \\
b_0 &= -\beta \sigma x^0 e^{-\sigma \tau}.
\end{aligned}$$

$$a_1^2 - 2a_0 = \gamma^2 + \left( \alpha + \delta - \mu + \frac{s}{x^0} \right)^2 > 0,$$

$$a_0^2 - b_0^2 = \gamma^2(\alpha + \delta) \left( \delta + (\alpha - \mu) + \frac{s}{x^0} + \frac{\beta\sigma x^0 e^{-\varrho\tau}}{\gamma} \right) (1 - R_0(\tau)).$$

Si  $R_0(\tau) < 1$  entonces  $a_0^2 - b_0^2 > 0$  y por tanto el polinomio (3.2.21) no tiene raíces positivas. Esto nos asegura que si  $R_0(\tau) < 1$  entonces  $E^0$  es localmente asintóticamente estable.

Si  $R_0(\tau) > 1$ , sea

$$f(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_0 + b_0e^{-\lambda\tau} \quad (3.2.22)$$

Notemos que  $f(0) = a_0 + b_0 = \gamma(\alpha + \delta)[1 - R_0(\tau)]$  como  $R_0(\tau) > 1$  y  $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} f(\lambda) = \infty$ . Por la continuidad de la función  $f(\lambda)$  en  $(-\infty, \infty)$  la ecuación  $f(\lambda) = 0$  tiene al menos una raíz positiva. Por tanto la ecuación característica (3.2.22) tiene al menos una raíz positiva. De acuerdo con el analisis anterior el equilibrio libre de infección es inestable. Esto completa la prueba. ■

**Teorema 3.4.** Si  $R_0(\tau) > 1$  y

$$\mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) > 0.$$

Entonces el equilibrio infectado  $E_1$  of (3.2.6) es localmente asintóticamente estable cuando  $\tau = 0$ .

*Demostración.* La determinante de para encontrar la función característica es la siguiente:

$$\begin{vmatrix} \lambda - \left( r - \mu - \frac{r}{x_{max}}(2x_1 + y_1) - \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} \right) & \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta & \frac{\beta x_1}{(1 + \kappa v_1)^2} \\ -\frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} & \lambda - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{r}{x_{max}}(x_1 + 2y_1) \right) & -\frac{\beta x_1}{(1 + \kappa v_1)^2} \\ 0 & -\sigma e^{-(\varrho + \lambda)\tau} & \lambda + \gamma \end{vmatrix} = 0$$

podemos reescribirlo como

$$\begin{vmatrix} \lambda + \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} & \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta & \frac{\beta x_1}{(1 + \kappa v_1)^2} \\ -\frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} & \lambda + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} & -\frac{\beta x_1}{(1 + \kappa v_1)^2} \\ 0 & -\sigma e^{-(\varrho + \lambda)\tau} & \lambda + \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} \end{vmatrix} = 0,$$

usando las siguientes identidades

$$\begin{aligned}
r - \mu &= -\frac{s}{x_1} + r \left[ \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right] + \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} - \frac{\delta y_1}{x_1} \\
r - \alpha &= -\frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + r \left[ \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right] + \delta \\
\gamma &= \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1}
\end{aligned}$$

$$\lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 + (b_1 \lambda + b_0) e^{-\lambda \tau} = 0 \quad (3.2.23)$$

donde

$$\begin{aligned}
a_2 &= \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{r y_1}{x_{max}} + \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} > 0 \\
a_1 &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \\
&\quad + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} \\
&\quad - \left( \frac{r y_1}{x_{max}} - \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} \right) \left( \frac{r x_1}{x_{max}} - \delta \right) \\
&= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) + \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max} (1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \\
&\quad + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} > 0 \\
a_0 &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} \\
&\quad - \left( \frac{r y_1}{x_{max}} - \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} \right) \left( \frac{r x_1}{x_{max}} - \delta \right) \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} \\
&= \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) \right] \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} \\
&\quad + \left[ \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max} (1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} > 0 \\
b_1 &= -\frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \\
b_0 &= -\frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{r y_1}{x_{max}} - \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} \right).
\end{aligned}$$

con  $x_1, y_1, v_1$  satisfaciendo el sistema (3.2.6). Cuando  $\tau = 0$  el polinomio característico es de la forma

$$P(\lambda, 0) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + (a_1 + b_1)\lambda + a_0 + b_0 = 0. \quad (3.2.24)$$

El criterio de Routh-Hurwitz nos asegura que las raíces del polinomio característico tienen parte real negativa si  $a_1 + b_1 > 0$ ,  $a_0 + b_0 > 0$  y  $a_2(a_1 + b_1) - (a_0 + b_0)$ , en nuestro caso

$$\begin{aligned} a_1 + b_1 &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) + \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max} (1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \\ &+ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} - \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \\ &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) + \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max} (1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \\ &+ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \kappa v_1 > 0. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} a_0 + b_0 &= \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right) + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \kappa v_1 \\ &+ \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} - \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \\ &= \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right) + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \kappa v_1 \\ &+ \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{y_1}{x_1} \right) \left( \alpha - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \right) \\ &\geq \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right) + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \kappa v_1 \\ &+ \frac{\beta y_1 \sigma e^{-\rho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \right). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a_2(a_1 + b_1) - (a_0 + b_0) &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} + \frac{\delta ry_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1 \sigma e^{-\sigma\tau} y_1}{x_1 v_1} \right] \\
&+ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right)^2 \left[ \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{\sigma e^{-\sigma\tau} y_1}{v_1} \right] \\
&+ \left( \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} + \frac{\delta ry_1}{x_{max}} \right] \\
&+ \left( \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right] \\
&+ \left( \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\sigma\tau} y_1}{v_1} \right] \\
&+ \frac{\sigma e^{-\sigma\tau} y_1}{v_1} \left[ \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max} (1 + \kappa v_1)} + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\sigma\tau} y_1}{v_1} \right] \\
&\frac{\beta x_1 \sigma e^{-\sigma\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{\sigma e^{-\sigma\tau} y_1}{v_1} \right) \kappa v_1 \\
&+ \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\sigma\tau}}{(1 + \kappa v_1)} \left( \mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) + \frac{rx_1}{x_{max}} \right).
\end{aligned}$$

Si  $\mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) > 0$  entonces  $a_0 + b_0 > 0$  y  $a_2(a_1 + b_1) - (a_0 + b_0) > 0$  y por el criterio de Routh-Hurwitz, se sigue que ninguna raíz de (3.2.24) tiene parte real negativa cuando  $\tau = 0$ . ■

**Teorema 3.5.** Si  $R_0(\tau) > 1$  y

$$\mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) > 0.$$

Entonces el equilibrio endémico  $E_1$  of (3.2.6) es localmente asintóticamente estable cuando  $\tau > 0$ .

*Demostración.* Para  $\tau > 0$ , investigaremos la existencia de raíces imaginarias puras  $\lambda = i\omega$  ( $\omega > 0$ ) para la ecuación (3.2.24). Sustituyendo  $\lambda = i\omega$  en la ecuación (3.2.24) y separando en parte real e imaginaria, entonces obtenemos

$$a_0 - a_2 \omega^2 = -b_0 \cos(\omega\tau) - b_1 \omega \sin(\omega\tau) \quad (3.2.25)$$

$$a_1 \omega - \omega^3 = -b_1 \omega \cos(\omega\tau) + b_0 \sin(\omega\tau)$$

$$Q(\omega, \tau) = \omega^6 + (a_2^2 - 2a_1)\omega^4 + (a_1^2 - 2a_0a_2 - b_1^2)\omega^2 + (a_0^2 - b_0^2) \quad (3.2.26)$$



Sea

$$z = \omega^2 \quad A = a_2^2 - 2a_1 \quad B = a_1^2 - 2a_0a_2 - b_1^2 \quad C = a_0^2 - b_0^2$$

la ecuación (3.2.26) se convierte en una ecuación de tercer grado  $z$

$$z^3 + Az^2 + Bz + C = 0 \quad (3.2.27)$$

Notemos que

$$\begin{aligned} A &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} - \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} - \frac{r y_1}{x_{max}} \right)^2 \\ &+ 2 \left( \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{r y_1}{x_{max}} + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max} (1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right) \\ &+ \left( \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1} \right)^2 > 0 \end{aligned} \quad (3.2.28)$$

$$\begin{aligned} \text{Sea } \bar{a} &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right), \quad \bar{b} = \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} \right) \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1}, \quad \bar{c} = \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max} (1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}}, \\ \bar{d} &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\rho \tau} y_1}{v_1}. \end{aligned}$$

luego

$$\begin{aligned} a_1^2 - b_1^2 &= (\bar{a} + \bar{b} + \bar{c} + \bar{d})^2 \\ &= \bar{a}^2 + \bar{b}^2 + \bar{c}^2 + \bar{d}^2 + 2\bar{a}\bar{c} + 2\bar{b}\bar{c} + 2\bar{a}\bar{d} + 2\bar{b}\bar{d} + 2\bar{a}\bar{b} + 2\bar{c}\bar{d} - b_1^2. \end{aligned}$$

Notemos que

$$\begin{aligned}
\bar{d}^2 &= \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right]^2 \\
&= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + \left( \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ 2 \left( \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ 2 \left( \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + \left( \frac{rx_1}{x_{max}} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + 2 \frac{rs}{x_{max}} \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + 2 \frac{\beta \delta v_1}{1 + \kappa v_1} \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ 2 \frac{r^2}{x_{max}^2} x_1 y_1 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ 2 \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1) y_1} \right) \right] \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ 2 \left[ \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max} (1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + \frac{r^2}{x_{max}^2} (x_1 + y_1)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + 2 \frac{rs}{x_{max}} \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\rho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \right)^2 + 2 \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\rho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \right) \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\rho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \kappa v_1 \right) + \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\rho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \kappa v_1 \right)^2 \\
&+ 2 \frac{\beta \delta v_1}{1 + \kappa v_1} \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + 2a_0 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right). \\
&= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + \frac{r^2}{x_{max}^2} (x_1 + y_1)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + 2 \frac{rs}{x_{max}} \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ b_1^2 + 2 \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\rho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \right) \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\rho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \kappa v_1 \right) + \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\rho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \kappa v_1 \right)^2 \\
&+ 2 \frac{\beta \delta v_1}{1 + \kappa v_1} \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + 2a_0 \left( \frac{\sigma e^{-\rho\tau} y_1}{v_1} \right).
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
-2a_2a_0 &= a_2 \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1)y_1} \right) \right] \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} \\
&+ a_2 \left[ \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max}(1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} \\
&= -2\bar{d}\bar{a} - 2\bar{b}\bar{d} - 2\bar{c}\bar{d} - 2a_0 \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1}.
\end{aligned}$$

Por tanto

$$\begin{aligned}
B &= a_1^2 - 2a_0a_2 - b_1^2 \\
&= \bar{a}^2 + \bar{b}^2 + \bar{c}^2 + 2\bar{a}\bar{c} + 2\bar{b}\bar{c} + 2\bar{a}\bar{b} \\
&+ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + \frac{r^2}{x_{max}^2} (x_1 + y_1)^2 \left( \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 + 2 \frac{rs}{x_{max}} \left( \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 \\
&+ 2 \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\varrho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \right) \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\varrho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \kappa v_1 \right) + \left( \frac{\beta \sigma x_1 e^{-\varrho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \kappa v_1 \right)^2 \\
&+ 2 \frac{\beta \delta v_1}{1 + \kappa v_1} \left( \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} \right)^2 > 0.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a_0 + b_0 &= \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right) + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \kappa v_1 \\
&+ \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{y_1}{x_1} \right) \left( \alpha - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \right) \\
&\geq \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right) + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \kappa v_1 \\
&+ \frac{\beta y_1 \sigma e^{-\varrho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \right) \tag{3.2.29}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a_0 - b_0 &= \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + \kappa v_1)y_1} \right) + \frac{\beta r x_1 v_1}{x_{max}(1 + \kappa v_1)} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\varrho\tau} y_1}{v_1} \\
&+ \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho\tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} - \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} \right) \tag{3.2.30}
\end{aligned}$$

Combinando la ecuación (3.2.8), tenemos lo siguiente

$$\frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} - \frac{\beta v_1}{1 + \kappa v_1} = \mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) + \frac{r(x_1 + y_1)}{x_{max}}$$

Por tanto, si  $\mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}}\right) > 0$  entonces  $C = (a_0 + b_0)(a_0 - b_0) = a_0^2 - b_0^2 > 0$  en orden por lo descrito anteriormente mostramos que el equilibrio  $E_1$  es localmente asintóticamente estable, pues hemos mostrado que (3.2.27) no tiene raíces positivas, y la ecuación característica (3.2.24) no tiene raíces imaginarias puras. Además, para toda  $P(0, \tau) = a_0 + b_0 > 0$  si  $\mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}}\right) > 0$  para toda  $\tau \geq 0$  implica que el cero no es una raíz de (3.2.24). ■

### 3.2.4. Bifurcación de Hopf

En esta sección usaremos el parámetro  $\tau$  como parámetro de estudio para la existencia de la bifurcación de Hopf en el equilibrio infectado  $E_1$ .

Sabemos, por el teorema 3.4, si  $R_0 > 1$ , y  $\alpha - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}}\right) > 0$ , entonces el equilibrio  $E_1$  es localmente asintóticamente estable.

La ecuación característica de la linearización del sistema (3.2.6) cerca del equilibrio infectado  $E_1$  esta dado por (3.2.23)

$$P(\lambda, \tau) + Q(\lambda, \tau)e^{-\lambda\tau} = 0,$$

donde

$$P(\lambda, \tau) = \lambda^3 + a_2(\tau)\lambda^2 + a_1(\tau)\lambda + a_0(\tau) \quad (3.2.31)$$

$$Q(\lambda, \tau) = b_1(\tau)\lambda + b_0(\tau).$$

Cuando  $\tau = 0$ , por el teorema (3.4), conocemos que el equilibrio positivo  $E_1$  es localmente asintóticamente estable.

Enseguida, analizaremos la existencia de las raíces imaginarias puras  $\lambda = i\omega$  ( $\omega > 0$ ) para la ecuación (3.2.23) toma la forma de un polinomio exponencial de tercer grado en  $\lambda$ , donde todos los coeficientes de  $P$  y  $Q$  dependen de  $\tau$ . Beretta y Kuang [27] establecen un criterio geométrico el cual garantiza la existencia de raíces imaginarias puras de la ecuación característica cuando los coeficientes dependen del retardo.

Para aplicar el criterio de Beretta y Kuang [27], necesitaremos verificar las siguientes propiedades para todo  $\tau \in [0, \tau_{max})$ , donde  $\tau_{max}$  es el máximo valor en el cual  $E_1$  existe.

- a)  $P(0, \tau) + Q(0, \tau) \neq 0$ ;

b)  $P(i\omega, \tau) + Q(i\omega, \tau) \neq 0$ ;

c)  $\limsup \left\{ \left| \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)} \right| : |\lambda| \rightarrow \infty, \operatorname{Re} \lambda \geq 0 \right\} < 1$ ;

d)  $F(\omega, \tau) = |P(i\omega, \tau)|^2 - |Q(i\omega, \tau)|^2$  tiene un numero finito de ceros;

e) Cada raíz positiva  $\omega(\tau)$  de  $F(\omega, \tau) = 0$  es continua y diferenciable en  $\tau$  siempre y cuando exista.

Aquí,  $P(\lambda, \tau)$  y  $Q(\lambda, \tau)$  son definidas como en (3.2.31).

Sea  $\tau \in [0, \tau_{max})$ . Es fácil verificar lo siguiente

$$\begin{aligned} P(0, \tau) + Q(0, \tau) &= a_0(\tau) + b_0(\tau) \\ &= \left[ \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{r y_1}{x_{max}} \right) + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} \right] \frac{\sigma e^{-\varrho \tau} y_1}{v_1} \\ &\quad + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho \tau}}{(1 + \kappa v_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{r x_1}{x_{max}} + \frac{r y_1}{x_{max}} \right) \kappa v_1 \\ &\quad + \frac{\beta x_1 \sigma e^{-\varrho \tau}}{(1 + \kappa v_2)^2} \left( \frac{y_1}{x_1} \right) \left( \alpha - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \right) \\ &\neq 0 \end{aligned}$$

Esto implica que se satisface a). La propiedad b) es verdadera por que

$$\begin{aligned} P(i\omega, \tau) + Q(i\omega, \tau) &= -i\omega^3 - a_2(\tau)\omega^2 + a_1(\tau)\omega + a_0(\tau) + b_1(\tau)i\omega + b_0(\tau) \\ &= a_0(\tau) + b_0(\tau) - a_2(\tau)\omega^2 + i\omega(a_1(\tau) + b_1(\tau) - \omega^2) \\ &\neq 0 \end{aligned}$$

De la ecuación (3.2.31), el grado de  $P(\lambda, \tau)$  es mayor que el grado de  $Q(\lambda, \tau)$ , por proceso al limite infinito, sabemos que

$$\lim_{|\lambda| \rightarrow +\infty} \left| \frac{Q(\lambda, \tau)}{P(\lambda, \tau)} \right| = 0.$$

Por tanto se satisface c).

Sea  $F$  definida como en  $d$ ). De

$$\begin{aligned} |P(\lambda, \tau)|^2 &= \omega^6 + (a_2^2(\tau) - 2a_1(\tau))\omega^4 + (a_1^2(\tau) - 2a_0(\tau)a_2(\tau))\omega^2 + a_0^2(\tau) \\ |Q(\lambda, \tau)|^2 &= b_0^2(\tau) + b_1^2(\tau)\omega^2 \end{aligned}$$

tenemos

$$F(\lambda, \tau) = \omega^6 + c_1(\tau)\omega^4 + c_2(\tau)\omega^2 + c_3(\tau)$$

donde

$$\begin{aligned} c_1(\tau) &= a_2^2(\tau) - 2a_1(\tau) \\ c_2(\tau) &= a_1^2(\tau) - 2a_0(\tau)a_2(\tau) - b_1^2(\tau) \\ c_3(\tau) &= a_0^2(\tau) - b_0^2(\tau) \end{aligned}$$

Es obvio que la propiedad  $d$ ) es satisfecha, y por el teorema de la función implícita,  $e$ ) es satisfecha.

Ahora sea  $\lambda = i\omega$  ( $\omega > 0$ ) una raíz de (3.2.23), entonces obtenemos el sistema (3.2.25). De (3.2.25) se sigue que

$$\sin(\omega\tau) = \frac{[a_1(\tau)b_1(\tau) - b_0(\tau)]\omega^3 + [a_1(\tau)b_0(\tau) - a_3(\tau)b_1(\tau)]\omega}{b_0^2(\tau) + b_1^2(\tau)\omega^2}, \quad (3.2.32)$$

$$\cos(\omega\tau) = \frac{b_0(\tau)\omega^4 + [b_1(\tau)b_0(\tau) - a_2(\tau)b_1(\tau)]\omega^2 + a_3(\tau)b_0(\tau)\omega}{b_0^2(\tau) + b_1^2(\tau)\omega^2}, \quad (3.2.33)$$

Por definición de  $P(\lambda, \tau)$ ,  $Q(\lambda, \tau)$  como en (3.2.31), y aplicando la propiedad (a), (3.2.32) y (3.2.33) lo podemos escribir como

$$\begin{aligned} \sin(\omega\tau) &= \operatorname{Im} \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)} \\ \cos(\omega\tau) &= -\operatorname{Re} \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)}, \end{aligned} \quad (3.2.34)$$

Supongamos que  $I \in R_{+0}$  es el conjunto donde  $\omega(\tau)$  es una raíz positiva de

$$F(\omega, \tau) = |P(i\omega, \tau)|^2 - |Q(i\omega, \tau)|^2.$$

y por  $\tau \notin I$ ,  $\omega(\tau)$  no es definido. Entonces para toda  $\tau$  en  $I$ ,  $\omega(\tau)$  se satisface  $F(\omega, \tau) = 0$ .

Definiremos el angulo  $\theta \in [0, 2\pi]$ , como una solución de (3.2.34),

$$\sin(\theta\tau) = \text{Im} \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)} \quad (3.2.35)$$

$$\cos(\theta\tau) = -\text{Re} \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)}, \quad (3.2.36)$$

y la relación entre  $\omega\tau$  en (3.2.32) para  $\tau > 0$  y el argumento  $\theta$  en (3.2.35) es la siguiente

$$\omega\tau = \theta + 2\pi n, \quad n = 1, 2, \dots \quad (3.2.37)$$

Definamos los siguientes mapeos  $\tau_n : I \rightarrow R_{+0}$  dado por

$$\tau_n(\tau) = \frac{\theta(\tau) + 2\pi n}{\omega(\tau)} \quad \tau_n > 0, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

donde una raíz positiva  $\omega(\tau)$  de  $F(\omega, \tau)$  existente en  $I$ .

Introduciremos la siguiente funciones  $S_n : I \rightarrow R$ ,

$$S_n(\tau) = \tau - \frac{\theta(\tau) + 2n\pi}{\omega(\tau)} \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

son continuas y diferenciables en  $\tau$ . Así, enunciamos el siguiente teorema como en Beretta y Kuang [27].

**Teorema 3.6.** *Suponga que  $\omega(\tau)$  es una raíz positiva de (3.2.23) definido por  $\tau \in I, I \subseteq R_{+0}$ , y para  $\tau^* \in I$ ,  $S_n(\tau^*) = 0$  para  $n \in N_0$ . Entonces un par de raíces simples imaginarias puras  $\lambda = \pm i\omega$  existen en  $\tau = \tau^*$  el cual cruzan el eje imaginario de izquierda a derecha si  $\delta(\tau^*) > 0$  y cruzan el eje imaginario de derecha a izquierda si  $\delta(\tau^*) < 0$ . Donde*

$$\delta(\tau^*) = \text{sign}\{\dot{F}_\omega(\omega\tau^*, \tau^*)\} \text{sign} \left\{ \frac{dS_n(\tau)}{d\tau} \Big|_{\tau=\tau^*} \right\}.$$

Aplicando teoremas de (3.6) y el teorema de la bifurcación de hopf para ecuaciones diferenciales funcionales [28], podemos conjeturar la existencia de la bifurcación de hopf en el teorema (3.7).

**Teorema 3.7.** *Para el sistema (3.2.6), existe  $\tau^* \in I$ , tal que el equilibrio infectado  $E_1$  es asintóticamente estable para  $0 \leq \tau < \tau^*$ , y se convierte en inestable para  $\tau$  permaneciendo en alguna vecindad derecha de  $\tau^*$ , con una bifurcación de hopf ocurriendo cuando  $\tau = \tau^*$ ,  $\tau = \tau^{**}$ .*

### 3.2.5. Estabilidad global del equilibrio libre de infección

Analizaremos la estabilidad global del equilibrio libre de infección. Lo probaremos haciendo uso de las funcionales de Lyapunov, usando una funcional tipo Volterra y funciones cuadráticas, inspirados en los funcionales [23] y [24].

**Teorema 3.8.** *Si  $R_0(\tau) \leq 1$ , entonces el equilibrio libre de infección  $E^0$  de (3.2.6) es globalmente asintóticamente estable.*

*Demostración.* Definamos el siguiente funcional  $U$  como:

$$U(t) = U_1(x, y, v) + c_0 U_2(x, y), \quad (3.2.38)$$

donde

$$c_0 = \frac{\delta}{(\alpha - \mu)x^0 + 2s} > 0, \quad (3.2.39)$$

$$U_1(x, y, v) = \int_{x^0}^x \frac{(\eta - x^0)}{\eta} d\eta + y + \frac{\beta x^0}{\gamma} v + \frac{\beta x^0 \sigma e^{-\sigma\tau}}{\gamma} \int_0^\tau y(t - \xi) d\xi, \quad (3.2.39)$$

$$U_2(x, y) = \frac{1}{2} [(x - x^0) + y]^2. \quad (3.2.40)$$

Entonces  $U$  es definida y continua para toda  $x(t), y(t), v(t) > 0$ , y  $U = 0$  en  $(x^0, 0, 0)$ .

Primeramente, calculemos la derivada respecto a  $t$  de  $U_1$ , calculando a lo largo de las soluciones de (3.2.6), obtenemos la expresión

$$\begin{aligned} \frac{dU_1}{dt} &= \frac{(x - x^0)}{x} \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} + \frac{\beta x^0}{\gamma} \frac{dv}{dt} - \frac{\beta x^0 \sigma e^{-\sigma\tau}}{\gamma} \int_0^\tau \frac{d}{d\xi} y(t - \xi) d\xi, \\ &= (x - x^0) \left( \frac{s}{x} + r \left[ 1 - \frac{x + y}{x_{max}} \right] - \mu - \frac{\beta v}{1 + \kappa v} + \delta \frac{y}{x} \right) \\ &\quad + \frac{\beta x v}{1 + \kappa v} + r y \left[ 1 - \frac{x + y}{x_{max}} \right] - (\alpha + \delta) y \\ &\quad + \frac{\beta x^0}{\gamma} (e^{-\sigma\tau} \sigma y(t - \tau) - \gamma v) \\ &\quad - \frac{\beta x^0 \sigma e^{-\sigma\tau}}{\gamma} y(t - \tau) + \frac{\beta x^0 \sigma e^{-\sigma\tau}}{\gamma} y. \end{aligned}$$

Notemos que

$$\frac{s}{x^0} = \frac{r x^0}{x_{max}} + \mu - r, \quad (3.2.41)$$



$$\begin{aligned}
r - \mu &= \frac{r}{x_{max}}x^0 - \frac{s}{x^0}, \\
\delta(x - x^0)\frac{y}{x} &= -\delta y \frac{(x - x^0)^2}{xx^0} + \frac{\delta}{x^0}(x - x^0)y, \\
\beta x^0 v &= \frac{\beta x^0 v}{1 + \kappa v} + \frac{\beta x^0 \kappa v^2}{1 + \kappa v}.
\end{aligned}$$

Así,

$$\begin{aligned}
\frac{dU_1}{dt} &= (x - x^0) \left( -s \frac{(x - x^0)}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}}(x - x^0) - \frac{r}{x_{max}}y - \frac{\beta v}{1 + \kappa v} \right) \\
&\quad - \delta y \frac{(x - x^0)^2}{xx^0} + \frac{\delta}{x^0}(x - x^0)y \\
&\quad + \frac{\beta x v}{1 + \kappa v} + r y \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta)y - \frac{r}{x_{max}}(x - x^0)y - \frac{r}{x_{max}}y^2 \\
&\quad + \frac{\beta e^{-\sigma\tau} \sigma x^0}{\gamma} y - \frac{\beta x^0 v}{1 + \kappa v} - \frac{\beta x^0 \kappa v^2}{1 + \kappa v}, \\
&= -s \frac{(x - x^0)^2}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}}(x - x^0)^2 - 2 \frac{r}{x_{max}}(x - x^0)y \\
&\quad - \delta y \frac{(x - x^0)^2}{xx^0} + \frac{\delta}{x^0}(x - x^0)y \\
&\quad + \frac{\beta e^{-\sigma\tau} \sigma x^0}{\gamma} y + r y \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta)y - \frac{r}{x_{max}}y^2 - \frac{\beta x^0 \kappa v^2}{1 + \kappa v} \\
&= -(s + \delta y) \frac{(x - x^0)^2}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}} [(x - x^0) + y]^2 + \frac{\delta}{x^0}(x - x^0)y \\
&\quad - \frac{\beta x^0 \kappa v^2}{1 + \kappa v} + (\alpha + \delta)y \left( \frac{1}{(\alpha + \delta)} \left[ \frac{\beta e^{-\sigma\tau} \sigma x^0}{\gamma} + r \left[ 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right] \right] - 1 \right).
\end{aligned}$$

Reescribiendo  $dU_1/dt$  en términos del  $R_0(\tau)$ , obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dU_1}{dt} &= -(s + \delta y) \frac{(x - x^0)^2}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}} [(x - x^0) + y]^2 + \frac{\delta}{x^0}(x - x^0)y \\
&\quad - \frac{\beta x^0 \kappa v^2}{1 + \kappa v} - (\alpha + \delta)y (1 - R_0(\tau)).
\end{aligned}$$

Para eliminar el término  $\delta(x - x^0)y/x^0$  de  $dU_1/dt$ , el cual no tiene signo negativo, calculamos la derivada de  $U_2$  a lo largo de la solución de (3.2.6), esto es

$$\frac{dU_2}{dt} = [(x - x^0) + y] \left( \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} \right). \tag{3.2.42}$$

Sumando las dos primera ecuaciones de (3.2.6) obtenemos

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} &= s + r(x + y) \left[ 1 - \frac{x + y}{x_{max}} \right] - \mu x - \alpha y, \\ &= s + (r - \mu)x + (r - \alpha)y - \frac{r}{x_{max}}x^2 - \frac{2r}{x_{max}}xy - \frac{r}{x_{max}}y^2.\end{aligned}$$

Usando  $s = -(r - \mu)x^0 + \frac{r}{x_{max}}(x^0)^2$ , obtenemos

$$\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} = (r - \mu)(x - x^0) + (r - \alpha)y - \frac{r}{x_{max}}(x + x^0)(x - x^0) - \frac{2r}{x_{max}}xy - \frac{r}{x_{max}}y^2.$$

Notemos que

$$\begin{aligned}(x + x^0)(x - x^0) &= (x - x^0)^2 + 2x^0(x - x^0), \\ xy &= (x - x^0)y + x^0y.\end{aligned}$$

Así,

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} &= \left( r - \mu - \frac{2r}{x_{max}}x^0 \right) (x - x^0) + \left( r - \alpha - \frac{2r}{x_{max}}x^0 \right) y - \frac{r}{x_{max}}(x - x^0)^2 \\ &\quad - \frac{2r}{x_{max}}(x - x^0)y - \frac{r}{x_{max}}y^2, \\ &= - \left( \mu + \frac{2r}{x_{max}}x^0 - r \right) (x - x^0) - \left( \alpha + \frac{2r}{x_{max}}x^0 - r \right) y - \frac{r}{x_{max}} [(x - x^0) + y]^2.\end{aligned}$$

Desarrollando el binomio al cuadrado

$$[(x - x^0) + y]^2 = (x + y) [(x - x^0) + y] - x^0 [(x - x^0) + y].$$

Tenemos lo siguiente,

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} &= - \left( \mu + \frac{r}{x_{max}}x^0 - r \right) (x - x^0) - \left( \alpha + \frac{r}{x_{max}}x^0 - r \right) y \\ &\quad - \frac{r}{x_{max}} (x + y) [(x - x^0) + y].\end{aligned}\tag{3.2.43}$$

Sustituyendo (3.2.43) en (3.2.42), tenemos

$$\begin{aligned} \frac{dU_2}{dt} = & - \left( \mu + \frac{r}{x_{max}} x^0 - r \right) (x - x^0)^2 - \left( \alpha + \mu + \frac{2r}{x_{max}} x^0 - 2r \right) (x - x^0)y \\ & - \left( \alpha + \frac{r}{x_{max}} x^0 - r \right) y^2 - \frac{r}{x_{max}} (x + y) [(x - x^0) + y]^2. \end{aligned}$$

Usando (3.2.41),

$$\begin{aligned} \frac{dU_2}{dt} = & - \frac{s}{x^0} (x - x^0)^2 - \left( \alpha - \mu + 2 \frac{s}{x^0} \right) (x - x^0)y - \left( \alpha - \mu + \frac{s}{x^0} \right) y^2 \\ & - \frac{r}{x_{max}} (x + y) [(x - x^0) + y]^2. \end{aligned}$$

Como

$$\frac{dU}{dt} = \frac{dU_1}{dt} + c_0 \frac{dU_2}{dt},$$

así

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} = & -(s + \delta y) \frac{(x - x^0)^2}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}} (1 + c_0(x + y)) [(x - x^0) + y]^2 \\ & - c_0 \frac{s}{x^0} (x - x^0)^2 - c_0 \left( \alpha - \mu + \frac{s}{x^0} \right) y^2 - \frac{\beta x^0 \kappa v^2}{1 + \kappa v} - (\alpha + \delta)y (1 - R_0(\tau)). \end{aligned}$$

Si  $R_0(\tau) \leq 1$ , entonces  $dU/dt \leq 0$  cualquier solución es acotada en  $[0, +\infty)$ . Si  $R_0(\tau) \leq 1$ , por el corolario 5.2 of [13],  $E^0$  es globalmente asintóticamente estable. También, para  $R_0(\tau) = 1$ , entonces  $dU/dt = 0$  implica que  $x(t) = x^0$  y  $y(t) = 0$ . Es fácil mostrar que  $E^0 = (x^0, 0, 0)$  es el conjunto más grande e invariante en  $\{(x(t), y(t), v(t)) : dU/dt = 0\}$ . Por el principio invariante Lyapunov-LaSalle (teorema 5.3 de [13]),  $E^0$  es globalmente asintóticamente estable. ■

### 3.2.6. Estabilidad global del equilibrio endémico

Probaremos la estabilidad global del equilibrio endémico construyendo funcionales de lyapunov. Inspirados en los funcionales [23] y [24].

**Teorema 3.9.** Si  $R_0(\tau) > 1$  y

$$\mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \geq \frac{\delta y_1}{x_1},$$

entonces existe un único equilibrio endémico,  $E_1$ , de (3.2.6) globalmente asintóticamente estable.

*Demostración.* Definamos una funcional de Lyapunov como sigue,

$$L(t) = L_1(t) + c_1 L_2(t) + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + k v_1} L_+(t) \quad (3.2.44)$$

donde

$$c_1 = \frac{\delta}{x_1 \left( \alpha + \mu + \frac{2r}{x_{max}} x_1 + \frac{2r}{x_{max}} y_1 - 2r \right)} > 0,$$

$$L_1(t) = \int_{x_1}^x \frac{(\theta - x_1)}{\theta} d\theta + \int_{y_1}^y \frac{(\theta - y_1)}{\theta} d\theta + \frac{\beta x_1 v_1}{e^{-\sigma \tau} \sigma y_1 (1 + k v_1)} \int_{v_1}^v \left( 1 - \frac{v_1}{\theta} \right) d\theta, \quad (3.2.45)$$

$$L_2(t) = [(x - x_1) + (y - y_1)]^2, \quad (3.2.46)$$

$$L_+(t) = \int_0^\tau \left( \frac{y(t - \xi)}{y_1} - 1 - \ln \frac{y(t - \xi)}{y_1} \right) d\xi. \quad (3.2.47)$$

En el equilibrio endémico, tenemos

$$r - \mu = -\frac{s}{x_1} + \frac{\beta v_1}{1 + k v_1} + \frac{r}{x_{max}} (x_1 + y_1) - \delta \frac{y_1}{x_1}, \quad (3.2.48)$$

$$r - (\alpha + \delta) = -\frac{\beta x_1 v_1}{y_1 (1 + k v_1)} + \frac{r}{x_{max}} (x_1 + y_1), \quad (3.2.49)$$

$$\gamma = e^{-\sigma \tau} \sigma \frac{y_1}{v_1}, \quad (3.2.50)$$

$$s = -(r - \mu)x_1 - (r - \alpha)y_1 + \frac{r}{x_{max}} (x_1)^2 + \frac{2r}{x_{max}} x_1 y_1 + \frac{r}{x_{max}} (y_1)^2. \quad (3.2.51)$$

La derivada de  $L_1$  con respecto a  $t$  a lo largo de la solución de (3.2.6) es

$$\begin{aligned}
\frac{dL_1}{dt} &= \frac{(x - x_1)}{x} \frac{dx}{dt} + \frac{(y - y_1)}{y} \frac{dy}{dt} + \frac{\beta x_1 v_1}{e^{-\varrho\tau} \sigma y_1 (1 + kv_1)} \left(1 - \frac{v_1}{v}\right) \frac{dy}{dt}, \\
&= (x - x_1) \left( \frac{s}{x} - \frac{r}{x_{max}} (x + y) - \beta \frac{v}{1 + kv} + r - \mu + \delta \frac{y}{x} \right) \\
&\quad + (y - y_1) \left( \beta \frac{xv}{y(1 + kv)} - \frac{r}{x_{max}} (x + y) + r - (\alpha + \delta) \right) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{e^{-\varrho\tau} \sigma y_1 (1 + kv_1)} \left(1 - \frac{v_1}{v}\right) (e^{-\varrho\tau} \sigma y(t - \tau) - \gamma v).
\end{aligned}$$

Usando (3.2.48), (3.2.49) y (3.2.50), obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dL_1}{dt} &= (x - x_1) \left( -s \frac{(x - x_1)}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)] - \beta \left( \frac{v}{1 + kv} - \frac{v_1}{1 + kv_1} \right) + \delta \left( \frac{y}{x} - \frac{y_1}{x_1} \right) \right) \\
&\quad + (y - y_1) \left( \beta \left( \frac{xv}{y(1 + kv)} - \frac{x_1 v_1}{y_1 (1 + kv_1)} \right) - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)] \right) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{e^{-\varrho\tau} \sigma y_1 (1 + kv_1)} \left(1 - \frac{v_1}{v}\right) \left( e^{-\varrho\tau} \sigma y(t - \tau) - e^{-\varrho\tau} \sigma y_1 \frac{v}{v_1} \right).
\end{aligned}$$

Notemos que:

$$\frac{y}{x} - \frac{y_1}{x_1} = -y \frac{(x - x_1)}{xx_1} + \frac{(y - y_1)}{x_1}.$$

Cancelando términos idénticos con signos opuestos y agrupando términos :

$$\begin{aligned}
\frac{dL_1}{dt} &= -(s + \delta y) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1)^2 + 2(x - x_1)(y - y_1) + (y - y_1)^2] + \frac{\delta}{x_1} (x - x_1)(y - y_1) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \frac{x}{x_1} + \frac{v(1 + kv_1)}{v_1 (1 + kv)} - 1 \right) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} - \frac{y}{y_1} - \frac{xy_1 v(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv)} + 1 \right) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{y(t - \tau)}{y_1} - \frac{y(t - \tau)v_1}{y_1 v} - \frac{v}{v_1} + 1 \right).
\end{aligned}$$

reescribiendo  $dL/dt$  como

$$\begin{aligned}
\frac{dL_1}{dt} &= -(s + \delta y) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} + \frac{\delta}{x_1}(x - x_1)(y - y_1) - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)]^2 \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{y(t - \tau)}{y_1} - \frac{y}{y_1} \right) + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{x_1}{x} + \frac{x}{x_1} - 2 \right) \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 4 - \frac{x_1}{x} - \frac{y(t - \tau)v_1}{y_1 v} - \frac{xy_1 v(1 + kv_1)}{x_1 y v_1(1 + kv)} - \frac{(1 + kv)}{(1 + kv_1)} \right) \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{v(1 + kv_1)}{v_1(1 + kv)} - \frac{v}{v_1} + \frac{(1 + kv)}{(1 + kv_1)} - 1 \right),
\end{aligned}$$

reemplazando el término  $\frac{x}{x_1} + \frac{x_1}{x} - 2$  por  $\frac{(x-x_1)^2}{xx_1}$ ,

$$\begin{aligned}
\frac{dL_1}{dt} &= - \left( s - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} + \delta y \right) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} + \frac{\delta}{x_1}(x - x_1)(y - y_1) - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)]^2 \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 4 - \frac{x_1}{x} - \frac{y(t - \tau)v_1}{y_1 v} - \frac{xy_1 v(1 + kv_1)}{x_1 y v_1(1 + kv)} - \frac{(1 + kv)}{(1 + kv_1)} \right) \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 1 - \frac{v_1(1 + kv)}{v(1 + kv_1)} \right) \left( \frac{v(1 + kv_1)}{v_1(1 + kv)} - \frac{v}{v_1} \right) \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{y(t - \tau)}{y_1} - \frac{y}{y_1} \right).
\end{aligned}$$

Usando  $s - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} = (\mu - r)x_1 + \frac{rx_1}{x_{max}}[x_1 + y_1] - \delta y_1$ , obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dL_1}{dt} &= - \left( \mu - r + \frac{r}{x_{max}}[x_1 + y_1] - \delta \frac{y_1}{x_1} + \delta y \right) \frac{(x - x_1)^2}{x} + \frac{\delta}{x_1}(x - x_1)(y - y_1) \\
&- \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)]^2 \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 4 - \frac{x_1}{x} - \frac{y(t - \tau)v_1}{y_1 v} - \frac{xy_1 v(1 + kv_1)}{x_1 y v_1(1 + kv)} - \frac{(1 + kv)}{(1 + kv_1)} \right) \\
&- k\beta x_1 \frac{(v - v_1)^2}{(1 + kv)(1 + kv_1)^2} \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{y(t - \tau)}{y_1} - \frac{y}{y_1} \right).
\end{aligned}$$

Para eliminar el segundo término en  $dL_1/dt$ , el cual no tiene signo negativo, calculemos la derivada de  $L_2$  a lo largo de la solución de (3.2.6)

$$\frac{dL_2}{dt} = [(x - x_1) + (y - y_1)] \left( \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} \right). \quad (3.2.52)$$

Sumando las primeras dos ecuaciones del sistema (3.2.6), obtenemos el total de la población de células:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} &= s + r(x + y) \left[ 1 - \frac{x + y}{x_{max}} \right] - \mu x - \alpha y \\ &= s + (r - \mu)x + (r - \alpha)y - \frac{r}{x_{max}}x^2 - \frac{2r}{x_{max}}xy - \frac{r}{x_{max}}y^2.\end{aligned}$$

Usando (3.2.51), obtenemos

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} &= (r - \mu)(x - x_1) + (r - \alpha)y - \frac{r}{x_{max}}(x + x_1)(x - x_1) \\ &\quad - \frac{2r}{x_{max}}(xy - x_1y_1) - \frac{r}{x_{max}}(y + y_1)(y - y_1).\end{aligned}$$

Notemos que

$$\begin{aligned}(x + x_1)(x - x_1) &= (x - x_1)^2 + 2x_1(x - x_1), \\ xy - x_1y_1 &= x_1(y - y_1) + y_1(x - x_1) + (x - x_1)(y - y_1), \\ (y + y_1)(y - y_1) &= (y - y_1)^2 + 2y_1(y - y_1).\end{aligned}$$

Así,

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} &= \left( r - \mu - \frac{2r}{x_{max}}x_1 - \frac{2r}{x_{max}}y_1 \right) (x - x_1) + \left( r - \alpha - \frac{2r}{x_{max}}x_1 - \frac{2r}{x_{max}}y_1 \right) (y - y_1) \\ &\quad - \frac{r}{x_{max}}(x - x_1)^2 - \frac{2r}{x_{max}}(x - x_1)(y - y_1) - \frac{r}{x_{max}}(y - y_1)^2, \\ &= - \left( \mu + \frac{2r}{x_{max}}x_1 + \frac{2r}{x_{max}}y_1 - r \right) (x - x_1) - \left( \alpha + \frac{2r}{x_{max}}x_1 + \frac{2r}{x_{max}}y_1 - r \right) (y - y_1) \\ &\quad - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)]^2.\end{aligned}$$

Desarrollando el binomio al cuadrado

$$[(x - x_1) + (y - y_1)]^2 = (x + y) [(x - x_1) + (y - y_1)] - (x_1 + y_1) [(x - x_1) + (y - y_1)].$$

Tenemos,

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} + \frac{dy}{dt} = & - \left( \mu + \frac{r}{x_{max}}x_1 + \frac{r}{x_{max}}y_1 - r \right) (x - x_1) - \left( \alpha + \frac{r}{x_{max}}x_1 + \frac{r}{x_{max}}y_1 - r \right) (y - y_1) \\ & - \frac{r}{x_{max}}(x + y) [(x - x_1) + (y - y_1)]. \end{aligned} \quad (3.2.53)$$

Sustituyendo (3.2.53) en (3.2.52), obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{dL_2}{dt} = & - \left( \mu + \frac{r}{x_{max}}x_1 + \frac{r}{x_{max}}y_1 - r \right) (x - x_1)^2 \\ & - \left( \alpha + \mu + \frac{2r}{x_{max}}x_1 + \frac{2r}{x_{max}}y_1 - 2r \right) (x - x_1)(y - y_1) \\ & - \left( \alpha + \frac{r}{x_{max}}x_1 + \frac{r}{x_{max}}y_1 - r \right) (y - y_1)^2 - \frac{r}{x_{max}}(x + y) [(x - x_1) + (y - y_1)]^2. \end{aligned}$$

Obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{dL_1}{dt} + c_1 \frac{dL_2}{dt} = & - \left( \mu + \frac{r}{x_{max}}[x_1 + y_1] - r - \delta \frac{y_1}{x_1} + \delta y \right) \frac{(x - x_1)^2}{x} \\ & - \frac{r}{x_{max}}(1 + c_1(x + y)) [(x - x_1) + (y - y_1)]^2 \\ & - c_1 \left( \mu + \frac{r}{x_{max}}x_1 + \frac{r}{x_{max}}y_1 - r \right) (x - x_1)^2 \\ & - c_1 \left( \alpha + \frac{r}{x_{max}}x_1 + \frac{r}{x_{max}}y_1 - r \right) (y - y_1)^2 \\ & + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 4 - \frac{x_1}{x} - \frac{y(t - \tau)v_1}{y_1 v} - \frac{xy_1 v(1 + kv_1)}{x_1 y v_1(1 + kv)} - \frac{(1 + kv)}{(1 + kv_1)} \right) \\ & - k\beta x_1 \frac{(v - v_1)^2}{(1 + kv)(1 + kv_1)^2} \\ & + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{y(t - \tau)}{y_1} - \frac{y}{y_1} \right). \end{aligned}$$

Es fácil ver que



$$\begin{aligned}
\frac{dL_+}{dt} &= \frac{d}{dt} \int_0^\tau \left( \frac{y_\xi}{y_1} - 1 - \ln \frac{y_\xi}{y_1} \right) d\xi = \int_0^\tau \frac{d}{dt} \left( \frac{y_\xi}{y_1} - 1 - \ln \frac{y_\xi}{y_1} \right) d\xi, \\
&= - \int_0^\tau \frac{d}{d\xi} \left( \frac{y(t-\xi)}{y_1} - 1 - \ln \frac{y(t-\xi)}{y_1} \right) d\xi = - \left[ \frac{y(t-\xi)}{y_1} - 1 - \ln \frac{y(t-\xi)}{y_1} \right]_{\xi=0}^\tau, \\
&= - \frac{y(t-\tau)}{y_1} + \frac{y}{y_1} + \ln \frac{y(t-\tau)}{y_1} - \ln \frac{y}{y_1} \\
&= - \frac{y(t-\tau)}{y_1} + \frac{y}{y_1} + \ln \frac{y(t-\tau)v_1}{y_1 v} + \ln \frac{xy_1 v(1+kv_1)}{x_1 y v_1 (1+kv)} + \ln \frac{x_1}{x} + \ln \frac{(1+kv)}{(1+kv_1)}.
\end{aligned}$$

Desde

$$\frac{dL}{dt} = \frac{dL_1}{dt} + c_1 \frac{dL_2}{dt} + \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \frac{dL_+}{dt},$$

obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= - \left( \mu + \frac{r}{x_{max}} [x_1 + y_1] - r - \delta \frac{y_1}{x_1} + \delta y \right) \frac{(x-x_1)^2}{x} \\
&\quad - \frac{r}{x_{max}} (1 + c_1(x+y)) [(x-x_1) + (y-y_1)]^2 \\
&\quad - c_1 \left( \mu + \frac{r}{x_{max}} x_1 + \frac{r}{x_{max}} y_1 - r \right) (x-x_1)^2 - c_1 \left( \alpha + \frac{r}{x_{max}} x_1 + \frac{r}{x_{max}} y_1 - r \right) (y-y_1)^2 \\
&\quad - k\beta x_1 \frac{(v-v_1)^2}{(1+kv)(1+kv_1)^2} \\
&\quad - \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \left( \frac{x_1}{x} - 1 - \ln \frac{x_1}{x} \right) \\
&\quad - \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \left( \frac{y(t-\tau)v_1}{y_1 v} - 1 - \ln \frac{y(t-\tau)v_1}{y_1 v} \right) \\
&\quad - \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \left( \frac{xy_1 v(1+kv_1)}{x_1 y v_1 (1+kv)} - 1 - \ln \frac{xy_1 v(1+kv_1)}{x_1 y v_1 (1+kv)} \right) \\
&\quad - \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \left( \frac{(1+kv)}{(1+kv_1)} - 1 - \ln \frac{(1+kv)}{(1+kv_1)} \right).
\end{aligned}$$

Si

$$\mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \geq \frac{\delta y_1}{x_1}$$

entonces  $dL/dt$  definida negativa. Por el corolario 5.2 de [13], la soluciones limitan a  $\mathcal{M}$ , el conjunto más grande e invariante subconjunto de  $\{dL/dt = 0\}$ . Además,  $dL/dt = 0$  si y solo si  $x(t) = x_1$ ,  $y(t) = y(t-\tau) = y_1$  y  $v(t) = v_1$ . Por tanto el conjunto compacto

invariante más grande en  $\mathcal{M}$  es  $\{E_1\}$ , donde  $E_1$  es el equilibrio endémico. Esto muestra que  $\lim_{t \rightarrow \infty} (x(t), y(t), v(t)) = (x_1, y_1, v_1)$ . por el principio invariante de Lyapunov-LaSalle (teorema 5.3 de [13]), si  $\mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}}\right) \geq \frac{\delta y_1}{x_1}$  entonces  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable. ■

### 3.2.7. Permanencia

En esta sección discutiremos la permanencia del sistema (3.2.6). Primeramente daremos la definición de persistencia uniforme.

**Definición 3.1.** El sistema (3.2.6) se dice que es uniformemente persistente en el conjunto acotado  $\overset{\circ}{\Omega}$  si existe una constante  $\eta > 0$  independientemente del valor inicial en  $\overset{\circ}{\Omega}$  tal que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \geq \eta \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) \geq \eta \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} v(t) \geq \eta$$

junto con cualquier solución positiva con condiciones iniciales (3.2.7).

Notemos que nuestro sistema es disipativo (o equivalentemente uniformemente acotado) y para un sistema disipativo uniformemente persistente es equivalente a la permanencia.

Para probar la permanencia del sistema (3.2.6), presentamos la teoría de la permanencia para un sistema de dimensión infinita como lo presenta Hale y Waltman [15].

Ahora mostraremos que el sistema (3.2.6) es permanente aplicando el lema (2.18)

**Teorema 3.10.** *Si  $R_0(\tau) > 1$  entonces el sistema (3.2.6) es permanente.*

*Demostración.* Definamos

$$X_2 = \{(\psi, \phi_1, \phi_2) \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^3) : \psi(\theta) \neq 0, \phi_1(\theta) = \phi_2(\theta) = 0, (\theta \in [- \tau, 0])\}.$$

Si  $X_1 = \text{int}C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^3)$ , el cual satisface las condiciones del lema (2.18). Sabemos que las soluciones son uniformemente acotadas y acotadas, por tanto el semigrupo  $\Phi(t)$  es puntualmente disipativo. Necesitamos determinar el siguiente conjunto

$$\Omega_1 = \cup_{y \in Y_2} \omega(y),$$

donde  $Y_2 = \{y_0 \in X_2 : y(t, y_0) \in X_2 \forall t > 0\}$  y  $\omega(y)$  es el conjunto  $\omega$ -límite de la solución  $y(t)$  del sistema (3.2.6) comenzando en  $y_0$ . Si todas las soluciones del sistema

(3.2.6) comienzan en el conjunto  $X_2$  pero no en el eje  $x$  saldríamos de  $X_2$  y la mitad positiva del eje  $x$  es un conjunto invariante, es decir,  $Y_2 = \{(x, y, v) : (x, y, v) \in X_2, y = v = 0\}$ . En el conjunto  $Y_2$  es sistema (3.2.6) se convierte en

$$x' = s - \mu x + rx \left(1 - \frac{x}{x_{max}}\right)$$

Claramente el equilibrio  $E^0$  es un punto fijo de  $\Phi(t)$  en  $Y_2$ . Por lo tanto, cualquier solución  $(x(t), y(t), v(t))$  del sistema (3.2.6) iniciando en  $Y_2$  converge a  $E^0$ , esto es  $\Omega_1 = \{E^0\}$ .  $E^0$  es una cubierta de  $\Omega_1$ , lo cual es aislado (Porque  $E^0$  es un equilibrio hiperbólico cuando  $R_0 > 1$ ) y no periódico (porque existe una solución no trivial en  $X_2$  que relaciona a  $E^0$  en si mismo).

Ahora, mostraremos que  $W^s(E^0) \cap X_1 = \emptyset$ , donde  $W^s(E^0)$  denota la variedad estable de  $E^0$ . Por tanto se sigue del lema (2.18) que el sistema (3.2.6) es uniformemente persistente. Supongamos lo contrario, entonces existe una solución positiva  $(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{v})$  del sistema (3.2.6) tal que  $(\tilde{x}, \tilde{y}, \tilde{v}) \rightarrow (x^0, 0, 0)$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Notemos que  $x \leq x^0$  y escojamos una  $\epsilon > 0$ , suficientemente pequeña y  $t_0 > 0$  suficientemente grande, tal que

$$x^0 - \epsilon < \tilde{x}(t) < x^0 + \epsilon$$

para  $t > t_0 - \tau$ . Entonces tenemos que para  $t > t_0$

$$\begin{cases} \tilde{y}'(t) > \beta(x^0 - \epsilon)\tilde{v} + r\tilde{y} \left[1 - \frac{x^0 + \epsilon + \epsilon}{x_{max}}\right] - (\alpha + \delta)\tilde{y}, \\ \tilde{v}'(t) = \sigma y(t - \tau)e^{-\varrho\tau} - \gamma v(t). \end{cases} \quad (3.2.54)$$

Consideremos la siguiente matriz

$$A_\epsilon = \begin{pmatrix} r \left(1 - \frac{x_0 + 2\epsilon}{x_{m\acute{a}x}}\right) - (\alpha + \delta) & \beta(x_0 - \epsilon) \\ \sigma e^{-\varrho\tau} & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Desde  $A_\epsilon$  tiene elementos positivos fuera de la diagonal, el teorema de Perron-Frobenius implica que existe un eigenvector positivo  $\hat{V}$  para el máximo eigenvalor  $\lambda_1$  de  $A_\epsilon$ . Además, ya que  $R_0 > 1$ , entonces  $\gamma(\alpha + \delta) + r\gamma \left(1 - \frac{x_0 + 2\epsilon}{x_{max}}\right) - \beta\sigma e^{-\varrho\tau}(x^0 - \epsilon) < 0$  para  $\epsilon$  suficientemente pequeña, por un simple cálculo se puede ver que  $\lambda_1$  es positivo.

Ahora consideremos

$$\begin{cases} \dot{y}(t) = \beta(x_0 - \epsilon)v + ry \left(1 - \frac{x_0 + 2\epsilon}{x_{m\acute{a}x}}\right) - (\alpha + \delta)y, \\ \dot{v}(t) = \sigma e^{-\varrho\tau}y(t - \tau) - \gamma v \end{cases}. \quad (3.2.55)$$

Sea  $v = (v_1, v_2)$  y  $l > 0$  suficientemente pequeño tal que

$$\begin{aligned} lv_1 &< \tilde{y}(t_0 + \theta), \\ lv_2 &< \tilde{v}(t_0 + \theta), \end{aligned}$$

for  $\theta \in [-\tau, 0]$  if  $(y(t), v(t))$  es una solución del sistema (3.2.55) satisfaciendo  $y(t) = lv_1$ ,  $v(t) = lv_2$  for  $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$ .

Desde que el semiflujo del sistema (3.2.55) es monótono y  $A_\epsilon v > 0$ , se sigue que  $y(t)$  and  $v(t)$  son estrictamente crecientes  $y(t) \rightarrow \infty$ ,  $v(t) \rightarrow \infty$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Notemos que  $\tilde{y} \geq y(t)$ ,  $\tilde{v}(t) \geq v(t)$  for  $t > t_0$ . Tenemos  $\tilde{y}(t) \rightarrow \infty$ ,  $\tilde{v}(t) \rightarrow \infty$  as  $t \rightarrow \infty$ . pero esto es una contradicción pues el teorema 3.12 nos dice que  $C_0$  repele las soluciones positivas del sistema 3.2.6 uniformemente. incorporando esto en el lemma 2.18 y el teorema 3.12, se sigue que el sistema (3.2.6) es permanente. ■

### 3.2.8. Simulación Numérica

Consideramos un modelo epidemiológico SIR con retardo y obtuvimos los siguientes resultados. De acuerdo a los teoremas (3.3), (3.4), (3.5), (3.8), (3.9) y (3.10) tenemos los siguientes casos:

- 1) Cuando  $R_0(\tau) \leq 1$  el equilibrio libre de infección del sistema (3.1.4) es globalmente estable.
- 2) Cuando  $R_0(\tau) > 1$ , la enfermedad es permanente, el equilibrio endémico del sistema (3.1.4) es globalmente estable bajo condiciones extras.

Presentamos algunas simulaciones numéricas de los ejemplos que validan los resultados teóricos obtenidos en nuestro análisis.

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= 20 + 0.024x(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] - 0.02x(t) - \frac{9.2419 \times 10^{-7}x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.01y(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{9.2419 \times 10^{-7}x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.024y(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] - 0.021y(t) - 0.01y(t), \end{aligned} \tag{3.2.56}$$

$$\frac{dv(t)}{dt} = 0.021y(t - 5)e^{-(0.021)(5)} - 0.02v(t).$$

tomando el siguiente conjunto de funciones historias constantes

$$\phi_1(\theta) = 800, 400, 1100. \quad \phi_2(\theta) = 70, 100, 130. \quad \phi_3(\theta) = 200, 250, 300.$$

Ahora, consideremos el siguiente sistema

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= 5 + 0.025x(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] - 0.02x(t) - \frac{0.0027x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.02y(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{0.0027x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.025y(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] - 0.0302y(t) - 0.02y(t), \quad (3.2.57) \\ \frac{dv(t)}{dt} &= 0.302y(t - 5)e^{-(0.0302)(5)} - 2.1v(t). \end{aligned}$$

Aquí, consideramos las siguientes funciones historias constantes

$$\phi_1(\theta) = 40, 60, 100. \quad \phi_2(\theta) = 160, 240, 400. \quad \phi_3(\theta) = 20, 40, 60.$$

Finalmente, consideremos

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= 5 + 0.001x(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] - 0.02x(t) - \frac{0.0027x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.1y(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{0.0027x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.001y(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] - 0.05y(t) - 0.1y(t), \quad (3.2.58) \\ \frac{dv(t)}{dt} &= 0.5y(t - 5)e^{-(0.05)(5)} - 2.1v(t). \end{aligned}$$

con las siguientes funciones historias constantes

$$\phi_1(\theta) = 120, 210, 330. \quad \phi_2(\theta) = 80, 120, 200. \quad \phi_3(\theta) = 20, 25, 30.$$

Para los tres sistemas anteriores, usamos dde23 [29], basado en el método de Runge-Kutta y obtuvimos algunas figuras (ver Figs. 3.1, 3.2 y 3.3). Para explorar el sistema (3.2.56)-(3.2.58) e ilustrar la estabilidad de las soluciones, consideramos el conjunto de parámetros tomados en [30, 20, 22, 31].

En el sistema (3.2.56)  $R_0(5) = 0.3727 < 1$  y  $E^0 = (1105, 0, 0)$ , el teorema 3.3 se satisface y por 3.8 el equilibrio libre de infección es estable (ver Fig 3.1).

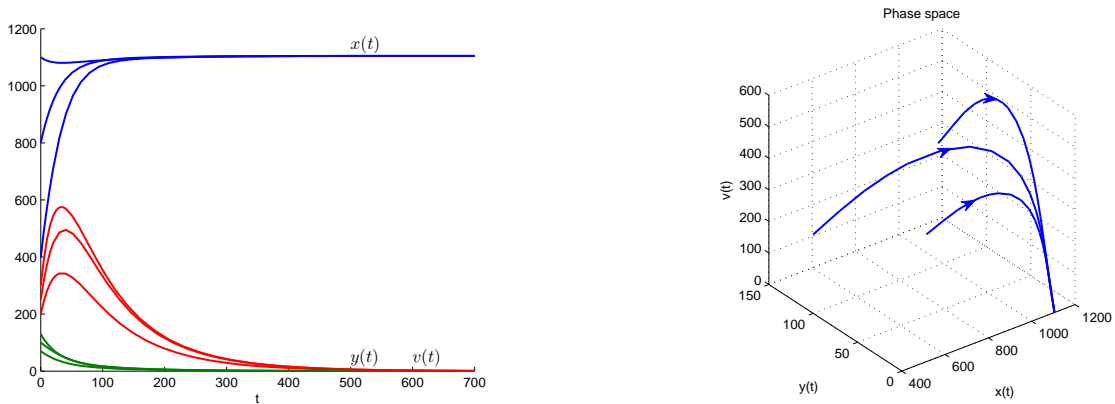


Figura 3.1: El comportamiento de la dinámico del sistema(3.2.56), tenemos  $R_0(5) = 0.3727 < 1$  y  $E^0 = (1105, 0, 0)$  es globalmente asintóticamente estable. El espacio fase del sistema (3.2.56), el cual ilustra la estabilidad del equilibrio libre de infección  $E^0$ .

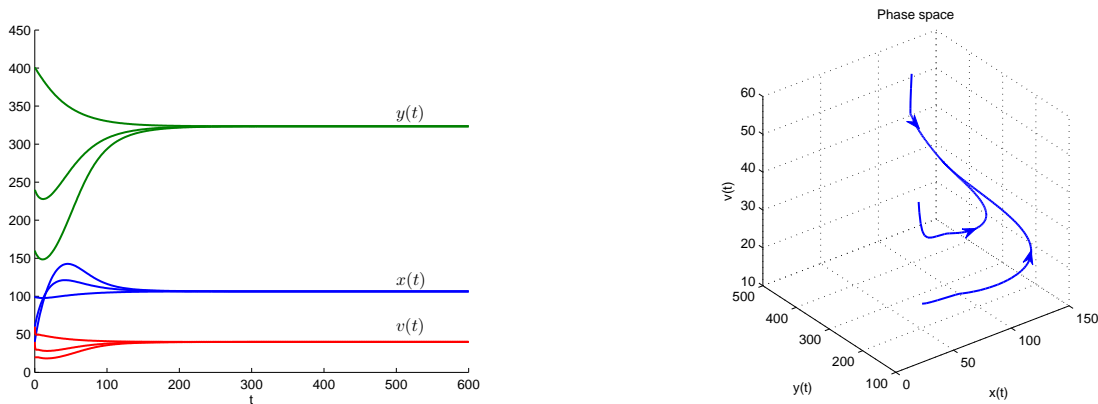


Figura 3.2: Comportamiento dinámico del sistema (3.2.57), con  $R_0(5) = 4.3915 > 1$  y  $E_1 = (106.4, 323.5, 40.04)$ , en este caso satisface la condición de estabilidad local para el equilibrio  $E_1$  como se establece en el teorema 3.4 y 3.5. La grafica del espacio fase (3.2.57), ilustra la estabilidad del equilibrio  $E_1$ .

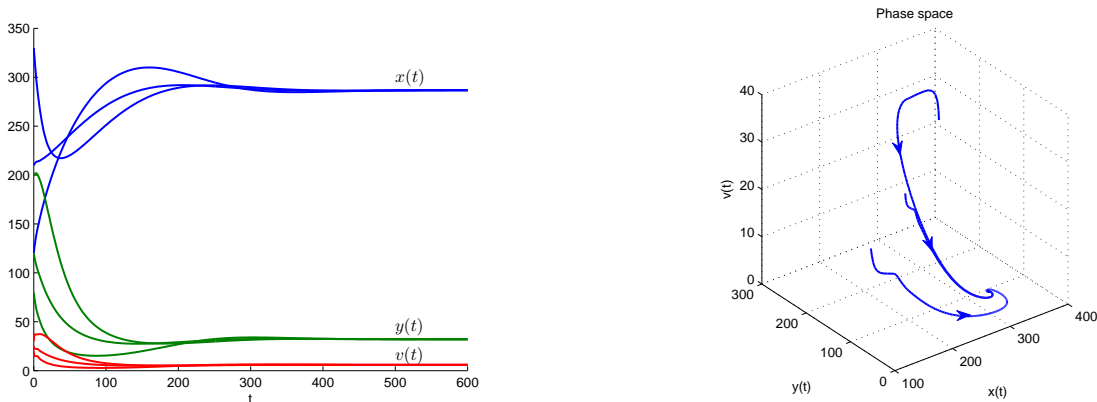


Figura 3.3: El comportamiento dinámico del sistema (3.2.58), con  $R_0(5) = 1.3132 > 1$  y  $E_1 = (286.6, 32.17, 5.96)$ , en este caso se satisface la condición de estabilidad global para  $E_1$ , como establece el teorema 3.9. El espacio fase de (3.2.58), ilustra la estabilidad del equilibrio  $E_1$ .

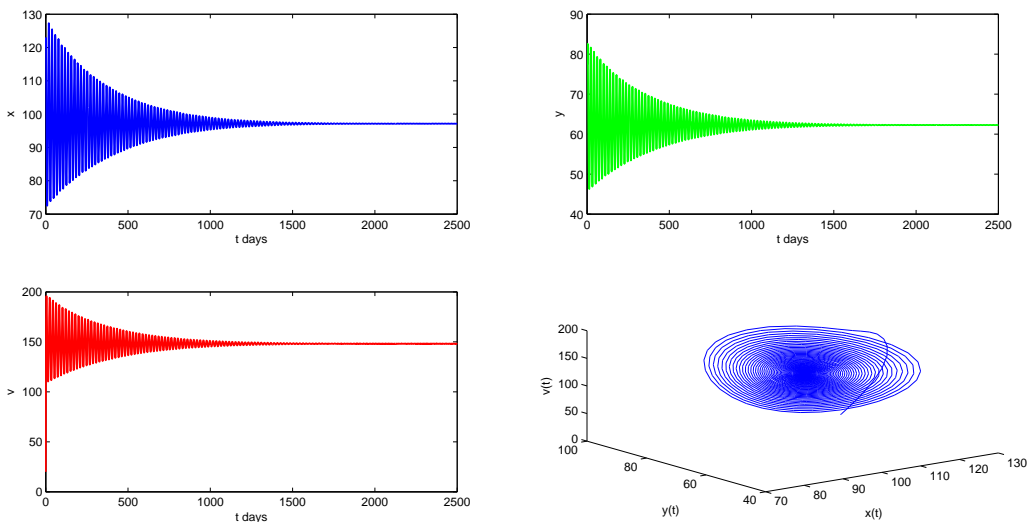


Figura 3.4: Tomando el conjunto de parámetros  $r = 0.4, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.001, \delta = 0.001, \varrho = 0.65$ , y  $\tau = 0.7$ , en número reproductivo básico  $R_0(0.7) = 10.1999 > 1$ . Cuando  $\tau = 0.7$  la trayectoria converge al equilibrio  $E_1 = (97.14, 62.26, 148.1)$

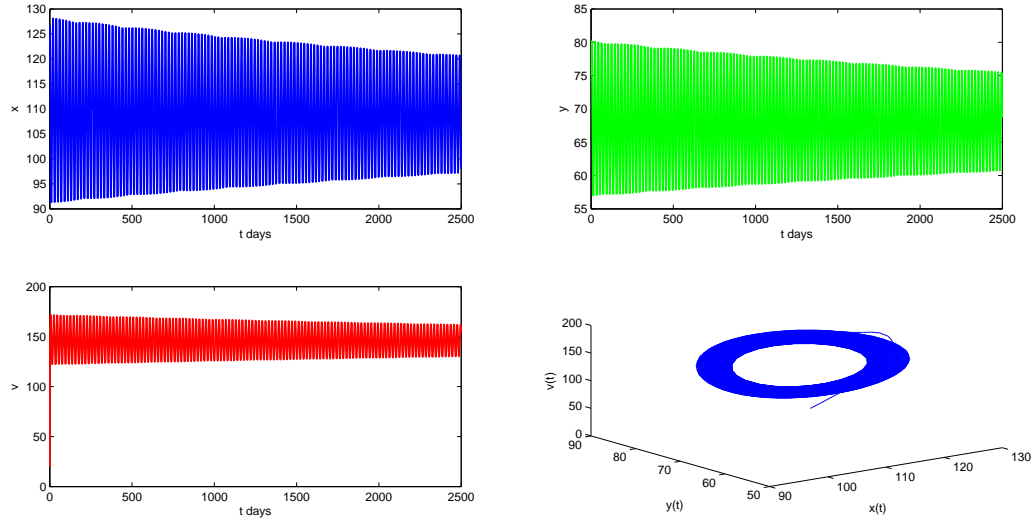


Figura 3.5: Dinámica del sistema (3.3.59) después que ocurre la bifurcación de Hopf, usamos los siguientes parámetros:  $r = 0.4, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.001, \delta = 0.001, \varrho = 0.65,$  y  $\tau = 0.86$ . Here  $x(\theta) = 120, y(\theta) = 80, v(\theta) = 20$  el número reproductivo básico  $R_0(0.86) = 9.1945 > 1$ .

En el sistema (3.2.57) el equilibrio infectado es  $E_1 = (106.4, 323.5, 40.04), R_0(5) = 4.3915 > 1$  y se satisface las condiciones de los teoremas 3.4 y 3.5, por tanto tenemos la estabilidad local del equilibrio infectado para toda  $\tau \geq 0$ (ver fig. 3.2).

En el sistema (3.2.58),  $E_1 = (286.6, 32.17, 5.96)$  y  $R_0(5) = 1.3132 > 1$ , se satisface la condición global para el equilibrio  $E_1$ , como se establece en el teorema 3.9, por tanto el equilibrio es globalmente estable.

Para ilustrar la estabilidad de  $E_1$  de acuerdo al teorema 3.7, tomamos el siguiente conjunto de parámetros:  $r = 0.4, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.001, \delta = 0.001, \varrho = 0.65$ . Podemos ver que existen dos valores críticos del retardo, lo denotamos por  $\tau^*$  y  $\tau^{**}$ ,  $\tau^* = 0.8254$  y  $\tau^{**} = 1.6258$ . Por simple examinación mostramos que el equilibrio infectado es localmente asintóticamente estable para  $\tau \in [0, \tau^*)$ . En este caso seleccionamos  $\tau = 0.7 < \tau^* = 0.8254$ , ver figura (3.4). El



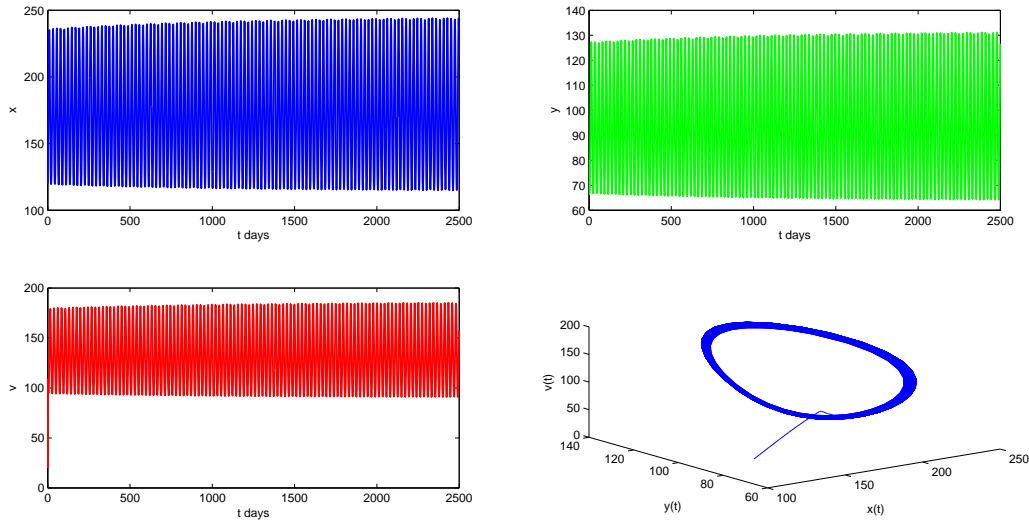


Figura 3.6: Dinámica del sistema (3.3.59) después que ocurre la bifurcación de Hopf, tomando los valores:  $r = 0.4, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.001, \delta = 0.001, \varrho = 0.65,$  and  $\tau = 1.5$ . Here  $x(\theta) = 120, y(\theta) = 80, v(\theta) = 20$  el número reproductivo básico  $R_0(1.5) = 6.0727$ .

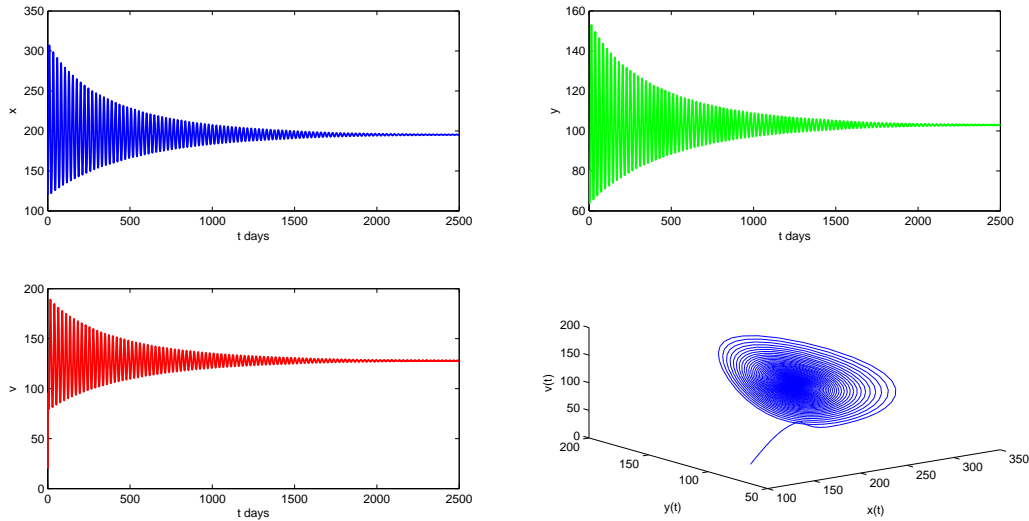


Figura 3.7: Para los siguientes parámetros:  $r = 0.4, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.001, \delta = 0.001, \varrho = 0.65$ . El equilibrio positivo del sistema (3.3.59) es asintóticamente estable cuando  $\tau = 1.7$  con  $R_0(1.7) = 5.3350$ .

equilibrio positivo del sistema es inestable para  $\tau \in (\tau^*, \tau^{**})$ . En este caso, seleccionamos  $\tau = 0.86 > \tau^*$  y  $\tau = 1.5 < \tau^{**} = 1.6258$ , ver figuras (3.5) y (3.7). Cuando  $\tau = 1.7 > \tau^{**}$ . El equilibrio positivo es nuevamente asintóticamente estable, ver figura (3.7). en  $\tau^*$  y  $\tau^{**}$ , ocurre la bifurcación de Hopf.

Para ilustrar el teorema 3.10, usamos el sistema (3.2.57) y (3.2.58). Mostramos que la persistencia uniforme ocurre si el número reproductivo básico es mayor que uno.(ver Figs 3.2, 3.3).

### 3.3. Modelo con transmisión mitótica, tasa de cura y tasa de saturación con retardo

En esta sección analizaremos la dinámica del modelo de infección viral (3.1.5) con transmisión mitótica y cura de células infectadas. El retardo, nos indica el tiempo necesario para la producción de nuevos virus a partir que se infecta una célula sana.

Considere el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} x'(t) = s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1+kv(t)} + \delta y(t), \\ y'(t) = \frac{\beta e^{-m\tau} x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+kv(t-\tau)} + ry(t) \left[ 1 - \frac{x(t)+y(t)}{x_{max}} \right] - (\alpha + \delta)y(t), \\ v'(t) = \sigma y(t) - \gamma v(t). \end{cases} \quad (3.3.59)$$

Denotamos por  $C$  el espacio de Banach de funciones continuas  $\phi : [-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}$  con la norma del supremo

$$\|\phi\| = \sup_{-\tau \leq \theta \leq 0} \{|\phi_1|, |\phi_2|, |\phi_3|\}$$

donde  $\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3)$ , además sea

$$C_+ = \{(\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in C : \phi_i \geq 0 \quad \forall \theta \in [-\tau, 0], i = 1, 2, 3\}$$

con condiciones iniciales para el sistema (3.3.59)

$$x(\theta) = \phi_1(\theta) \geq 0, \quad y(\theta) = \phi_2(\theta) \geq 0, \quad v(\theta) = \phi_3(\theta) \geq 0 \quad \theta \in [-\tau, 0]. \quad (3.3.60)$$

#### 3.3.1. Positividad de Soluciones

**Lema 3.11.** *Todas las soluciones del sistema (3.3.59) con condición inicial (3.3.60) son positivas*

*Demostración.* Sea  $t_1 = \sup\{t \geq 0 : x > 0, y > 0, v > 0\}$  para todo  $t$  en el intervalo  $[0, t_1]$ . Claramente  $t_1 > 0$  y si  $0 \leq t \leq t_1$  entonces uno de los siguientes  $x(t_1), y(t_1), v(t_1)$  debe ser

cero. Se sigue de la primera ecuación del sistema (3.3.59) que

$$\begin{aligned}
x'(t) &= s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + kv(t)} + \delta y(t) \\
&\geq s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) - \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + kv(t)} \\
&= s - \left( \mu - r + r \left[ \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] + \frac{\beta x(t)v(t)}{1 + kv(t)} \right) x(t)
\end{aligned}$$

reescribiendo la desigualdad anterior:

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} \left( x(t) e^{(\mu-r)t + \frac{r}{x_{max}} \int_0^t (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^t \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} \right) \\
\geq s e^{(\mu-r)t + \frac{r}{x_{max}} \int_0^t (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^t \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi}
\end{aligned}$$

luego

$$\begin{aligned}
x(t_1) e^{(\mu-r)t_1 + \frac{r}{x_{max}} \int_0^{t_1} (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^{t_1} \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} - x(0) \\
\geq \int_0^{t_1} s e^{(\mu-r)u + \frac{r}{x_{max}} \int_0^u (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^u \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} du,
\end{aligned}$$

por tanto

$$\begin{aligned}
x(t_1) &\geq x(0) e^{-(\mu-r)t_1 - \frac{r}{x_{max}} \int_0^{t_1} (x(\phi) + y(\phi)) d\phi - \int_0^{t_1} \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} \\
&+ e^{-(\mu-r)t_1 - \frac{r}{x_{max}} \int_0^{t_1} (x(\phi) + y(\phi)) d\phi - \int_0^{t_1} \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} \int_0^{t_1} s e^{(\mu-r)u + \frac{r}{x_{max}} \int_0^u (x(\phi) + y(\phi)) d\phi + \int_0^u \frac{\beta v(\phi)}{1 + \kappa v(\phi)} d\phi} du \\
&> 0.
\end{aligned} \tag{3.3.61}$$

resolviendo para  $y(t) > 0$  y  $v(t) > 0$ , tenemos

$$\begin{aligned}
y(t_1) &= y(0) e^{-(\alpha+\delta)t_1 + \int_0^{t_1} r \left( 1 - \frac{x(\phi) + y(\phi)}{x_{max}} \right) d\phi} \\
&+ e^{-(\alpha+\delta)t_1 + \int_0^{t_1} r \left( 1 - \frac{x(\phi) + y(\phi)}{x_{max}} \right) d\phi} \int_0^{t_1} \left( \frac{\beta x(\phi - \tau) v(\phi - \tau)}{1 + \kappa v(\phi - \tau)} e^{(\alpha+\delta)\phi - \int_0^\phi r \left( 1 - \frac{x(\theta) + y(\theta)}{x_{max}} \right) d\theta} \right) d\phi > 0
\end{aligned} \tag{3.3.62}$$

$$v(t_1) = e^{-\gamma t_1} \left[ v(0) + \int_0^{t_1} \sigma y(\phi) e^{\gamma \phi} d\phi \right] > 0 \tag{3.3.63}$$

Sea  $t \in [0, \tau]$ , se tiene que  $\phi - t \in [-\tau, 0]$  para todo  $\phi \in [0, \tau]$ . Usando  $x(t) > 0$  y  $v(t) > 0$  para  $t \in [-\tau, 0]$ , deducimos que  $y(t) > 0$  y por tanto  $v(t) > 0$  en  $[0, \tau]$ . De acuerdo a (3.3.61)–(3.3.62), deducimos que  $x(t)$  y  $y(t)$  son no negativos en el intervalo  $[0, \tau]$ . Este metodo puede repetirse para deducir la no negatividad de  $x(t)$ ,  $y(t)$  y  $v(t)$  en el intervalo  $[\tau, 2\tau]$  y entonces en intervalos sucesivos  $[n\tau, (n+1)\tau]$   $n \geq 2$ , para incluir todos los tiempos positivos. ■

**Teorema 3.12.** *Existen constantes positivas tal que para cualquier solución positiva  $(x(t), y(t), v(t))$  del sistema(3.3.59) es acotado*

*Demostración.* Sea

$$W(t) = x(t) + y(t) + \beta \int_{t-\tau}^t e^{-m(t-s)} \frac{x(s)v(s)}{1 + kv(s)} ds$$

calculando la derivada de  $W$

$$\begin{aligned} W'(t) &= s + rx(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \mu x(t) + ry(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right] - \alpha y(t) \\ &\quad - m\beta \int_{t-\tau}^t e^{-m(t-s)} \frac{x(s)v(s)}{1 + kv(s)} ds \\ &\leq s + r \frac{x_{max}}{2} - \mu x(t) - \alpha y(t) - m\beta \int_{t-\tau}^t e^{-m(t-s)} \frac{x(s)v(s)}{1 + kv(s)} ds \\ &\leq s + r \frac{x_{max}}{2} - aW(t) \end{aligned}$$

donde  $a = \min\{\alpha, \mu, m\}$  así

$$W(t) \leq W(0)e^{-at} + \frac{2s + rx_{max}}{2a}(1 - e^{-at})$$

por tanto  $W(t)$  es acotado. Como  $x(t)$  es acotado,  $y(t)$  también es acotado. De la tercera ecuación del sistema (3.3.59) se puede ver que  $v(t)$  es acotado. Hemos probado que todas las soluciones del sistema (3.3.59) son acotadas. Esto completa la prueba. ■

### 3.3.2. Equilibrios

Este sistema consta de dos equilibrios: El libre de infección y el equilibrio endémico. Estos equilibrios ya se han calculado en la sección anterior. Recordemos que calcular los puntos de equilibrio de un sistema con retardo es equivalente a encontrarlo cuando  $\tau = 0$ . Ahora estamos interesados en estudiar el comportamiento de cada equilibrio.

### 3.3.3. Estabilidad local

Estudiaremos la estabilidad local de  $E^0$  y  $E_1$ . Usando el método de la matriz de la próxima generación, calculamos el número reproductivo básico:

$$R_0 = \frac{1}{\alpha + \delta} \left[ \frac{\beta \sigma x^0 e^{-m\tau}}{\gamma} + r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) \right].$$

Encontremos la ecuación característica del equilibrio libre de infección, pero antes calculemos en general la función característica.  $J$  es la matriz de derivadas parciales de los términos sin retardos y  $J_D$  son las derivadas de los términos que tienen retardos. Para nuestro caso  $J$  es

$$J = \begin{pmatrix} r - \mu - \frac{r}{x_{max}}(2x + y) - \frac{\beta v}{1+kv} & -\frac{rx}{x_{max}} + \delta & -\frac{\beta x}{(1+kv)^2} \\ -\frac{ry}{x_{max}} & r - (\alpha + \delta) - \frac{r}{x_{max}}(x + 2y) & 0 \\ 0 & \sigma & -\gamma \end{pmatrix}$$

y  $J_D$

$$J_D = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ \frac{\beta e^{-m\tau} v(t-\tau)}{1+kv(t-\tau)} & 0 & \frac{\beta e^{-m\tau} x(t-\tau)}{(1+kv(t-\tau))^2} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

encontrar la función característica es equivalente a encontrar la determinante  $\det(\lambda I - J - e^{\lambda\tau} J_D)$ , es decir

$$\begin{vmatrix} \lambda - \left( r - \mu - \frac{r}{x_{max}}(2x + y) - \frac{\beta v}{1+kv} \right) & \frac{rx}{x_{max}} - \delta & \frac{\beta x}{(1+kv)^2} \\ \frac{ry}{x_{max}} - \frac{\beta e^{-(m+\lambda)\tau} v(t-\tau)}{1+kv(t-\tau)} & \lambda - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{r}{x_{max}}(x + 2y) \right) & -\frac{\beta e^{-(m+\lambda)\tau} x(t-\tau)}{(1+kv(t-\tau))^2} \\ 0 & -\sigma & \lambda + \gamma \end{vmatrix} = 0$$

**Teorema 3.13.** Si  $R_0(\tau) < 1$ , entonces el equilibrio libre de infección es localmente asintóticamente estable.

*Demostración.* Evaluado en  $E^0 = (x^0, 0, 0)$ , se tiene

$$\begin{vmatrix} \lambda - \left( r - \mu - \frac{2x^0 r}{x_{max}} \right) & \frac{rx^0}{x_{max}} - \delta & \beta x^0 \\ 0 & \lambda - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx^0}{x_{max}} \right) & -\beta e^{-(m+\lambda)\tau} x^0 \\ 0 & -\sigma & \lambda + \gamma \end{vmatrix} = 0.$$

Usamos cofactores y llegamos a:

$$\left[ \lambda - \left( r - \mu - \frac{2x^0 r}{x_{max}} \right) \right] \left[ \left( \lambda - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx^0}{x_{max}} \right) \right) (\lambda + \gamma) - \beta \sigma x^0 e^{-(m+\lambda)\tau} \right] = 0. \quad (3.3.64)$$

de (3.3.64) obtenemos tres valores propios, uno de ellos se puede ver claramente:

$$\lambda = r - \mu - \frac{2x^0 r}{x_{max}}.$$

Como  $E^0$  satisface el sistema (3.3.59) entonces

$$\begin{aligned}rx^0 \left(1 - \frac{x^0}{x_{max}}\right) &= \mu x^0 - s, \\r \left(1 - \frac{x^0}{x_{max}}\right) &= \mu - \frac{s}{x^0},\end{aligned}$$

usando la igualdad anterior

$$\lambda = r - \mu - \frac{2x^0 r}{x_{max}} = - \left( \frac{s}{x^0} + \frac{rx^0}{x_{max}} \right).$$

lo cual es un eigenvalor con parte real negativa.

Los otros dos valores propios que se desprenden de (3.3.64) son raíces de la siguiente función característica.

$$\lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 + b_0 e^{-\lambda \tau} = 0, \quad (3.3.65)$$

donde

$$\begin{aligned}a_1 &= \gamma - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx^0}{x_{max}} \right) = \gamma - \left( r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta) \right) = \gamma + \frac{s}{x^0} + \alpha - \mu + \delta, \\a_0 &= - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx^0}{x_{max}} \right) \gamma = - \left( r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) \right) \gamma \\&= - \left( \mu - \frac{s}{x^0} - (\alpha + \delta) \right) \gamma = \gamma((\alpha + \delta) - \mu) + \frac{\gamma s}{x^0}, \\b_0 &= -\beta \sigma x^0 e^{-m\tau}.\end{aligned}$$

Consideremos la siguiente función

$$f(\lambda) = \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 + b_0 e^{-\lambda \tau}$$

nótese que

$$\begin{aligned}a_0 + b_0 &= \gamma((\alpha + \delta) - \mu) + \frac{\gamma s}{x^0} - \beta \sigma x^0 e^{-m\tau} \\&= -\gamma \left[ \frac{\beta \sigma x^0 e^{-m\tau}}{\gamma} + \mu - \frac{s}{x^0} - (\alpha + \delta) \right] \\&= -\gamma \left[ \frac{\beta \sigma x^0 e^{-m\tau}}{\gamma} + r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta) \right] \\&= -\gamma(\alpha + \delta) \left[ \frac{1}{(\alpha + \delta)} \left( \frac{\beta \sigma x^0 e^{-m\tau}}{\gamma} + r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) \right) - 1 \right] \\&= -\gamma(\alpha + \delta) [R_0 - 1].\end{aligned}$$

Si consideramos  $R_0 > 1$  y consideremos  $\lambda \in \mathbb{R}$ , tenemos que

$$f(0) = a_0 + b_0 = -\gamma(\alpha + \delta) [R_0 - 1] < 0 \quad \text{y} \quad \lim_{\lambda \rightarrow \infty} f(\lambda) = \infty$$

con lo anterior aseguramos que existe una raíz positiva de  $f(\lambda)$  y por tanto la ecuación característica  $\lambda^2 + a_1\lambda + a_0 + b_0e^{-\lambda\tau} = 0$  tiene una raíz positiva y así el equilibrio libre de infección es inestable.

Cuando  $\tau = 0$  (3.3.65) se convierte en  $\lambda^2 + a_1\lambda + a_0 + b_0 = 0$ , y notemos también que  $a_1 = \gamma + \frac{s}{x^0} + \alpha - \mu + \delta > 0$ , pues  $\alpha \geq \mu$  y si  $R_0 < 1$  tenemos que  $a_0 + b_0 > 0$ . Por tanto todas las raíces tienen parte real negativa y así el equilibrio  $E^0$  es localmente asintóticamente estable cuando  $\tau = 0$ .

Si  $\lambda = \omega i$  con  $\omega > 0$ , es solución de la ecuación (3.3.65) entonces satisface la ecuación, es decir

$$-\omega^2 + a_1\omega + a_0 + b_0(\cos(\omega\tau) - i\text{sen}(\omega\tau)) = 0$$

separando parte real e imaginaria obtenemos el siguiente sistema

$$\begin{aligned} a_0 - \omega^2 &= -b_0\cos(\omega\tau) \\ a_1\omega &= b_0\text{sen}(\omega\tau) \end{aligned}$$

elevando al cuadrado ambos miembros del sistema y sumando tenemos el siguiente polinomio.

$$\omega^4 + (a_1^2 - 2a_0)\omega^2 + (a_0^2 - b_0^2) = 0 \quad (3.3.66)$$

donde

$$\begin{aligned} a_1 &= \gamma + \frac{s}{x^0} + \alpha - \mu + \delta \\ a_0 &= \gamma((\alpha + \delta) - \mu) + \frac{\gamma s}{x^0} \\ b_0 &= -\beta\sigma x^0 e^{-m\tau} \end{aligned}$$

Si  $R_0 < 1$  entonces el polinomio (3.3.66) no tiene raíces positivas. pero esto no puede pasar pues afirmamos que  $\omega > 0$ . Por tanto  $E^0$  es localmente asintóticamente estable. ■

Estabilidad local del Equilibrio endémico.

La ecuación característica del equilibrio infectado esta dado :

$$\begin{vmatrix} \lambda - \left( r - \mu - \frac{r}{x_{max}}(2x_1 + y_1) - \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} \right) & \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta & \frac{\beta x_1}{(1 + kv_1)^2} \\ \frac{ry_1}{x_{max}} - \frac{\beta e^{-(m+\lambda)\tau} v_1}{1 + kv_1} & \lambda - \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{r}{x_{max}}(x_1 + 2y_1) \right) & -\frac{\beta e^{-(m+\lambda)\tau} x_1}{(1 + kv_1)^2} \\ 0 & -\sigma & \lambda + \gamma \end{vmatrix} = 0$$



Haremos el siguiente cambio, con la identidades siguientes:

$$r - \mu = -\frac{s}{x_1} + \frac{x_1}{x_{max}} + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} - \frac{\delta y_1}{x_1}$$

$$r - \alpha = -\frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{r(x_1 + v_1)}{x_{max}} + \delta$$

reescribiendo la determinante

$$\begin{vmatrix} \lambda + \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{x_1} & \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta & \frac{\beta x_1}{(1+kv_1)^2} \\ \frac{ry_1}{x_{max}} - \frac{\beta e^{-(m+\lambda)\tau} v_1}{1+kv_1} & \lambda + \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1+kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} & -\frac{\beta e^{-(m+\lambda)\tau} x_1}{(1+kv_1)^2} \\ 0 & -\sigma & \lambda + \gamma \end{vmatrix} = 0$$

y la ecuación característica es de la forma:

$$\lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 + (b_1 \lambda + b_0) e^{-\lambda \tau} = 0, \quad (3.3.67)$$

donde

$$a_2 = \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{ry_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{x_1} + \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \gamma$$

$$a_1 = \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} + \gamma \right) + \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \gamma$$

$$- \frac{ry_1}{x_{max}} \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right)$$

$$= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \gamma \right) + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} + \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \gamma$$

$$+ \frac{ry_1}{x_{max}} \delta$$

$$a_0 = \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \gamma - \frac{ry_1}{x_{max}} \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \gamma - \frac{ry_1}{x_{max}} \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + kv_1)^2 y_1} \gamma$$

$$= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} \gamma + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} \gamma + \frac{ry_1 \delta}{x_{max}} \gamma - \frac{ry_1}{x_{max}} \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + kv_1)^2 y_1} \gamma$$

$$b_1 = -\frac{\beta x_1 \sigma e^{-m\tau}}{(1 + kv_1)^2} + \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \frac{\beta e^{-m\tau} v_1}{1 + kv_1}$$

$$= -\frac{\beta x_1 v_1 e^{-m\tau}}{(1 + kv_1)^2 y_1} \gamma + \frac{rx_1}{x_{max}} \frac{\beta e^{-m\tau} v_1}{1 + kv_1} - \delta \frac{\beta e^{-m\tau} v_1}{1 + kv_1}$$

$$b_0 = -\frac{\beta x_1 \sigma e^{-m\tau}}{(1 + kv_1)^2} \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) + \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \gamma \frac{\beta e^{-m\tau} v_1}{1 + kv_1} + \frac{\beta \sigma x_1}{(1 + kv_1)^2} \frac{\beta e^{-m\tau} v_1}{1 + kv_1}.$$

con  $x_1, y_1, v_1$  satisfaciendo el sistema. Cuando  $\tau = 0$  el polinomio característico es de la forma

$$\lambda^3 + a_2\lambda^2 + (a_1 + b_1)\lambda + (a_0 + b_0) = 0$$

El criterio de Routh-Hurwitz nos asegura que las raíces del polinomio característico tienen parte real negativa si  $a_1 + b_1 > 0$ ,  $a_0 + b_0 > 0$  y  $a_2(a_1 + b_1) - (a_0 + b_0) > 0$ , en nuestro caso tenemos que  $a_2, a_1 > 0$  y

$$\begin{aligned} a_1 + b_1 &= \frac{s}{x_1} \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} + \gamma \right) + \frac{r(x_1 + y_1)}{x_{max}} \gamma + \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} \gamma kv_1 \\ &+ \frac{r\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{x_{max}(1 + kv_1)} + \frac{r\beta e^{-m\tau} x_1^2 v_1}{x_{max}(1 + kv_1)y_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \gamma + \frac{\delta r y_1^2}{x_1 x_{max}} + \frac{\delta r y_1}{x_{max}} > 0. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} a_0 + b_0 &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)^2 y_1} \gamma kv_1 + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} \gamma + \frac{ry_1 \delta}{x_{max}} \gamma \\ &+ \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \gamma \frac{\beta e^{-m} v_1}{(1 + kv_1)^2} kv_1 \\ &+ \frac{\beta \gamma v_1}{(1 + kv_1)^2} \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} - \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{e^{-m\tau} rx_1}{x_{max}} - \delta e^{-m\tau} \right) \\ &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} \right) \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)^2 y_1} \gamma kv_1 + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} \gamma + \frac{ry_1 \delta}{x_{max}} \gamma \\ &+ \frac{rx_1}{x_{max}} \gamma \frac{\beta e^{-m} v_1}{(1 + kv_1)^2} kv_1 \\ &+ \frac{\beta \gamma v_1}{(1 + kv_1)^2} \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} - \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{e^{-m\tau} rx_1}{x_{max}} - \delta e^{-m\tau} \right). \end{aligned}$$

Usando lo siguiente

$$\frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} - \frac{rx_1}{x_{max}} = \alpha + \delta - r + \frac{ry_1}{x_{max}}$$

luego

$$\begin{aligned}
a_0 + b_0 &= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} \right) \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)^2 y_1} \gamma kv_1 + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} \gamma + \frac{ry_1 \delta}{x_{max}} \gamma \\
&+ \frac{rx_1}{x_{max}} \gamma \frac{\beta e^{-m} v_1}{(1 + kv_1)^2} kv_1 \\
&+ \frac{\beta \gamma v_1}{(1 + kv_1)^2} \left( \alpha - r \left( 1 - \frac{e^{-m\tau} x_1 + y_1}{x_{max}} \right) + \delta (1 - e^{-m\tau}) \right)
\end{aligned}$$

lo que sabemos es  $1 - e^{-m\tau} > 0$ . Ahora si  $\alpha - r \left( 1 - \frac{e^{-m\tau} x_1 + y_1}{x_{max}} \right) > 0$  entonces  $a_0 + b_0 > 0$ .

Consideremos  $Q = a_2(a_1 + b_1) - (a_0 + b_0)$

Si  $\tau = 0$ , por el criterio de Routh-Hurwitz tenemos el siguiente teorema:

**Teorema 3.14.** *Sea  $R_0 > 1$ . Si  $Q > 0$  y  $\alpha - r \left( 1 - \frac{e^{-m\tau} x_1 + y_1}{x_{max}} \right) > 0$ , entonces el equilibrio infectado  $E_1 = (x_1, y_1, v_1)$  es localmente asintóticamente estable.*

Para analizar la estabilidad local del equilibrio endémico cuando el retardo  $\tau > 0$ . Haremos uso del siguiente lema tomado de la literatura [32].

**Lema 3.15.** *Las condiciones necesarias y suficientes, para que  $E_1 = (x_1, y_1, v_1)$  sea localmente asintóticamente estable para todo  $\tau > 0$ , son las siguientes:*

*i) La parte real de todas las raíces de la ecuación característica (3.3.67)  $F(\lambda, 0)$  son negativas.*

*ii) Para todo  $\omega$  real y  $\tau > 0$ ,  $F(i\omega, \tau) \neq 0$  donde  $i = \sqrt{-1}$ .*

Aplicaremos el lema (3.15) para mostrar que el equilibrio infectado  $E_1 = (x_1, y_1, v_1)$  es localmente asintóticamente estable para  $\tau > 0$ . Por el teorema (3.14) se satisface la condición *i)* del lema (3.15). Por tanto sólo necesitamos probar la condición *ii)* del lema (3.15).

Si  $\omega = 0$ , entonces  $F(0, \tau) = a_0 + b_0 \neq 0$  bajo la condición del teorema (3.14). Si  $\omega > 0$ , obtenemos

$$F(i\omega, \tau) = -\omega^3 - a_2\omega^2 + a_1\omega i + a_0 + (b_1\omega i + b_0)(\cos(\omega\tau) - i \operatorname{sen}(\omega\tau)) = 0$$

separando en parte real y parte imaginaria se tiene el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} a_0 - a_2\omega^2 &= -b_0\cos(\omega\tau) - b_1\omega\sin(\omega\tau) \\ a_1\omega - \omega^3 &= -b_1\omega\cos(\omega\tau) + b_0\sin(\omega\tau) \end{aligned} \quad (3.3.68)$$

elevando al cuadrado ambos miembros de las dos ecuaciones del sistema y sumando da como resultado el polinomio de grado seis con la indeterminada  $\omega$

$$\omega^6 + (a_2^2 - 2a_1)\omega^4 + (a_1^2 - 2a_0a_2 - b_1^2)\omega^2 + (a_0^2 - b_0^2) = 0 \quad (3.3.69)$$

usando el cambio de variable, sea

$$z = \omega^2 \quad A = a_2^2 - 2a_1 \quad B = a_1^2 - 2a_0a_2 - b_1^2 \quad C = a_0^2 - b_0^2$$

Entonces la ecuación (3.3.69) se convierte en un polinomio de grado tres con la indeterminada  $z$ .

$$G(z) = z^3 + Az^2 + Bz + C = 0 \quad (3.3.70)$$

nuestro siguiente paso, es probar que la ecuación (3.3.70) no tiene raíces positivas para  $B > 0$  y  $C > 0$ , entonces  $F(\lambda, \tau) = 0$  no tiene raíces positivas. Notemos que  $\frac{dG(z)}{dz} = 3z^2 + 2Az + B$ .

Sea

$$3z^2 + 2Az + B = 0 \quad (3.3.71)$$

entonces la solución de la ecuación (3.3.71) es

$$z_{1,2} = \frac{-A \pm \sqrt{A^2 - 3B}}{3}$$

Si  $B > 0$  entonces  $\sqrt{A^2 - 3B} < A$ . Por tanto,  $z_1$  y  $z_2$  ambos son raíces negativas, la ecuación (3.3.70) no tiene raíces positivas. Para  $\tau > 0$  el equilibrio infectado  $E_1 = (x_1, y_1, v_1)$  es localmente asintóticamente estable. Ahora podemos enunciar el siguiente teorema.

**Teorema 3.16.** *Supóngase que  $R_0(\tau) > 1$ . si*

- i) *Si  $Q > 0$  y  $\alpha - r \left(1 - \frac{e^{-m\tau} x_1 + y_1}{x_{max}}\right) > 0$*
- ii) *Si  $B > 0$  y  $C > 0$ .*

*Entonces el equilibrio infectado  $E_1 = (x_1, y_1, v_1)$ , es localmente asintóticamente estable.*

### 3.3.4. Bifurcación de Hopf

En esta sección usaremos el parámetro  $\tau$  como parámetro de estudio para la existencia de la bifurcación de Hopf en el  $E_1$ .

Sabemos, por el teorema 3.14, si  $R_0 > 1$ ,  $Q > 0$  y  $\alpha - r \left(1 - \frac{e^{-m\tau}x_1+y_1}{x_{max}}\right) > 0$ , entonces el equilibrio  $E_1$  es localmente asintóticamente estable.

La ecuación característica de la linearización del sistema (3.3.59) cerca del equilibrio infectado  $E_1$  esta dado por (3.3.67)

$$P(\lambda, \tau) + Q(\lambda, \tau)e^{-\lambda\tau} = 0$$

donde

$$\begin{aligned} P(\lambda, \tau) &= \lambda^3 + a_2(\tau)\lambda^2 + a_1(\tau)\lambda + a_0(\tau) \\ Q(\lambda, \tau) &= b_1(\tau)\lambda + b_0(\tau) \end{aligned} \quad (3.3.72)$$

Cuando  $\tau = 0$ , por el teorema (3.14), conocemos que el equilibrio positivo  $E_1$  es localmente asintóticamente estable.

Enseguida, analizaremos la existencia de las raíces imaginarias puras  $\lambda = i\omega$  ( $\omega > 0$ ) para la ecuación (3.3.67) toma la forma de un polinomio exponencial de tercer grado en  $\lambda$ , donde todos los coeficientes de  $P$  y  $Q$  dependen de  $\tau$ . Beretta y Kuang [27] establecen un criterio geométrico el cual garantiza la existencia de raíces imaginarias puras de la ecuación característica cuando los coeficientes dependen del retardo.

Para aplicar el criterio de Beretta y Kuang [27], necesitaremos verificar las siguientes propiedades para todo  $\tau \in [0, \tau_{max})$ , donde  $\tau_{max}$  es el máximo valor en el cual  $E_1$  existe.

- a)  $P(0, \tau) + Q(0, \tau) \neq 0$ ;
- b)  $P(i\omega, \tau) + Q(i\omega, \tau) \neq 0$ ;
- c)  $\limsup \left\{ \left| \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)} \right| : |\lambda| \rightarrow \infty, \operatorname{Re}\lambda \geq 0 \right\} < 1$ ;
- d)  $F(\omega, \tau) = |P(i\omega, \tau)|^2 - |Q(i\omega, \tau)|^2$  tiene un numero finito de ceros;
- e) Cada raíz positiva  $\omega(\tau)$  de  $F(\omega, \tau) = 0$  es continua y diferenciable en  $\tau$  siempre y cuando exista.

Aquí,  $P(\lambda, \tau)$  y  $Q(\lambda, \tau)$  son definidas como en (3.3.72).

Sea  $\tau \in [0, \tau_{max})$ . Es fácil verificar lo siguiente

$$\begin{aligned}
P(0, \tau) + Q(0, \tau) &= a_0(\tau) + b_0(\tau) \\
&= \left( \frac{s}{x_1} + \frac{rx_1}{x_{max}} \right) \frac{\beta e^{-m\tau} x_1 v_1}{(1 + kv_1)^2 y_1} \gamma kv_1 + \left( \frac{s}{x_1} + \frac{\delta y_1}{x_1} \right) \frac{ry_1}{x_{max}} \gamma + \frac{ry_1 \delta}{x_{max}} \gamma \\
&\quad + \frac{rx_1}{x_{max}} \gamma \frac{\beta e^{-m\tau} v_1}{(1 + kv_1)^2} kv_1 \\
&\quad + \frac{\beta \gamma v_1}{(1 + kv_1)^2} \left( \alpha - r \left( 1 - \frac{e^{-m\tau} x_1 + y_1}{x_{max}} \right) + \delta (1 - e^{-m\tau}) \right) \\
&\neq 0
\end{aligned}$$

Esto implica que se satisface a). La propiedad b) es verdadera por que

$$\begin{aligned}
P(i\omega, \tau) + Q(i\omega, \tau) &= -i\omega^3 - a_2(\tau)\omega^2 + a_1(\tau)\omega + a_0(\tau) + b_1(\tau)i\omega + b_0(\tau) \\
&= a_0(\tau) + b_0(\tau) - a_2(\tau)\omega^2 + i\omega(a_1(\tau) + b_1(\tau) - \omega^2) \\
&\neq 0
\end{aligned}$$

De la ecuación (3.3.72), el grado de  $P(\lambda, \tau)$  es mayor que el grado de  $Q(\lambda, \tau)$ , por proceso al limite infinito, sabemos que

$$\lim_{|\lambda| \rightarrow +\infty} \left| \frac{Q(\lambda, \tau)}{P(\lambda, \tau)} \right| = 0.$$

Por tanto se satisface c).

Sea  $F$  definida como en d). De

$$\begin{aligned}
|P(\lambda, \tau)|^2 &= \omega^6 + (a_2^2(\tau) - 2a_1(\tau))\omega^4 + (a_1^2(\tau) - 2a_0(\tau)a_2(\tau))\omega^2 + a_0^2(\tau) \\
|Q(\lambda, \tau)|^2 &= b_0^2(\tau) + b_1^2(\tau)\omega^2
\end{aligned}$$

tenemos

$$F(\lambda, \tau) = \omega^6 + c_1(\tau)\omega^4 + c_2(\tau)\omega^2 + c_3(\tau)$$

donde

$$\begin{aligned}c_1(\tau) &= a_2^2(\tau) - 2a_1(\tau) \\c_2(\tau) &= a_1^2(\tau) - 2a_0(\tau)a_2(\tau) - b_1^2(\tau) \\c_3 &= a_0^2(\tau) - b_0^2(\tau)\end{aligned}$$

Es obvio que la propiedad  $d)$  es satisfecha, y por el teorema de la función implícita,  $e)$  es satisfecha.

Ahora sea  $\lambda = i\omega$  ( $\omega > 0$ ) es una raíz de (3.3.67), y también tenemos que (3.3.68). De (3.3.68) se sigue que

$$\sin(\omega\tau) = \frac{[a_1(\tau)b_1(\tau) - b_0(\tau)]\omega^3 + [a_1(\tau)b_0(\tau) - a_3(\tau)b_1(\tau)]\omega}{b_0^2(\tau) + b_1^2(\tau)\omega^2}, \quad (3.3.73)$$

$$\cos(\omega\tau) = \frac{b_0(\tau)\omega^4 + [b_1(\tau)b_0(\tau) - a_2(\tau)b_1(\tau)]\omega^2 + a_3(\tau)b_0(\tau)\omega}{b_0^2(\tau) + b_1^2(\tau)\omega^2}, \quad (3.3.74)$$

Por definición de  $P(\lambda, \tau)$ ,  $Q(\lambda, \tau)$  como en (3.3.72), y aplicando la propiedad (a), (3.3.73) y (3.3.74) lo podemos escribir como

$$\sin(\omega\tau) = \operatorname{Im} \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)} \quad (3.3.75)$$

$$\cos(\omega\tau) = -\operatorname{Re} \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)}, \quad (3.3.76)$$

Supongamos que  $I \in R_{+0}$  es el conjunto donde  $\omega(\tau)$  es una raíz positiva de

$$F(\omega, \tau) = |P(i\omega, \tau)|^2 - |Q(i\omega, \tau)|^2.$$

y por  $\tau \notin I$ ,  $\omega(\tau)$  no es definido. Entonces para toda  $\tau$  en  $I$ ,  $\omega(\tau)$  se satisface  $F(\omega, \tau) = 0$ .

Definiendo el ángulo  $\theta \in [0, 2\pi]$ , como una solución de (3.3.75),

$$\sin(\theta\tau) = \operatorname{Im} \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)} \quad (3.3.77)$$

$$\cos(\theta\tau) = -\operatorname{Re} \frac{P(\lambda, \tau)}{Q(\lambda, \tau)}, \quad (3.3.78)$$

y la relación entre  $\omega\tau$  en (3.3.75) para  $\tau > 0$  y el argumento  $\theta$  en (3.3.77) es la siguiente

$$\omega\tau = \theta + 2\pi n, \quad n = 1, 2, \dots \quad (3.3.79)$$

Definamos los siguientes mapeos  $\tau_n : I \rightarrow R_{+0}$  dado por

$$\tau_n(\tau) = \frac{\theta(\tau) + 2\pi n}{\omega(\tau)} \quad \tau_n > 0, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

donde una raíz positiva  $\omega(\tau)$  de  $F(\omega, \tau)$  existente en  $I$ .

Introduciremos la siguiente funciones  $S_n : I \rightarrow R$ ,

$$S_n(\tau) = \tau - \frac{\theta(\tau) + 2n\pi}{\omega(\tau)} \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

son continuas y diferenciables en  $\tau$ . Así, enunciamos el siguiente teorema como en Beretta y Kuang [27].

**Teorema 3.17.** *Suponga que  $\omega(\tau)$  es una raíz positiva de (3.3.67) definido por  $\tau \in I, I \subseteq R_{+0}$ , y para  $\tau^* \in I$ ,  $S_n(\tau^*) = 0$  para  $n \in N_0$ . Entonces un par de raíces simples imaginarias puras  $\lambda = \pm i\omega$  existen en  $\tau = \tau^*$  el cual cruzan el eje imaginario de izquierda a derecha si  $\delta(\tau^*) > 0$  y cruzan el eje imaginario de derecha a izquierda si  $\delta(\tau^*) < 0$ . Donde*

$$\delta(\tau^*) = \text{sign}\{\dot{F}_\omega(\omega\tau^*, \tau^*)\} \text{sign}\left\{\left.\frac{dS_n(\tau)}{d\tau}\right|_{\tau=\tau^*}\right\}.$$

Aplicando teorema (3.12) y el teorema de la bifurcación de hopf para ecuaciones diferenciales funcionales [28], podemos conjeturar la existencia de la bifurcación de hopf en el teorema (3.18).

**Teorema 3.18.** *Para el sistema (3.3.59), existe  $\tau^* \in I$ , tal que el equilibrio infectado  $E_1$  es asintóticamente estable para  $0 \leq \tau < \tau^*$ , y se convierte en inestable para  $\tau$  permaneciendo en alguna vecindad derecha de  $\tau^*$ , con una bifurcación de hopf ocurriendo cuando  $\tau = \tau^*$ ,  $\tau = \tau^{**}$ .*

### 3.3.5. Estabilidad global del Equilibrio Libre de infección

En esta sección, estudiaremos la estabilidad del punto de equilibrio libre de infección  $E^0$ , aplicaremos funcionales de lyapunov como en Vargas-De-León [33].

*Caso I:  $m = 0$*



**Teorema 3.19.** *Suponga que  $\delta < \frac{4r}{x_{max}}x^0$ . Si  $R_0(\tau) \leq 1$ , entonces el equilibrio libre de infección  $E^0$  de (3.3.59), cuando  $m = 0$ , es globalmente asintóticamente estable en  $\mathbb{R}_+^3$ .*

*Demostración.* Definamos la siguiente funcional de Lyapunov

$$U(t) = \int_{x^0}^x \frac{\sigma - x^0}{\sigma} d\sigma + y + \frac{\beta x^0}{\gamma} v + \int_0^\tau \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)}{1+kv(t-\omega)} d\omega$$

$U$  es definida y continua para cualquier solución positiva  $(x(t), y(t), v(t))$  del sistema (3.3.59) y  $U = 0$  en  $E^0 = (x^0, 0, 0)$ . Calculando la derivada de  $U(t)$  a lo largo de la solución de (3.3.59), se sigue que

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} &= \frac{(x-x^0)}{x} \dot{x}(t) + \dot{y}(t) + \frac{\beta x^0}{\gamma} \dot{v}(t) - \int_0^\tau \frac{d}{d\omega} \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)}{1+kv(t-\omega)} d\omega \\ &= \frac{(x-x^0)}{x} \left( s - \mu x + rx \left( 1 - \frac{x+y}{x_{max}} \right) - \frac{\beta xv}{1+kv} + \delta y \right) + \frac{\beta x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+kv(t-\tau)} \\ &\quad + ry \left( 1 - \frac{x+y}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta)y + \frac{\beta x^0}{\gamma} (\sigma y - \gamma v) - \frac{\beta x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+kv(t-\tau)} + \frac{\beta xv}{1+kv} \end{aligned}$$

usando  $r - \mu = \frac{rx^0}{x_{max}} - \frac{s}{x^0}$ ,  $\delta(x-x^0)\frac{y}{x} = -\delta y \frac{(x-x^0)^2}{xx^0} + \frac{\delta}{x^0}(x-x^0)y$  y simplificando, obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} &= (x-x^0) \left( -\frac{s(x-x^0)}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}}(x-x^0) - \frac{ry}{x_{max}} - \frac{\beta v}{1+kv} + \delta \frac{y}{x} \right) + \frac{\beta xv}{1+kv} \\ &\quad + ry \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - \frac{ry}{x_{max}}(x-x^0) + \frac{ry^2}{x_{max}} - (\alpha + \delta)y + \frac{\beta x^0 \sigma}{\gamma} y - \beta x^0 v \\ &= -\frac{(s + \delta y)(x-x^0)^2}{xx^0} - \left( \frac{r}{x_{max}}(x-x^0)^2 + \left( \frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) y(x-x^0) - \frac{r}{x_{max}} y^2 \right) \\ &\quad - \frac{\beta(x-x^0)v}{1+kv} + \frac{xv}{1+kv} + ry \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - (\alpha + \delta)y + \frac{\beta x^0 \sigma}{\gamma} y - \beta x^0 v \\ &= -\frac{(s + \delta y)(x-x^0)^2}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}} \left( (x-x^0) + \frac{\left( \frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right)}{\frac{2r}{x_{max}}} \right)^2 - \frac{\left( \frac{4r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) \frac{\delta}{x^0}}{\frac{4r}{x_{max}}} y^2 \\ &\quad - \frac{\beta x^0 kv^2}{1+kv} + (\alpha + \delta)y \left( \frac{1}{\alpha + \delta} \left( \frac{\beta x^0 \sigma}{\gamma} + r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) \right) - 1 \right) \\ &= -\frac{(s + \delta y)(x-x^0)^2}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}} \left( (x-x^0) + \frac{\left( \frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right)}{\frac{2r}{x_{max}}} \right)^2 - \frac{\left( \frac{4r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) \frac{\delta}{x^0}}{\frac{4r}{x_{max}}} y^2 \\ &\quad - \frac{\beta x^0 kv^2}{1+kv} + (\alpha + \delta)y (R_0(\tau) - 1) \end{aligned}$$

Notemos que si  $\delta < \frac{4r}{x_{max}}x^0$ , entonces  $\frac{4r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} > 0$ . Así  $R_0(\tau) \leq 1$ , entonces,  $\frac{dU(t)}{dt} \leq 0$ ,  $E^0$  es globalmente asintóticamente estable. También  $\frac{dU}{dt} = 0$  si y solo si  $x(t) = x^0, y(t) = 0, v(t) = 0$ , ó  $R_0 = 1, x(t) = x^0, y(t) = 0, v(t) = 0$ . Por tanto, el conjunto más grande invariante en  $\{(x(t), y(t), v(t)) : \frac{dU}{dt} = 0\}$  cuando  $R_0(\tau) \leq 1$  es  $E^0(x^0, 0, 0)$ . Por el principio invariante Lyapunov-LaSalle,  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable. ■

CASO II:  $m \neq 0$

**Teorema 3.20.** *Supongamos  $\delta < \frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}}x^0$ . Si  $R_0(\tau) \leq 1$ , entonces el equilibrio libre de infección  $E^0$  de (3.3.59), es globalmente asintóticamente estable en  $\mathbb{R}_+^3$ .*

*Demostración.* Definimos la siguiente funcional de lyapunov

$$U(t) = \int_{x^0}^x \frac{\sigma - x^0}{\sigma} d\sigma + e^{m\tau}y + \frac{\beta x^0}{\gamma}v + \beta \int_0^\tau \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)}{1+kv(t-\omega)} d\omega$$

$U$  es definida y continua para la solución  $(x(t), y(t), v(t))$  del sistema (3.3.59) y  $U = 0$  en  $E^0 = (x^0, 0, 0)$ . Calculando la derivada de  $U(t)$  a lo largo de la solución positiva de (3.3.59), se sigue que

$$\begin{aligned} \frac{dU(t)}{dt} &= \frac{(x-x^0)}{x} \dot{x}(t) + e^{m\tau} \dot{y}(t) + \frac{\beta x^0}{\gamma} \dot{v}(t) - \beta \int_0^\tau \frac{d}{d\omega} \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)}{1+kv(t-\omega)} d\omega \\ &= \frac{(x-x^0)}{x} \left( s - \mu x + rx \left( 1 - \frac{x+y}{x_{max}} \right) - \frac{\beta xv}{1+kv} + \delta y \right) + \frac{\beta x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+kv(t-\tau)} \\ &\quad + e^{m\tau} ry \left( 1 - \frac{x+y}{x_{max}} \right) - e^{m\tau} (\alpha + \delta)y + \frac{\beta x^0}{\gamma} (\sigma y - \gamma v) \\ &\quad - \frac{\beta x(t-\tau)v(t-\tau)}{1+kv(t-\tau)} + \frac{\beta xv}{1+kv} \end{aligned}$$

usando  $r - \mu = \frac{rx^0}{x_{max}} - \frac{s}{x^0}$ ,  $\delta(x-x^0)\frac{y}{x} = -\delta y \frac{(x-x^0)^2}{xx^0} + \frac{\delta}{x^0}(x-x^0)y$  y simplificando,

obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dU(t)}{dt} &= (x - x^0) \left( -\frac{s(x - x^0)}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}}(x - x^0) - \frac{ry}{x_{max}} - \frac{\beta v}{1 + kv} + \delta \frac{y}{x} \right) + \frac{\beta xv}{1 + kv} \\
&+ e^{m\tau} ry \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - e^{m\tau} \frac{ry}{x_{max}}(x - x^0) - e^{m\tau} \frac{ry^2}{x_{max}} - e^{m\tau}(\alpha + \delta)y + \frac{\beta x^0 \sigma}{\gamma} y - \beta x^0 v \\
&= -\frac{(s + \delta y)(x - x^0)^2}{xx^0} - \left( \frac{r}{x_{max}}(x - x^0)^2 + \left( \frac{r}{x_{max}} + \frac{re^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) y(x - x^0) + \frac{r}{x_{max}} y^2 \right) \\
&- \frac{r(e^{m\tau} - 1)y^2}{x_{max}} + \frac{\beta x^0 v}{1 + kv} + e^{m\tau} ry \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - e^{m\tau}(\alpha + \delta)y + \frac{\beta x^0 \sigma}{\gamma} y - \beta x^0 v \\
&= -\frac{(s + \delta y)(x - x^0)^2}{xx^0} \\
&- \left( \frac{r}{x_{max}}(x - x^0)^2 + \left( \frac{2r}{x_{max}} + \frac{re^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) y(x - x^0) + \frac{r}{x_{max}} y^2 \right) \\
&- \frac{r(e^{m\tau} - 1)y^2}{x_{max}} + \frac{\beta x^0 v}{1 + kv} + e^{m\tau} ry \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) - e^{m\tau}(\alpha + \delta)y + \frac{\beta x^0 \sigma}{\gamma} y - \beta x^0 v \\
&= -\frac{(s + \delta y)(x - x^0)^2}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}} \left( (x - x^0) + \frac{\left( \frac{2r}{x_{max}} + \frac{re^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right)}{\frac{2r}{x_{max}}} \right)^2 \\
&+ \frac{\left( \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) \left( \frac{r(e^{m\tau} + 3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right)}{4 \frac{r}{x_{max}}} y^2 - \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} y^2 - \frac{\beta x^0 kv^2}{1 + kv} \\
&+ e^{m\tau}(\alpha + \delta)y \left( \frac{1}{\alpha + \delta} \left( \frac{\beta x^0 \sigma e^{-m\tau}}{\gamma} + r \left( 1 - \frac{x^0}{x_{max}} \right) \right) - 1 \right) \\
&= -\frac{(s + \delta y)(x - x^0)^2}{xx^0} - \frac{r}{x_{max}} \left( (x - x^0) + \frac{\left( \frac{2r}{x_{max}} + \frac{re^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right)}{\frac{2r}{x_{max}}} \right)^2 \\
&+ \frac{\left( \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) \left( \frac{r(e^{m\tau} + 3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right)}{4 \frac{r}{x_{max}}} y^2 - \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} y^2 - \frac{\beta x^0 kv^2}{1 + kv} \\
&+ e^{m\tau}(\alpha + \delta)y(R_0 - 1)
\end{aligned}$$

Notemos que  $e^{m\tau} - 1 > 0$ , entonces  $\frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} y^2 > 0$ . Si  $\delta < \frac{r(e^{m\tau} + 3)}{x_{max}} x^0$ , entonces  $\left( \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) < 0$  and  $\left( \frac{r(e^{m\tau} + 3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_{max}} \right) > 0$ , por tanto,  $\frac{\left( \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right) \left( \frac{r(e^{m\tau} + 3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x^0} \right)}{4 \frac{r}{x_{max}}} y^2 < 0$ . Así  $R_0(\tau) \leq 1$ , entonces,  $\frac{dU(t)}{dt} \leq 0$ ,  $E^0$  es globalmente asintóticamente estable. Note que  $\frac{dU}{dt} = 0$  si y solo si  $x(t) = x^0, y(t) = 0, v(t) = 0$ , o  $R_0(\tau) = 1, x(t) = x^0, y(t) = 0, v(t) = 0$ . Por tanto, el conjunto invariante en  $\{(x(t), y(t), v(t)) : \frac{dU}{dt} = 0\}$  cuando  $R_0(\tau) \leq 1$  es  $E^0(x^0, 0, 0)$ . Por el principio invariante Lyapunov-LaSalle,  $E^0$  es globalmente asintóticamente estable. ■

### 3.3.6. Estabilidad global del equilibrio infectado

La estabilidad global del equilibrio infectado lo probaremos construyendo funcionales de lyapunov. Las funcionales que usaremos son similares como se usa en [30, 33] para modelos de infección viral con retardo.

**CASO I:**  $m = 0$

**Teorema 3.21.** *Supongamos que  $\delta < \frac{4r}{x_{max}}x_1$ . Si  $R_0(\tau) > 1$  y  $\mu - r \left(1 - \frac{x_1+y_1}{x_{max}}\right) \geq \frac{\delta y_1}{x_1}$ , entonces el único equilibrio infectado  $E_1 = (x_1, y_1, v_1)$  del sistema (3.3.59) es globalmente asintoticamente estable para  $\tau \geq 0$*

*Demostración.* Definamos la siguiente funcional de Lyapunov para  $E_1$

$$L(t) = \tilde{L}(t) + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} L_+$$

donde

$$\tilde{L} = \int_{x_1}^x \frac{(\sigma - x_1)}{\sigma} d\sigma + \int_{y_1}^y \frac{(\sigma - y_1)}{\sigma} d\sigma + \frac{\beta x_1 v_1}{\sigma y_1 (1 + kv_1)} \int_{v_1}^v \left(1 - \frac{v_1(1 + k\sigma)}{\sigma(1 + kv_1)}\right) d\sigma$$

y

$$L_+ = \int_0^\tau \left( \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t-\omega))} - 1 - \ln \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t-\omega))} \right) d\omega$$

En el equilibrio infectado, tenemos

$$r - \mu = -\frac{s}{x_1} + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} + \frac{r}{x_{max}}(x_1 + y_1) - \delta \frac{y_1}{x_1} \quad (3.3.80)$$

$$r - (\alpha + \delta) = -\frac{\beta x_1 v_1}{y_1 (1 + kv_1)} + \frac{r}{x_{max}}(x_1 + y_1) \quad (3.3.81)$$

$$\gamma = \sigma \frac{y_1}{v_1} \quad (3.3.82)$$

La derivada de  $\tilde{L}$  con respecto a  $t$  a lo largo de la solución del sistema (3.3.59), obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{L}}{dt} &= \frac{(x - x_1)}{x} \dot{x} + \frac{(y - y_1)}{y} \dot{y} + \frac{\beta x_1 v_1}{\sigma y_1 (1 + kv_1)} \left(1 - \frac{v_1(1 + kv)}{v(1 + kv_1)}\right) \dot{v} \\ &= (x - x_1) \left( \frac{s}{x} - \frac{r}{x_{max}}(x + y) - \frac{\beta v}{1 + kv} + r - \mu + \delta \frac{y}{x} \right) \\ &\quad + (y - y_1) \left( \frac{\beta x(t-\tau)v(t-\tau)}{1 + kv(t-\tau)} - \frac{r}{x_{max}}(x + y) + r - (\alpha + \delta) \right) \\ &\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{\sigma(1 + kv_1)} \left(1 - \frac{v_1}{v}\right) (\sigma y - \gamma v) \end{aligned}$$

Usando(3.3.80)-(3.3.82), y

$$\frac{y}{x} - \frac{y_1}{x_1} = -y \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} + \frac{\delta}{x_1}(y - y_1)$$

obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{L}}{dt} &= (x - x_1) \left( -s \frac{(x - x_1)}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)] - \beta \left( \frac{v}{1 + kv} - \frac{v_1}{1 + kv_1} \right) \right) \\ &+ (x - x_1) \left( -\frac{\delta y(x - x_1)}{xx_1} + \frac{\delta}{x_1}(y - y_1) \right) \\ &+ (y - y_1) \left( \beta \left( \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)}{y(1 + kv(t - \tau))} - \frac{x_1v_1}{y_1(1 + kv_1)} \right) - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)] \right) \\ &+ \frac{\beta x_1v_1}{\sigma y_1(1 + kv_1)} \left( 1 - \frac{v_1(1 + kv)}{v(1 + kv_1)} \right) \left( \sigma y - \sigma y_1 \frac{v}{v_1} \right). \end{aligned}$$

Cancelando términos idénticos y con signos opuestos, obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{L}}{dt} &= -(s + \delta y) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}} (y - y_1) \right]^2 \\ &- \frac{4 \left( \frac{r}{x_{max}} \right)^2 - \left( \frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)^2}{\frac{4r}{k}} (y - y_1)^2 \\ &+ \frac{\beta x_1v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{xv(1 + kv_1)}{x_1v_1(1 + kv)} + \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1v_1(1 + kv(t - \tau))} \right) \\ &+ \frac{\beta x_1v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{yv_1(1 + kv)}{y_1v(1 + kv_1)} - \frac{x(t - \tau)y_1v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1y_1v_1(1 + kv(t - \tau))} \right) \\ &+ \frac{\beta x_1v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{x}{x_1} + \frac{v(1 + kv_1)}{v_1(1 + kv)} - \frac{v}{v_1} + \frac{(1 + kv)}{1 + kv_1} \right) \end{aligned}$$

Podemos reescribir  $\frac{d\tilde{L}}{dt}$  como

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{L}}{dt} &= -(s + \delta y) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}} (y - y_1) \right]^2 \\
&\quad - \frac{4 \left( \frac{r}{x_{max}} \right)^2 - \left( \frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)^2}{\frac{4r}{k}} (y - y_1)^2 \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 3 - \frac{x_1}{x} - \frac{yv_1(1 + kv)}{y_1 v_1 (1 + kv_1)} - \frac{x(t - \tau)y_1 v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{v(1 + kv_1)}{v_1(1 + kv)} - \frac{v}{v_1} + \frac{(1 + kv)}{(1 + kv_1)} - 1 \right) + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{x_1}{x} + \frac{x}{x_1} - 2 \right)
\end{aligned}$$

reemplazando el término  $\frac{x_1}{x} + \frac{x}{x_1} - 2$  por  $\frac{(x-x_1)^2}{xx_1}$

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{L}}{dt} &= - \left( s - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} + \delta y \right) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}} (y - y_1) \right]^2 \\
&\quad - \frac{4 \left( \frac{r}{x_{max}} \right)^2 - \left( \frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)^2}{\frac{4r}{k}} (y - y_1)^2 \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 3 - \frac{x_1}{x} - \frac{yv_1(1 + kv)}{y_1 v_1 (1 + kv_1)} - \frac{x(t - \tau)y_1 v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
&\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 1 - \frac{v_1(1 + kv)}{v(1 + kv_2)} \right) \left( \frac{v(1 + kv_1)}{v_1(1 + kv)} - \frac{v}{v_1} \right)
\end{aligned}$$

Usando  $s - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} = (\mu - r)x_1 + \frac{rx_1}{x_{max}}(x_1 + y_1) - \delta y_1$

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{L}}{dt} &= - \left( (\mu - r) + \frac{r}{x_{max}}(x_1 + y_1) - \delta \frac{y_1}{x_1} + \delta \frac{y}{x_1} \right) \frac{(x - x_1)^2}{x} - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}} (y - y_1) \right]^2 \\ &\quad - \frac{4 \left( \frac{r}{x_{max}} \right)^2 - \left( \frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)^2}{\frac{4r}{k}} (y - y_1)^2 \\ &\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( - \frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\ &\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 3 - \frac{x_1}{x} - \frac{yv_1(1 + kv)}{y_1 v(1 + kv_1)} - \frac{x(t - \tau)y_1 v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\ &\quad - k\beta x_1 \frac{(v - v_1)^2}{(1 + kv)(1 + kv_1)^2} \end{aligned}$$

Es fácil ver que

$$\begin{aligned} \frac{dL_+}{dt} &= \frac{d}{dt} \int_0^\tau \left( \frac{x(t - \omega)v(t - \omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} - 1 - \ln \frac{x(t - \omega)v(t - \omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} \right) d\omega \\ &= \int_0^\tau \frac{d}{dt} \left( \frac{x(t - \omega)v(t - \omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} - 1 - \ln \frac{x(t - \omega)v(t - \omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} \right) d\omega \\ &= - \int_0^\tau \frac{d}{d\omega} \left( \frac{x(t - \omega)v(t - \omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} - 1 - \ln \frac{x(t - \omega)v(t - \omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} \right) d\omega \\ &= - \left[ \frac{x(t - \omega)v(t - \omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} - 1 - \ln \frac{x(t - \omega)v(t - \omega)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} \right]_{\omega=0}^\tau \\ &= - \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} + \frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \ln \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} \\ &\quad + \ln \frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} \\ &= - \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} + \frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \ln \frac{x(t - \tau)y_1 v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \\ &\quad + \ln \frac{x_1}{x} + \ln \frac{yv_1(1 + kv)}{y_1 v(1 + kv_1)} \end{aligned}$$

Desde

$$\frac{L}{dt} = \frac{d\tilde{L}}{dt} + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \frac{dL_+}{dt}$$

Obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} = & - \left( (\mu - r) + \frac{r}{x_{max}}(x_1 + y_1) - \delta \frac{y_1}{x_1} + \delta \frac{y}{x_1} \right) \frac{(x - x_1)^2}{x} \\
& - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}}(y - y_1) \right]^2 \\
& - \frac{\left( \frac{4r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right) \frac{\delta}{x_1}}{\frac{4r}{x_{max}}}(y - y_1)^2 - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{x_1}{x} - 1 - \ln \frac{x_1}{x} \right) \\
& - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{y v_1 (1 + kv)}{y_1 v (1 + kv_2)} - 1 - \ln \frac{y v_1 (1 + kv)}{y_1 v (1 + kv_2)} \right) \\
& - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{x(t - \tau) y_1 v(t - \tau) (1 + kv_2)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} - 1 - \ln \frac{x(t - \tau) y_1 v(t - \tau) (1 + kv_2)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
& - k \beta x_1 \frac{(v - v_1)^2}{(1 + kv)(1 + kv_1)^2}
\end{aligned}$$

Así,  $\mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \geq \frac{\delta y_1}{x_1}$  y  $\frac{4r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} > 0$ , implica  $\frac{dL}{dt} \leq 0$ . Además  $\frac{dL}{dt} = 0$  si y solo si  $x(t) = x(t - \tau) = x_1$ ,  $v(t) = v(t - \tau) = v_1$  y  $y(t) = y_1$ . Por tanto el conjunto compacto e invariante más grande  $\mathcal{M}$  tiene un unico elemento  $\{E_1\}$ , donde  $E_1$  es el equilibrio infectado. Esto muestra que  $\lim_{t \rightarrow \infty} (x, y, v) = (x_1, y_1, v_1)$ . Por el principio invariante de LaSalle implica que  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable en el interior de  $\mathbb{R}_+^3$ . ■

*CASO II:  $m \neq 0$*

**Teorema 3.22.** *Supongamos  $\delta < \frac{r(e^{m\tau} + 3)}{x_{max}} x_1$ . Si  $R_0(\tau) > 1$  y  $\mu - r \left( 1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}} \right) \geq \frac{\delta y_1}{x_1}$ , entonces el único equilibrio infectado  $E_1 = (x_1, y_1, v_1)$  del sistema (3.3.59) es globalmente asintóticamente estable para  $\tau \geq 0$ .*

*Demostración.* Definamos la siguiente funcional de lyapunov  $E_2$

$$L(t) = \tilde{L}(t) + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} L_+$$

donde

$$\tilde{L} = \int_{x_1}^x \frac{(\sigma - x_1)}{\sigma} d\sigma + e^{m\tau} \int_{y_1}^y \frac{(\sigma - y_1)}{\sigma} d\sigma + \frac{\beta x_1 v_1}{\sigma y_1 (1 + kv_1)} \int_{v_1}^v \left( 1 - \frac{v_1 (1 + k\sigma)}{\sigma (1 + kv_1)} \right) d\sigma$$

y

$$L_+ = \int_0^\tau \left( \frac{x(t - \omega) v(t - \omega) (1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} - 1 - \ln \frac{x(t - \omega) v(t - \omega) (1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \omega))} \right) d\omega$$



En el equilibrio infectado, tenemos

$$r - \mu = -\frac{s}{x_1} + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} + \frac{r}{x_{max}}(x_1 + y_1) - \delta \frac{y_1}{x_1} \quad (3.3.83)$$

$$e^{m\tau} r - e^{m\tau}(\alpha + \delta) = -\frac{\beta x_1 v_1}{y_1(1 + kv_1)} + e^{m\tau} \frac{r}{x_{max}}(x_1 + y_1) \quad (3.3.84)$$

$$\gamma = \sigma \frac{y_1}{v_1} \quad (3.3.85)$$

La derivada de  $\tilde{L}$  con respecto a  $t$  a lo largo de la solución del sistema (3.3.59), obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{L}}{dt} &= \frac{(x - x_1)}{x} \dot{x} + e^{m\tau} \frac{(y - y_1)}{y} \dot{y} + \frac{\beta x_1 v_1}{\sigma y_1(1 + kv_1)} \left(1 - \frac{v_1(1 + kv)}{v(1 + kv_1)}\right) \dot{v} \\ &= (x - x_1) \left( \frac{s}{x} - \frac{r}{x_{max}}(x + y) - \frac{\beta v}{1 + kv} + r - \mu + \delta \frac{y}{x} \right) \\ &\quad + e^{m\tau} (y - y_1) \left( \frac{\beta e^{-m\tau} x(t - \tau) v(t - \tau)}{y(1 + kv(t - \tau))} - \frac{r}{x_{max}}(x + y) + r - (\alpha + \delta) \right) \\ &\quad + \frac{\beta x_1 v_1}{\sigma y_1(1 + kv_1)} \left(1 - \frac{v_1(1 + kv)}{v(1 + kv_1)}\right) (\sigma y - \gamma v) \end{aligned}$$

Usando (3.3.83)-(3.3.85), y

$$\frac{y}{x} - \frac{y_1}{x_1} = -y \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} + \frac{\delta}{x_1} (y - y_1)$$

obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{L}}{dt} &= (x - x_1) \left( -s \frac{(x - x_1)}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)] - \beta \left( \frac{v}{1 + kv} - \frac{v_1}{1 + kv_1} \right) \right) \\ &\quad + (x - x_1) \left( -\frac{\delta y (x - x_1)}{xx_1} + \frac{\delta}{x_1} (y - y_1) \right) \\ &= (y - y_1) \left( \beta \left( \frac{x(t - \tau) v(t - \tau)}{y(1 + kv(t - \tau))} - \frac{x_1 v_1}{y_1(1 + kv_1)} \right) - e^{m\tau} \frac{r}{x_{max}} [(x - x_1) + (y - y_1)] \right) \\ &= \frac{\beta x_1 v_1}{\sigma y_1(1 + kv_1)} \left(1 - \frac{v_1(1 + kv)}{v(1 + kv_1)}\right) \left( \sigma y - \sigma y_1 \frac{v}{v_1} \right) \end{aligned}$$

cancelando términos idénticos y con signos opuestos y reordenando términos, tenemos

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{L}}{dt} &= -(s + \delta y) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} + \frac{re^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}} (y - y_1) \right]^2 \\
&+ \frac{\left( \frac{r(e^{m\tau}-1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right) \left( \frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)}{\frac{4r}{x_{max}}} (y - y_1)^2 - \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} (y - y_1)^2 \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{yv_1(1 + kv)}{y_1 v(1 + kv_1)} - \frac{x(t - \tau)y_1 v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{x}{x_1} + \frac{v(1 + kv_1)}{v_1(1 + kv)} - \frac{v}{v_1} + \frac{(1 + kv)}{1 + kv_1} \right)
\end{aligned}$$

Podemos reescribir  $\frac{d\tilde{L}}{dt}$  como

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{L}}{dt} &= -(s + \delta y) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} + \frac{re^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}} (y - y_1) \right]^2 \\
&+ \frac{\left( \frac{r(e^{m\tau}-1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right) \left( \frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)}{\frac{4r}{x_{max}}} (y - y_1)^2 - \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} (y - y_1)^2 \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 3 - \frac{x_1}{x} - \frac{yv_1(1 + kv)}{y_1 v(1 + kv_1)} - \frac{x(t - \tau)y_1 v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
&+ \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{v(1 + kv_1)}{v_1(1 + kv)} - \frac{v}{v_1} + \frac{(1 + kv)}{(1 + kv_1)} - 1 \right) + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( \frac{x_1}{x} + \frac{x}{x_1} - 2 \right)
\end{aligned}$$

reemplazando el término  $\frac{x_1}{x} + \frac{x_1}{x} - 2$  por  $\frac{(x-x_1)^2}{xx_1}$

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{L}}{dt} = & -(s + \delta y) \frac{(x - x_1)^2}{xx_1} - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} + \frac{re^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}} (y - y_1) \right]^2 \\
& + \frac{\left( \frac{r(e^{m\tau}-1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right) \left( \frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)}{\frac{4r}{x_{max}}} (y - y_1)^2 - \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} (y - y_1)^2 \\
& + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
& + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 3 - \frac{x_1}{x} - \frac{yv_1(1 + kv)}{y_1 v(1 + kv_1)} - \frac{x(t - \tau)y_1 v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
& + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 1 - \frac{v_1(1 + kv)}{v(1 + kv_2)} \right) \left( \frac{v(1 + kv_1)}{v_1(1 + kv)} - \frac{v}{v_1} \right)
\end{aligned}$$

Usando  $s - \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} = (\mu - r)x_1 + \frac{rx_1}{x_{max}}(x_1 + y_1) - \delta y_1$

$$\begin{aligned}
\frac{d\tilde{L}}{dt} = & - \left( (\mu - r) + \frac{r}{x_{max}}(x_1 + y_1) - \delta \frac{y_1}{x_1} + \delta \frac{y}{x_1} \right) \frac{(x - x_1)^2}{x} \\
& - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} + \frac{re^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}} (y - y_1) \right]^2 \\
& + \frac{\left( \frac{r(e^{m\tau}-1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right) \left( \frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)}{\frac{4r}{x_{max}}} (y - y_1)^2 - \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}} (y - y_1)^2 \\
& + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( -\frac{xv(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv)} + \frac{x(t - \tau)v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
& + \frac{\beta x_1 v_1}{1 + kv_1} \left( 3 - \frac{x_1}{x} - \frac{yv_1(1 + kv)}{y_1 v(1 + kv_1)} - \frac{x(t - \tau)y_1 v(t - \tau)(1 + kv_1)}{x_1 y v_1 (1 + kv(t - \tau))} \right) \\
& - k\beta x_1 \frac{(v - v_1)^2}{(1 + kv)(1 + kv_1)^2}
\end{aligned}$$

No es difícil ver que

$$\begin{aligned}
\frac{dL_+}{dt} &= \frac{d}{dt} \int_0^\tau \left( \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\omega))} - 1 - \ln \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\omega))} \right) d\omega \\
&= \int_0^\tau \frac{d}{dt} \left( \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\omega))} - 1 - \ln \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\omega))} \right) d\omega \\
&= - \int_0^\tau \frac{d}{d\omega} \left( \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\omega))} - 1 - \ln \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\omega))} \right) d\omega \\
&= - \left[ \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\omega))} - 1 - \ln \frac{x(t-\omega)v(t-\omega)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\omega))} \right]_{\omega=0}^\tau \\
&= - \frac{x(t-\tau)v(t-\tau)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\tau))} + \frac{xv(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv)} + \ln \frac{x(t-\tau)v(t-\tau)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\tau))} \\
&\quad + \ln \frac{xv(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv)} \\
&= - \frac{x(t-\tau)v(t-\tau)(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv(t-\tau))} + \frac{xv(1+kv_1)}{x_1v_1(1+kv)} + \ln \frac{x(t-\tau)y_1v(t-\tau)(1+kv_1)}{x_1y_1v_1(1+kv(t-\tau))} \\
&\quad + \ln \frac{x_1}{x} + \ln \frac{y_1v_1(1+kv)}{y_1v(1+kv_1)}
\end{aligned}$$

Desde

$$\frac{L}{dt} = \frac{d\tilde{L}}{dt} + \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \frac{dL_+}{dt}$$

obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= - \left( (\mu - r) + \frac{r}{x_{max}}(x_1 + y_1) + \delta \frac{y_1}{x_1} + \delta \frac{y}{x_1} \right) \frac{(x - x_1)^2}{x} \\
&\quad - \frac{r}{x_{max}} \left[ (x - x_1) + \frac{\frac{2r}{x_{max}} + \frac{r e^{m\tau}}{x_{max}} - \frac{r}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}}{\frac{2r}{x_{max}}}(y - y_1) \right]^2 \\
&\quad + \frac{\left( \frac{r(e^{m\tau}-1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right) \left( \frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1} \right)}{\frac{4r}{x_{max}}}(y - y_1)^2 - \frac{r(e^{m\tau} - 1)}{x_{max}}(y - y_1)^2 \\
&\quad - \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \left( \frac{x_1}{x} - 1 - \ln \frac{x_1}{x} \right) \\
&\quad - \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \left( \frac{y_1 v_1(1+kv)}{y_1 v(1+kv_2)} - 1 - \ln \frac{y_1 v_1(1+kv)}{y_1 v(1+kv_2)} \right) \\
&\quad - \frac{\beta x_1 v_1}{1+kv_1} \left( \frac{x(t-\tau)y_1 v(t-\tau)(1+kv_2)}{x_1 y_1 v_1(1+kv(t-\tau))} - 1 - \ln \frac{x(t-\tau)y_1 v(t-\tau)(1+kv_2)}{x_1 y_1 v_1(1+kv(t-\tau))} \right) \\
&\quad - k\beta x_1 \frac{(v - v_1)^2}{(1+kv)(1+kv_1)^2}
\end{aligned}$$

Como  $\delta < \frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}}x_1$ , entonces  $\left(\frac{r(e^{m\tau}-1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}\right) < 0$  y  $\left(\frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}\right) > 0$ , por tanto  $\frac{\left(\frac{r(e^{m\tau}-1)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}\right)\left(\frac{r(e^{m\tau}+3)}{x_{max}} - \frac{\delta}{x_1}\right)}{\frac{4r}{x_{max}}}(y - y_1)^2 < 0$ . Así,  $\mu - r\left(1 - \frac{x_1+y_1}{x_{max}}\right) \geq \frac{\delta y_1}{x_1}$ , implica  $\frac{dL}{dt} \leq 0$ . Además  $\frac{dL}{dt} = 0$  si y solo si  $x(t) = x(t-\tau) = x_1$ ,  $v(t) = v(t-\tau) = v_1$  y  $y(t) = y_1$ . Por tanto el conjunto invariante compacto  $\mathcal{M}$  es de un elemento,  $\{E_1\}$ , donde  $E_1$  es el equilibrio infectado. Esto muestra que  $\lim_{t \rightarrow \infty} (x, y, v) = (x_1, y_1, v_1)$ . Por el principio invariante de LaSalle implica que  $E_1$  es globalmente asintóticamente estable en el interior de  $\mathbb{R}_+^3$ . ■

### 3.3.7. Permanencia

**Lema 3.23.** *Para cualquier solución  $(x(t), y(t), v(t))$  del sistema (3.3.59) se tiene lo siguiente*

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} x(t) \leq x^0 = \frac{x_{max}}{2r} \left( (r - \mu) + \sqrt{(r - \mu)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right).$$

Entonces existe  $t_1 > 0$  tal que para cualquier  $\epsilon > 0$  suficientemente pequeña, tenemos que  $x^0 < t + \epsilon$ .

Definamos  $\Omega = \{(x, y, v) : 0 < x \leq x^0, 0 \leq y \leq M_y, 0 \leq v \leq M_v\}$  El sistema (3.3.59) satisface que para algún  $t_1 > 0$

$$x' \geq s - \mu x + rx \left( 1 - \frac{x + M_y}{x_{max}} \right) - \frac{\beta x}{k} + \delta M_y$$

lo que implica

$$\liminf x(t) \geq \frac{x_{max}}{2r} \left( r - d - \frac{\beta}{k} - \frac{M_y}{x_{max}} + \sqrt{\left( r - \mu - \frac{\beta}{k} - \frac{rM_y}{x_{max}} \right)^2 + \frac{4r(s + \delta M_y)}{x_{max}}} \right)$$

Ahora probaremos la inestabilidad de  $E_1$  implica que el sistema es permanente.

**Definición 3.2.** El sistema (3.3.59) se dice que es uniformemente persistente, si existe un  $\eta > 0$  (independientemente de la condición inicial) tal que para cada solución  $(x(t), y(t), v(t))$  con condición inicial del sistema (3.3.59) satisface

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t) \geq \eta \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t) \geq \eta \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} v(t) \geq \eta$$

Para un sistema disipativo uniformemente persistente es equivalente a la permanencia.

Presentamos la teoría de la persistencia para sistemas de dimensión infinita como en [15]. Sea  $X$  el espacio métrico completo. Suponga que  $X^0 \subset X$ ,  $X_0 \subset X$ ,  $X^0 \cap X_0 = \emptyset$ ,

$X = X^0 \cup X_0$ . Suponga que el  $C^0$ -semigrupo  $Y(t)$  sobre  $X$  satisface

$$\begin{cases} Y(t) : X^0 \rightarrow X^0, \\ Y(t) : X_0 \rightarrow X_0. \end{cases} \quad (3.3.86)$$

Sea  $Y_b(t) = Y(t)|_{X_0}$  y  $A_b$  es el atractor global en  $Y_b(t)$ .

**Lema 3.24.** *Suponga que  $Y(t)$  satisface (3.3.86) y satisface lo siguiente:*

1. *Existe un  $t_0 \geq 0$  tal que  $Y(t)$  es compacto para  $t > t_0$ ,*
2.  *$Y(t)$  es puntualmente disipativo en  $X$ ,*
3.  *$\bar{A}_b = \cup_{x \in A_b} \omega(x)$  es aislado y tiene un cubrimiento acíclico  $\bar{M}$ , donde  $\bar{M} = \{M_1, M_2, \dots, M_n\}$ ,*
4.  *$W^s(M_i) \cap X^0 = \emptyset$ , for  $i = 1, 2, \dots, n$ .*

Entonces  $X_0$  es un repulsor con respecto a  $X^0$ , es decir existe un  $\epsilon > 0$  tal que para cualquier  $x \in X^0$

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} d(Y(t)x, X_0) \geq \epsilon,$$

donde  $d$  es la distancia de  $Y(t)x$  desde  $X_0$ .

**Teorema 3.25.** *Si  $R_0(\tau) > 1$  el sistema (3.3.59) es permanente.*

*Demostración.* Comenzamos mostrando que los planos acotados de  $\mathbb{R}_+^3$  repulsan la solución positiva del sistema (3.3.59) uniformemente. Definamos

$$C_0 = \{(\psi, \phi_1, \phi_2) \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^3) : \psi(\theta) \neq 0, \phi_1(\theta) = \phi_2(\theta) = 0, (\theta \in [- \tau, 0])\}.$$

Si  $C^0 = \text{int}C([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^3)$ , es suficiente mostrar que existe un  $\epsilon_0$  tal que cualquier solución  $u_t$  del sistema (3.3.59) iniciando desde  $C^0$ ,  $\liminf_{t \rightarrow +\infty} d(u_t, C_0) \geq \epsilon_0$ . Para finalizar, verificaremos que se satisfacen las condiciones del lema 3.24. Es fácil verificar que  $C^0$  y  $C_0$  son positivamente invariantes. Además, las condiciones (1) y (2) del lema 3.24 se satisfacen. Por tanto solo necesitamos mostrar las condiciones (3) y (4). Existe una solución constante  $E_1$  en  $C_0$ , para  $x(t) = x_0, y(t) = y(t) = 0$ . Si  $(x(t), y(t), v(t))$  es una solución del sistema (3.3.59) iniciando en  $C_0$ , entonces  $x(t) \rightarrow x_0, y(t) \rightarrow 0, v(t) \rightarrow 0$ , cuando  $t \rightarrow +\infty$ . Es obvio que  $E_1$  es invariante y aislado. Ahora mostraremos que  $W^s(E_1) \cap C^0 = \emptyset$ . Supongamos lo contrario, entonces existe una solución positiva  $(\tilde{x}(t), \tilde{y}(t), \tilde{v}(t))$  del sistema (3.3.59) tal

que  $((\tilde{x}(t), \tilde{y}(t), \tilde{v}(t))) \rightarrow (x_0, 0, 0)$  as  $t \rightarrow \infty$ . Escojamos  $\epsilon > 0$  suficientemente pequeña y  $t_0 > 0$  suficientemente grande tal que

$$x_0 - \epsilon < \tilde{x}(t) < x_0 + \epsilon, \quad 0 < \tilde{y}(t) < \epsilon, \quad 0 < \tilde{v}(t) < \epsilon$$

para  $t > t_0 - \tau$ . Entonces para  $t > t_0$

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}(t) \geq e^{-m\tau}(x_0 - \epsilon)\tilde{v}(t - \tau) + r\tilde{y} \left(1 - \frac{x_0 + 2\epsilon}{x_{\text{máx}}}\right) - (\alpha + \delta)\tilde{y}, \\ \dot{\tilde{v}}(t) = \sigma\tilde{y} - \gamma\tilde{v} \end{cases}$$

vamos a considerar la matriz definida por

$$A_\epsilon = \begin{pmatrix} r \left(1 - \frac{x_0 + 2\epsilon}{x_{\text{máx}}}\right) - (\alpha + \delta) & \beta e^{-m\tau}(x_0 - \epsilon) \\ \sigma & -\gamma \end{pmatrix}.$$

Como  $A_\epsilon$  admite elementos positivos fuera de la diagonal, el teorema de Perron-Frobenius implica que existe un eigenvector positivo  $\hat{V}$  para el máximo eigenvalor  $\lambda_1$  de  $A_\epsilon$ . Además si  $R_0(\tau) > 1$ , entonces  $\gamma(\alpha + \delta) - r\gamma \left(1 - \frac{x_0 + 2\epsilon}{x_{\text{máx}}}\right) - \beta e^{-m\tau}(x_0 - \epsilon) < 0$  para  $\epsilon$  suficientemente pequeña, por un simple cálculo se puede ver que  $\lambda_1$  es positivo.

Consideramos

$$\begin{cases} \dot{y}(t) = \beta e^{-m\tau}(x_0 - \epsilon)\tilde{v}(t - \tau) + r\tilde{y} \left(1 - \frac{x_0 + 2\epsilon}{x_{\text{máx}}}\right) - (\alpha + \delta)y, \\ \dot{v}(t) = \sigma\tilde{y} - \gamma v \end{cases}. \quad (3.3.87)$$

Sea  $v = (v_1, v_2)$  y  $l > 0$  suficientemente pequeño tal que

$$lv_1 < \tilde{y}(t_0 + \theta),$$

$$lv_2 < \tilde{v}(t_0 + \theta),$$

para  $\theta \in [-\tau, 0]$  if  $(y(t), v(t))$  es una solución del sistema (3.3.87) satisfaciendo  $y(t) = lv_1$ ,  $v(t) = lv_2$  for  $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$ .

Desde que el semiflujo del sistema (3.3.87) es monótono y  $A_\epsilon v > 0$ , se sigue que  $y(t)$  y  $v(t)$  son estrictamente crecientes  $y(t) \rightarrow \infty$ ,  $v(t) \rightarrow \infty$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Notemos que  $\tilde{y} \geq y(t)$ ,  $\tilde{v}(t) \geq v(t)$  for  $t > t_0$ . Tenemos  $\tilde{y}(t) \rightarrow \infty$ ,  $\tilde{v}(t) \rightarrow \infty$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Pero esto es una contradicción pues el teorema 3.12 nos dice que  $C_0$  repele las soluciones positivas del sistema(3.3.59) uniformemente. Incorporando esto en el lemma 3.24 y el teorema 3.12, se sigue que el sistema (3.3.59) es permanente. ■

### 3.3.8. Máxima longitud de $\tau$

En esta sección consideramos el caso cuando  $m = 0$  en el sistema (3.3.59), encontraremos la máxima longitud del retardo para preservar la estabilidad. Sea  $x(t) = x_1 + X(t)$ ,  $y(t) = y_1 + Y(t)$ ,  $v(t) = v_1 + Z(t)$ .

Consideremos la linealización del sistema (3.3.59) cerca del equilibrio  $E_1$  y obtenemos

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= \left( r - \mu - \frac{2rx_1}{x_{max}} - \frac{ry_1}{x_{max}} - \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} \right) X(t) - \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) Y(t) - \frac{\beta x_1}{(1 + kv_1)^2} Z \\ \frac{dY}{dt} &= \frac{ry_1}{x_{max}} X + \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx_1}{x_{max}} - \frac{2y_1}{x_{max}} \right) Y + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} X(t - \tau) + \frac{\beta x_1}{(1 + kv_1)^2} Z(t - \tau) \\ \frac{dZ}{dt} &= \sigma Y(t) - \gamma Z(t)\end{aligned}\tag{3.3.88}$$

Tomando la transformada de Laplace del sistema dado por (3.3.88), obtenemos

$$\begin{aligned}s\mathcal{L}[X] - X(0) &= \left( r - \mu - \frac{2rx_1}{x_{max}} - \frac{ry_1}{x_{max}} - \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} \right) \mathcal{L}[X] - \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \mathcal{L}[Y] - \frac{\beta x_1}{(1 + kv_1)^2} \mathcal{L}[Z] \\ s\mathcal{L}[Y] - Y(0) &= \frac{ry_1}{x_{max}} \mathcal{L}[X] + \left( r - (\alpha + \delta) - \frac{rx_1}{x_{max}} - \frac{2y_1}{x_{max}} \right) \mathcal{L}[Y] + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} \mathcal{L}[X(t - \tau)] \\ &\quad + \frac{\beta x_1}{(1 + kv_1)^2} \mathcal{L}[Z(t - \tau)] \\ s\mathcal{L}[Z] - Z(0) &= \sigma \mathcal{L}[Y] - \gamma \mathcal{L}[Z]\end{aligned}\tag{3.3.89}$$

Las expresiones  $\mathcal{L}[X_\tau]$  y  $\mathcal{L}[Y_\tau]$  son equivalentes a

$$\mathcal{L}[X_\tau] = \int_0^\infty e^{-st} X(t - \tau) dt = \int_0^\tau e^{-st} X(t - \tau) dt + \int_\tau^\infty e^{-st} X(t - \tau) dt$$

tomando  $t = t_1 + \tau$ , las expresiones anteriores son de la siguiente forma

$$\begin{aligned}\mathcal{L}[X_\tau] &= \int_{-\tau}^0 e^{-s(t_1 + \tau)} X(t_1) dt_1 + \int_0^\infty e^{-s(t_1 + \tau)} X(t_1) dt_1 \\ &= e^{-s\tau} \int_{-\tau}^0 e^{-st_1} X(t_1) dt_1 + e^{-s\tau} \int_0^\infty e^{-st_1} X(t_1) dt_1 \\ &= e^{-s\tau} K_1 + e^{-s\tau} \mathcal{L}[X].\end{aligned}$$

De manera similar

$$\mathcal{L}[Z_\tau] = \int_0^\infty e^{-st} Z(t - \tau) dt = \int_0^\tau e^{-st} Z(t - \tau) dt + \int_\tau^\infty e^{-st} Z(t - \tau) dt.$$



y así obtenemos

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}[Z_\tau] &= \int_{-\tau}^0 e^{-s(t_1+\tau)} Z(t_1) dt_1 + \int_0^\infty e^{-s(t_1+\tau)} Z(t_1) dt_1 \\
&= e^{-s\tau} \int_{-\tau}^0 e^{-st_1} Z(t_1) dt_1 + e^{-s\tau} \int_0^\infty e^{-st_1} Z(t_1) dt_1 \\
&= e^{-s\tau} K_2 + e^{-s\tau} \mathcal{L}[Z].
\end{aligned}$$

Reemplazando  $\mathcal{L}[X_\tau]$  y  $\mathcal{L}[Y_\tau]$  en el sistema (3.3.89)  $\mathcal{L}[X]$  y  $\mathcal{L}[Y]$  y lo reescribimos como

$$(A - sI) \begin{pmatrix} \mathcal{L}[X] \\ \mathcal{L}[Y] \\ \mathcal{L}[Z] \end{pmatrix} = B$$

donde

$$A = \begin{pmatrix} r - \mu - \frac{r}{x_{max}}(2x_1 + y_1) - \frac{\beta v_1}{1+kv_1} & -\frac{rx_1}{x_{max}} + \delta & -\frac{\beta x_1}{(1+kv_1)^2} \\ -\frac{ry_1}{x_{max}} + \frac{\beta e^{-s\tau} v_1}{1+kv_1} & r - (\alpha + \delta) - \frac{r}{x_{max}}(x_1 + 2y_1) & \frac{\beta e^{-s\tau} x_1}{(1+kv_1)^2} \\ 0 & \sigma & -\gamma \end{pmatrix}$$

$$B = \begin{pmatrix} X(0) \\ Y(0) + \frac{\beta}{1+kv_1}(K_1 + K_2)e^{-s\tau} \\ Z(0) \end{pmatrix}.$$

La inversa de la transformada de Laplace de  $\mathcal{L}[X]$ ,  $\mathcal{L}[Y]$  y  $\mathcal{L}[Z]$  tendría términos el cual crecen exponencialmente con el tiempo si  $\mathcal{L}[X]$ ,  $\mathcal{L}[Y]$  y  $\mathcal{L}[Z]$  tiene polos con parte real positiva. Para  $E_1$  sea localmente asintóticamente estable, una condición necesaria y suficiente es que los polos de  $\mathcal{L}[X]$ ,  $\mathcal{L}[Y]$  y  $\mathcal{L}[Z]$  tengan parte real negativa. Emplearemos el criterio de Nyquist, establece si  $X$  es la longitud de arco de una curva rodeando la parte derecha del semiplano, la curva  $\mathcal{L}[X]$  rodea el origen en un numero finito de tiempo entre los número de polos y ceros de  $\mathcal{L}[X]$  en el semiplano derecho. Este criterio es aplicado a  $X$ ,  $Y$  y  $Z$ . Sea

$$F(s) = s^3 + a_2s^2 + a_1s + a_0 + (b_1s + b_0)e^{-s\tau}$$

donde

$$\begin{aligned}
a_2 &= p + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} + \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} + \gamma. \\
a_1 &= \left( p + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} + \gamma \right) + \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \gamma \\
&\quad - \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \\
a_0 &= \left( p + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} \right) \left( \frac{\beta x_1 v_1}{(1 + kv_1)y_1} + \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \gamma - \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \gamma \\
&\quad - \left( \frac{ry_1}{x_{max}} \right) \left( \frac{\beta \sigma x_1}{(1 + kv_1)^2} \right) \\
b_1 &= -\frac{\beta x_1 \sigma e^{-m\tau}}{(1 + kv_1)^2} + \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \frac{\beta e^{-m\tau} v_1}{1 + kv_1} \\
b_0 &= -\frac{\beta x_1 \sigma e^{-m\tau}}{(1 + kv_1)^2} \left( p + \frac{rx_1}{x_{max}} + \frac{\beta v_1}{1 + kv_1} \right) + \left( \frac{rx_1}{x_{max}} - \delta \right) \gamma \frac{\beta e^{-m} v_1}{1 + kv_1} + \frac{\beta \sigma x_1}{(1 + kv_1)^2} \frac{\beta e^{-m} v_1}{1 + kv_1}.
\end{aligned}$$

obtenido desde la transformada de laplace. La condición para la estabilidad asintótica local  $E_1$  son

$$\begin{aligned}
\Re[F(iv_0)] &= 0 \\
\Im[F(iv_0)] &> 0,
\end{aligned} \tag{3.3.90}$$

y  $v_0$  es la raíz positiva más pequeña de la primera ecuación de (3.3.90). En nuestro caso, (3.3.90) está dado por

$$-a_2 v_0^2 + a_0 + b_1 v_0 \sin(v_0 \tau) + b_0 \cos(v_0 \tau) = 0 \tag{3.3.91}$$

$$-v_0^3 + a_1 v_0 + b_1 v_0 \cos(v_0 \tau) - b_0 \sin(v_0 \tau) > 0. \tag{3.3.92}$$

Si (3.3.91) y (3.3.92) se satisfacen simultáneamente, estas son condiciones suficientes para garantizar la estabilidad. Nuestra meta es encontrar una cota superior  $v^+$  sobre  $v_0$ , independientemente de  $\tau$  y entonces para estimar  $\tau$  tal que (3.3.92) y para todos los valores de  $v$ ,  $0 \leq v \leq v^+$  y en particular  $v = v_0$ . Reescribiendo (3.3.91) como

$$a_2 v_0^2 = a_0 + b_1 v_0 \sin(v_0 \tau) + b_0 \cos(v_0 \tau). \tag{3.3.93}$$

Maximizando  $a_0 + b_1 v_0 \sin(v_0 \tau) + b_0 \cos(v_0 \tau)$  sujeto a

$$|\sin(v_0 \tau)| \leq 1, \quad |\cos(v_0 \tau)| \leq 1,$$

obtenemos

$$a_2 v_0^2 \leq |a_0| + |b_1|v_0 + |b_0|. \quad (3.3.94)$$

por lo tanto

$$v^+ = \frac{|b_1| + \sqrt{b_1^2 + 4a_2(|a_0| + |b_0|)}}{2a_2}$$

entonces de (3.3.94) tenemos  $v_0 \leq v^+$ .

Reescribiendo (3.3.92) como

$$v_0^2 < a_1 + b_1 \cos(v_0\tau) - \frac{a_2 b_0}{v_0} \sin(v_0\tau). \quad (3.3.95)$$

Reemplazando (3.3.93) en (3.3.95) y reordenando términos obtenemos

$$(b_0 - a_1 b_1)(\cos(v_0\tau) - 1) + \left(b_1 v_0 + \frac{a_2 b_0}{v_0}\right) \sin(v_0\tau) < a_2 a_1 - a_0 + a_1 b_1 - b_0.$$

Usando las cotas

$$\begin{aligned} \left|b_1 v_0 + \frac{a_2 b_0}{v_0}\right| |\sin(v_0\tau)| &< \left|b_1 v^+ + \frac{a_2 b_0}{v^+}\right| (v^+\tau) = (|b_1|(v^+)^2 + |a_2 b_0|) \tau \\ |b_0 - a_1 b_1| |\cos v_0\tau - 1| &\leq 2 |b_0 - a_1 b_1| \sin^2 \frac{v_0\tau}{2} \leq \frac{|b_0 - a_1 b_1|}{2} (v^+)^2 \tau^2 \end{aligned}$$

Obtenemos (3.3.95)  $K_1 \tau^2 + K_2 \tau < K_3$ , donde

$$K_1 = \frac{|b_0 - a_1 b_1|}{2} (v^+)^2, \quad K_2 = |b_1|(v^+)^2 + |a_2 b_2|(v^+), \quad K_3 = a_2 a_1 + a_1 b_1 - a_0 - b_2,$$

si  $K_1 \tau^2 + K_2 \tau < K_3$  junto con la desigualdad (3.3.91) se satisface. Una raíz positiva de  $K_1 \tau^2 + K_2 \tau = K_3$  está dado por

$$\tau_+ = \frac{1}{2K_1} (-K_2 + \sqrt{K_2^2 + 4K_1 K_3}).$$

Para  $0 \leq \tau \leq \tau_+$ , junto con el criterio de Nyquist.  $\tau_+$  damos una estimación para la longitud del retardo el cual la estabilidad se preserva.  $\tau_+$  es dependiente de los parámetros del sistema. Por tanto podemos concluir que la estimación del retardo es totalmente dependiente de los parámetros del sistema de parámetros para el cual el equilibrio  $E_1$  es localmente asintóticamente estable. Biológicamente podemos decir que si la entrada viral entre una célula no infectada y una célula infectada  $\tau$  excede el intervalo  $(0, \tau_+)$ , entonces la población de células no infectadas, infectadas y virus libre podrían oscilar con amplitudes pequeñas cerca del equilibrio infectado  $E_1$ , así obtenemos el siguiente teorema:

**Teorema 3.26.** *Si existe un parámetro  $0 \leq \tau \leq \tau_+$  tal que  $K_1 \tau^2 + K_2 \tau < K_3$ , entonces  $\tau_+$  es el máximo valor (longitud del retardo) de  $\tau$  para el cual  $E_1$  es asintóticamente estable.*

### 3.3.9. Simulación Numérica

Presentamos algunas simulaciones numéricas de los ejemplos que validan los resultados teóricos obtenidos en nuestro análisis.

$$\begin{aligned}
 \frac{dx(t)}{dt} &= 20 + 0.05x(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] - 0.02x(t) - \frac{9.2419 \times 10^{-7} x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.01y(t), \\
 \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{9.2419 \times 10^{-7} e^{-(0.021)(5)} x(t-5)v(t-5)}{1 + 0.001v(t-5)} + 0.05y(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] \\
 &\quad - 0.021y(t) - 0.01y(t), \\
 \frac{dv(t)}{dt} &= 0.21y(t) - 0.02v(t).
 \end{aligned} \tag{3.3.96}$$

tomando el siguiente conjunto de funciones historias constantes

$$\phi_1(\theta) = 700, 750, 800. \quad \phi_2(\theta) = 70, 75, 80. \quad \phi_3(\theta) = 200, 250, 300.$$

Ahora, consideremos el siguiente sistema

$$\begin{aligned}
 \frac{dx(t)}{dt} &= 10 + 0.03x(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1500} \right] - 0.02x(t) - \frac{0.0027x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.01y(t), \\
 \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{0.0027e^{-(0.26)(2)} x(t-2)v(t-2)}{1 + 0.001v(t-2)} + 0.03y(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1500} \right] \\
 &\quad - 0.26y(t) - 0.01y(t), \\
 \frac{dv(t)}{dt} &= 5.9y(t) - 2.4v(t).
 \end{aligned} \tag{3.3.97}$$

Aquí, consideramos las siguientes funciones historias constantes

$$\phi_1(\theta) = 80, 70, 90. \quad \phi_2(\theta) = 8, 5, 10. \quad \phi_3(\theta) = 8, 5, 10.$$

También consideremos el sistema

$$\begin{aligned}
 \frac{dx(t)}{dt} &= 5 + 0.01x(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1500} \right] - 0.02x(t) - \frac{0.0027x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.0001y(t), \\
 \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{0.0027e^{-(0.05)(10)} x(t-10)v(t-10)}{1 + 0.001v(t-2)} + 0.01y(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1500} \right] \\
 &\quad - 0.05y(t) - 0.0001y(t), \\
 \frac{dv(t)}{dt} &= 0.5y(t) - 2.1v(t).
 \end{aligned} \tag{3.3.98}$$

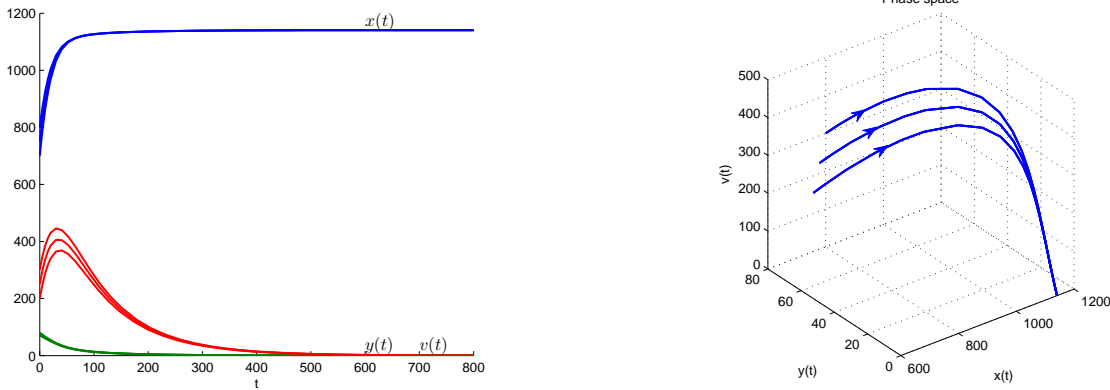


Figura 3.8: El comportamiento de la dinámico del sistema(3.3.96), tenemos  $R_0(5) = 0.4011 < 1$  y  $E^0 = (1141, 0, 0)$  es asintóticamente estable. El espacio fase del sistema (3.3.96), el cual ilustra la estabilidad del equilibrio libre de infección  $E^0$ .

con el conjunto de condiciones iniciales

$$\phi_1(\theta) = 80, 70, 90. \quad \phi_2(\theta) = 8, 5, 10. \quad \phi_3(\theta) = 8, 5, 10.$$

Finalmente, consideremos

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= 5 + 0.02567x(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] - 0.02x(t) - \frac{0.0027x(t)v(t)}{1 + 0.001v(t)} + 0.0007y(t), \\ \frac{dy(t)}{dt} &= \frac{0.0027e^{-(0.05)(5)}x(t-5)v(t-5)}{1 + 0.001v(t-5)} + 0.02567y(t) \left[ 1 - \frac{x(t) + y(t)}{1200} \right] \\ &\quad - 0.05y(t) - 0.0007y(t), \\ \frac{dv(t)}{dt} &= 0.5y(t) - 2.1v(t). \end{aligned} \tag{3.3.99}$$

con las siguientes funciones historias constantes

$$\phi_1(\theta) = 120, 210, 330. \quad \phi_2(\theta) = 80, 120, 200. \quad \phi_3(\theta) = 20, 25, 30.$$

Para los tres sistemas anteriores, usamos dde23 [29], basado en el método de Runge-Kutta y obtuvimos algunas figuras. Para explorar el sistema (3.3.96)-(3.3.98) e ilustrar la estabilidad de las soluciones, consideramos el conjunto de parámetros tomados en [30, 20, 22, 31].

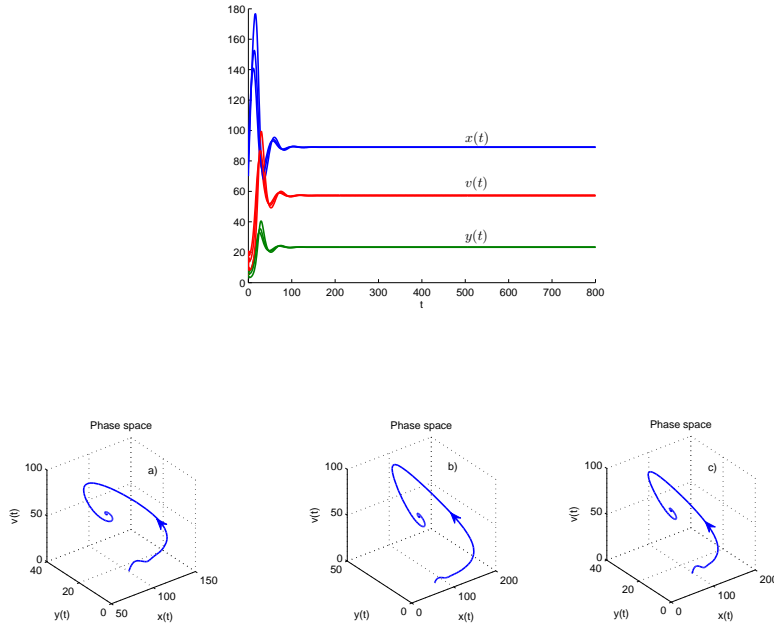


Figura 3.9: El comportamiento de la dinámica del sistema(3.3.97), tenemos  $R_0(2) = 10.9893 > 1$  y  $E_1 = (89.02, 23.3, 57.23)$  es asintóticamente estable. El espacio fase del sistema (3.3.97), el cual ilustra la estabilidad del equilibrio libre de infección  $E^0$ . a) con condiciones iniciales  $\phi_1(\theta) = 90, \phi_2(\theta) = 10, \phi_3(\theta) = 10.$ , b)  $\phi_1(\theta) = 70, \phi_2(\theta) = 5, \phi_3(\theta) = 5$ , c)  $\phi_1(\theta) = 80, \phi_2(\theta) = 8, \phi_3(\theta) = 8$

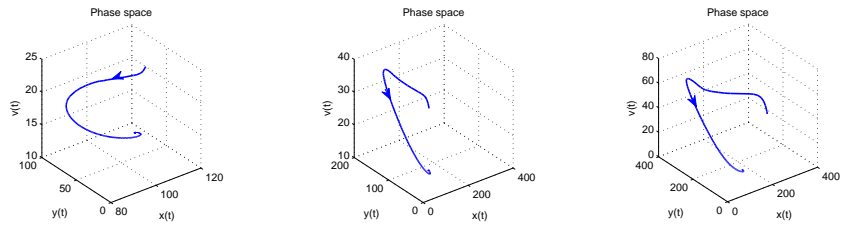
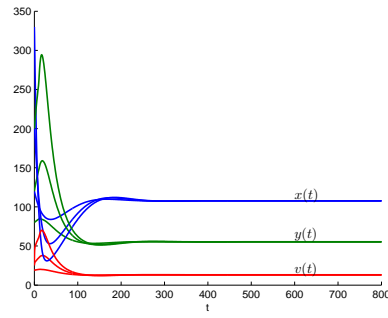


Figura 3.10: Estabilidad del equilibrio infectado,  $E_1$ , para el caso  $m \neq 0$ . El espacio fase con diferentes condiciones iniciales, ilustra la estabilidad del equilibrio infectado.

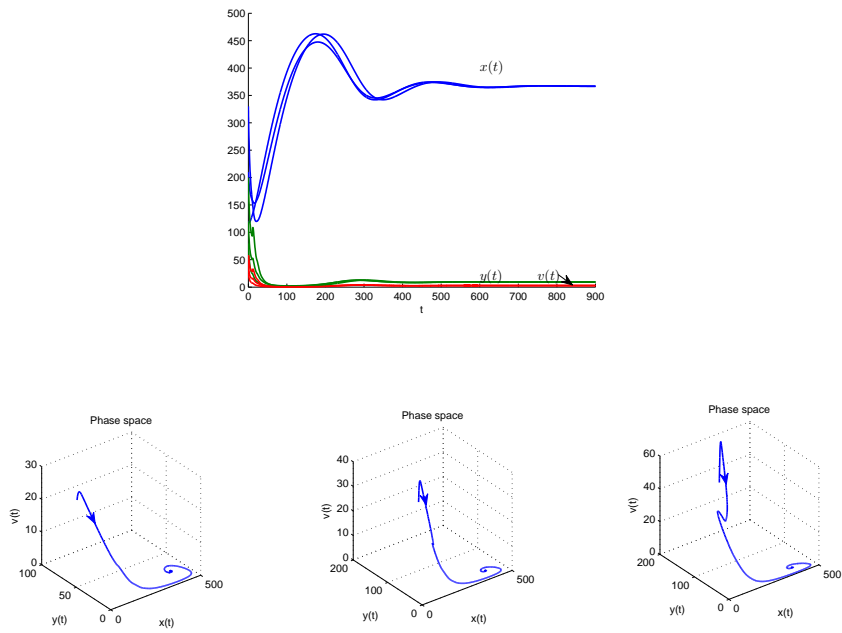


Figura 3.11: Estabilidad del equilibrio infectado,  $E_1$ , para el caso  $m = 0$ . El espacio fase con diferentes condiciones iniciales, ilustra la estabilidad del equilibrio infectado.



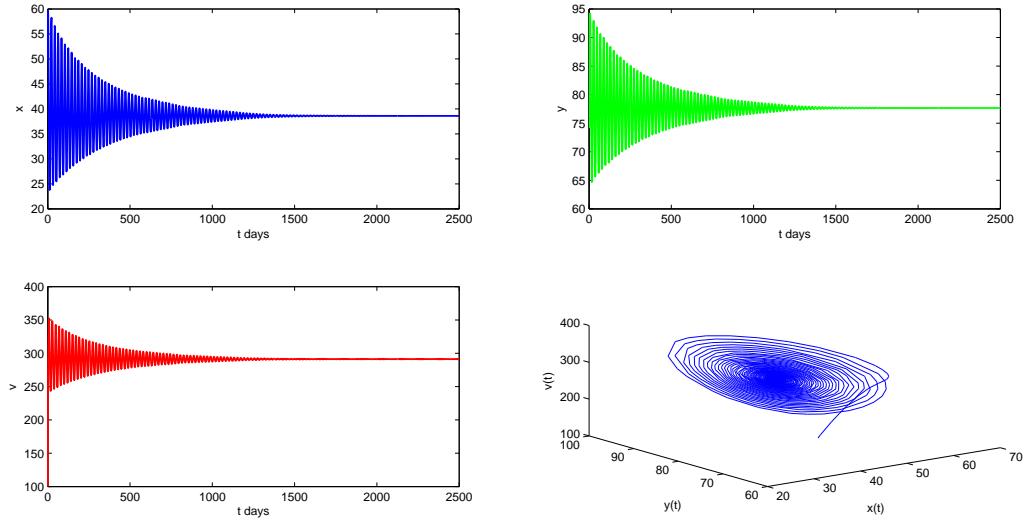


Figura 3.12: Tomando el conjunto de parámetros  $r = 0.8, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.0001, \delta = 0.01, m = 0.02,$  y  $\tau = 0.66$ , el número básico reproductivo  $R_0 = 7.3980 > 1$ . Cuando  $\tau = 0.66$  la trayectoria converge al equilibrio  $E_1 = (38.6, 77.65, 291.3)$

En el sistema (3.3.96)  $R_0(5) = 0.4011 < 1$  y  $E^0 = (1141, 0, 0)$ , el teorema 3.13 se satisface, el equilibrio libre de infección es estable (ver Fig 3.8).

En el sistema (3.3.97) el equilibrio infectado es  $E_1 = (89.02, 23.3, 57.23)$ ,  $R_0(2) = 10.9893 > 1$  y se satisface las condiciones de los teoremas 3.14 y 3.16, esto es, la condición *i*):  $Q = 5.3371 > 0$ ,  $\alpha - r \left(1 - \frac{e^{-m\tau} x_1 + y_1}{x_{max}}\right) = 0.2315 > 0$ , la condición *ii*)  $B = 0.2000 > 0, C = 0.0046 > 0$ , así el equilibrio infectado es localmente asintóticamente estable para  $\tau \geq 0$  (ver fig. 3.3.97).

En el sistema (3.3.98) tenemos  $E_1 = (107.7, 55.33, 13.19)$  y  $R_0(2) = 3.0923 > 1$ , cuando  $m \neq 0$ ,  $\delta = 0.0001 < \frac{r(e^{m\tau} + 3)}{x_{max}} x_1 = 0.0026$  y  $\mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}}\right) - \delta \frac{y_1}{x_1} = 0.0113 > 0$  por el teorema 3.22 el equilibrio infectado es globalmente asintóticamente estable como se muestra en la figura 3.3.98. Para el caso cuando  $m = 0$  usamos el sistema 3.3.98,

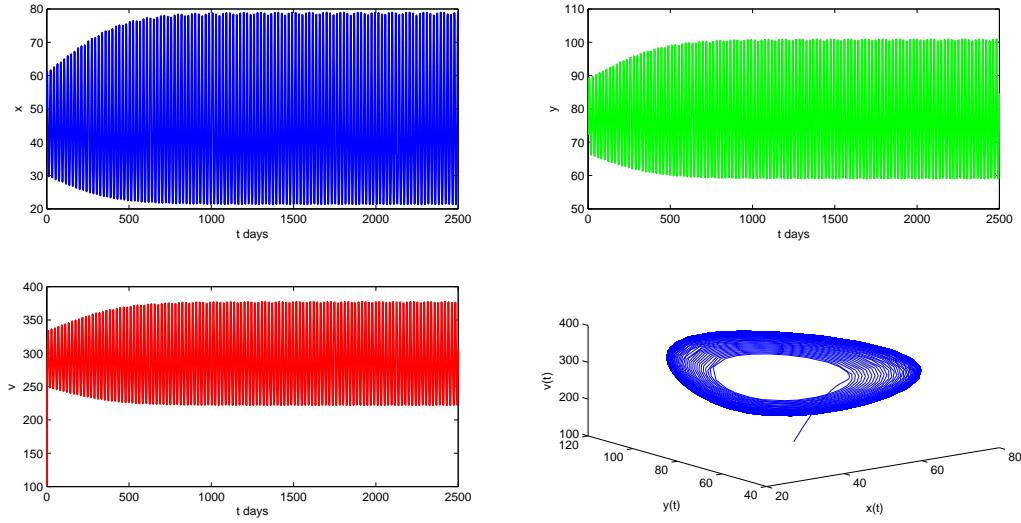


Figura 3.13: Trayectoria fase del sistema (3.3.59) después que ocurre la bifurcación de Hopf. Usando el conjunto de parámetros:  $r = 0.8, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.0001, \delta = 0.01, m = 1.2,$  y  $\tau = 0.75$ .  $x(\theta) = 50, y(\theta) = 80, v(\theta) = 100$  el número reproductivo básico  $R_0 = 6.6429 > 1$ .

con  $\gamma = 10, \delta = 0.01, r = 0.02$ , encontramos el  $R_0(\tau) = 1.4663 > 1, \delta = 0.01 < \frac{4r}{x_{max}}x_1 = 0.0245$  y  $\mu - r \left(1 - \frac{x_1 + y_1}{x_{max}}\right) - \delta \frac{y_1}{x_1} = 0.0060 > 0$ . Por el 3.21 el equilibrio infectado  $E_1 = (366.8, 9.366, 2.826)$  es globalmente asintóticamente estable cuando  $m = 0$  (ver figura 3.11).

Para ilustrar la estabilidad de  $E_1$  de acuerdo al teorema 3.18, tomamos el siguiente conjunto de parámetros:  $r = 0.8; s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.0001, \delta = 0.01, m = 0.02,$ . Podemos ver que existen dos valores críticos del retardo, lo denotamos por  $\tau^*$  y  $\tau^{**}$ ,  $\tau^* = 0.6894$  y  $\tau^{**} = 1.9458$ . Por simple examinación mostramos que el equilibrio infectado es localmente asintóticamente estable para  $\tau \in [0, \tau^*)$ . En este caso seleccionamos  $\tau = 0.66 < \tau^* = 0.6894$ , ver figura (3.12) . El equilibrio positivo del sistema es inestable para  $\tau \in (\tau^*, \tau^{**})$ . En este caso, seleccionamos  $\tau = 0.75 > \tau^*$  y  $\tau = 1.9 < \tau^{**} = 1.9458$ , ver figuras (3.13) y (3.15). Cuando  $\tau = 1.96 > \tau^{**}$ , El equilibrio positivo es nuevamente asintóticamente estable, ver figura (3.15). en  $\tau^*$  y  $\tau^{**}$ ,

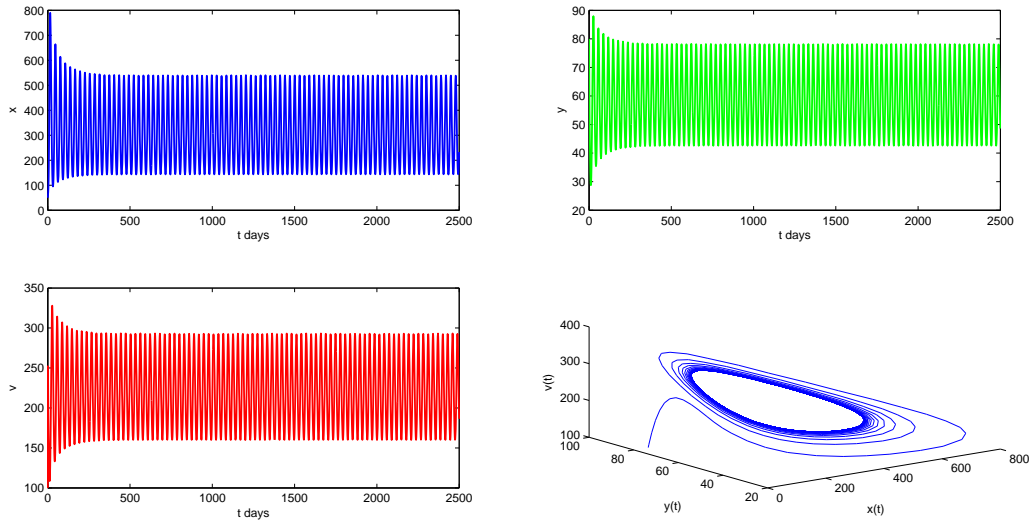


Figura 3.14: Trayectoria del sistema (3.3.59) después de ocurrir la bifurcación de Hopf. Usando los parámetros:  $r = 0.8, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.0001, \delta = 0.01, m = 1.2,$  y  $\tau = 1.9$ . Tomando  $x(\theta) = 50, y(\theta) = 80, v(\theta) = 100$  el número reproductivo básico  $R_0 = 1.6871$ .

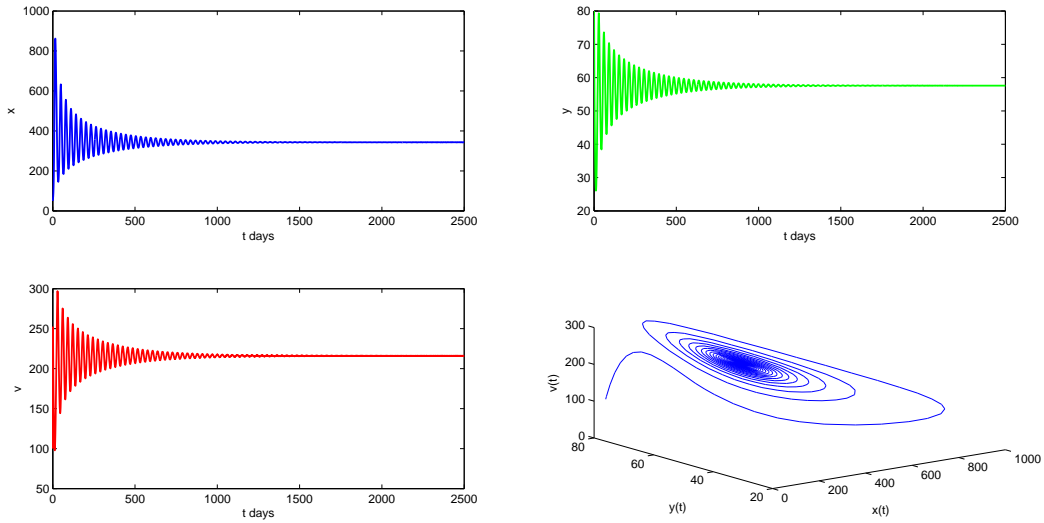


Figura 3.15: Para el siguiente conjunto de parámetros:  $r = 0.8, s = 1, \mu = 0.02, \alpha = 0.9, x_{max} = 1500, \beta = 0.0027, \sigma = 9, \gamma = 2.4, k = 0.0001, \delta = 0.01, m = 1.2,$  El equilibrio positivo del sistema (3.3.59) es asintóticamente estable cuando  $\tau = 1.96$ .

ocurre la bifurcación de Hopf.

Para ilustrar el teorema de la permanencia, usamos el sistema (3.3.99). Mostramos que la persistencia ocurre si el número reproductivo básico es mayor que uno (figura 3.3.98,3.3.99).



# Capítulo 4

## Sistemas no autónomos SIR con retardo

### 4.1. Formulación de los modelos

Recientemente introducen la respuesta inmune lítica periódica, Ji et al [34], considerando el siguiente modelo matemático:

$$\begin{cases} x'(t) = s - dx(t) - \beta x(t)y(t), \\ y'(t) = \beta x(t)y(t) - ay(t) - p(t)y(t)z(t), \\ z'(t) = cy(t)z(t) - bz(t). \end{cases} \quad (4.1.1)$$

Donde  $x(t), y(t), z(t)$  representan, la concentración de células no infectadas, la concentración de células infectadas y las células CTL (Linfocitos T Citotóxicos) en un tiempo  $t$ , con tasas de eliminación  $d, a, b$ , respectivamente. Las células sanas son producidas por una tasa constante  $s$ . Las células infectadas son producidas por una tasa  $\beta xy$ . La respuesta de los CTL al antígeno viral está dada por  $cyz$ . El componente lítico es una función de tiempo,  $p(t)$ , donde

$$p(t) = p_0 + p_1 \cos(2\pi t - \phi)$$

El parámetro  $p_0$  denota la resistencia media del componente lítico,  $p_1 (0 \leq p_1 < p_0)$  es la amplitud de oscilación y  $\phi$  es la acrofase. Para más detalles biológicos de esta función [7],[8].

Usando técnicas analíticas y simulaciones numéricas, los autores obtienen una variedad

de comportamiento dinámicos para el sistema (4.1.1). Incluyendo la estabilidad global y dinámica caótica.

El retardo incurrido por la secuencia de eventos como la activación antigénica, y la proliferación de linfocitos T citotóxicos no se consideraron en el estudio anterior y se estudió recientemente, donde se asume que los CTLs son producidas en un tiempo  $t$ , dado por  $cy(t - \tau)z(t - \tau)$ , el cual depende del numero de CTLs y células infectadas en un tiempo  $t - \tau$ , para un tiempo con retardo  $\tau > 0$ . Bai y Zhou [35] considera el siguiente modelos matemático con retardo:

$$\begin{cases} x'(t) = s - dx(t) - \beta x(t)y(t), \\ y'(t) = \beta x(t)y(t) - ay(t) - p(t)y(t)z(t), \\ z'(t) = cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz(t). \end{cases} \quad (4.1.2)$$

Estudian la dinámica global del equilibrio libre de infección y el equilibrio cuando no hay inmunidad. Demuestran que el cambio en el parámetro de amplitud del componente lítico genera una variedad de dinámicas en el sistema.

Para ser más realistas algunos autores consideran el crecimiento logístico [36],[37],[38]. Por ejemplo [36] considera el sistema siguiente sin efecto lítico periódico.

$$\begin{cases} x'(t) = s - dx(t) + rx(t) \left(1 - \frac{x(t)}{k}\right) - \beta x(t)y(t), \\ y'(t) = \beta x(t)y(t) - ay(t) - py(t)z(t), \\ z'(t) = cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz(t) - my(t)z(t). \end{cases} \quad (4.1.3)$$

Recientemente Balasubramaniam *et al* [39] analiza el siguiente modelo:

$$\begin{cases} x'(t) = s - (1 - \epsilon)(1 - \eta)\beta x(t)y(t) + rx(t) \left(1 - \frac{x(t)+y(t)}{k}\right) - dx(t), \\ y'(t) = (1 - \epsilon)(1 - \eta)\beta x(t)y(t) - (a + e)y(t) - py(t)z(t), \\ w'(t) = c(1 - q)y(t - \tau)w(t - \tau) - bw(t) \\ z'(t) = c(1 - q)y(t - \tau)z(t - \tau) - hz(t). \end{cases} \quad (4.1.4)$$

Balasubramaniam *et al* analiza la estabilidad y la bifurcación de hopf del sistema sin efecto lítico periódico.

Tomado como referencia el modelo de [35] y el termino logístico de [36],[37],[38], se construye el siguiente modelo con efecto lítico periódico

$$\begin{cases} x'(t) = s - dx(t) + rx(t) \left(1 - \frac{x(t)}{k}\right) - \beta x(t)y(t), \\ y'(t) = \beta x(t)y(t) - ay(t) - p(t)y(t)z(t), \\ z'(t) = cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz(t), \\ p(t) = p_0 + p_1 \cos(2\pi t - \phi), 0 \leq p_1 < p_0. \end{cases} \quad (4.1.5)$$

Donde las variables  $x, y, z$  y los parámetros tienen el mismo significado biológico como los modelos (4.1.1) y (4.1.2).  $r$  es la máxima proliferación de células “blanco”, y  $k$  es el máximo nivel de concentración de células “blanco”. en el cuerpo.

Inspirados en el modelo de [35] y el termino logístico(full logistic) de [39], proponemos el siguiente modelo con “full logistic” y efecto lítico periódico

$$\begin{cases} x'(t) = s - dx(t) + rx(t) \left(1 - \frac{x(t)+y(t)}{k}\right) - \beta x(t)y(t), \\ y'(t) = \beta x(t)y(t) - ay(t) - p(t)y(t)z(t), \\ z'(t) = cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz(t), \\ p(t) = p_0 + p_1 \cos(2\pi t - \phi), 0 \leq p_1 < p_0. \end{cases} \quad (4.1.6)$$

Las variables  $x, y, z$  y los parámetros tienen el mismo significado biológico como los modelos (4.1.1) ,(4.1.2),(4.1.5).

Motivado con los análisis hechos en los sistemas antes mencionados, haremos el análisis de los sistemas (4.1.5) y (4.1.6).

## 4.2. Modelo de infección viral con crecimiento logístico y respuesta inmune periódico

Consideramos el siguiente Modelo:



$$\begin{aligned}
x'(t) &= s - dx(t) + rx(t) \left(1 - \frac{x(t)}{k}\right) - \beta x(t)y(t) \\
y'(t) &= \beta x(t)y(t) - ay(t) - p(t)y(t)z(t) \\
z'(t) &= cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz(t)
\end{aligned} \tag{4.2.7}$$

Donde las variables  $x, y, z$  y los parámetros tienen el mismo significado como los modelos (4.1.1) y (4.1.2).  $r$  es la máxima proliferación de células “blanco”, y  $k$  es el máximo nivel de concentración de células “blanco” en el cuerpo. las condiciones iniciales para el sistema (4.2.7) toman la forma

$$\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in \mathbb{R}_+ \times C^+ \times C^+ \quad \phi_i(0) > 0 \tag{4.2.8}$$

donde  $C := ([-\tau, 0], \mathbb{R}_+)$  denota el espacio de Banach de funciones continuas que tienen el dominio en  $[-\tau, 0]$  a  $\mathbb{R}_+$  junto con la norma del supremo.

Encontrar los equilibrios del sistema es equivalente a encontrar los equilibrios sin retardos

$$\begin{aligned}
s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{k}\right) - \beta xy &= 0 \\
\beta xy - ay - pyz &= 0 \\
cyz - bz &= 0
\end{aligned} \tag{4.2.9}$$

si  $y = z = 0$  y  $x \neq 0$ , tenemos que

$$s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{k}\right) = 0 \tag{4.2.10}$$

despejando  $x$  de (4.2.10) y llamemosle  $x_0$ :

$$x_0 = \frac{k}{2r} \left[ (r - d) + \sqrt{(r - d)^2 + \frac{4rs}{k}} \right]$$

y por tanto un primer punto de equilibrio es

$$\left( \frac{k}{2r} \left[ (r - d) + \sqrt{(r - d)^2 + \frac{4rs}{k}} \right], 0, 0 \right)$$

Ahora si  $z = 0$  y  $x, y \neq 0$

$$s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{k}\right) - \beta xy = 0 \quad (4.2.11)$$

$$\beta xy - ay = 0 \quad (4.2.12)$$

de (4.2.12) se despejemos  $x$  luego  $x = \frac{a}{\beta}$  y sustituyamoslo en (4.2.11)

$$s - \frac{da}{\beta} + \frac{ra}{\beta} - \frac{ra^2}{\beta^2 k} - ay = 0 \quad (4.2.13)$$

Despejando  $y$  de (4.2.13)  $y = \frac{s}{a} + \frac{r}{\beta} - \frac{d}{\beta} - \frac{ra}{\beta^2 k}$  luego el segundo punto de equilibrio es

$$\left(\frac{a}{\beta}, \frac{s}{a} + \frac{r}{\beta} - \frac{d}{\beta} - \frac{ra}{\beta^2 k}, 0\right)$$

### 4.2.1. Estabilidad Global

El sistema (4.2.7) tiene un único equilibrio de libre de infección  $E_0 = \left(\frac{k}{2r} \left[(r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{k}}\right], 0, 0\right)$  y puede tener un equilibrio libre de inmunidad  $E_1 = (\hat{x}, \hat{y}, 0)$ , donde  $\hat{x}, \hat{y}$  lo mostraremos más adelante. Ahora partiendo de la definición de [40] y el cálculo general expuesto en [10], introducimos el número básico de reproducción para la infección viral. Linearizando el sistema (4.2.7) alrededor de  $E_0$ , obtenemos la siguiente ecuación para las células infectadas  $y$ :

$$y'(t) = \beta x_0 y(t) - ay(t).$$

Sea  $F(t) = \beta x_0$  y  $V(t) = a$ , usando el lemma 2.2 de [10], en número básico de reproducción para la infección viral, está dado por

$$R_0 = \frac{\int_0^1 F(t) dt}{\int_0^1 V(t) dt} = \frac{\beta x_0}{a} \quad \text{donde} \quad x_0 = \frac{k}{2r} \left[ (r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{k}} \right].$$

Definamos

$$R_1 = \frac{k\beta}{2ar} \left[ \left( (r-d) - \frac{\beta b}{c} \right) + \sqrt{\left( (r-d) - \frac{\beta b}{c} \right)^2 + \frac{4rs}{k}} \right]$$

Es fácil ver que  $R_1 < R_0$ , también se puede verificar que  $E_1$  existe si y solo si  $R_0 > 1$  y que

$$\hat{x} = \frac{a}{\beta} = \frac{x_0}{R_0} \quad \hat{y} = \frac{s}{a} + \frac{r}{\beta} - \frac{d}{\beta} - \frac{ra}{\beta^2 k} = (R_0 - 1) \left( \frac{s}{\beta x_0} + \frac{ar}{\beta^2 k} \right)$$

donde  $x_0 = \frac{k}{2r} \left[ (r - d) + \sqrt{(r - d)^2 + \frac{4rs}{k}} \right]$ .

El equilibrio  $E_1 = (\hat{x}, \hat{y}, 0)$ , corresponde a la extinción del CTL. Es el llamado libre de inmunidad.

Ahora investigaremos la dinámica del sistema (4.2.7). Enunciaremos el siguiente lemma para nuestro análisis.

**Lema 4.1.** (ver [41] lemma 2.1) *Considere la siguiente ecuación diferencial con retardo*

$$x'(t) = ax(t - \tau) - bx(t)$$

donde  $a, b, \tau > 0; x(t) > 0$  para toda  $t \in [-\tau, 0]$ . Se tienen lo siguiente:

i) Si  $a < b$  entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$

ii) Si  $a > b$  entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = +\infty$

**Lema 4.2.** *Bajo las condiciones iniciales (4.2.8) todas las soluciones del sistema (4.2.7) son positivos y uniformemente acotada en  $\mathbb{R}_+ \times C \times C$  donde  $C := ([-\tau, 0], \mathbb{R}_+)$ .*

*Demostración.* Supongamos que  $x(t)$  no es positivo, entonces existe una  $t_1 > 0$  tal que  $x(t_1) = 0$ . Por la primera ecuación del sistema (4.2.7), tenemos que  $x'(t_1) = s > 0$ . Esto significa que  $x(t) < 0$  para  $(t_1 - \epsilon, t_1)$  donde  $\epsilon$  es una constante positiva arbitrariamente pequeña. Pero esto es una contradicción pues  $x(t)$  es siempre positiva.

Si  $y(t) = 0$  es una solución constante del sistema y  $y(0) > 0$ , la unicidad y continuidad de las soluciones nos garantiza que  $y(t) > 0$  para toda  $t > 0$ .

Probemos que  $z(t)$  es positivo. observemos que la tercera ecuación del sistema (4.2.7) se puede reescribir de la siguiente manera.

$$\frac{z'(t)}{z} > -b$$

$$\begin{aligned}
\int_0^t \frac{z'}{z} dt &> \int_0^t -bd\theta \\
Ln(z(t)) - Ln(z(0)) &> - \int_0^t bd\theta \\
Ln(z(t)) &> Ln(z(0)) - \int_0^t bd\theta \\
z(t) &> z(0)e^{-bt}
\end{aligned}$$

Si  $z = 0$  la solución es constante. Ahora por la unicidad y la continuidad de las soluciones para la condición inicial tenemos que  $z(t) > 0$  para algún  $t > 0$ .

Ahora mostraremos que las soluciones del sistema (4.2.7) son uniformemente acotadas para toda  $t \geq 0$

Sea

$$L = x(t) + y(t) + \frac{(p_0 - p_1)}{c}z(t + \tau)$$

Luego

$$\begin{aligned}
L' &= x' + y' + \frac{(p_0 - p_1)}{c}z'(t + \tau) \\
&\leq s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{k}\right) - ay - (p_0 - p_1)yz + \frac{p_0 - p_1}{c}(cyz - bz(t + \tau)) \\
&\leq s - dx - \frac{r}{k} \left(x - \frac{k}{2}\right)^2 + \frac{rk}{4} - ay - (p_0 - p_1)yz + \frac{p_0 - p_1}{c}(cyz - bz(t + \tau)) \\
&\leq \frac{4s + rk}{4} - dx - ay - \frac{(p_0 - p_1)b}{c}z(t + \tau) \\
&= \frac{4s + rk}{4} - mL
\end{aligned}$$

donde  $m = \min\{d, a, b\}$ . Por tanto  $L < \frac{4s+rk}{4m} + \epsilon$ , donde  $\epsilon$  es una constante arbitrariamente pequeña, luego  $\limsup_{t \rightarrow \infty} L(t) \leq \frac{4s+rk}{4m}$ . Así  $x(t), y(t), z(t)$  es uniformemente acotada en  $\mathbb{R}_+ \times C \times C$ . ■

**Lema 4.3.** *Se satisface los siguiente:*

$$\begin{aligned}
\text{si } R_0 < 1 &\Rightarrow \beta x_0 - a < 0 \\
\text{si } R_0 = 1 &\Rightarrow \beta x_0 - a = 0 \\
\text{si } R_0 > 1 &\Rightarrow \beta x_0 - a > 0
\end{aligned}$$

*Demostración.*

$$\begin{aligned}
\beta x_0 - a &= \frac{\beta k}{2r} \left[ (r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{k}} \right] - a \\
&= a \left( \frac{\beta k}{2ar} \left[ (r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{k}} \right] - 1 \right) \\
&= a(R_0 - 1)
\end{aligned}$$

Luego se tiene que si  $R_0 < 1$ , entonces  $\beta x_0 - a < 0$ ; si  $R_0 = 1$ , entonces  $\beta x_0 - a = 0$ ; si  $R_0 > 1$ , entonces  $\beta x_0 - a > 0$  ■

**Teorema 4.4.** *Si  $R_0 < 1$  entonces el equilibrio libre de infección es globalmente asintóticamente estable. Es inestable si  $R_0 > 1$*

*Demostración.* Por el teorema 2.2 de [10], el equilibrio  $E_0$  es localmente asintóticamente estable si  $R_0 < 1$ ,  $E_0$  es inestable si  $R_0 > 1$

Es suficiente probar que  $E_0$  es globalmente atractor cuando  $R_0 < 1$ . Sea  $(x(t), y(t), z(t))$  soluciones no negativas del sistema (4.2.7) con condiciones iniciales (4.2.8), de la primera ecuación del sistema (4.2.7) tenemos que

$$x' < s + dx + rx \left(1 - \frac{x}{k}\right)$$

El principio de comparación implica que para alguna  $\epsilon > 0$  existe una  $\hat{t} > 0$  tal que

$$x(t) < x_0 + \epsilon,$$

entonces

$$\begin{aligned}
y' &\leq (\beta(x_0 + \epsilon) - a)y \\
&= (\beta x_0 - a + \beta\epsilon)y \\
&= (\beta x_0 - a + \beta\epsilon)y \quad \forall t > \hat{t}
\end{aligned}$$

integrando ambos miembros de la desigualdad en  $\hat{t}$  a  $t$  tenemos que

$$y \leq e^{(\beta x_0 - a + \beta\epsilon)(t - \hat{t})} \quad \forall t > \hat{t}$$

como  $R_0 < 1$  por el lema (4.3)  $\beta x_0 - a < 0$  y  $\epsilon$  suficientemente pequeño  $(\beta x_0 - a + \beta \epsilon) < 0$  y luego  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = 0$ . Como  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = 0$  dada  $\epsilon_1 > 0$  satisfaciendo  $\epsilon_1 < \frac{b}{c}$ , existe  $t_1 > 0$  tal que para toda  $t > t_1 + \tau$

$$z'(t) \leq c\epsilon_1 z(t - \tau) - bz(t)$$

De acuerdo al lema (4.1) y el teorema de comparación podemos asegurar que  $\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = 0$ . Si  $x(0) = x_0$  entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq x_0$ . Esto completa la prueba del teorema. ■

**Teorema 4.5.** *Si  $R_1 < 1 < R_0$  entonces  $E_1$  es localmente asintoticamente estable. Además si  $R'_1 < 1 < R_0$ . Entonces  $E_1$  es globalmente asintoticamente estable.*

*Demostración.* Linearizando el sistema (4.2.7)

$$\begin{aligned} x'_1 &= \left[ -(d + \beta \hat{y}) + r - \frac{2r\hat{x}}{k} \right] x_1 - \beta \hat{x} y_1 \\ y'_1 &= \beta \hat{y} x_1 - p(t) \hat{y} z_1 \\ z'_1 &= c \hat{y} z_1(t - \tau) - b z_1 \end{aligned} \quad (4.2.14)$$

Haciendo lo anterior, solo necesitamos investigar el cero de la solución del sistema (4.2.14). Como  $R_1 < 1 < R_0$  entonces  $c \hat{y} < b$ , entonces el lema (4.1) implica que  $\lim_{t \rightarrow \infty} z_1(t) = 0$ . Luego se tiene el siguiente sistema

$$\begin{aligned} x'_1 &= \left[ -(d + \beta \hat{y}) + r \left( 1 - \frac{2\hat{x}}{k} \right) \right] x_1 - \beta \hat{x} y_1 \\ y'_1 &= \beta \hat{y} x_1 - p(t) \hat{y} z_1 \end{aligned}$$

el sistema anterior se puede ver de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} x'_1 \\ y'_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(d + \beta \hat{y}) + r \left( 1 - \frac{2\hat{x}}{k} \right) & -\beta \hat{x} \\ \beta \hat{y} & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ -p(t) \hat{y} z_1 \end{pmatrix}$$

Es de la forma  $X' = Ax + F(t)$ . Para  $(x(0), y(0)) \in \mathbb{R}_+$  la solución es

$$\begin{pmatrix} x'_1 \\ y'_1 \end{pmatrix} = e^{At} \begin{pmatrix} x_1(0) \\ y_1(0) \end{pmatrix} + \int_0^t \begin{pmatrix} 0 \\ -p(s) \hat{y} z_1(s) \end{pmatrix} ds$$

donde

$$A = \begin{pmatrix} -(d + \beta \hat{y}) + r \left( 1 - \frac{2\hat{x}}{k} \right) & -\beta \hat{x} \\ \beta \hat{y} & 0 \end{pmatrix}$$

Como sabemos que  $\hat{x}, \hat{y}$  satisface la primera ecuación del sistema (4.2.7), se tiene que  $-(d + \beta\hat{y}) + r(1 - \frac{\hat{x}}{k}) = -\frac{s}{\hat{x}} - \frac{r\hat{x}}{k} = -\left(\frac{\beta s}{a} + \frac{ar}{k\beta}\right)$ , entonces reescribiendo la matriz  $A$ :

$$A = \begin{pmatrix} -\left(\frac{\beta s}{a} + \frac{ar}{k\beta}\right) & -\beta\hat{x} \\ \beta\hat{y} & 0 \end{pmatrix}.$$

Claramente los valores propios de  $A$  tienen parte real negativa, entonces existe una constante  $C$  y  $\mu$  positivas tales que  $\|e^{At}\| \leq Ce^{-\mu t}$  para toda  $t \geq 0$ . Notemos que el cero es una solución de la tercera ecuación de (4.2.14) es asintóticamente estable cuando  $c\hat{y} < b$ . Entonces para algún  $\epsilon > 0$  existe  $\delta_1 = \delta(\epsilon)$  talque  $\|\phi\| < \delta_1$  con  $\phi \in C^+$ ,  $\phi(0) > 0$ . Sea

$$\|z_1(t, \phi)\| < \min \left\{ \frac{\mu\epsilon}{2\sqrt{2}(p_0 + p_1)\hat{y}}, \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}} \right\} \quad t \in (0, \infty)$$

Entonces escojamos  $\delta_2 = \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}C}$  talque  $\|(x_1(0), y_1(0))^T\| < \delta_2$  y

$$\begin{aligned} \|(x_1(t), y_1(t))^T\| &\leq Ce^{-\mu t} \|(x_1(0), y_1(0))^T\| + \left\| \int_0^t e^{A(t-s)} (0, -p(s)\hat{y}z_1(s))^T ds \right\| \\ &\leq Ce^{-\mu t} \|(x_0, y_0)^T\| + C(p_0 + p_1)\hat{y} \int_0^t e^{-\mu(t-s)} \|z_1(s)\| ds \\ &\leq C \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}C} + \frac{C(p_0 + p_1)\hat{y}}{\mu} \cdot \min \left\{ \frac{\mu\epsilon}{2\sqrt{2}(p_0 + p_1)\hat{y}}, \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}} \right\} \\ &= \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}} + \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}} = \frac{\epsilon}{\sqrt{2}}. \end{aligned}$$

si tomamos  $\delta = \min \{\delta_1, \delta_2\}$  y  $\|\psi\| = \|(x_1(0), y_1(0), \phi)\| < \delta$ , entonces  $\|x_1(t, \psi), y_1(t, \psi), z_1(t, \psi)\| < \epsilon$ , esto implica la estabilidad del cero como solución de (4.2.14).

Definamos

$$R'_1 = \frac{4c\beta s + \beta crk + 4ca\beta x_0}{4ca\tilde{d} + 4b\beta\tilde{d}}.$$

El siguiente paso es mostrar que cada solución no negativa de (4.2.7) converge a  $E_1$  cuando

$R'_1 < 1 < R_0$ . Tomando las dos primera ecuaciones del sistema(4.2.7) tenemos:

$$\begin{aligned}
x' + y' &= s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{k}\right) - ay - p(t)yz \\
&= s - dx - \frac{r}{k} \left(x - \frac{k}{2}\right)^2 + \frac{rk}{4} - ay - p(t)yz + ax_0 - ax_0 \\
&\leq s - dx - ay + \frac{rk}{4} + ax_0 \\
&= \frac{4s + 4ax_0 + rk}{4} - \tilde{d}(x + y),
\end{aligned}$$

donde  $\tilde{d} = \min\{a, d\}$ , lo cual implica que  $\limsup_{t \rightarrow \infty} (x + y) = \frac{4s + 4ax_0 + rk}{4\tilde{d}}$ . Entonces para  $\epsilon_1$  existe un  $t_1 > 0$  talque

$$\begin{aligned}
y' &\leq \left( \beta \left( \frac{4s + 4ax_0 + rk}{4\tilde{d}} + \epsilon_1 - y \right) - a \right) y \\
&\leq \left( \beta \left( \frac{4s + 4ax_0 + rk}{4\tilde{d}} + \epsilon_1 - y \right) - a \right) y.
\end{aligned}$$

Consideremos la siguiente inecuación ecuación diferencial

$$\begin{aligned}
\tilde{y}' &\leq \frac{4\beta s + 4\beta ax_0 + \beta rk + 4\beta \tilde{d}\epsilon_1 - 4\beta \tilde{d}y(t) - 4a\tilde{d}}{4\tilde{d}} \tilde{y} \\
&\leq \left( \frac{4\beta s + 4\beta ax_0 + \beta rk + 4\beta \tilde{d}\epsilon_1 - 4\beta \tilde{d}y(t) - 4a\tilde{d}}{4\tilde{d}} \right) \tilde{y}. \quad (4.2.15)
\end{aligned}$$

Cuando  $R_0 > 1$  y  $\tilde{y}(0) > 0$  (4.2.15) tiene un único equilibrio positivo  $\tilde{y}^* = \frac{4\beta s + 4a(\beta x_0 - \tilde{d}) + \beta rk + 4\beta \tilde{d}\epsilon_1}{4\beta \tilde{d}}$ , lo cual es globalmente asintoticamente estable. Por el principio de comparación tomemos un  $\epsilon_2$  entonces existe un  $t_2 > t_1$  talque

$$y \leq \tilde{y}^* + \epsilon_2 \quad \forall t > t_2$$

Sea  $y^* = \frac{4\beta s + 4a(\beta x_0 - \tilde{d}) + \beta rk}{4\beta \tilde{d}}$ , pues  $\epsilon_1$  es suficientemente pequeño. Luego

$$y \leq \tilde{y}^* + \epsilon_2 \quad \forall t > t_2$$

usando la desigualdad anterior

$$z'(t) \leq c(y^* + \epsilon_2)z(t - \tau) - bz \quad \forall t > t_2 + \tau.$$



Escojamos una  $\epsilon_2$  suficientemente pequeña tal que  $R'_1 + \frac{c\beta\epsilon_2}{\beta b\bar{d} + a\bar{c}d} < 1$  y  $R'_1 = \frac{4c\beta s + \beta crk + 4ca\beta x_0}{4ca\bar{d} + 4b\beta\bar{d}}$ . Aplicando nuevamente el lema (4.1) tenemos nuevamente  $\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = 0$ . Así el sistema (4.2.7) es asintótico al siguiente sistema homogéneo.

$$\begin{aligned} x'(t) &= s - dx(t) + rx(t) \left(1 - \frac{x(t)}{k}\right) - \beta x(t)y(t) \\ y'(t) &= \beta x(t)y(t) - ay(t) \end{aligned} \quad (4.2.16)$$

el sistema (4.2.16) tiene un único equilibrio  $(\hat{x}, \hat{y})$  donde  $\hat{x} = \frac{a}{\beta}$ ,  $\hat{y} = \frac{s}{a} + \frac{r}{\beta} - \frac{d}{\beta} - \frac{ra}{\beta^2 k}$ .

Usando el siguiente funcional de Lyapunov

$$v = x - \hat{x} - \hat{x} \ln \frac{x}{\hat{x}} + y - \hat{y} - \hat{y} \ln \frac{y}{\hat{y}}$$

$$\begin{aligned} v' &= \left(1 - \frac{\hat{x}}{x}\right) \left(s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{k}\right) - \beta xy\right) + \left(1 - \frac{\hat{y}}{y}\right) (\beta xy - ay) \\ &= (x - \hat{x}) \left(-\frac{s(x - \hat{x})}{x\hat{x}} - \frac{r(x - \hat{x})}{k} - \beta(y - \hat{y})\right) + (y - \hat{y})\beta(x - \hat{x}) \\ &= -\frac{s(x - \hat{x})^2}{x\hat{x}} - \frac{r(x - \hat{x})^2}{k} \end{aligned}$$

Lo anterior muestra que el equilibrio  $(\hat{x}, \hat{y})$  es globalmente asintóticamente estable. Finalmente aplicando la teoría de la cadena en conjuntos transitivos a las dos primeras ecuaciones del sistema (4.2.7) se concluye que  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = \hat{x}$ ,  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = \hat{y}$ . esto completa la prueba.  $\blacksquare$

**Teorema 4.6.** *Si  $R_1 > 1$  entonces existe un  $\eta > 0$  tal que para alguna solución  $(x(t, \phi), y(t, \phi), z(t, \phi))$  de (4.2.7) con  $\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in \mathbb{R}_1 \times C^+ \times C^+$  y  $\phi_2(0) > 0$  y  $\phi_3(0) > 0$  que satisfice*

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t, \phi) \geq \eta \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t, \phi) \geq \eta \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} z(t, \phi) \geq \eta$$

*Demostración.* Usemos la teoría de la persistencia. Definamos los siguientes conjuntos:

$$X = \{\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in \mathbb{R}_1 \times C^+ \times C^+\}$$

$$X_0 = \{\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in X : \phi_2(0) > 0, \phi_3(0) > 0\}$$

$$\partial X_0 = X \setminus X_0$$

Por la forma del sistema (4.2.7) es facil ver que  $X$  y  $X_0$  son positivamente invariantes. Luego  $\partial X_0$  es relativamente cerrado en  $X$ , y

$$\partial X_0 = \{\phi \in X : \phi_2(0) = 0 \text{ ó } \phi_3(0) = 0\}$$

Sea  $u(t, \phi)$  la solución única del sistema (4.2.7) con  $u_0(\phi) = \phi$ . Definamos  $\Phi(t)\psi = u_t\psi$  para toda  $t > 0$  y para toda  $\psi \in X$ . Sea  $P : X \rightarrow X$  el mapeo de Poincaré asociado al sistema (4.2.7)

$$P(\phi) = u_T(\phi) \quad T = 1 \quad \forall \phi \in X$$

. Por el lema (4.2)  $P$  es un punto disipativo y  $P^{n_0}$  es compacto siempre y cuando  $n_0T > \tau$ . Luego aplicando el teorema 2.9 [42]  $P$  es un atractor Global en  $X$ .

Usando la técnica utilizada en [43], probaremos que  $P$  es uniformemente persistente en  $(X_0, \partial X_0)$ . Sea  $M_1 = \left(\frac{k}{2r} \left[(r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{k}}\right], 0, 0\right)$  y  $M_2 = \left(\frac{a}{\beta}, \frac{s}{a} + \frac{r}{\beta} - \frac{d}{\beta} - \frac{ra}{\beta^2 k}, 0\right)$ . Como  $R_0 > R_1 > 1$ , escojamos una  $\delta_1$  suficientemente pequeña tal que  $R_0 > 1$ .

Por la continuidad de las soluciones con respecto a la condición inicial existe  $\delta_1^*(\delta_1) > 0$  tal que para toda  $\phi \in X_0$

$$\|\phi - M_1\| \leq \delta_1^*,$$

luego tenemos

$$\|\Phi(t)\phi - M_1\| \leq \delta_1 \quad \forall t \in [0, \omega]$$

Afirmamos lo siguiente:

**Afirmación 4.7.**  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\phi - M_1\| \geq \delta_1^*$  para toda  $\phi \in X_0$

Procedamos por contradicción, supongamos que  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\psi - M_1\| < \delta_1^*$ , para alguna  $\psi \in X_0$ . Entonces existe un entero  $N_1 \geq 1$  tal que  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\psi - M_1\| < \delta_1^*$  para toda  $n \geq N_1$ . Para alguna  $t - \tau \geq N_1T$ , luego tomemos  $t = nT + t'$ , con  $n \geq N_1, t' \in [0, T]$  y

$$\|\Phi(t)\psi - M_1\| = \|\Phi(t')\Phi(nT)\psi - M_1\| \leq \delta_1$$

luego se sigue

$$x_0 - \delta_1 \leq x(t) \leq x_0 + \delta_1, 0 \leq y(t), z(t) \leq \delta_1 \quad \forall t - \tau \geq N_1T$$

Por tanto para  $t \geq N_1T + \tau$ , se tiene

$$\begin{aligned} y'(t) &\geq (\beta(x_0 - \delta_1) - a - \delta_1)y(t) \\ &\geq (\beta x_0 - a - \beta\delta_1 - \delta_1)y(t) \end{aligned}$$

resolviendo la desigualdad anterior

$$y(t) \geq y(N_1T + \tau)e^{(\beta x_0 - a - \beta\delta_1 - \delta_1)(t - N_1T - \tau)}$$

si  $R_0 - \frac{(\beta+1)\delta_1}{a} > 1$  entonces  $\beta x_0 - a - \beta\delta_1 - \delta_1 > 0$ , luego  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = \infty$ , pero esto es una contradicción.

**Afirmación 4.8.**  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\phi - M_2\| \geq \delta_2^*$  para toda  $\phi \in X_0$

Supongamos lo contrario, es decir  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\psi - M_2\| < \delta_2^*$  para algún  $\psi \in X_0$ . Entonces existe un entero  $N_2 \geq 1$  tal que  $\|\Phi(nT)\psi - M_2\| < \delta_2^*$  para toda  $n \geq N_2$ . Para algún  $t - \tau \geq N_2T$ , tenemos  $t = nT + t'$  con  $n \geq N_2$  con  $t' \in [0, T]$  tal que

$$\|\Phi(t)\psi - M_2\| = \|\Phi(t')\Phi(nT)\psi - M_2\| \leq \delta_2$$

Esto implica

$$|x(t) - \hat{x}| < \delta_2, |y(t) - y| < \delta_2, \quad 0 < z(t) < \delta_2 \quad \forall t - \tau \geq N_2T$$

De la tercera ecuación del sistema (4.2.7)

$$z'(t) \geq c(\hat{y} - \delta_2)z(t - \tau) - bz$$

de la desigualdad  $R_1 - \frac{\delta_2 k \beta^2}{ar} > 1$  implica  $c(\hat{y} - \delta_2) > b$ . Por el lema (4.1)  $\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = \infty$ , pero esto es una contradicción.

Definamos los siguientes conjuntos:

$$\begin{aligned} M_\partial &:= \{\phi \in \partial X_0 : P^n(\phi) \in \partial X_0, \forall n \geq 0\} \\ D_1 &:= \{\phi \in X : \phi_2(0) = 0, \phi_3(0) \geq 0\} \\ D_2 &:= \{\phi \in X : \phi_2(0) > 0, \phi_3(0) = 0\} \end{aligned}$$

Afirmamos que  $M_\partial = D_1 \cup D_2$ . Por una parte  $D_1 \cup D_2 \subset M_\partial$ . Probaremos que  $M_\partial \subset D_1 \cup D_2$ . Para alguna  $\psi \in \partial X_0 \setminus (D_1 \cup D_2)$ , de la segunda ecuación del sistema (4.2.7) tenemos

$$y(t, \psi) = y(0, \psi) e^{\int_0^t (\beta x(s) - a - p(s)z(t, \psi)) ds} \quad t \geq 0$$

La solución de la tercera ecuación del sistema (4.2.7) en el intervalo  $[0, \tau]$ , es

$$z(t, \psi) = e^{-at} \left( z(0, \psi) + c \int_0^t e^{as} y(s - \tau, \psi) z(s - \tau, \psi) ds \right)$$

para alguna  $\psi \in \partial X_0 \setminus (D_1 \cup D_2)$ , de la expresión anterior podemos ver que existe  $t_0 \in [0, \tau]$  tal que  $z(t, \psi) > 0$  para toda  $t \geq t_0$ . Así existe algún  $n$  con  $nT \geq t_0$  tal que  $P^n(\psi) \notin \partial X_0$  y por tanto  $M_\partial \subset D_1 \cup D_2$ . Luego se sigue que  $M_1$  y  $M_2$  conjuntos disjuntos, compactos e invariantes para  $P$  en  $\partial M$  y  $\hat{A}_\partial := \cup_{\phi \in M_\partial} \omega(\phi) = \{M_1, M_2\}$ . Además no es subconjunto de  $M_1$  y  $M_2$  forman un ciclo en  $M_\partial$ , por la afirmaciones anteriores vemos que  $M_1$  y  $M_2$  son conjuntos aislados e invariantes para  $P$  en  $X$ , y  $w^s(M_i) \cap X_0 = \emptyset$  para  $i = 1, 2$ , donde  $w^s(M_i)$  es el conjunto inestable de  $M_i$  para  $P$ .

Por el teorema 1.3.1 y la observación 1.3.1 en [44] concluimos que  $P : X \rightarrow X$  es uniformemente persistente con respecto a  $X_0$ . Luego por el mismo teorema implica que el semiflujo periódico  $\Phi(t) : X \rightarrow X$  también es uniformemente persistente respecto  $X_0$ . Por teorema 3.1 [45] el sistema (4.2.7) admite una solución  $T$ -periódica  $(x^*, y^*, z^*)$  con condición inicial  $\phi^* \in X_0$ . Por un argumento similar en [43] y [45] muestran que existen  $\eta > 0$  tal que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \min(x(t, \phi), y(t, \phi), z(t, \phi)) \geq \eta$$

en particular  $\liminf_{t \rightarrow \infty} \min(\Phi(t)\phi^*) \geq \eta$  y  $x^*, y^*, z^* \geq 0$  para toda  $t \geq 0$ , esto implica que  $(x^*, y^*, z^*)$  es una solución  $T$ -periódica. ■

## 4.2.2. Simulación numérica

En este paper investigaremos el comportamiento de un modelo epidemiológico de un sistema no autónomo tipo SIR. Para comprobar y validar nuestros resultados consideramos el sistema (4.2.7):

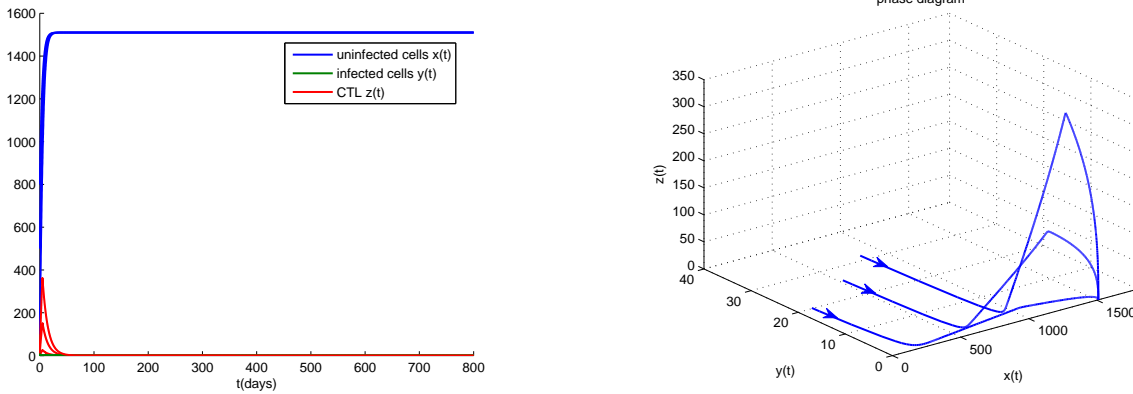


Figura 4.1: Cuando  $R_1 = 0.6024 < 1$  y  $R_0 = 0.6040 < 1$  el equilibrio libre de infección es estable. Espacio fase del sistema (4.2.7)

$$\begin{aligned}
 x'(t) &= s - dx(t) + rx(t) \left(1 - \frac{x(t)}{k}\right) - \beta x(t)y(t) \\
 y'(t) &= \beta x(t)y(t) - ay(t) - p(t)y(t)z(t) \\
 z'(t) &= cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz(t) \\
 p(t) &= p_0 + p_1 \cos(2\pi t - \phi), \quad 0 \leq p_1 < p_0
 \end{aligned}$$

En el sistema (4.2.7), el conjunto de parámetros lo tomaremos de [7, 34, 36], sea  $p(t) = 1 + 0.5 \cos(2\pi t - \frac{\pi}{12})$ ,  $s = 190$ ,  $d = 0.1$ ,  $r = 0.1$ ,  $k = 1200$ ,  $a = 5$ ,  $b = 0.1$ ,  $c = 0.3$ ,  $\beta = 0.002$ ,  $\tau = 5$ . Con diferentes funciones historia constantes  $x(0) = 100, 500, 800$ ,  $y_0(\theta) = y(\theta) = 20, 25, 30$ ,  $z_0(\theta) = z(\theta) = 1, 5, 10$ .

Notemos que  $R_1 = 0.6024 < 1$  y  $R_0 = 0.6040 < 1$  entonces el virus eventualmente desaparece. La simulación numérica confirma que el equilibrio libre de infección es estable cuando  $R_0 < 1$ . El sistema (4.2.7) tiene un único equilibrio libre de infección  $E_0 = (1510, 0, 0)$ . Ver figura(4.1)

Consideramos el siguiente conjunto de parámetros  $p(t) = 1 + 0.5 \cos(2\pi t - \frac{\pi}{12})$ ,  $s = 10$ ,  $d = 0.03$ ,  $r = 0.03$ ,  $k = 1800$ ,  $a = 0.3$ ,  $b = 0.5$ ,  $c = 0.003$ ,  $\beta = 0.005$  Notemos que  $R_1 = 0.2 < 1$  y  $R_0 = 12.9099 > 1$  entonces el equilibrio libre de inmunidad,  $E_1 = (60, 33.13, 0)$ , y se satisface el teorema (4.5). Ver figura (4.2)

El las figuras (4.3) y (4.6) usamos los siguientes parámetros  $s = 190$ ,  $\beta = 0.05$ ,  $d =$

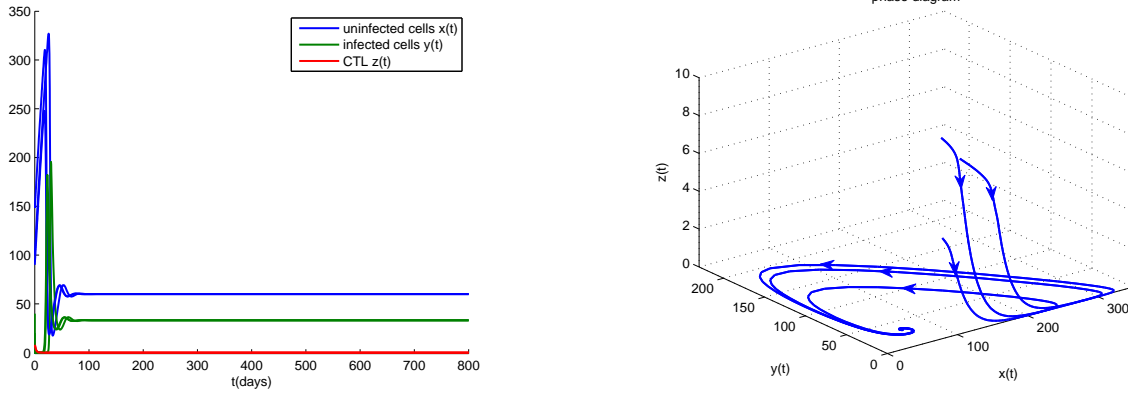


Figura 4.2: Cuando  $R_1 = 0.2 < 1$  y  $R_0 = 12.9099 > 1$  el equilibrio libre de inmunidad es estable. Espacio fase del sistema (4.2.7)

$0.1, a = 0.1, r = 0.1, b = 0.2, c = 0.01, \tau = 6, k = 1200, p(t) = 1 + 0.5 \cos\left(2\pi t - \frac{\pi}{12}\right)$ . El numero básico para la infección viral y para el *CTL* response son  $R_0 = 754.9834 > 1$  y  $R_1 = 93.5417 > 1$  respectivamente.

El comportamiento dinámico del sistema (4.2.7) se vuelve más complejo cuando el parámetro de amplitud  $p_1$  crece. La simulación numérica muestra que el periodo de la dinámica viral quizás no esté de acuerdo con la respuesta inmune oscilatoria(4.3). Cuando escojamos los parámetros para amplitudes  $p_1 = 0.2, 0.33$  y  $0.55$  respectivamente, el periodo de la dinámica viral es 1, 2 y 4 respectivamente de acuerdo a (4.3).

Para estudiar el efecto de la oscilación del sistema inmune sobre el comportamiento de la dinámica viral, la amplitud que es representado por  $p_1$  es usado como parámetro de bifurcación, el diagrama que obtenemos es como la que obtiene [35]. Sea  $p_1$  en el intervalo  $(0, 1)$ , obtenemos el diagrama de bifurcación en el plano  $p_1 - y$ . En el cual el numero de puntos en una linea vertical correspondiendo a la amplitud, representa el múltiplo del periodo de  $y(t)$ . Por ejemplo un punto en el diagrama de bifurcación representa el periodo de  $y(t)$  en  $T$  días y  $n$  puntos representa el periodo en  $nT$  días para  $y(t)$ .

Cuando  $p_1$  crece de 0 a 1, la dinámica viral tiene periodos de 1, 2, 4, 8, 16. En la figura (4.3) podemos observar cuando  $p_1$  es pequeño tenemos la dinámica del sistema no se

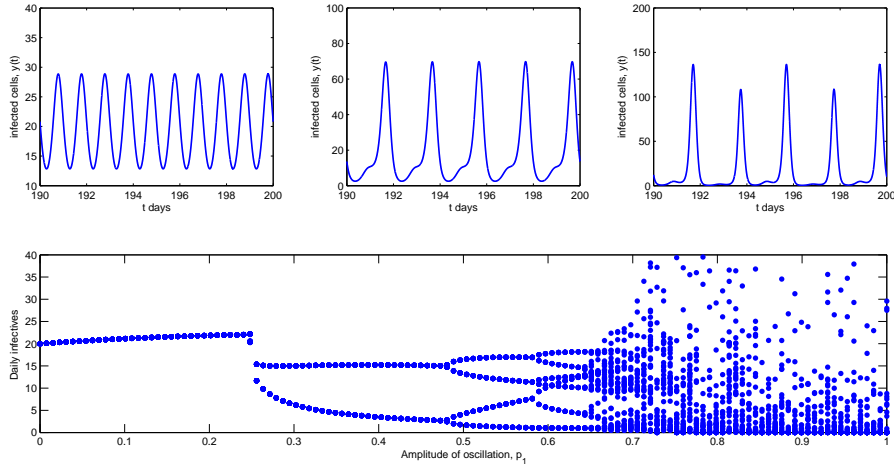


Figura 4.3: Cuando  $R_1 = 93.5417 > 1$  y  $R_0 = 754.9834 > 1$ , la simulación numérica con diferentes amplitudes  $p_1 = 0.2, 0.3$  y  $0.55$  respectivamente. Diagrama de bifurcación para el sistema (4.2.7) cuando  $p_1$  cambia.

repite, es un día cíclico, cuando es  $p_1$  mayor que 0.33 la dinámica se repite cada dos días, son de dos días cíclicos y cuando es 0.55 la dinámica se repite cada cuatro días por lo que son cuatro días cíclicos y cuando se excede de 0.55 la dinámica es de múltiples días cíclicos.

Para estudiar el comportamiento de la dinámica del sistema (4.2.7), con forme varían los parámetros, usamos como parámetro de bifurcación  $s$ ,  $r$ , y  $p_1$ . En la figura (4.4), hacemos variar  $s$ ; cuando  $s = 90$  la dinámica viral es de un día cíclico para todos los valores de  $p_1$ , conforme  $s$  crece, como por ejemplo  $s = 137$  la dinámica viral se mantiene en periodos de un día y cuando excede cierto umbral, el periodo es de 2 días cíclicos, ocurre el periodo de doble bifurcación. Cuando  $s = 175$  y  $p_1$  la dinámica tiene periodos 1, 2, 4, 8, etc.

En la figura (4.5) usamos el conjunto de parámetros  $s = 90, \beta = 0.05, d = 0.1, a = 0.1, b = 0.2, c = 0.01, \tau = 6, k = 1200, p(t) = 1 + 0.5 \cos(2\pi t - \frac{\pi}{12})$  y hacemos variar  $r$ . Cuando  $r$  es pequeño,  $r = 0.1$ , la dinámica viral es la misma cuando varía  $p_1$ ; cuando  $r = 0.35$  la dinámica viral tiene un día cíclico y cuando excede cierto umbral la dinámica es de tres días cíclicos, luego pasa a ser cuatro días cíclicos para después ser múltiples días

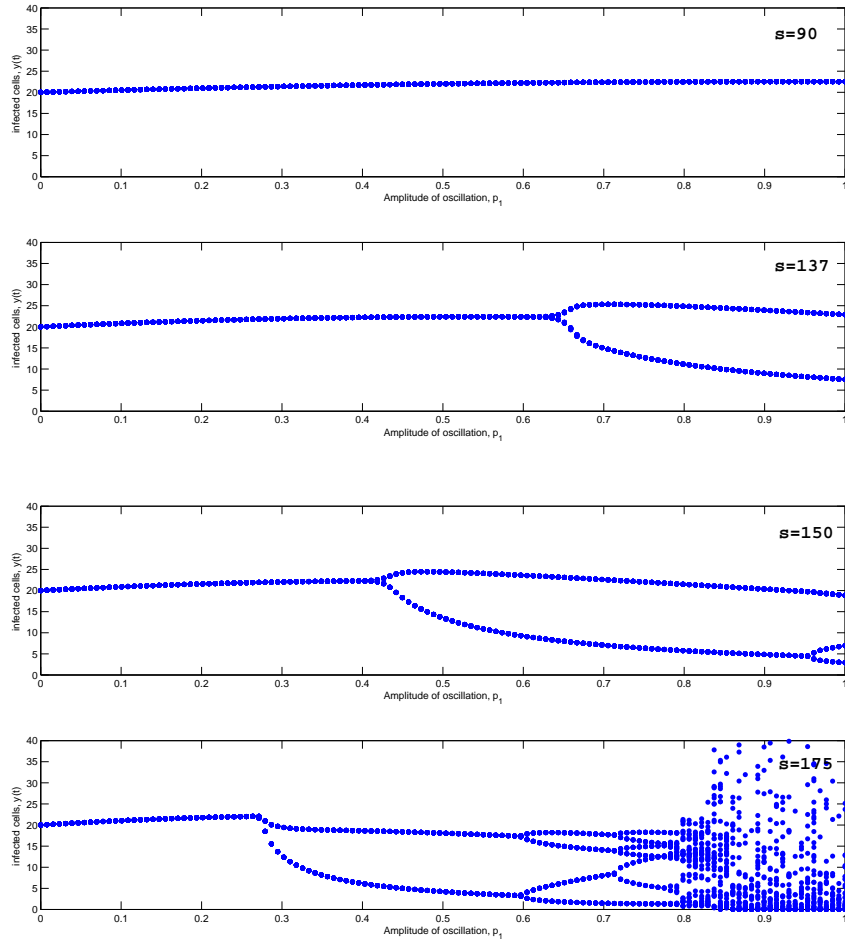


Figura 4.4: Diagramas de bifurcación para distintos valores de  $s, \beta = 0.05, d = 0.1, a = 0.1, r = 0.1, b = 0.2, c = 0.01, \tau = 6, k = 1200, p(t) = 1 + 0.5 \cos\left(2\pi t - \frac{\pi}{12}\right)$



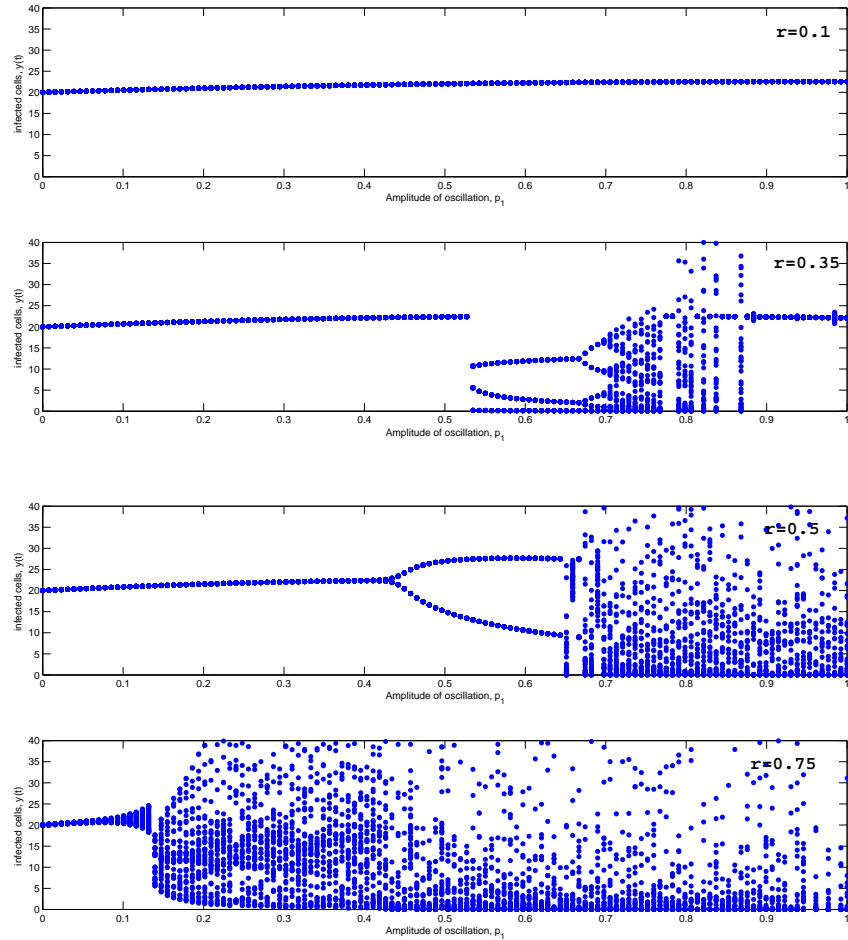


Figura 4.5: Diagramas de bifurcación para distintos valores de  $r$ .  $\beta = 0.05, d = 0.1, a = 0.1, b = 0.2, c = 0.01, \tau = 6, k = 1200, p(t) = 1 + 0.5 \cos\left(2\pi t - \frac{\pi}{12}\right)$

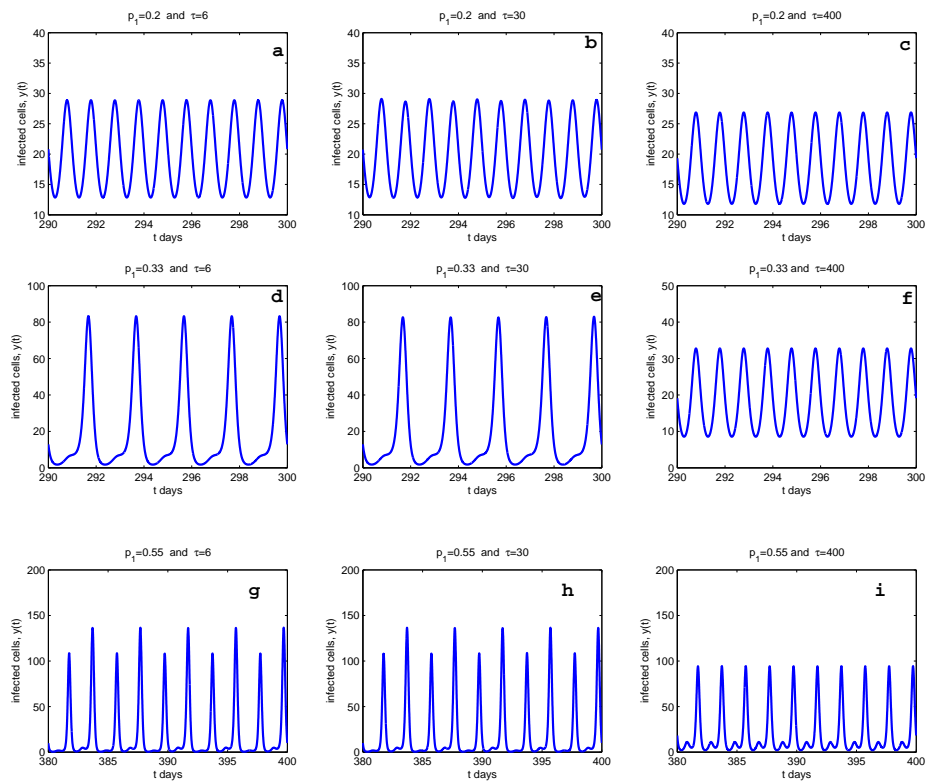


Figura 4.6: Solución de  $y(t)$  cuando varía  $p_1$  y  $\tau$ .

y después pasa de múltiples días a un día cíclico. Cuando  $r = 0.5$  pasa de un día cíclico a dos días cíclicos y luego caos. Cuando  $r$  es mayor que 0.74 pasa de un día cíclico a caos.

Comparando la figura (4.4) y (4.5), en los diagramas de bifurcación podemos observar que en la figura (4.5) cambia más rápido a caos que en la figura (4.4) cuando  $p_1$  crece.

Sin embargo, como mencionan en [35], el diagrama de bifurcación no puede capturar completamente en su totalidad el comportamiento de la dinámica. Investigamos el comportamiento dinámico del sistema (4.2.7), haciendo variar  $p_1$  y  $\tau$ , como lo hacen en [35]. Podemos observar, en la figura (4.6), cuando  $p_1$  es pequeño, el número de células infectadas demuestran la oscilación harmonica para algún retardo (ver **a-c**). Cuando  $p_1$  crece a 0.33, la resonancia subharmonica ocurre para retardos pequeños (ver **d** y **e**); Cuando  $p_1$  por ejemplo en 0.55, se generan cuatro días cíclicos, que tiene evidentemente tiene un día cíclico o bien dos días cíclicos (ver **g** y **h**). Para los últimos dos casos, cuando  $p_1$  crece a un cierto umbral, el retardo (grande) puede alterar la oscilación: desde dos días cíclicos hasta un día cíclico con  $p_1 = 0.33$ , y de cuatro días cíclicos a dos días cíclicos con  $p_1 = 0.55$  (ver **d-i**). Además la simulación numérica muestra que la resonancia subharmonica ocurre solo cuando cuando la amplitud  $p_1$  y el retardo  $\tau$  bes grande (ver **c**, **f**, e **i**).

### 4.3. Modelo de infección viral con full logistic y respuesta inmune periódico

Consideremos el siguiente sistema de ecuaciones con retardo y efecto lítico periódico:

$$\begin{aligned}
 x'(t) &= s - dx(t) + rx(t) \left( 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right) - kx(t)y(t) \\
 y'(t) &= kx(t)y(t) - ay(t) - p(t)y(t)z(t) \\
 z'(t) &= cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz(t)
 \end{aligned}
 \tag{4.3.17}$$

Las variables  $x, y, z$  y los parámetros tienen el mismo significado biológico como los modelos (4.1.1), (4.1.2), (4.1.5).

los valores iniciales del sistema (4.3.17) son

$$x(\theta) = \phi_1(\theta), y(\theta) = \phi_2(\theta), z(\theta) = \phi_3(\theta) \quad -\tau \leq \theta \leq 0 \tag{4.3.18}$$

donde  $\phi = (\phi_1(\theta), \phi_2(\theta), \phi_3(\theta)) \in C := ([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^3)$   $\phi_i(0) > 0$  y  $C := ([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^3)$  denota el espacio de Banach de funciones continuas que tienen el dominio en  $[-\tau, 0]$  a  $\mathbb{R}_+^3$  junto con la norma del supremo.

Encontrar los equilibrios del sistema es equivalente a encontrar los equilibrios sin retardos

$$\begin{aligned}
 s - dx + rx \left( 1 - \frac{x + y}{x_{max}} \right) - kxy &= 0 \\
 kxy - ay - pyz &= 0 \\
 cyz - bz &= 0
 \end{aligned}
 \tag{4.3.19}$$

si  $y = z = 0$  y  $x \neq 0$ , tenemos que

$$s - dx + rx \left( 1 - \frac{x}{x_{max}} \right) = 0 \tag{4.3.20}$$

despejando  $x$  de (4.3.20) y llamemosle  $x_0$ :

$$x_0 = \frac{x_{max}}{2r} \left[ (r - d) + \sqrt{(r - d)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right]$$

y por tanto un primer punto de equilibrio es

$$\left( \frac{x_{max}}{2r} \left[ (r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right], 0, 0 \right)$$

Ahora si  $z = 0$  y  $x, y \neq 0$

$$s - dx + rx \left( 1 - \frac{x+y}{x_{max}} \right) - kxy = 0 \quad (4.3.21)$$

$$kxy - ay = 0 \quad (4.3.22)$$

de (4.3.22) se despejamos  $x$  luego  $x = \frac{a}{k}$  y sustituimos lo en (4.3.21)

$$s - \frac{da}{k} + \frac{ra}{k} - \frac{ra^2}{k^2} + \frac{ray}{kx_{max}} - ay = 0 \quad (4.3.23)$$

Despejando  $y$  de (4.3.23)  $y = \frac{sx_{max}k^2 + (r-d)kax_{max} - ra^2}{rka + k^2ax_{max}}$  luego el segundo punto de equilibrio es

$$\left( \frac{a}{k}, \frac{sx_{max}k^2 + (r-d)kax_{max} - ra^2}{rka + k^2ax_{max}}, 0 \right)$$

### 4.3.1. Estabilidad Global

El sistema (4.3.17) tiene un único equilibrio de libre de infección  $E_0 = \left( \frac{x_{max}}{2r} \left[ (r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right], 0, 0 \right)$  y puede tener un equilibrio libre de inmunidad  $E_1 = (\hat{x}, \hat{y}, 0)$ , donde  $\hat{x}, \hat{y}$  lo mostraremos más adelante. Ahora partiendo de la definición de [40] y el cálculo general expuesto en [10], introducimos el número básico de reproducción para la infección viral. Linearizando el sistema (4.3.17) alrededor de  $E_0$ , obtenemos la siguiente ecuación para las células infectadas  $y$ :

$$y'(t) = kx_0y(t) - ay(t).$$

Sea  $F(t) = kx_0$  y  $V(t) = a$ , usando el lemma 2.2 de [10], el número básico de reproducción para la infección viral, está dado por

$$R_0 = \frac{\int_0^1 F(t)dt}{\int_0^1 V(t)dt} = \frac{kx_0}{a} \quad \text{donde} \quad x_0 = \frac{x_{max}}{2r} \left[ (r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right].$$

Definamos

$$R_1 = \frac{x_{max}k}{2ar} \left[ \sqrt{\left(r - d - \frac{rb}{cx_{max}} - \frac{kb}{c}\right)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} + r - d - \frac{rb}{cx_{max}} - \frac{kb}{c} \right]$$

Es facil ver que  $R_1 < R_0$ , también se puede verificar que  $E_1$  existe si y solo si  $R_0 > 1$  y que

$$\hat{x} = \frac{a}{k} \quad \hat{y} = \frac{sx_{max}k^2 + (r-d)kax_{max} - ra^2}{rka + k^2x_{max}}$$

El equilibrio  $E_1 = (\hat{x}, \hat{y}, 0)$ , corresponde ala extinción del CTL. Es el llamado libre de inmunidad

Ahora investigaremos la dinámica del sistema (4.3.17). Enunciaremos el siguiente lemma para nuestro análisis.

**Lema 4.9.** (ver [41] lemma 2.1) *Considere la siguiente ecuación diferencial con retardo*

$$x'(t) = ax(t - \tau) - bx(t)$$

donde  $a, b, \tau > 0; x(t) > 0$  para toda  $t \in [-\tau, 0]$ . Se tienen lo siguiente:

- i) Si  $a < b$  entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$
- ii) Si  $a > b$  entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = +\infty$

**Lema 4.10.** *Bajo las condiciones iniciales (4.3.18) todas las soluciones del sistema (4.3.17) son positivos y acotadas.*

*Demostración.* Supongamos que  $x(t)$  no es positivo , entonces existe una  $t_1 > 0$  tal que  $x(t_1) = 0$ . Por la primera ecuación del sistema (4.3.17), tenemos que  $x'(t_1) = s > 0$ . Esto significa que  $x(t) < 0$  para  $(t_1 - \epsilon, t_1)$  donde  $\epsilon$  es una constante positiva arbitrariamente pequeña. Pero esto es una contradicción pues  $x(t)$  es siempre positiva.

Si  $y(t) = 0$  es una solución constante del sistema y  $y(0) > 0$ , la unicidad y continuidad de las soluciones nos garantiza que  $y(t) > 0$  para toda  $t > 0$ .

Probemos que  $z(t)$  es positivo. observemos que la tercera ecuación del sistema (4.3.17) se puede reescribir de la siguiente manera.

$$\begin{aligned}\frac{z'(t)}{z} &> -b \\ \int_0^t \frac{z'}{z} dt &> \int_0^t -bd\theta \\ Ln(z(t)) - Ln(z(0)) &> - \int_0^t bd\theta \\ Ln(z(t)) &> Ln(z(0)) - \int_0^t bd\theta \\ z(t) &> z(0)e^{-bt}\end{aligned}$$

Si  $z = 0$  la solución es constante. Ahora por la unicidad y la continuidad de las soluciones para la condición inicial tenemos que  $z(t) > 0$  para algún  $t > 0$ .

Ahora mostraremos que las soluciones del sistema (4.3.17) son uniformemente acotadas para toda  $t \geq 0$  Consideremos  $x, y, z > 0$  de la primera ecuación del sistema(4.3.17)

$$x'(t) < s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{x_{max}}\right)$$

Evidentemente si  $x(0) < x_0$  entonces  $\limsup_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq x_0$  para toda  $t > 0$

Sea

$$L = x(t) + y(t) + \frac{(p_0 - p_1)}{c} z(t + \tau)$$

Luego

$$\begin{aligned}L' &= x' + y' + \frac{(p_0 - p_1)}{c} z'(t + \tau) \\ &= s - dx + rx \left(1 - \frac{x + y}{x_{max}}\right) - ay - (p_0 - p_1)yz + \frac{(p_0 - p_1)}{c} (cyz - bz(t + \tau)) \\ &\leq s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{x_{max}}\right) - ay - (p_0 - p_1)yz + \frac{p_0 - p_1}{c} (cyz - bz(t + \tau)) \\ &\leq s - dx - \frac{r}{x_{max}} \left(x - \frac{x_{max}}{2}\right)^2 + \frac{rx_{max}}{4} - ay - (p_0 - p_1)yz + \frac{p_0 - p_1}{c} (cyz - bz(t + \tau)) \\ &\leq \frac{4s + rx_{max}}{4} - dx - ay - \frac{(p_0 - p_1)b}{c} z(t + \tau) \\ &= \frac{4s + rx_{max}}{4} - mL\end{aligned}$$

donde  $m = \min\{d, a, b\}$ . Por tanto  $L < \frac{4s+rx_{max}}{4m} + \epsilon$ , donde  $\epsilon$  es una constante arbitrariamente pequeña, luego  $\limsup_{t \rightarrow \infty} L(t) \leq \frac{4s+rx_{max}}{4m}$ . Así  $x(t), y(t), z(t)$  es uniformemente acotada en  $\mathbb{R}_+ \times C \times C$ . ■

**Teorema 4.11.** *Si  $R_0 < 1$  entonces el equilibrio libre de infección es globalmente asintóticamente estable. Si  $R_0 > 1$  es inestable.*

*Demostración.* Sea  $(x(t), y(t), z(t))$  soluciones no negativas del sistema (4.3.17) con condiciones iniciales (4.3.18), de la primera ecuación del sistema (4.3.17) tenemos que

$$x' < s + dx + rx \left(1 - \frac{x}{k}\right)$$

El principio de comparación implica que para alguna  $\epsilon > 0$  existe una  $\hat{t} > 0$  tal que

$$x(t) < x_0 + \epsilon,$$

entonces

$$\begin{aligned} y' &\leq (k(x_0 + \epsilon) - a)y \\ &= (kx_0 - a + k\epsilon)y \\ &= \left(a \left(\frac{kx_0}{a} - 1\right) + k\epsilon\right)y \\ &= (R_0 - 1)a + k\epsilon y \quad \forall t > \hat{t} \end{aligned}$$

integrando ambos miembros de la desigualdad en  $\hat{t}$  a  $t$  tenemos que

$$y \leq e^{((R_0-1)a+k\epsilon)(t-\hat{t})}$$

como  $R_0 < 1$  y  $\epsilon$  suficientemente pequeño  $(R_0-1)a+k\epsilon < 0$  y luego cuando  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = 0$ . Usemos el lema (4.9) y entonces podemos asegurar que  $\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = 0$ . Si  $x(0) = x_0$  entonces  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) \leq x_0$ . Esto completa la prueba del teorema. ■

**Teorema 4.12.** *Si  $R_1 < 1 < R_0$  entonces  $E_1$  es localmente asintóticamente estable.*

*Demostración.* Linearizando el sistema (4.3.17)

$$\begin{aligned} x'_1 &= \left[ -(d + k\hat{y}) + r \left(1 - \frac{2\hat{x} + \hat{y}}{x_{max}}\right) \right] x_1 + \left[ -\frac{r\hat{x}}{x_{max}} - k\hat{x} \right] y_1 \\ y'_1 &= k\hat{y}x_1 - p(t)\hat{y}z_1 \\ z'_1 &= c\hat{y}z_1(t - \tau) - bz_1 \end{aligned} \tag{4.3.24}$$



Haciendo lo anterior , solo necesitamos investigar el cero de la solución del sistema (4.3.24). Como  $R_1 < 1 < R_0$  entonces  $c\hat{y} < b$ , luego el lema(4.9) implica que  $\lim_{t \rightarrow \infty} z_1(t) = 0$ . Luego se tiene el siguiente sistema

$$\begin{aligned} x_1' &= \left[ -(d + k\hat{y}) + r \left( 1 - \frac{2\hat{x} + \hat{y}}{x_{max}} \right) \right] x_1 + \left[ -\frac{r\hat{x}}{x_{max}} - k\hat{x} \right] y_1 \\ y_1' &= k\hat{y}x_1 - p(t)\hat{y}z_1 \end{aligned}$$

el sistema anterior se puede ver de la siguiente manera:

$$\begin{pmatrix} x_1' \\ y_1' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(d + k\hat{y}) + r \left( 1 - \frac{2\hat{x} + \hat{y}}{x_{max}} \right) & -\frac{r\hat{x}}{x_{max}} - k\hat{x} \\ k\hat{y} & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ -p(t)\hat{y}z_1 \end{pmatrix}$$

Es de la forma  $X' = Ax + F(t)$ . Para  $(x(0), y(0)) \in \mathbb{R}_+$  la solución es

$$\begin{pmatrix} x_1' \\ y_1' \end{pmatrix} = e^{At} \begin{pmatrix} x_1(0) \\ y_1(0) \end{pmatrix} + \int_0^t \begin{pmatrix} 0 \\ -p(s)\hat{y}z_1(s) \end{pmatrix} ds$$

donde

$$A = \begin{pmatrix} -(d + k\hat{y}) + r \left( 1 - \frac{2\hat{x} + \hat{y}}{x_{max}} \right) & -\frac{r\hat{x}}{x_{max}} - k\hat{x} \\ k\hat{y} & 0 \end{pmatrix}.$$

Como sabemos que  $\hat{x}, \hat{y}$  satisfacen la primera ecuación del sistema (4.3.17), se tiene que  $-(d + k\hat{y}) + r \left( 1 - \frac{2\hat{x} + \hat{y}}{x_{max}} \right) = -\frac{s}{\hat{x}} - \frac{r\hat{x}}{x_{max}} = -\left( \frac{ks}{a} + \frac{ar}{kx_{max}} \right)$ , entonces reescribiendo la matriz  $A$ :

$$A = \begin{pmatrix} -\left( \frac{ks}{a} + \frac{ar}{kx_{max}} \right) & -\hat{x} \left( \frac{r}{x_{max}} + k \right) \\ k\hat{y} & 0 \end{pmatrix}$$

Claramente los valores propios de  $A$  tienen parte real negativa, entonces existe una constante  $C$  y  $\mu$  positivas tales que  $\|e^{At}\| \leq Ce^{-\mu t}$  para toda  $t \geq 0$ . Notemos que el cero es una solución de la tercera ecuación de (4.3.24) es asintóticamente estable cuando  $c\hat{y} < b$ . Entonces para algún  $\epsilon > 0$  existe  $\delta_1 = \delta(\epsilon)$  talque  $\|\phi\| < \delta_1$  con  $\phi \in C^+$ ,  $\phi(0) > 0$ .

Sea

$$\|z_1(t, \phi)\| < \min \left\{ \frac{\mu\epsilon}{2\sqrt{2}(p_0 + p_1)\hat{y}}, \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}} \right\} \quad t \in (0, \infty)$$

Entonces escojamos  $\delta_2 = \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}C}$  talque  $\|(x_1(0), y_1(0))^T\| < \delta_2$  y

$$\begin{aligned}
\|(x_1(t), y_1(t))^T\| &\leq Ce^{-\mu t} \|(x_1(0), y_1(0))^T\| + \left\| \int_0^t e^{A(t-s)} (0, -p(s)\hat{y}z_1(s))^T ds \right\| \\
&\leq Ce^{-\mu t} \|(x_0, y_0)^T\| + C(p_0 + p_1)\hat{y} \int_0^t e^{-\mu(t-s)} \|z_1(s)\| ds \\
&\leq C \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}C} + \frac{C(p_0 + p_1)\hat{y}}{\mu} \cdot \min \left\{ \frac{\mu\epsilon}{2\sqrt{2}(p_0 + p_1)\hat{y}}, \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}} \right\} \\
&= \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}} + \frac{\epsilon}{2\sqrt{2}} = \frac{\epsilon}{\sqrt{2}}.
\end{aligned}$$

si tomamos  $\delta = \min \{\delta_1, \delta_2\}$  y  $\|\psi\| = \|(x_1(0), y_1(0), \phi)\| < \delta$ , entonces  $\|x_1(t, \psi), y_1(t, \psi), z_1(t, \psi)\| < \epsilon$ , esto implica la estabilidad del cero como solución de (4.3.24).

Definamos

$$R'_1 = \frac{4cks + kcrx_{max} + 4cakx_0}{4cad\tilde{d} + 4bk\tilde{d}}.$$

El siguiente paso es mostrar que cada solución no negativa de (4.3.17) converge a  $E_1$  cuando  $R'_1 < 1 < R_0$ . Tomando las dos primera ecuaciones del sistema(4.3.17) tenemos:

$$\begin{aligned}
x' + y' &= s - dx + rx \left(1 - \frac{x}{x_{max}}\right) - \frac{rxy}{x_{max}} - ay - p(t)yz \\
&= s - dx - \frac{r}{x_{max}} \left(x - \frac{x_{max}}{2}\right)^2 + \frac{rx_{max}}{4} - ay - p(t)yz + ax_0 - ax_0 \\
&\leq s - dx - ay + \frac{rx_{max}}{4} + ax_0 \\
&= \frac{4s + 4ax_0 + rx_{max}}{4} - \tilde{d}(x + y),
\end{aligned}$$

donde  $\tilde{d} = \min \{a, d\}$ , lo cual implica que  $\limsup_{t \rightarrow \infty} (x + y) = \frac{4s + 4ax_0 + rx_{max}}{4\tilde{d}}$ . Entonces para  $\epsilon_1$  existe un  $t_1 > 0$  talque

$$\begin{aligned}
y' &\leq \left( k \left( \frac{4s + 4ax_0 + rx_{max}}{4\tilde{d}} + \epsilon_1 - y \right) - a \right) y \\
&\leq \left( k \left( \frac{4s + 4ax_0 + rx_{max}}{4\tilde{d}} + \epsilon_1 - y \right) - a \right) y.
\end{aligned}$$

Consideremos la siguiente inecuación ecuación diferencial

$$\begin{aligned}\tilde{y}' &\leq \frac{4ks + 4kax_0 + krx_{max} + 4k\tilde{d}\epsilon_1 - 4k\tilde{d}y(t) - 4a\tilde{d}\tilde{y}}{4\tilde{d}}\tilde{y} \\ &\leq \left( \frac{4ks + 4kax_0 + krx_{max} + 4k\tilde{d}\epsilon_1 - 4k\tilde{d}y(t) - 4a\tilde{d}}{4\tilde{d}} \right) \tilde{y}.\end{aligned}\quad (4.3.25)$$

Cuando  $R_0 > 1$  y  $\tilde{y}(0) > 0$  (4.2.15) tiene un único equilibrio positivo  $\tilde{y}^* = \frac{4ks + 4a(kx_0 - \tilde{d}) + krx_{max} + 4k\tilde{d}\epsilon_1}{4k\tilde{d}}$ , lo cual es globalmente asintóticamente estable. Por el principio de comparación tomemos un  $\epsilon_2$  entonces existe un  $t_2 > t_1$  talque

$$y \leq \tilde{y}^* + \epsilon_2 \quad \forall t > t_2$$

Sea  $y^* = \frac{4ks + 4a(kx_0 - \tilde{d}) + krx_{max}}{4k\tilde{d}}$ , pues  $\epsilon_1$  es suficientemente pequeño. Luego

$$y \leq \tilde{y}^* + \epsilon_2 \quad \forall t > t_2$$

usando la desigualdad anterior

$$z'(t) \leq c(y^* + \epsilon_2)z(t - \tau) - bz \quad \forall t > t_2 + \tau.$$

Escojamos una  $\epsilon_2$  suficientemente pequeña tal que  $R_1' + \frac{ck\epsilon_2}{kb\tilde{d} + acd} < 1$  y  $R_1' = \frac{4cks + kcrx_{max} + 4cakx_0}{4cad + 4bkd}$ . Aplicando nuevamente el lema (4.9) tenemos nuevamente  $\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = 0$ . Así el sistema (4.3.17) es asintótico al siguiente sistema homogéneo.

$$\begin{aligned}x'(t) &= s - dx(t) + rx(t) \left( 1 - \frac{x(t) + y(t)}{x_{max}} \right) - kx(t)y(t) \\ y'(t) &= kx(t)y(t) - ay(t)\end{aligned}\quad (4.3.26)$$

el sistema (4.3.26) tiene un único equilibrio  $(\hat{x}, \hat{y})$  donde  $\hat{x} = \frac{a}{k}$ ,  $\hat{y} = \frac{sx_{max}k^2 + (r-d)kax_{max} - ra^2}{rka + k^2x_{max}}$  globalmente asintóticamente estable. Finalmente aplicando la teoría de la cadena interna de conjuntos transitivos a las dos primeras ecuaciones del sistema (4.3.17) se concluye que  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = x_1$ ,  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = \hat{y}$ . Esto completa la prueba. ■

**Teorema 4.13.** *Si  $R_1 > 1$  entonces existe un  $\eta > 0$  tal que para alguna solución  $(x(t, \phi), y(t, \phi), z(t, \phi))$  de (4.3.17) con  $\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in \mathbb{R}_1 \times C^+ \times C^+$  y  $\phi_2(0) > 0$  y  $\phi_3(0) > 0$  que satisfice*

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} x(t, \phi) \geq \eta \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} y(t, \phi) \geq \eta \quad \liminf_{t \rightarrow \infty} z(t, \phi) \geq \eta$$

*Demostración.* Usemos la teoría de la persistencia. Definamos los siguientes conjuntos:

$$X = \{\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in \mathbb{R}_1 \times C^+ \times C^+\}$$

$$X_0 = \{\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in X : \phi_2(0) > 0, \phi_3(0) > 0\}$$

$$\partial X_0 = X \setminus X_0$$

Por la forma del sistema (4.3.17) es fácil ver que  $X$  y  $X_0$  son positivamente invariantes. Luego  $\partial X_0$  es relativamente cerrado en  $X$ , y

$$\partial X_0 = \{\phi \in X : \phi_2(0) = 0 \text{ ó } \phi_3(0) = 0\}$$

Sea  $u(t, \phi)$  la solución única del sistema (4.3.17) con  $u_0(\phi) = \phi$ . Definamos  $\Phi(t)\psi = u_t\psi$  para toda  $t > 0$  y para toda  $\psi \in X$ . Sea  $P : X \rightarrow X$  el mapeo de Poincaré asociado al sistema (4.3.17)

$$P(\phi) = u_T(\phi) \quad T = 1 \quad \forall \phi \in X.$$

Por el lema (4.10)  $P$  es un punto disipativo y  $P^{n_0}$  es compacto siempre y cuando  $n_0 T > \tau$ . Luego aplicando el teorema 2.9 [42]  $P$  es un atractor Global en  $X$ .

Usando la técnica utilizada en [43], probaremos que  $P$  es uniformemente persistente en  $(X_0, \partial X_0)$ . Sea  $M_1 = \left( \frac{x_{max}}{2r} \left[ (r-d) + \sqrt{(r-d)^2 + \frac{4rs}{x_{max}}} \right], 0, 0 \right)$  y  $M_2 = (\hat{x}, \hat{y}, 0)$ . Como  $R_0 > R_1 > 1$ , escojamos una  $\delta_1$  suficientemente pequeña tal que  $R_0 - \frac{k+1}{a}\delta_1 > 1$ .

Por la continuidad de las soluciones con respecto a la condición inicial existe  $\delta_1^*(\delta_1) > 0$  tal que para toda  $\phi \in X_0$

$$\|\phi - M_1\| \leq \delta_1^*,$$

luego tenemos

$$\|\Phi(t)\phi - M_1\| \leq \delta_1 \quad \forall t \in [0, \omega]$$

Afirmamos lo siguiente:

**Afirmación 4.14.**  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\phi - M_1\| \geq \delta_1^*$  para toda  $\phi \in X_0$

Procedamos por contradicción, supongamos que  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\psi - M_1\| < \delta_1^*$ , para alguna  $\psi \in X_0$ . Entonces existe un entero  $N_1 \geq 1$  tal que  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\psi - M_1\| < \delta_1^*$  para toda  $n \geq N_1$ . Para alguna  $t - \tau \geq N_1 T$ , luego tomemos  $t = nT + t'$ , con  $n \geq N_1 T' \in [0, T]$  y

$$\|\Phi(t)\psi - M_1\| = \|\Phi(t')\Phi(nT)\psi - M_1\| \leq \delta_1$$

luego se sigue

$$x_0 - \delta_1 \leq x(t) \leq x_0 + \delta_1, 0 \leq y(t), z(t) \leq \delta_1 \quad \forall t - \tau \geq N_1 T$$

Por tanto para  $t \geq N_1 T + \tau$ , se tiene

$$\begin{aligned} y'(t) &\geq (k(x_0 - \delta_1) - a - \delta_1)y(t) \\ &\geq (kx_0 - a - k\delta_1 - \delta_1)y(t) \end{aligned}$$

resolviendo la desigualdad anterior

$$y(t) \geq y(N_1 T + \tau) e^{(kx_0 - a + k\delta_1 - \delta_1)(t - N_1 T - \tau)}$$

como  $R_0 - \frac{k+1}{a}\delta_1 > 1$  luego  $\lim_{t \rightarrow \infty} y(t) = \infty$ , pero esto es una contradicción.

**Afirmación 4.15.**  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\phi - M_2\| \geq \delta_2^*$  para toda  $\phi \in X_0$

Supongamos lo contrario, es decir  $\limsup_{n \rightarrow \infty} \|\Phi(nT)\psi - M_2\| < \delta_2^*$  para algún  $\psi \in X_0$ . Entonces existe un entero  $N_2 \geq 1$  tal que  $\|\Phi(nT)\psi - M_2\| < \delta_2^*$  para toda  $n \geq N_2$ . Para algún  $t - \tau \geq N_2 T$ , tenemos  $t = nT + t'$  con  $n \geq N_2$  con  $t' \in [0, T]$  tal que

$$\|\Phi(t)\psi - M_2\| = \|\Phi(t')\Phi(nT)\psi - M_2\| \leq \delta_2$$

Esto implica

$$|x(t) - \hat{x}| < \delta_2, |y(t) - y| < \delta_2, 0 < z(t) < \delta_2 \quad \forall t - \tau \geq N_2 T$$

De la tercera ecuación del sistema (4.3.17)

$$z'(t) \geq (\hat{y} - \delta_2)z(t - \tau) - bz$$

de la desigualdad  $R_1 - \delta_2 \left( \frac{r - kx_{max}}{ra} \right) > 1$

implica  $c(\hat{y} - \delta_2) > b$ . Por el lema (4.9)  $\lim_{t \rightarrow \infty} z(t) = \infty$ , pero esto es una contradicción.

Definamos los siguientes conjuntos:

$$M_\partial := \{\phi \in \partial X_0 : P^n(\phi) \in \partial X_0, \forall n \geq 0\}$$

$$D_1 := \{\phi \in X : \phi_2(0) = 0, \phi_3(0) \geq 0\}$$

$$D_2 := \{\phi \in X : \phi_2(0) > 0, \phi_3(0) = 0\}$$

Afirmamos que  $M_\partial = D_1 \cup D_2$ . Por una parte  $D_1 \cup D_2 \subset M_\partial$ . Probaremos que  $M_\partial \subset D_1 \cup D_2$ . Para alguna  $\psi \in \partial X_0 \setminus (D_1 \cup D_2)$ , de la segunda ecuación del sistema (4.3.17) tenemos

$$y(t, \psi) = y(0, \psi) e^{\int_0^t (kx(s) - a - p(s)z(t, \psi)) ds} \quad t \geq 0$$

La solución de la tercera ecuación del sistema (4.3.17) en el intervalo  $[0, \tau]$ , es

$$z(t, \psi) = e^{-at} \left( z(0, \psi) + c \int_0^t e^{as} y(s - \tau, \psi) z(s - \tau, \psi) ds \right)$$

para alguna  $\psi \in \partial X_0 \setminus (D_1 \cup D_2)$ , de la expresión anterior podemos ver que existe  $t_0 \in [0, \tau]$  tal que  $z(t, \psi) > 0$  para toda  $t \geq t_0$ . Así existe algún  $n$  con  $nT \geq t_0$  tal que  $P^n(\psi) \notin \partial X_0$  y por tanto  $M_\partial \subset D_1 \cup D_2$ . Luego se sigue que  $M_1$  y  $M_2$  conjuntos disjuntos, compactos e invariantes para  $P$  en  $\partial M$  y  $\hat{A}_\partial := \cup_{\phi \in M_\partial} \omega(\phi) = \{M_1, M_2\}$ . Además no es subconjunto de  $M_1$  y  $M_2$  forman un ciclo en  $M_\partial$ , por la afirmaciones anteriores vemos que  $M_1$  y  $M_2$  son conjuntos aislados e invariantes para  $P$  en  $X$ , y  $w^s(M_i) \cap X_0 = \emptyset$  para  $i = 1, 2$ , donde  $w^s(M_i)$  es el conjunto inestable de  $M_i$  para  $P$ .

Por el teorema 1.3.1 y la observación 1.3.1 [44] concluimos que  $P : X \rightarrow X$  es uniformemente persistente con respecto a  $X_0$ . Luego por el mismo teorema implica que el semiflujo periódico  $\Phi(t) : X \rightarrow X$  también es uniformemente persistente respecto  $X_0$ . Por teorema 3.1 [45] el sistema (4.3.17) admite una solución  $T$ -periódica  $(x^*, y^*, z^*)$  con condición inicial  $\phi^* \in X_0$ . Por un argumento similar en [43] y [45] muestran que existen  $\eta > 0$  tal que

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} \min(x(t, \phi), y(t, \phi), z(t, \phi)) \geq \eta$$

en particular  $\liminf_{t \rightarrow \infty} \min(\Phi(t)\phi^*) \geq \eta$  y  $x^*, y^*, z^* \geq 0$  para toda  $t \geq 0$ , esto implica que  $(x^*, y^*, z^*)$  es una solución  $T$ -periódica. ■

### 4.3.2. Simulación numérica

En este paper investigaremos el comportamiento de un modelo epidemiológico de un sistema no autónomo tipo SIR. Para comprobar y validar nuestros resultados consideramos el sistema (4.3.17):

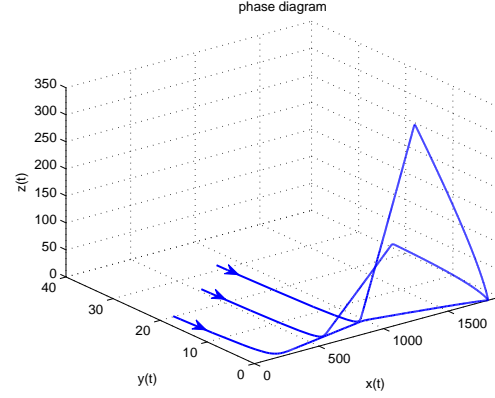
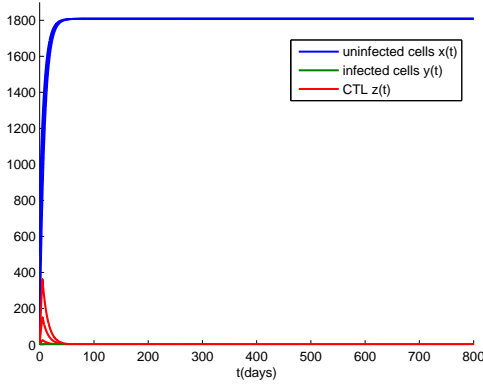


Figura 4.7: Cuando  $R_1 = 0.0186 < 1$  y  $R_0 = 0.7233 < 1$  el equilibrio libre de infección es estable. Espacio fase del sistema (4.2.7)

$$\begin{aligned}
 x'(t) &= s - dx(t) + rx(t) \left( 1 - \frac{x(t) + y(t)}{k} \right) - kx(t)y(t) \\
 y'(t) &= kx(t)y(t) - ay(t) - p(t)y(t)z(t) \\
 z'(t) &= cy(t - \tau)z(t - \tau) - bz(t) \\
 p(t) &= p_0 + p_1 \cos(2\pi t - \phi), \quad 0 \leq p_1 < p_0
 \end{aligned}$$

En el sistema (4.3.17), el conjunto de parámetros lo tomaremos de [7, 34, 36], sea  $p(t) = 1 + 0.5 \cos(2\pi t - \frac{\pi}{12})$ ,  $s = 10$ ,  $d = 0.1$ ,  $r = 0.01$ ,  $x_{max} = 1200$ ,  $a = 5$ ,  $b = 0.1$ ,  $c = 0.3$ ,  $k = 0.002$ ,  $\tau = 1$ . Con diferentes funciones historia constantes  $x(0) = 100, 500, 800$ ,  $y_0(\theta) = y(\theta) = 20, 25, 30$ ,  $z_0(\theta) = z(\theta) = 1, 5, 10$ . Obtenemos  $R_1 = 0.0186 < 1$  y  $R_0 = 0.7233 < 1$  el equilibrio libre de infección  $E_1(1808, 0, 0)$  es asintóticamente estable.

Notemos que  $R_1 = 0.0186 < 1$  y  $R_0 = 0.7233 < 1$  entonces el virus eventualmente desaparece. La simulación numérica confirma que el equilibrio libre de infección es estable cuando  $R_0 < 1$ . El sistema (4.3.17) tiene un unico equilibrio libre de infección  $E_0 = (18083, 0, 0)$ . Ver figura(4.7)

Consideramos el siguiente conjunto de parámetros  $p(t) = 1 + 0.5 \cos(2\pi t - \frac{\pi}{12})$ ,  $s = 190$ ,  $d = 0.1$ ,  $r = 0.1$ ,  $x_{max} = 1800$ ,  $a = 0.3$ ,  $b = 0.5$ ,  $c = 0.003$ ,  $k = 0.005$ ,  $\tau = 1$ ,  $\phi = \frac{\pi}{12}$ . Con diferentes funciones historia constantes  $x(0) = 90, 100, 150$ ,  $y_0(\theta) = y(\theta) = 10, 20, 40$ ,

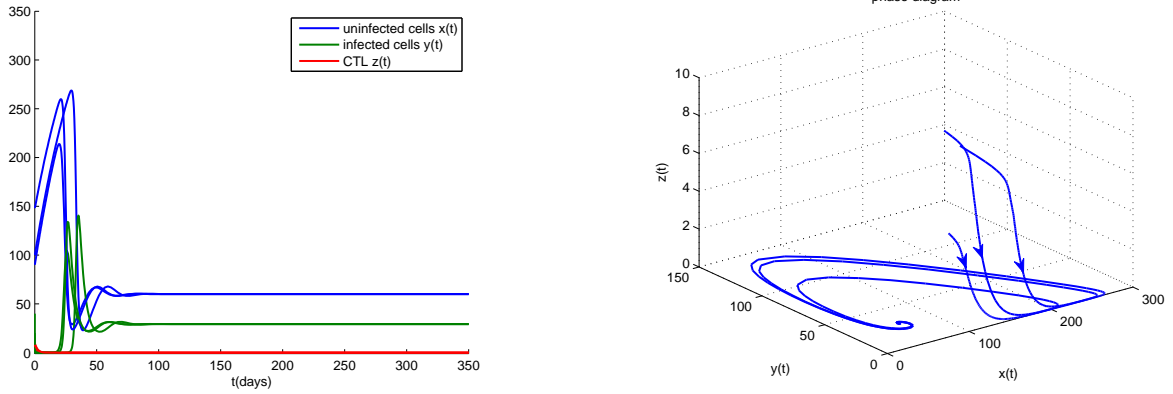


Figura 4.8: Cuando  $R_1 = .00005540 < 1$  y  $R_0 = 7.4166 > 1$  el equilibrio libre de inmunidad es estable. Espacio fase del sistema (4.2.7)

$z_0(\theta) = z(\theta) = 5, 10, 8$ . Entonces emerge el equilibrio libre de inmunidad  $E_1(60, 29.23, 0)$ , que es asintóticamente estable, como se puede observar en la figura (4.8). En las figuras (4.9) y (4.10) usamos los siguientes parámetros  $s = 190, k = 0.05, d = 0.1, a = 0.1, r = 0.001, b = 0.2, c = 0.01, p_0 = 1, \phi = \frac{\pi}{12}, x_{max} = 1200$ . El numero básico para la infección viral y para el *CTL* response son  $R_0 = 944.5754 > 1$  y  $R_1 = 3.7850 > 1$  respectivamente.

El comportamiento dinámico del sistema (4.3.17) se vuelve más complejo cuando el parámetro de amplitud  $p_1$  crece. La simulación numérica muestra que el periodo de la dinámica viral quizás no esté de acuerdo con la respuesta inmune oscilatoria(4.9). Cuando escojamos los parámetros para amplitudes  $p_1 = 0.2, 0.38$  y  $0.78$  respectivamente, el periodo de la dinámica viral es 1, 2 y 4 respectivamente de acuerdo a (4.9).

Para estudiar el efecto de la oscilación del sistema inmune sobre el comportamiento de la dinámica viral, la amplitud que es representado por  $p_1$  es usado como parámetro de bifurcación, el diagrama que obtenemos es como la que obtiene [35]. Sea  $p_1$  en el intervalo  $(0, 1)$ , obtenemos el diagrama de bifurcación en el plano  $p_1 - y$ . En el cual el numero de puntos en una linea vertical correspondiendo a la amplitud, representa el múltiplo del periodo de  $y(t)$ . Por ejemplo un punto en el diagrama de bifurcación representa el periodo de  $y(t)$  en  $T$  días y  $n$  puntos representa el periodo en  $nT$  días para  $y(t)$ .



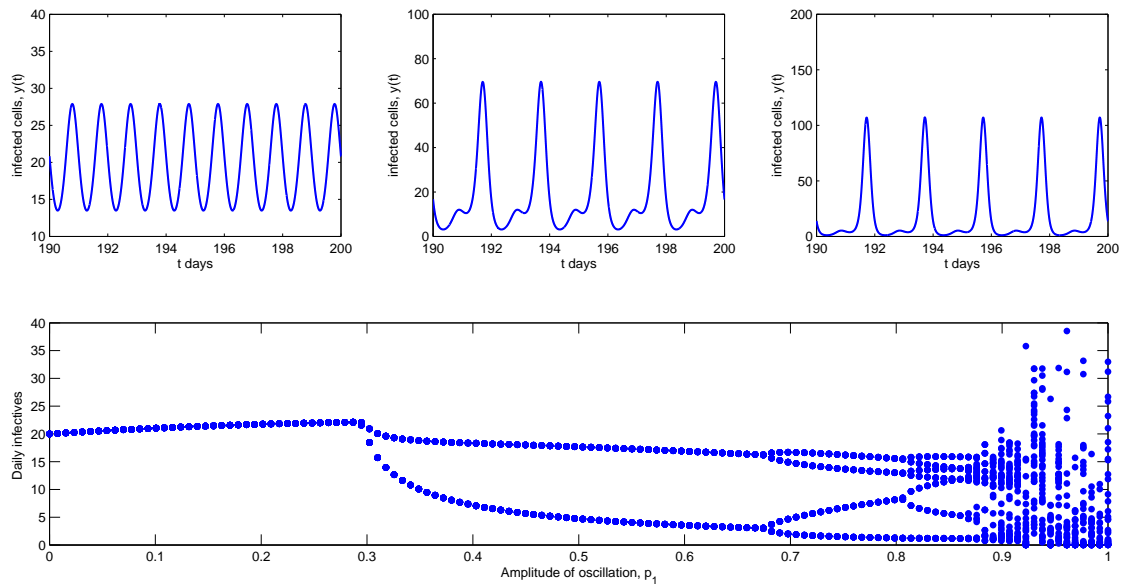


Figura 4.9: Cuando  $R_1 = 3.7850 > 1$  y  $R_0 = 944.5754 > 1$ , la simulación numérica con diferentes amplitudes  $p_1 = 0.2, 0.38$  y  $0.55$  respectivamente. Diagrama de bifurcación para el sistema (4.3.17) cuando hacemos variar  $p_1$ .

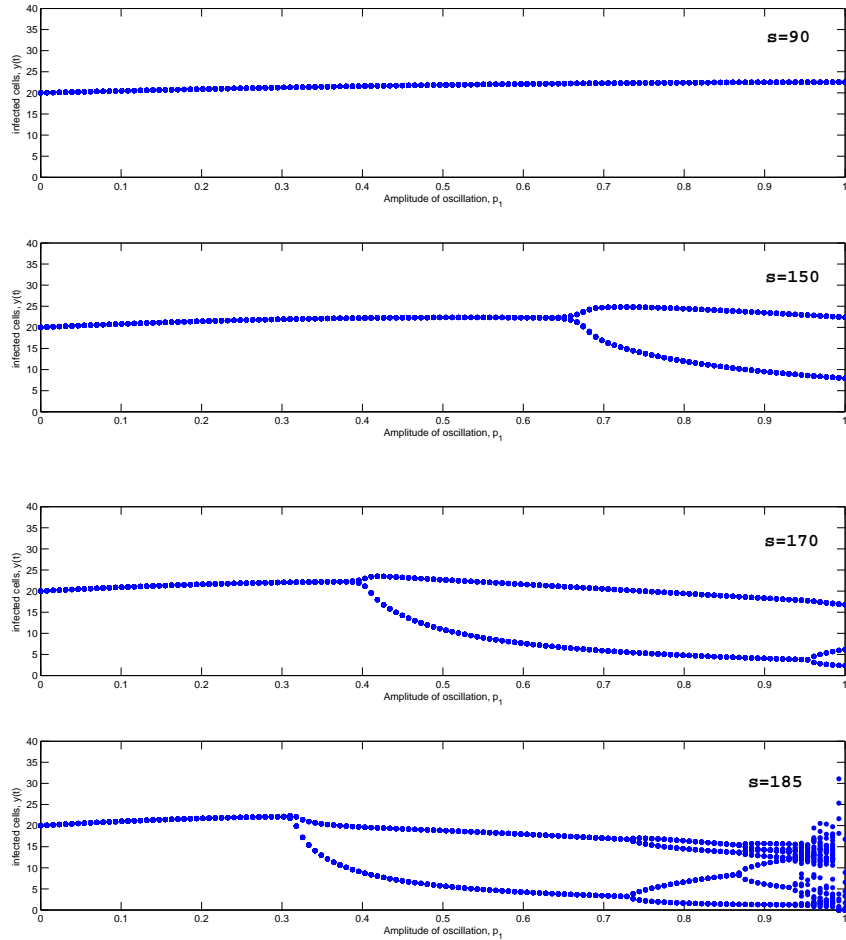


Figura 4.10: Diagramas de bifurcación, cuando hacemos variar el parámetro  $s$  y la amplitud  $p_1$ .  $k = 0.05$ ,  $d = 0.1$ ,  $a = 0.1$ ,  $r = 0.001$ ,  $b = 0.2$ ,  $c = 0.01$ ,  $\tau = 6$ ,  $x_{max} = 1200$

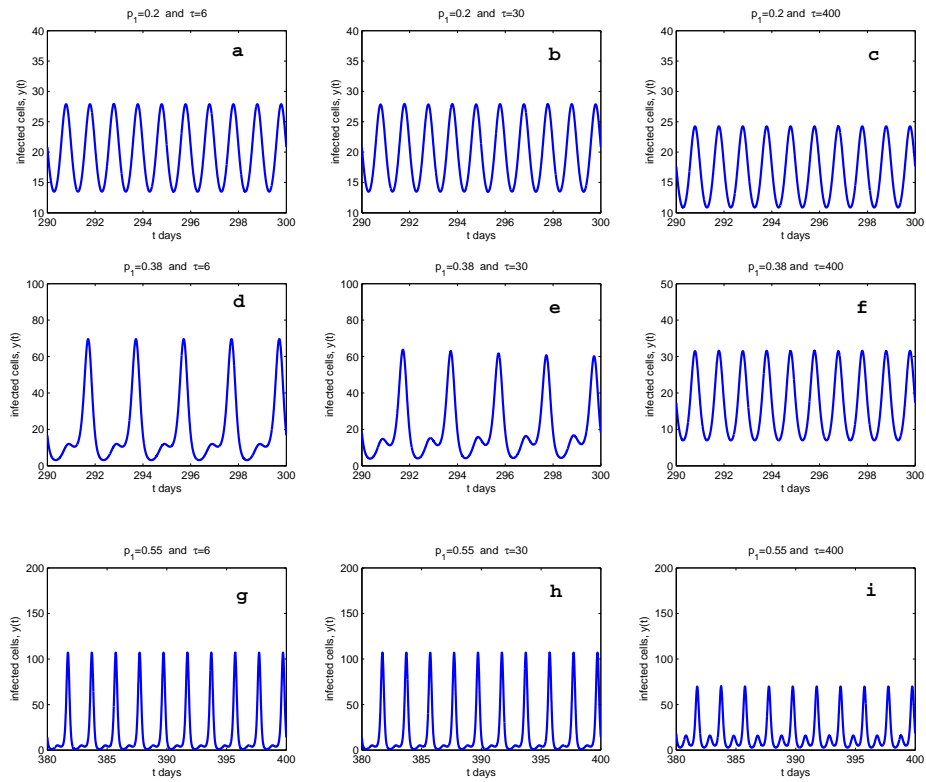


Figura 4.11: Solución de  $y(t)$  cuando varía  $p_1$  y  $\tau$ .

Cuando  $p_1$  crece de 0 a 1, la dinámica viral tiene periodos de 1, 2, 4, 8, 16. En la figura (4.9) podemos observar cuando  $p_1$  es pequeño tenemos la dinámica del sistema no se repite, es un día cíclico, cuando es  $p_1$  mayor que 0.38 la dinámica se repite cada dos días, son de dos días cíclicos y cuando es 0.78 la dinámica se repite cada cuatro días por lo que son cuatro días cíclicos y cuando se excede de 0.78 la dinámica es de múltiples días cíclicos.

Para estudiar el comportamiento de la dinámica del sistema (4.3.17), con forme varían los parámetros, usamos como parámetro de bifurcación  $s$  y  $p_1$ . En la figura (4.10), hacemos variar  $s$ ; cuando  $s = 90$  la dinámica viral es de un día cíclico para todos los valores de  $p_1$ , conforme  $s$  crece, como por ejemplo  $s = 150$  la dinámica viral se mantiene en periodos de un día y cuando excede cierto umbral, el periodo es de 2 días cíclicos, ocurre el periodo de doble bifurcación. Cuando  $s = 185$  y  $p_1$  la dinámica tiene periodos 1, 2, 4, 8, etc.

Sin embargo, como mencionan en [35], el diagrama de bifurcación no puede capturar completamente en su totalidad el comportamiento de la dinámica. Investigamos el comportamiento dinámico del sistema (4.2.7), haciendo variar  $p_1$  y  $\tau$ , como lo hacen en [35]. Podemos observar, en la figura (4.11), cuando  $p_1$  es pequeño, el número de células infectadas demuestran la oscilación harmonica para algún retardo (ver **a-c**). Cuando  $p_1$  crece a 0.38, la resonancia subharmonica ocurre para retardos pequeños (ver **d** y **e**); Cuando  $p_1$  por ejemplo en 0.78, se generan cuatro días cíclicos, que tiene evidentemente tiene un día cíclico o bien dos días cíclicos (ver **g** y **h**). Para los últimos dos casos, cuando  $p_1$  crece a un cierto umbral, el retardo (grande) puede alterar la oscilación: desde dos días cíclicos hasta un día cíclico con  $p_1 = 0.38$ , y de cuatro días cíclicos a dos días cíclicos con  $p_1 = 0.55$  (ver **d-i**). Además la simulación numérica muestra que la resonancia subharmonica ocurre solo cuando cuando la amplitud  $p_1$  y el retardo  $\tau$  bes grande (ver **c,nf**, e **i**).



# Capítulo 5

## Conclusiones

En este trabajo se han analizados cuatro modelos de infecciones virales que pueden ser aplicados a enfermedades tales como *VIH*, *VHB*, *VHC*.

El primer sistema (3.2.6) se estudia un modelo de infección viral con transmisión mitótica y cura de células infectadas, incorporando la tasa de saturación y el retardo intracelular. Usando funcionales de Lyapunov encontramos condiciones suficientes para la estabilidad del equilibrio endémico, las funcionales son obtenidas mediante una combinación lineal de funciones tipo Volterra y composiciones cuadráticas.

El análisis cualitativo del modelo (3.2.6), obtuvimos resultados para la estabilidad local y global del equilibrio. Concluimos que la estabilidad del equilibrio libre de infección está completamente determinada por el número básico reproductivo ( $R_0$ ). Investigamos dos escenarios posibles:

El primer escenario es donde la población viral es eventualmente eliminada. Matemáticamente, si  $R_0 \leq 1$ , el equilibrio es localmente asintóticamente estable, mas aún es globalmente asintóticamente estable.

Biológicamente la persistencia caracteriza al equilibrio endémico. Siguiendo la teoría de la persistencia para sistemas de dimensión infinita. Mostramos que la persistencia uniforme ocurre cuando  $R_0 > 1$ .

Un segundo escenario el equilibrio endémico es estable. Establecimos una condición  $\mu -$

$r(1 - \frac{x_1+y_1}{x_{max}}) > 0$  entonces el equilibrio endémico es localmente asintóticamente estable para  $\tau \geq 0$ . Además cuando  $\mu - r(1 - \frac{x_1+y_1}{x_{max}}) \geq \frac{\delta y_1}{x_1}$  el equilibrio es globalmente asintóticamente estable.

En el segundo modelo (3.3.59) incorporamos la tasa de saturación con retardo con retardo incluido. Establecimos resultados a cerca de la estabilidad local de los equilibrios. A lo igual que el sistema (3.2.6) la estabilidad del equilibrio libre de infección está determinada por el  $(R_0)$ . Si  $R_0 < 1$  el equilibrio es estable e inestable si  $R_0 > 1$ . Encontramos una condición suficiente,  $\mu - r(1 - \frac{e^{-m\tau}x_1+y_1}{x_{max}}) > 0$ , para la estabilidad local. Además encontramos condiciones suficientes que nos garantiza la estabilidad global del equilibrio libre de infección y endémico. Establecimos condiciones para asegurar la permanencia de nuestro sistema. Además se hizo la estimación de la longitud del retardo para preservar la estabilidad dependiendo de los parámetros del sistema (3.3.59).

En el tercer sistema investigamos un modelo matemático de infección viral con respuesta inmune periódica, en el cual le incorporamos el crecimiento logístico (4.2.7). Los resultados analíticos están establecidos por el  $R_0$  y  $R_1$ , estos dos parámetros determinan el resultado de la infección viral. Demostramos para el caso  $R_0 < 1$  el equilibrio libre de infección es globalmente asintóticamente estable, y si  $R_0 > 1$  el equilibrio es inestable. También se demostró que si  $R_1 < 1 < R_0$ , el equilibrio libre de inmunidad es localmente asintóticamente estable, además existe un  $R'_1$  tal que si  $R'_1 < 1 < R_0$  el equilibrio libre de inmunidad es globalmente asintóticamente estable.

Para el caso cuando  $1 < R_1 < R_0$ , investigamos mediante simulaciones numéricas, que la dinámica del sistema se vuelve más complejo. Cuando fijamos el retardo, la resonancia subarmónica ocurre cuando  $p_1$  crece. El retardo puede alterar los período de oscilación cuando  $p_1$  crece. Cuando  $\tau$  es grande ocurre la resonancia subarmónica. Las simulaciones numéricas muestran que el retardo en la respuesta inmune, puede afectar la oscilación en la dinámica del sistema.

Cuando  $R_0 > R_1 > 1$  y hacemos variar  $p_1$  en  $(0, 1)$ , tomando varios valores de  $r$ , la dinámica del sistema cambia. Si  $r$  es pequeño la dinámica del sistema es la misma. Cuando  $r$  crece ocurre el periodo de doble bifurcación. Cuando la amplitud es grande ocurre la dinámica de

oscilación viral. Las simulaciones numéricas muestran que la oscilación del sistema inmune puede afectar el comportamiento de la dinámica viral.

En nuestro cuarto modelo nos interesó estudiar el comportamiento dinámico de un sistema con respuesta inmune periódica y full logistic  $rx \left(1 - \frac{x+y}{x_{max}}\right)$  (4.3.17), es usado para crecimientos de células sanas ( $x$ ),  $y$  es la concentración de células infectadas. Nuestro análisis muestra que la diferencia entre términos logístico no altera el comportamiento cualitativo de la solución. Más específicamente, los modelos (4.2.7) y (4.3.17) tienen el mismo número básico reproductivo ( $R_0$ ). Además para ambos modelos existe un único equilibrio libre de infección que es globalmente asintóticamente estable si  $R_0 < 1$ . Los resultados que obtuvimos son similares al sistema (4.2.7).

Comparando con los modelos VIH de infección viral con cura, sin tasa de saturación y sin retardo, estudiados en Liu et al [20] y Muroya-Enatsu [22] sistema (3.1.1) con nuestro modelo (3.1.4). En nuestro modelo calculamos el número básico de reproducción usando el método de la “Next generation matrix” o matriz de la próxima generación como en [9]. Liu *et al* estudia la estabilidad usando un  $N_{crit}$ , que depende de los parámetros del sistema, mientras Muroya hace uso  $R_0$  derivado de tal  $N_{crit}$ .

Estudiando la estabilidad Global del Equilibrio libre de infección usando funcionales de lyapunov, Muroya-Enatsu además de poner la condición  $R_0 > 1$  encuentra una condición suficiente adicional que acota la tasa de “cura”; en nuestro modelo la única condición para establecer la estabilidad global del equilibrio libre de infección es  $R_0(\tau) < 1$ .

En cuanto a la estabilidad global del equilibrio endémico, Muroya-Enatsu prueban la estabilidad usando funcionales de lyapunov y por aproximación de iteración monótona y encuentran varias condiciones suficiente para establecer la estabilidad. En nuestro sistema encontramos una única condición suficiente para establecer la estabilidad global del equilibrio endémico.

Comparando los modelos periódicos con el modelo de Bai-Zhou (4.1.2). En nuestro (4.1.5) y



(4.1.6) obtenemos resultados como las que obtiene Bai-Zhou, pero las series de condiciones suficientes para establecer la estabilidad de los equilibrios son diferentes. Otra diferencia, en Bai-Zhou, la dinámica de su modelo cambian conforme varía la tasa de crecimiento de células no infectadas y la amplitud de la función periódica; en nuestros modelos periódicos variamos  $r$  la tasa máxima de proliferación y la amplitud de la función periódica, y notamos lo siguiente cuando  $p_1 > 0.45$  existen múltiples ciclos, mientras que en Bai-Zhou esto ocurre cuando  $p_1 > 0.75$

# Bibliografía

- [1] Bailey NTJ. *The role of Statistics in controlling and eradicating infectious diseases.* Statistician (34)(1985)3-17.
- [2] M. Nowak and C. Bangham, *Population dynamics of immune responses to persistent viruses,* *Science* 272 (5258)(1996)74-79.
- [3] A. Herz, S. Bonhoeffer, R. Anderson, R. May and M. Nowak, *Viral dynamics in vivo: limitations on estimates of intracellular delay and virus decay,* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93(14) (1996) 7247-7251.
- [4] Perelson, A.S., Neumann, A.U., Markowitz, M., Leonard, J.M., Ho, D.D., 1996. *HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time.* *Science* 271, 1582–1586.
- [5] Liu W-m. *Nonlinear oscillations in models of immune responses to persistent viruses.* *Theor Popul Biol* 52(1997)224—30.
- [6] D.Wodarz, J.P.Christense, A.R. Thomsen. *The importance of lytic and nonlytic immune response in viral infection.* *Trends Immunoll.* 23(2002),194–200.
- [7] Wang K, Wang W, Liu X., *Viral infection model with periodic lytic immune response,* *Chaos Solitons Fract.* 28 (2006)90-99.
- [8] Li F, Qi A. *Mathematical model of the effects of plasma cortisol on human T lymphocytes recirculation.* *Acta Biophys Sin* 16(2000)586-94.

- [9] P. van den Driessche, J. Watmough, *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Math. Biosci. 180 (2002) 29–48.
- [10] Wang W, Zhao X-Q. *Threshold dynamics for compartmental epidemic models in periodic environments*. J Dyn Diff Equat 20(2008)699–717
- [11] Smith, H., *An Introduction to Delay Differential Equations with Application to the Life Sciences*, Springer 2010.
- [12] Gantmacher, F. R. *Applications of the Theory of Matrices*. New York: Wiley, p. 231, 1959.
- [13] Y. Kuang, *Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics*, Academic Press, San Diego, 1993.
- [14] J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcation of Vector Fields*. Applied Mathematical Sciences, Volume 42. Springer-Verlag, New York, 1983.
- [15] J. K. Hale, P. Waltman, *Persistence in infinite-dimensional systems*, SIAM J. Math. Anal. 20 (1989) 388–396.
- [16] R. S. Varga. *Matrix Iterative Analysis. Springer Series in Computational Mathematics*, Berlin, Heidelberg, Volume 27, 2009.
- [17] H. Dahari, E. Shudo, M. Ribeiro, A. S. Perelson, *Modeling Complex decay profiles of hepatitis B virus during antiviral therapy*. Hepatology. 2009jan 49(1)32–8.
- [18] A. U. Neumann, N. P. Lam, H. Dahari, D. R. Gretch, T. E. Wiley, T. J. Layden and A. S. Perelson, *Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon- $\alpha$  therapy*, Science 282 (1998), pp. 103–107.
- [19] M. A. Nowak and R. M. May, *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*, Oxford University Press, New York, 2000.

- [20] X. Liu, H. Wang, Z. Hu and W. Ma, *Global stability of an HIV pathogenesis model with cure rate*, Nonlinear Anal. RWA. 12 (2011) 2947–2961.
- [21] M.Y. Li and J.S. Muldowney, *A geometric approach to the global-stability problems*, SIAM J. Math. Anal. 27 (1996), pp. 1070–1083.
- [22] Y. Muroya, Y. Enatsu, *On global stability of an HIV pathogenesis model with cure rate*, Mathematical Methods in the Applied Sciences, 2014.
- [23] C. Vargas-De-León, *Stability analysis of a model for HBV infection with cure of infected cells and intracellular delay*, Appl. Math. Comput., 219 (2012) 389–398.
- [24] C. Vargas-De-León, E. Ávila-Vales, and N. Chan-Chí, *Global analysis of virus dynamics model with logistic mitosis, cure rate and delay in virus production*. Math. Meth. Appl. Sci. 2014.
- [25] R. Xu, *Global stability of an HIV-1 infection model with saturation infection and intracellular delay*, J. Math. Anal. Appl. 375 (2011) 75—81
- [26] D. Swati, B.M Bolker, M. Martcheva. *Bistability and long-term cure in a within-host model of Hepatitis C*. Journal of biological system 4(2011)533-550.
- [27] E. Beretta, Y. Kuang, *Geometric stability switch criteria in delay differential systems with delay dependent parameters*, SIAM J. Math. Anal. 33 (2002) 1144—1165.
- [28] J. Hale, S.V. Lunel. *Introduction to Functional Differential Equations*. Springer, New York(1993).
- [29] L.F. Shamphine, S. Thompsom, *Solving DDEs in MATLAB*, Appl.Numer.Math. 37(2001)441-458.
- [30] E. Ávila-Vales, N. Chan Chí, G. E. García-Almeida, C. Vargas-De-León, *Stability and Hopf bifurcation in a delayed viral infection model with mitosis transmission*. Applied Mathematics and Computation 259 (2015) 293-312.

- [31] M. Y. Li and L. Wang , *Backward bifurcation in a mathematical model for HIV infection in vivo with anti-retroviral treatment*, *Nonlinear Analysis: Real World Applications* 17 (2014) 147–160
- [32] K. Gopalsamy, *Stability and Oscillation in Delay Different Equations of Population Dynamics*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1992.
- [33] C. Vargas-De-León, *Global properties for virus dynamics model with mitotic transmission and intracellular delay*. *J. Math. Anal. Appl.* 381 (2011), pp. 884-890.
- [34] J.Yu, L. Min, Y.Zheng, *Viral infection model with periodic immune response and nonlinear CTL response*. *Mathematics and Computers in Simulations* 80(2010)2309-2316.
- [35] Bai Z., Zhou Y., *Dynamic of a viral infection model with delay CTL response and immune Circadian rhythm*. *Chaos, Solitons* 45(2012)113-1139.
- [36] Z.Hu, J. Zhang, H.Wang,W. Ma, F. Liao, *Dynamics analysis of a delayed viral infection model with logistic growth and immuneimpairment*, *Appl. Math. Modell.*(2013).
- [37] Yang Yu, *Global Analysis of a Virus Dynamics Model with General Incidence Function and Cure Rate*. En *Abstract and Applied Analysis*. Hindawi Publishing Corporation, 2014.
- [38] Y. Ji, LQ Min, Y.Ye, *Global Analysis of a viral infection model with application to HBV infection*.*Journal of Biological Systems*, Vol. 18, No. 2 (2010) 325–337.
- [39] P. Balasubramaniam, M. Prakash, Fathalla A. Rihan, S. Lakshmanan, *Hopf Bifurcation and Stability of Periodic Solutions for Delay Differential Model of HIV Infection of CD4<sup>+</sup> T-cells*. Hindawi Publishing Corporation, *Abstract and Applied Analysis*.
- [40] Bacaër N, Guernaoui S. *The epidemic threshold of vector-borne diseases with seasonality*. *J Math Biol* 53(2006)421–36.

- [41] Xiao Y, Chen L. *Modeling and analysis of a predator-prey model with disease in the prey.* Math Biosci 171(2001)59–82.
- [42] Magal P, Zhao X-Q. *Global attractors and steady states for uniformly persistent dynamical systems.* SIAM J Math Anal 37(2005)251–75.
- [43] Lou Y, Zhao X-Q. *A climate-based malaria transmission model with structured vector population.* SIAM.J.Appl.Math70(2010)2023–44.
- [44] Zhao X-Q. *Dynamical systems in population biology.* Springer; 2003.
- [45] Zhao X-Q. *Permanence implies the existence of interior periodic solutions for FDEs.* Int J Qualitative Theo. Diff. Equat. Appl. 2(2008)125–37.