



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Departamento de Matemática

Tesis de Licenciatura

(Algunos) Modelos matemáticos para (algunas)  
enfermedades contagiosas: transmisión, infección,  
tratamiento

Sebastián Pedersen  
sebasped@openmailbox.org

Director: Pablo Amster

Abril de 2015

El Zen es fácil porque no explicarlo es explicar, pero también es difícil porque para explicarlo hay que no explicarlo.

---

*¿Qué es el Zen?*  
D. T. Suzuki

# Prefacio

Al empezar a considerar hacer la tesis de licenciatura me formulé la siguiente pregunta: ¿qué es una tesis de licenciatura? Necesitaba saber qué era antes de comenzar a realizarla. Esta pregunta fue irremediablemente reemplazada por la siguiente otra: ¿qué debe cumplir una tesis? Esta cuestión, de alguna u otra manera, fue respondida de hecho durante la aventura que me significó realizar esta tesis.

Agradezco enormemente a mi director, Pablo Amster, por guiarme a lo largo de todo el camino y por dejarme saber, probablemente en los momentos justos y en varias ocasiones de la mejor manera (léase sin decirlo), que lo que hacía tenía valor y que confiaba en mí.

Todas las personas que, consideré, me ayudaron a lo largo de la carrera, fueron saludadas y agradecidas personalmente. Preferí eso en vez de incluirlas en este prefacio, probablemente de manera enumerativa. Nombro explícitamente a una sola: mi vieja.

Un gran agradecimiento a toda la comunidad del software libre.

Sebas Pedersen  
sebasped@openmailbox.org

Buenos Aires, Argentina  
Abril de 2015



# Introducción

## ¿De qué trata esta tesis?

Las enfermedades contagiosas han sido un tema recurrentemente preocupante a lo largo de la historia de la humanidad. Epidemias como la plaga de Atenas (430 A.C.), la peste negra (Europa, 1346-50) o la gran plaga de Londres (1666) fueron, por nombrar algunos, casos realmente calamitosos que llevaron a la muerte hasta el 40% o 50% de la población de la región. Por ejemplo se estima que la peste negra cobró alrededor de 34 millones de víctimas. Instamos al lector a que haga aunque más no sea un somero repaso histórico de las epidemias que afectaron a la humanidad<sup>1</sup>, para cobrar la real dimensión del problema, pero también para poner en evidencia su contemporaneidad, pues enfermedades contagiosas como, por ejemplo, la gripe A, la gripe aviar, el cólera, el ébola y el HIV/SIDA son, actualmente, preocupantes epidemias a nivel mundial.

No sería sino hasta entrado el siglo XX cuando la modelización matemática en epidemiología cobraría un real impulso, vislumbrándose sus enormes potencialidades. Más allá de que el objetivo de cualquier modelización matemática sea contribuir a la resolución y el entendimiento de un problema mediante el aporte interdisciplinario que pueda hacer la Matemática, la modelización matemática de enfermedades contagiosas tiene además variadas virtudes que van desde proveer un marco teórico, brindar valiosas herramientas para combatir a las epidemias, contribuir a predecir futuros brotes y dar pautas de cómo actuar al respecto, hasta cuestiones de índole pragmáticas y económicas, como bien señala Herbert W. Hethcote mediante una muy clara y valiosa exposición en [18, sec. 1.2]. Mencionamos una que, a nuestro entender, es importante: la posibilidad de realizar simulaciones computacionales. Este hecho es una gran contribución en la experimentación (por ejemplo por su implementación relativamente sencilla y de bajo costo) e incluso llega a ser indispensable cuando se trata de modelizaciones que involucra a humanos, pues la experimentación puede llegar a ser imposible o no ética.

Esta tesis aborda algunos temas y conceptos centrales básicos sobre la modelización matemática de enfermedades contagiosas, tanto a nivel población como a nivel individual, y más en general trata sobre la modelización epidemiológica y de dinámica de poblaciones. Cabe destacar que todas las modelizaciones son del tipo determinístico, y no estocástico.

---

<sup>1</sup>[http://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Cronolog%C3%ADa\\_de\\_las\\_pandemias](http://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Cronolog%C3%ADa_de_las_pandemias) es una posible referencia.

## ¿Cómo está organizada esta tesis?

El capítulo 1 es un breve repaso histórico sobre algunos de los trabajos más importantes en epidemiología matemática.

El capítulo 2 es de índole teórica abstracta, y esencialmente se estudian dos problemas. En la sección 2.1 se estudia el problema (en ecuaciones diferenciales ordinarias) de encontrar una función  $X(t)$  tal que

$$\begin{aligned}X'(t) &= F(X(t)) \\ X(0) &= X_0\end{aligned}$$

para alguna función  $F$  y algún  $X_0$  dados; y en la sección 2.2 se estudia el problema (en ecuaciones diferenciales con retardo) de encontrar una función  $X(t)$  tal que

$$\begin{aligned}X'(t) &= F(X(t), X(t - \tau)), \quad t \geq 0 \\ X(t) &= \phi(t), \quad -\tau \leq t \leq 0\end{aligned}$$

para algunas funciones  $F$  y  $\phi$ , y algún  $\tau > 0$  dados. Este capítulo da el marco teórico en ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) y con retardo (DDE) necesario para los capítulos 3 y 4, centrándose en sistemas de ecuaciones diferenciales autónomos y sistemas dinámicos también autónomos (autónomo es simplemente porque la  $F$  anterior no depende explícitamente de  $t$ ).

Los capítulos 3 y 4 contienen los temas más importantes y centrales de esta tesis.

En el capítulo 3 se tratan modelos epidemiológicos (poblacionales) esenciales tipo SIR. Es decir, hablando a grandes rasgos, se modeliza y estudia cómo afecta una enfermedad contagiosa a una población, dividiendo a la misma en

- susceptibles  $S$  de contraer la enfermedad;
- infectados  $I$ ; y
- removidos  $R$  por muerte o inmunización;

y analizando la dinámica  $S \rightarrow I \rightarrow R$  mediante un sistema de ecuaciones diferenciales que la represente. En particular se estudia un modelo tipo SIR para la dinámica poblacional epidemiológica del HIV. Además se comenta sobre vacunación e inmunidad colectiva.

En el capítulo 4 se tratan algunos modelos, también representados por sistemas de ecuaciones diferenciales, para la dinámica en sangre de la infección y el tratamiento del HIV. Es decir se estudia a la enfermedad pero a nivel interno de una persona, y ya no desde el punto de vista epidemiológico poblacional como en el capítulo 3.

## ¿Qué software se usó?

Para la confección y diagramación de la tesis  $\text{\LaTeX}$ ; para las simulaciones numéricas GNU Octave; para los gráficos Gnuplot y también GNU Octave; como editor de texto Vim; y en general como entorno de trabajo se utilizó Parabola GNU/Linux-libre.

- $\text{\LaTeX}$ : <http://www.latex-project.org/>;

- GNU Octave: <http://www.gnu.org/software/octave/>;
- Gnuplot: <http://www.gnuplot.info/>;
- Vim: <http://www.vim.org/>;
- Parabola GNU/Linux-libre: <http://www.parabola.nu/>.





# Índice general

<b>Prefacio</b>	<b>III</b>
<b>Introducción</b>	<b>v</b>
<b>1. Un poco de historia...</b>	<b>1</b>
1.1. Daniel Bernoulli: vacunación contra la viruela (1760) . . . . .	1
1.2. Ross: malaria (1911) . . . . .	3
1.3. McKendrick y Kermack: modelización epidemiológica (1926-27) .	4
1.4. Percolación y epidemiología (1957) . . . . .	6
<b>2. Marco teórico</b>	<b>9</b>
2.1. Ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) . . . . .	9
2.1.1. Introducción y resultados básicos . . . . .	9
2.1.2. Ecuaciones lineales . . . . .	11
2.1.3. Sistemas dinámicos . . . . .	14
2.1.4. Sistemas dinámicos planares . . . . .	18
2.2. Ecuaciones diferenciales con retardo (DDE) . . . . .	19
2.2.1. Introducción y resultados básicos . . . . .	19
2.2.2. Ecuaciones lineales . . . . .	22
2.2.3. Sistemas semidinámicos . . . . .	23
2.3. Condiciones de Routh-Hurwitz . . . . .	25
<b>3. Modelos epidemiológicos tipo SIR</b>	<b>27</b>
3.1. Introducción . . . . .	27
3.2. Modelo SIR epidémico . . . . .	28
3.2.1. Comentarios finales . . . . .	34
3.3. Modelo SIR endémico . . . . .	34
3.4. Modelo SIR endémico con muertes por enfermedad . . . . .	38
3.5. Modelo tipo SIR para el HIV . . . . .	43
3.6. Vacunación e inmunidad colectiva . . . . .	46
3.7. Ley de acción de masas vs. incidencia estándar . . . . .	47
3.7.1. Comentarios finales . . . . .	49
3.8. Otros modelos epidemiológicos . . . . .	50
<b>4. Modelos para la infección y el tratamiento del HIV</b>	<b>51</b>
4.1. Introducción . . . . .	51
4.2. Modelo para la infección por HIV . . . . .	52
4.3. Modelo para el tratamiento del HIV . . . . .	56

4.4. Modelo para la infección por HIV con retardo . . . . .	58
4.4.1. Comentarios finales . . . . .	64
4.5. Modelo para el tratamiento del HIV con retardo . . . . .	64
4.5.1. Comentarios finales . . . . .	67
<b>Comentarios finales</b>	<b>69</b>

# Capítulo 1

## Un poco de historia...

Referencia: [28].

La modelización matemática sobre temas relacionados a la epidemiología, y en general a la dinámica de poblaciones, tiene una historia reciente, y la rama no tomaría gran impulso sino hasta entrado el siglo XX. En este capítulo hacemos un breve repaso de algunos de los principales trabajos sobre epidemiología matemática, los cuales sentaron las bases de su posterior desarrollo, actualmente muy activo, rico y diverso.

### 1.1. Daniel Bernoulli: vacunación contra la viruela (1760)

Daniel Bernoulli nació en 1700 en Groningen, Holanda. Para ese entonces su familia ya contaba con dos famosos matemáticos: su padre Johann Bernoulli y su tío Jakob Bernoulli. Murió en Basilea, Suiza, en 1782.

En 1760 entregó a la Academia de Ciencias en París un trabajo titulado *Un intento de un nuevo análisis de la mortalidad causada por la viruela y las ventajas de la vacunación para prevenirla*. La pregunta era si la vacunación debía ser alentada a pesar de que algunas veces causaba la muerte. Más precisamente, el desafío era encontrar una manera de comparar el beneficio a largo plazo de la vacunación contra su riesgo inmediato de muerte.

Para esto Bernoulli consideró las siguientes simplificaciones

- Las personas infectadas por primera vez con viruela mueren con probabilidad  $p$  (independiente de la edad) y sobreviven con probabilidad  $1 - p$ ;
- Cualquier persona tiene probabilidad  $q$  de ser infectada cada año. Más precisamente la probabilidad de que una persona se infecte entre la edad  $x$  y la edad  $x + dx$  es  $qdx$ , donde  $dx$  es un período infinitesimal de tiempo;
- Las personas que sobreviven al padecimiento de la viruela adquieren inmunidad.

Sea  $m(x)$  la mortalidad a la edad  $x$  por causas distintas a la viruela. Entonces la probabilidad de que una persona muera entre las edades  $x$  y  $x + dx$  es

$m(x)dx$ . Consideremos una población  $P_0$  de personas nacidas en un mismo año. Llamemos

- $S(x)$  al número de personas susceptibles a contraer viruela que todavía están vivas a la edad  $x$ ;
- $R(x)$  al número de personas que todavía están vivas a la edad  $x$  y sobrevivieron al padecimiento de la viruela;
- $P(x) = S(x) + R(x)$  al número total de personas vivas a la edad  $x$ .

En  $x = 0$  tenemos  $S(0) = P(0) = P_0$  y  $R(0) = 0$ . Daniel Bernoulli notó que entre las edades  $x$  y  $x + dx$ , cada susceptible tiene probabilidad  $qdx$  de ser infectado con viruela y probabilidad  $m(x)dx$  de morir por otras causas. Es decir que la variación de susceptibles viene dada por

$$dS = -Sqdx - Sm(x)dx$$

o equivalentemente a como lo escribiríamos hoy en día

$$\frac{dS}{dx} = -qS - m(x)S \quad (1.1.1)$$

Haciendo un razonamiento análogo para  $R$ , durante el mismo período de tiempo la cantidad de personas que sobreviven a la viruela es  $(1-p)Sqdx$ , y la cantidad que mueren por otras causas es  $Rm(x)dx$ . Esto lleva a la segunda ecuación diferencial

$$\frac{dR}{dx} = q(1-p)S - m(x)R \quad (1.1.2)$$

Sumando las ecuaciones (1.1.1) y (1.1.2) obtenemos

$$\frac{dP}{dx} = -pqS - m(x)P \quad (1.1.3)$$

De las ecuaciones (1.1.1) y (1.1.3) Bernoulli mostró que la fracción de susceptibles a la edad  $x$  es

$$\frac{S(x)}{P(x)} = \frac{1}{(1-p)e^{qx} + p} \quad (1.1.4)$$

En concordancia con lo observado para la época, Bernoulli tomó  $p = 1/8$ , y  $q = 1/8$  (el hecho que  $p$  y  $q$  sean iguales es una mera coincidencia).

Luego consideró una situación en donde la vacunación sería totalmente efectiva y aplicada a toda persona al nacer, partiendo de la misma población inicial  $P_0$ . Entonces la viruela sería erradicada, y la pregunta a responder era estimar el incremento de la esperanza de vida. Llamando  $P^*(x)$  a la cantidad de personas de edad  $x$  cuando la viruela ha desaparecido, tenemos que

$$\frac{dP^*}{dx} = -m(x)P^*$$

A partir de las fórmulas

$$E = \frac{1}{P_0} \int_0^\infty P(x)dx, \quad E^* = \frac{1}{P_0} \int_0^\infty P^*(x)dx$$

y usando los datos disponibles en la época, Bernoulli mostró, aproximando las integrales por el método de los trapecios (truncado), que las esperanzas de vida sin y con vacunación eran, respectivamente

$$E \simeq 26,57 \quad \text{y} \quad E^* \simeq 29,65$$

y por lo tanto la vacunación aumentaba la esperanza de vida en más de 3 años. Claro que suponer que la vacunación era totalmente efectiva era irreal, y entonces Bernoulli consideró a  $p'$  ( $< p$ ) como la probabilidad de morir justo después de ser vacunado, y entonces recalculó la esperanza de vida en el caso con vacunación como  $(1 - p')E^*$ . Esta última se mantiene por encima de la esperanza de vida sin vacunación  $E$  si

$$p' < 1 - E/E^*$$

que de acuerdo a sus estimaciones resultaba alrededor del 10 %. Los datos respecto a  $p'$  eran difíciles de obtener, pero Bernoulli estimó que el riesgo de morir por la vacunación  $p'$  era menor al 1 %.

Para él la conclusión fue indudable: la vacunación debía ser alentada.

Más tarde d'Alembert continuó el trabajo de Bernoulli, e incluso lo criticó pues consideraba que las hipótesis de que las probabilidades de infectarse y morir por viruela fueran independientes de la edad eran demasiado irreales. Sin embargo para la época no existían registros sobre la edad de infección y muerte por viruela. A pesar de esto, d'Alembert se declaró a favor de la vacunación.

Tiempo después, cuando los datos estuvieron accesibles, Pierre-Simon Laplace retomó la idea de d'Alembert en su *Teoría analítica de probabilidad* (1812).

## 1.2. Ross: malaria (1911)

Ronald Ross nació en 1857 en el norte de la India. Estudió medicina y se dedicó largos años a estudiar enfermedades tropicales. Murió en Londres, Inglaterra, en 1932.

En 1908 publicó un *Reporte sobre la prevención de la malaria en Mauritania*, y en 1910 publicó *La prevención de la malaria*. A pesar de que él mismo había probado que la malaria era transmitida por un mosquito, su afirmación respecto a que era suficiente reducir la cantidad de mosquitos (y no exterminarlos) para lograr la erradicación de la malaria fue recibida con escepticismo. En su segunda edición de *La prevención de la malaria* en 1911, trató de elaborar modelos matemáticos de la transmisión de la malaria, para poder darle mejor argumentación a su afirmación. Veamos.

Introducimos las siguientes simplificaciones y notaciones

- $N$ : la cantidad total de personas en una población;
- $I(t)$ : la cantidad de personas infectadas con malaria a tiempo  $t$ ;
- $n$ : la cantidad total de mosquitos;
- $i(t)$ : la cantidad de mosquitos infectados con malaria a tiempo  $t$ ;
- $b$ : la frecuencia con que los mosquitos pican;

- $p$ : la probabilidad de transmisión de la malaria de humano a mosquito;
- $p'$ : la probabilidad de transmisión de la malaria de mosquito a humano;
- $a$ : la velocidad con que los humanos se recuperan de la malaria;
- $m$ : la mortalidad de los mosquitos.

Durante un período de tiempo infinitesimal  $dt$ , cada mosquito pica  $bdt$  humanos, dentro de los cuales la fracción todavía no infectada es  $(N-I)/N$ . Considerando ahora a la probabilidad de transmisión  $p'$ , tenemos que hay  $bp'i(N-I)/N$  nuevos humanos infectados en ese  $dt$ . Además durante el mismo período de tiempo, la cantidad de humanos infectados que se recuperaron fueron  $aIdt$ . Por lo tanto tenemos que

$$\frac{dI}{dt} = bp'i(N-I)/N - aI$$

Razonando en forma análoga, llegamos a que

$$\frac{di}{dt} = bp(n-i)I/N - mi$$

Ross consideró que la cantidad de humanos infectados  $I(t)$  y de mosquitos infectados  $i(t)$  permanecía constante a lo largo del tiempo, es decir  $dI/dt = 0$  y  $di/dt = 0$ . A partir de esto obtuvo, además de la solución  $I = i = 0$ , la solución

$$I = \frac{1 - amN/(b^2pp'n)}{1 + aN/(bp'n)} \quad \text{e} \quad i = \frac{1 - amN/(b^2pp'n)}{1 + m/(bp)}$$

Esta última solución solamente tiene sentido si  $I > 0$  e  $i > 0$ , y por lo tanto debe ser

$$n > n^* = \frac{amN}{b^2pp}$$

A partir de este umbral crítico, Ross concluyó que si se lograba reducir la cantidad de mosquitos  $n$  por debajo de  $n^*$ , entonces el único posible escenario era  $I = i = 0$ , y por lo tanto la malaria debía de desaparecer. En particular, y este era precisamente el punto que Ross deseaba probar, no era necesario exterminar a los mosquitos para erradicar la enfermedad.

A modo de observación final, notemos que el umbral crítico  $n^*$  resulta más bondadoso si aumenta la velocidad con que los humanos se recuperan de la malaria  $a$  o si aumenta la mortalidad de los mosquitos  $m$ , y también si disminuyen las probabilidades de transmisión  $p$  y  $p'$ , o si disminuye la frecuencia con que los mosquitos pican  $b$ .

### 1.3. McKendrick y Kermack: modelización epidemiológica (1926-27)

Anderson Gray Mckendrick nació en 1876 en Edimburgo, Escocia. Estudió medicina en la Universidad de Glasgow, y murió en 1941. William Ogilvy Kermack nació en 1898 en Kirriemuir Angus, Escocia. Estudió Matemática y Filosofía Natural en la Universidad de Aberdeen. Murió en 1970.

En 1926 McKendrick publicó un artículo sobre *Aplicaciones matemáticas a problemas médicos*, que contenía varias ideas nuevas. En particular introdujo un modelo matemático para epidemias con un tiempo continuo que tomaba en consideración el aspecto estocástico de la infección y la recuperación. Veamos.

Consideremos una población de tamaño  $N$  que inicialmente contiene una única persona infectada. Las personas pueden pasar sucesivamente por tres estados: susceptibles  $S$ , infectados  $I$  y recuperados  $R$ . El siguiente esquema ilustra la situación

$$S \longrightarrow I \longrightarrow R$$

(observemos que el modelo de Daniel Bernoulli visto en la sección 1.1 consideraba los estados  $S$  y  $R$  pero no el  $I$ ). Sea  $p_{i,r}(t)$  la probabilidad de que la población contenga a tiempo  $t$  exactamente  $i$  personas en el estado  $I$  y  $r$  en el estado  $R$ , donde  $i$  y  $r$  son enteros tales que  $1 \leq i + r \leq N$ . En este caso decimos que la población está en el estado  $(i, r)$  (claramente la cantidad de susceptibles  $S$  viene dada por  $S = N - i - r$ ).

Siguiendo el trabajo de Ross para la malaria (ver sección 1.2) McKendrick supuso que durante un intervalo de tiempo infinitesimal  $dt$ , la probabilidad de que ocurra una nueva infección es  $asidt$  (es decir proporcional a la cantidad de susceptibles y a la cantidad de infectados), y que la probabilidad de una nueva recuperación es  $biddt$  (es decir proporcional a los infectados); con  $a$  y  $b$  parámetros positivos. Para computar  $p_{i,r}(t + dt)$  debemos distinguir varios casos

- a tiempo  $t$  la población está en el estado  $(i - 1, r)$  y una nueva infección mueve a la población al estado  $(i, r)$  entre  $t$  y  $t + dt$ . La probabilidad de este evento es  $as(i - 1)dt$  con  $s = N - (i - 1) - r$ ;
- a tiempo  $t$  la población está en el estado  $(i, r)$  y una nueva infección mueve a la población al estado  $(i + 1, r)$  entre  $t$  y  $t + dt$ . La probabilidad de este evento es  $asidt$  con  $s = N - i - r$ ;
- a tiempo  $t$  la población está en el estado  $(i + 1, r - 1)$  y una nueva recuperación mueve a la población al estado  $(i, r)$  entre  $t$  y  $t + dt$ . La probabilidad de este evento es  $b(i + 1)dt$ ;
- a tiempo  $t$  la población está en el estado  $(i, r)$  y una nueva recuperación mueve a la población al estado  $(i - 1, r + 1)$  entre  $t$  y  $t + dt$ . La probabilidad de este evento es  $biddt$ .

A partir de esto McKendrick obtuvo la ecuación

$$\begin{aligned} \frac{dp_{i,r}}{dt} = & a(N - i - r + 1)(i - 1)p_{i-1,r} - a(N - i - r)ip_{i,r} \\ & + b(i + 1)p_{i+1,r-1} - bip_{i,r} \end{aligned}$$

para  $1 \leq i + r \leq N$ , y para  $i = 0$  o  $r = 0$  los correspondientes términos negativos desaparecen. Las condiciones iniciales son  $p_{i,r}(0) = 0$  salvo  $p_{1,0}(0) = 1$ .

A partir de este modelo, la idea de McKendrick era computar la probabilidad de que la epidemia termine con  $n$  infectados, es decir el límite de  $p_{0,n}(t)$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Para esto McKendrick observó que si hay  $i$  personas infectadas y  $r$  personas recuperadas, la probabilidad de una nueva infección en un intervalo

de tiempo  $dt$  es  $a(N - i - r)idt$ , y la probabilidad de un nuevo recuperado es  $bdt$ . Entonces las probabilidades de transición (como usualmente son llamadas en las cadenas de Markov) del estado  $(i, r)$  al estado  $(i + 1, r)$  o al  $(i - 1, r + 1)$  son, respectivamente

$$P_{(i,r) \rightarrow (i+1,r)} = \frac{a(N - i - r)}{a(N - i - r) + b} \quad \text{y} \quad P_{(i,r) \rightarrow (i-1,r+1)} = \frac{b}{a(N - i - r) + b}$$

Luego si llamamos  $q_{i,r}$  a la probabilidad de que la población pase por el estado  $(i, r)$ , como a tiempo  $t = 0$  tenemos  $i = 1$  y  $r = 0$  entonces tenemos que  $q_{1,0} = 1$ . Como los demás estados son alcanzados luego de un nuevo infectado o un nuevo recuperado, entonces tenemos que

$$q_{i,r} = q_{i-1,r}P_{(i-1,r) \rightarrow (i,r)} + q_{i+1,r-1}P_{(i+1,r-1) \rightarrow (i,r)}$$

en donde si  $i = 0$ ,  $i = 1$  o  $r = 0$  los correspondientes términos negativos desaparecen. A partir de esto podemos computar  $q_{i,0}$  para  $2 \leq i \leq N$ , luego  $q_{i,1}$  para  $0 \leq i \leq N - 1$ , luego  $q_{i,2}$  para  $0 \leq i \leq N - 2$ , etc., hasta obtener la probabilidad de que la epidemia finalice con  $n$  infectados  $q_{0,n}$ .

Para la época tales cálculos resultaban muy tediosos, y McKendrick se limitó al caso  $N = 5$  y, suponiendo  $b/a = 2$ , obtuvo los siguientes resultados

$n$	1	2	3	4	5
$q_{0,n}$	0,33	0,11	0,09	0,13	0,34

Observemos que las mayores probabilidades se dan en los casos donde hay un único infectado o donde el total de la población está infectada.

Alrededor de 1924 Kermack comenzó a colaborar con McKendrick, y en 1927 publicaron una serie de *Contribuciones a la teoría matemática de epidemias*, en donde estudiaron modelos epidemiológicos pero ahora determinísticos, y no estocásticos, sentando las bases de los que luego se convertirían en los clásicos modelos tipo SIR. A estos modelos los explicaremos y estudiaremos en detalle en el capítulo 3.

## 1.4. Percolación y epidemiología (1957)

John Michael Hammersley nació en 1920 en Escocia. Estudió en la Universidad de Cambridge (en el Emmanuel College más precisamente), y murió en 2004. Simon Ralph Broadbent nació en 1928. Estudió Ingeniería en Cambridge y Matemática en Oxford (en el Magdalen College más precisamente). Murió en 2002.

En 1954 Hammersley empezó a trabajar con Broadbent en un problema que este último había mencionado en un simposio de Métodos de Monte Carlo ese mismo año. El problema se aplicaba a la construcción de máscaras para gas y consistía en la siguiente pregunta: dada una red de nodos interconectados con probabilidad  $p$  y un gas que es introducido en alguno de los nodos, ¿qué proporción de los nodos va a ser llenada por el gas?

Al ir estudiando el problema, Broadbent y Hammersley dieron lugar a la teoría que hoy se conoce como Percolación. Finalmente en 1957 publicaron un trabajo sobre la teoría matemática de esta rama. Entre los ejemplos que figuraban, había uno relacionado a la propagación de una epidemia en un huerto.



Las plantas se consideraban los nodos (en dos dimensiones) y sus cuatro vecinos tenían probabilidad  $p$  de infectarse si es que el nodo lo estaba. La pregunta era si la epidemia se expandiría o si por el contrario quedaría localizada. Broadbent y Hammersley estudiaron el caso suponiendo que la cantidad de plantas (nodos) era infinita (y por lo tanto cubría todo el plano) y se infectaba inicialmente una única planta.

Sea  $f(p)$  la probabilidad de que un número infinito de nodos sea infectado. Su resultado central fue que existe una probabilidad crítica  $p^*$  tal que

- Si  $p < p^*$  entonces  $f(p) = 0$ , es decir que solamente un número finito de nodos son infectados (la epidemia es local);
- Si  $p > p^*$  entonces  $f(p) > 0$ , es decir se puede dar el caso de que un número no acotado de nodos sean infectados (y por ende hay chances de que la epidemia sea global).

El trabajo probaba solamente la existencia de este  $p^*$  crítico. Hammersley continuó, durante los años posteriores a 1957, desarrollando la teoría matemática de Percolación y, a pesar de que él estaba al tanto que  $p^*$  podía ser aproximado por métodos de Monte Carlo, no fue recién hasta los '70, cuando el desarrollo de las computadoras lo permitió, que se realizaron simulaciones que llevaron a conjeturar  $p^* = 1/2$ . Este resultado fue finalmente probado por Harry Kesten en 1980.



# Capítulo 2

## Marco teórico

### 2.1. Ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE)

Referencia principal: [10]. Otras referencias: [1, 5, 6, 11, 3, 7].

#### 2.1.1. Introducción y resultados básicos

##### Introducción. Existencia y unicidad

Nos interesa analizar la clase de *problemas a valores iniciales (PVI)* en donde se busca una función  $X = X(t)$  que cumpla

$$\begin{aligned} X' &= F(X) \\ X(0) &= X_0 \end{aligned} \tag{2.1.1}$$

con  $F \in C^1(U, \mathbb{R}^n)$ , y  $U = U(X_0)$  un abierto de  $\mathbb{R}^n$  alrededor de  $X_0$ .

*Observación.* La  $F$  de (2.1.1) no depende explícitamente de  $t$ . En este caso se dice que el sistema es *autónomo*. Nos restringiremos a este tipo de sistemas pues son los que estudiaremos en los capítulos 3 y 4.

*Observación.* En (2.1.1) tomamos  $t_0 = 0$  por simplicidad, pues al ser autónomo la elección resulta indistinta. Esto se puede ver sencillamente observando que las soluciones son independientes de traslaciones en  $t$  (cambiando también adecuadamente la condición inicial, claro está).

La condición impuesta sobre la  $F$ , léase ser  $C^1$ , asegura el resultado básico de existencia y unicidad local. Esta condición puede ser relajada (por ejemplo [10], [1] o [6] piden localmente Lipschitz), sin embargo durante los capítulos 3 y 4 la  $F$  siempre será  $C^1$  cuando no  $C^\infty$ .

**Teorema 2.1.1** (Existencia y unicidad. Picard-Lindelöf). *Consideremos el PVI (2.1.1). Entonces existe una solución (local)  $X(t)$  que es única, con  $X(t) \in C^1(I)$ , en donde  $I$  es algún intervalo alrededor del  $t_0 = 0$ .*

*Demostración.* Se puede ver, en las referencias antes mencionadas, la clásica demostración por Picard-Lindelöf y punto fijo, en donde a la  $F$  solamente se le pide localmente Lipschitz.

Aprovechando que pedimos que  $F$  sea  $C^1$ , damos una demostración alternativa usando el teorema de la función implícita, siguiendo a [27, p. 45].

Pongamos  $Y(t) = X(\lambda t)$  para algún  $\lambda$ . Entonces el PVI (2.1.1) se convierte en

$$\begin{aligned} Y' &= \lambda F(Y) \\ Y(0) &= X_0 \end{aligned}$$

Definamos  $G(\lambda, Y) = Y' - \lambda F(Y)$ , para  $\lambda \in \mathbb{R}$  e  $Y \in C^1$  con condición inicial  $X_0$ . Entonces es fácil ver que  $G$  está bien definida y es  $C^1$ . Además  $\frac{\partial G}{\partial y}(0, X_0)(\phi) = \phi'$  es un operador inversible, con inversa  $\varphi \mapsto X_0 + \int_0^t \varphi(s) ds$ . Luego, ya que  $G(0, X_0) = 0$ , por el teorema de la función implícita (ver [29, 10.2.1]) tenemos una solución local para  $Y$  cerca de  $\lambda = 0$  y por lo tanto, ya que  $Y(t) = X(\lambda t)$ , tenemos una solución local para el PVI (2.1.1).  $\square$

### Dependencia respecto a la condición inicial y a los parámetros

Muchas veces, y como ocurrirá en los capítulos 3 y 4, los PVI tipo (2.1.1) modelizan situaciones reales. En estos casos por lo general tanto la condición inicial  $X_0$ , como los parámetros del sistema (por ahora escondidos en la  $F$ ) son estimados a partir de datos reales. Luego es importante tener una idea de cómo se modifica la solución ante una perturbación de la condición inicial o de alguno de los parámetros.

Primero vemos una desigualdad que se usa frecuentemente en los teoremas que siguen, pero que además es de utilidad en sí misma

**Proposición 2.1.2** (Desigualdad de Gronwall). *Supongamos que  $\phi(t)$  satisface*

$$\phi(t) \leq \alpha(t) + \int_0^t \beta(s)\phi(s) ds, \quad t \in [0, T]$$

con  $\alpha(t)$  en  $\mathbb{R}$  y  $\beta(t)$  en  $\mathbb{R}$ , y además  $\beta(t) \geq 0$ . Entonces se tiene que

$$\phi(t) \leq \alpha(t) + \int_0^t \alpha(s)\beta(s) \exp\left(\int_s^t \beta(r) dr\right) ds, \quad t \in [0, T]$$

Si además  $\alpha(t)$  es creciente, entonces más aún se tiene que

$$\phi(t) \leq \alpha(t) \exp\left(\int_0^t \beta(s) ds\right), \quad t \in [0, T]$$

**Teorema 2.1.3** (Dependencia condición inicial y parámetros). *Sea  $X(t)$  solución de (2.1.1), e  $Y(t)$  también solución de (2.1.1) pero modificando la condición inicial y la  $F$  por  $Y_0$  y  $G$ . Entonces*

$$|X(t) - Y(t)| \leq |X_0 - Y_0|e^{Lt} + \frac{M}{L}(e^{Lt} - 1)$$

con

$$L = \sup_{X \neq Y \in V} \frac{|F(X) - F(Y)|}{|X - Y|}, \quad M = \sup_{X \in V} |F(X) - G(X)|$$

y  $V \subseteq U$  algún conjunto que contenga a los gráficos de  $X(t)$  e  $Y(t)$ .

*Observación.* También se tienen resultados sobre diferenciabilidad de la solución respecto a la condición inicial y a los parámetros. Se puede, por ejemplo, ver [10, sec. 2.4].

**Prolongación de soluciones**

En (2.1.1) la variable  $t$  es interpretada muchas veces como el tiempo. El teorema 2.1.1 nos ha proporcionado una solución local. Sin embargo es, en muchas ocasiones (por ejemplo de modelización), útil saber si nuestra solución puede ser extendida en el tiempo (e incluso llegar a ser válida para todo  $t$ ).

**Teorema 2.1.4** (Prolongación de soluciones. Solución maximal). *Sea  $X(t)$  la solución (local) de (2.1.1). Entonces existe, y es única, una solución maximal para algún intervalo maximal  $I = I_{X_0}$ .*

**Proposición 2.1.5.** *Sea  $X(t)$  la solución (local) de (2.1.1) con  $I = (t_-, t_+)$ . Si existe una sucesión  $t_m \in (t_-, t_+)$  tal que  $t_m \rightarrow t_+$  y se cumplen*

$$\lim_{m \rightarrow \infty} X(t_m) = Y \quad e \quad Y \in U$$

*entonces existe una extensión de  $X(t)$  al intervalo  $(t_-, t_+ + \varepsilon)$  para algún  $\varepsilon > 0$ . Análogamente para  $t_-$ .*

**Teorema 2.1.6** (Prolongación de soluciones. Compactos). *Sea  $X(t)$  la solución (local) de (2.1.1) con  $I = (t_-, t_+)$ . Supongamos que existe un compacto  $K \subseteq U$  tal que  $X(t_m) \in K$  para alguna sucesión  $t_m$  que converge a  $t_+$ . Entonces existe una extensión al intervalo  $(t_-, t_+ + \varepsilon)$  para algún  $\varepsilon > 0$ .*

*En particular si tal compacto  $K$  existe para todo  $t_+ > 0$  entonces la solución existe para todo  $t > 0$ .*

*Análogamente para  $t_-$ .*

*Demostración.* Se deduce de la anterior proposición. □

**Corolario 2.1.7** (Soluciones no prolongables explotan). *Si la solución  $X(t)$  de (2.1.1) tiene intervalo maximal  $I_{X_0} = (T_-, T_+)$  con  $T_+ < +\infty$  entonces  $X(t)$  debe, eventualmente, escaparse de cualquier compacto  $K \subseteq U$  cuando  $t \rightarrow T_+$ . En particular si  $U = \mathbb{R}^n$  entonces la solución tiende a infinito.*

*Análogamente para  $T_-$ .*

*Demostración.* Es el contrarrecíproco del teorema anterior. □

*Observación.* Dicho de otra forma, el anterior corolario afirma que o bien la solución existe para todo  $t \geq 0$  o bien explota.

**Teorema 2.1.8** (Prolongación de soluciones. Crecimiento lineal). *Consideremos el PVI (2.1.1) y supongamos que  $U = \mathbb{R}^n$ , y que*

$$\limsup_{|X| \rightarrow \infty} \frac{|F(X)|}{|X|} < \infty$$

*Entonces la solución está definida para todo  $t \in \mathbb{R}$ .*

**2.1.2. Ecuaciones lineales**

Nos interesa estudiar el siguiente caso particular de (2.1.1)

$$\begin{aligned} X' &= AX \\ X(0) &= X_0 \end{aligned} \tag{2.1.2}$$

donde  $A$  es una matriz de  $n$  por  $n$ . En el caso unidimensional  $x' = ax$  las soluciones son de la forma  $x(t) = x_0 e^{ta}$ . Como veremos un poco más adelante, para el caso de más dimensiones las soluciones son de la forma  $X(t) = X_0 \exp(tA)$ , y es por eso que primero definimos qué significa la exponencial de una matriz

**Definición** (Exponencial de una matriz). En analogía con la serie de Taylor de la exponencial, dada  $A$  una matriz de  $n$  por  $n$  definimos

$$\exp(A) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{1}{j!} A^j$$

Nos ahorramos la buena definición y propiedades básicas. Se pueden ver en [10, sec. 3.1].

**Teorema 2.1.9** (Existencia de solución).  $X(t) = X_0 \exp(tA)$  es una solución (local) para el PVI (2.1.2).

*Demostración.* Se verifica directamente. □

*Observación* (Unicidad de soluciones). Por el teorema 2.1.1 también se tiene unicidad en la solución.

*Observación* (Prolongación de soluciones). Por el teorema 2.1.8 también se tiene que la solución está definida para todo  $t \in \mathbb{R}$ .

*Observación* (Independencia de coordenadas). Escribiendo a la matriz  $A$  por el cambio de coordenadas de su forma normal de Jordan  $A = U A_J U^{-1}$  convertimos (2.1.2) en

$$X' = U A_J U^{-1} X \quad \text{o equivalentemente} \quad U^{-1} X' = A_J U^{-1} X$$

Luego haciendo el cambio de variables  $X = UY$  tenemos que

$$Y' = A_J Y$$

Lo que nos indica que alcanza con considerar los problemas (2.1.2) suponiendo  $A$  en su forma normal de Jordan.

*Observación.* Como alcanza con considerar los problemas del tipo  $Y' = A_J Y$ , entonces alcanza con analizar las soluciones de la forma  $Y(t) = Y_0 \exp(tA_J)$ , y por lo tanto simplemente considerar la exponencial de alguno de los bloques de Jordan, digamos

$$\exp(tJ) = e^{\alpha t} \begin{pmatrix} 1 & t & \frac{t^2}{2!} & \cdots & \frac{t^{n-1}}{(n-1)!} \\ & 1 & t & \ddots & \vdots \\ & & 1 & \ddots & \frac{t^2}{2!} \\ & & & \ddots & t \\ & & & & 1 \end{pmatrix}$$

Entonces, en particular, observamos que la solución es combinación lineal de términos de la forma  $t^j e^{\alpha t}$  con  $\alpha$  algún autovalor de  $A$ .

**Teorema 2.1.10.** Sea  $X(t)$  la solución de (2.1.2), y supongamos que  $\operatorname{Re}(\lambda) < \alpha$  para todo autovalor de  $A$ . Entonces se tiene que

$$|X(t)| \leq C e^{\alpha t} |X_0|, \quad t \geq 0$$

para alguna constante  $C > 0$ .

**Sistemas de primer orden lineales perturbados**

Perturbamos un PVI del tipo (2.1.2) de la siguiente forma

$$\begin{aligned} X' &= (A + B)X \\ X(0) &= X_0 \end{aligned} \tag{2.1.3}$$

donde  $A$  y  $B$  son matrices de  $n$  por  $n$ . La idea es relacionar el comportamiento asintótico ( $t \rightarrow +\infty$ ) de (2.1.3) con el de (2.1.2) si  $B$  es una perturbación pequeña. El siguiente resultado apunta a eso

**Teorema 2.1.11.** *Sea  $X(t)$  la solución de (2.1.3). Supongamos que  $\operatorname{Re}(\lambda) < \alpha$  para todo autovalor de  $A$  y llamemos  $\|B\| = b_0$ . Luego si  $C$  es la constante del teorema 2.1.10 y se cumple que  $b_0 C < \alpha$  entonces se tiene que*

$$|X(t)| \leq D e^{(\alpha + b_0 C)t} |X_0|, \quad t \geq 0$$

para alguna constante  $D > 0$ .

**Perturbaciones no lineales.** El anterior resultado también se extiende a perturbaciones no lineales

$$\begin{aligned} X' &= AX + G(X) \\ X(0) &= X_0 \end{aligned} \tag{2.1.4}$$

siempre y cuando el término no lineal admita una estimación lineal, como lo muestra el siguiente resultado

**Teorema 2.1.12.** *Consideremos el sistema (2.1.4) y supongamos  $\operatorname{Re}(\lambda) < \alpha$  para todo autovalor de  $A$ . Además supongamos que para cada  $b_0$  existe  $\delta$  tal que*

$$|G(X)| \leq b_0 |X|, \quad t \geq 0, |X| \leq \delta$$

Luego para cada  $\beta > \alpha$  suficientemente cerca, existe  $\delta$  tal que

$$|X(t)| \leq D e^{\beta t} |X_0|, \quad t \geq 0, |X_0| \leq \delta$$

para alguna constante  $D > 0$ .

*Observación.* Si linealizamos un sistema del tipo (2.1.1) alrededor del 0 obtenemos

$$X' = F(0) + DF(0)X + G(X)$$

Luego observemos que si  $F(0) = 0$  entonces estamos en las perturbaciones no lineales que mencionamos antes.

Teniendo en cuenta la observación anterior, y como corolario del último teorema, recalamos el siguiente resultado importante para linealizaciones de sistemas del tipo (2.1.1)

**Corolario 2.1.13.** *Sea  $X(t)$  la solución de (2.1.1). Supongamos que  $F(0) = 0$  y que  $\operatorname{Re}(\lambda) < \alpha$  para todo autovalor del jacobiano de  $F$  en 0. Entonces para cada  $\beta > \alpha$  suficientemente cerca, existe  $\delta > 0$  tal que*

$$|X(t)| \leq D e^{\beta t} |X_0|, \quad t \geq 0, |X_0| \leq \delta$$

para alguna constante  $D > 0$ .

*Demostración.* Se deduce directamente a partir del último teorema.  $\square$

*Observación.* El anterior corolario se extiende para  $F(\tilde{X}) = 0$  con un simple cambio de variables.

### 2.1.3. Sistemas dinámicos

**Definición.** Un *sistema dinámico* es un semigrupo con elemento identidad  $e$  actuando sobre un conjunto  $M$ . Es decir

$$\begin{aligned} T : G \times M &\rightarrow M \\ (g, x) &\mapsto T_g(x) \end{aligned}$$

tal que

$$T_g \circ T_h = T_{g \circ h}, \quad T_e = \mathbb{I}$$

*Observación* (Discretos y continuos). Comúnmente se estudian los casos  $G = \mathbb{N}, \mathbb{Z}$  (sistemas dinámicos discretos) o  $G = \mathbb{R}^+, \mathbb{R}$  (sistemas dinámicos continuos).

*Observación* (Nuestro ejemplo prototípico). Nosotros nos centraremos en estudiar sistemas dinámicos continuos dados por el flujo de un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales

$$G = \mathbb{R}^+, \mathbb{R}, \quad T_t = \Phi_t$$

el cual estudiaremos en lo que sigue.

*Observación.* Se pueden definir sistemas dinámicos no autónomos (léase a partir de sistemas no autónomos) tomando  $G = \mathbb{N} \times \mathbb{N}, \mathbb{R} \times \mathbb{R}$  o por el estilo, pues en este caso, y a diferencia de los autónomos, además del tiempo transcurrido importan los tiempos iniciales y finales.

#### El flujo de un sistema autónomo

Volvamos a considerar el PVI (2.1.1). Por comodidad lo volvemos a enunciar

$$\begin{aligned} X' &= F(X) \\ X(0) &= X_0 \end{aligned} \tag{2.1.5}$$

con  $F \in C^1(U, \mathbb{R}^n)$  y  $U$  un abierto de  $\mathbb{R}^n$ .

Tal sistema puede ser pensado como un *campo vectorial* en  $\mathbb{R}^n$ , más aún como un campo de velocidades pues  $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  y además  $F = X'$ . Las soluciones de (2.1.5) pueden ser vistas como curvas en  $U \subseteq \mathbb{R}^n$  que son tangentes en cada punto a este campo.

Este enfoque para pensar a un sistema autónomo encierra la idea central de un sistema dinámico.

**Definición** (Curva solución o trayectoria). Las soluciones del PVI (2.1.5) también son llamadas *curvas solución* o *trayectorias* (o también curvas integrales o simplemente curvas). Para enfatizar que una trayectoria  $\phi = \phi(t)$  pasa por  $X_0$  en  $t = 0$  escribiremos  $\phi(t) = \phi(t, X_0)$ .

**Definición** (Flujo). Por el teorema 2.1.4 existe una única trayectoria maximal  $\phi$ , para cada  $X \in U$ , definida en un intervalo maximal  $I_X$ . Consideremos el conjunto

$$W = \bigcup_{X \in U} I_X \times \{X\} \subseteq \mathbb{R} \times U \subseteq \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$$



entonces definimos el *flujo* de nuestro sistema autónomo como

$$\begin{aligned}\Phi &: W \rightarrow U \\ (t, X) &\mapsto \phi(t, X)\end{aligned}$$

donde  $\phi(t, X)$  es la trayectoria maximal en  $X$ . Muchas veces también notaremos al flujo como  $\Phi_X(t) = \Phi(t, X)$  o como  $\Phi_t(X) = \Phi(t, X)$ .

*Observación.* Como ya hemos mencionado anteriormente, las soluciones de un sistema autónomo son independientes de traslaciones en  $t$ . Como consecuencia tenemos que el flujo antes definido cumple la condición que antes escribimos como  $T_g \circ T_h = T_{g \circ h}$ . Más precisamente se tiene que

$$\Phi(s + t, X) = \Phi(t, \Phi(s, X))$$

definida en donde corresponda.

Dándoles sentido y rigurosidad a las anteriores definición y observación, tenemos el siguiente resultado

**Teorema 2.1.14** (Existencia de sistemas dinámicos inducidos). *Consideremos la ecuación autónoma  $X' = F(X)$  con  $F \in C^1(U, \mathbb{R}^n)$ . Entonces para cada  $X \in U$  existe un intervalo (maximal)  $I_X \subseteq \mathbb{R}$  alrededor del 0 y su correspondiente trayectoria maximal  $\Phi_X(t) = \Phi(t, X) \in C^1(I_X, U)$ . Más aún el conjunto  $W$  antes definido es abierto, y  $\Phi \in C^1(W, U)$  define un sistema dinámico (local) en  $U$ , es decir*

$$\begin{aligned}\Phi(0, X) &= X \\ \Phi(t + s, X) &= \Phi(t, \Phi(s, X)), \quad X \in M, s, t + s \in I_X\end{aligned}$$

*Observación* (El flujo es un difeo). Tomando  $s = -t$  y  $t = -s$  en el teorema anterior muestra que  $\Phi_t(X)$  es un difeomorfismo local con inversa  $\Phi_{-t}(X)$ .

### Órbitas y conjuntos invariantes

Entender cómo y/o qué cumple la evolución temporal ( $t \rightarrow +\infty$ ) de las curvas de un sistema dinámico resulta clave para darse una idea cualitativa del mismo. Además es interesante dar algún tipo de clasificación de tales evoluciones.

**Definición** (Órbita). Dado  $X \in U$  con *órbita de  $X$*  nos referimos a

$$\gamma(X) = \Phi(I_X \times \{X\}) \subseteq U$$

Análogamente definimos las órbitas positiva y negativa,  $\gamma_+$  y  $\gamma_-$ , simplemente tomando  $t > 0$  o  $t < 0$  en  $I_X$ .

*Observación* (Las órbitas son disjuntas). Notemos que si  $Y \in \gamma(X)$  entonces  $Y = \Phi(t, X)$  y luego  $\gamma(Y) = \gamma(X)$ . Por lo tanto órbitas diferentes son disjuntas.

**Definición** (Punto de equilibrio y regular). A un  $X \in U$  lo vamos a llamar *punto de equilibrio* o punto fijo (o también punto singular o estacionario) de  $\Phi$  si  $\gamma(X) = \{X\}$ . Caso contrario a  $X$  lo llamamos *punto regular*.

**Definición** (Punto y órbita periódica). A un  $X \in U$  lo vamos a llamar *punto periódico* de  $\Phi$  si  $\Phi(T, X) = X$  para algún  $T > 0$ . Al más chico de tales  $T$  lo llamamos el *período*  $T = T(X)$  de  $X$ . En particular, es fácil ver que si un punto de una órbita es periódico, entonces todos lo son. En este caso decimos que es una *órbita periódica* u *órbita cerrada*.

*Observación* (Clasificación de las órbitas). Podemos clasificar a las órbitas de  $F$  del siguiente modo

- *órbitas fijas* (correspondientes a puntos periódicos con período cero, es decir puntos de equilibrio).
- *órbitas cerradas (o periódicas) regulares* (correspondientes a puntos periódicos con período positivo).
- *órbitas no cerradas* (no correspondientes a puntos periódicos).

**Definición** (Punto completo). A un  $X \in U$  lo vamos a llamar *completo* si  $\inf I_X = -\infty$  y  $\sup I_X = +\infty$  (es decir  $I_X = \mathbb{R}$ ).

Análogas definiciones para positivamente completo y negativamente completo.

**Proposición 2.1.15.** *Sea  $X \in U$  y supongamos que  $\gamma_+(X) \subseteq K$  con  $K$  un compacto de  $U$ . Entonces  $X$  es positivamente completo.*

*Análogamente para órbitas negativas.*

*Demostración.* Es consecuencia directa del teorema 2.1.6. □

*Observación.* Si todos los puntos de  $U$  son positivamente completos entonces el flujo  $\Phi$  está definido globalmente en  $W = \mathbb{R}^+ \times U$ .

Análogamente para negativamente completos y completos a secas.

**Definición** (Conjunto invariante). A un conjunto  $M \subseteq U$  lo vamos a llamar *positivamente invariante* si

$$\gamma_+(X) \subseteq M, \quad \forall X \in M$$

Análogamente para negativamente invariante e invariante a secas.

*Observación.* Se deduce directamente de la proposición 2.1.15 que si  $K \subseteq U$  es un conjunto compacto y positivamente invariante, entonces es positivamente completo (léase todos sus puntos lo son).

**Definición** (Conjunto límite). Dado  $X \in U$  llamamos su *conjunto límite positivo*  $\omega_+(X)$  a los puntos  $Y \in U$  tales que existe una sucesión  $t_m \rightarrow +\infty$  con  $\Phi(t_m, X) \rightarrow Y$ .

Análogamente para conjunto límite negativo y conjunto límite a secas.

**Proposición 2.1.16.** *Los conjuntos límite son cerrados e invariantes.*

**Proposición 2.1.17.** *Si  $\gamma_+(X)$  está contenida en un compacto, entonces  $\omega_+(X)$  es no vacío, compacto y conexo.*

*Análogamente para órbitas negativas.*

**Proposición 2.1.18.** *Si  $\gamma_+(X)$  está contenida en un compacto, entonces*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} d(\Phi(t, X); \omega_+(X)) = 0$$

*Análogamente para órbitas negativas.*

### Estabilidad de puntos de equilibrio

*Observación.* Notemos que los puntos de equilibrio son simplemente los ceros de  $F$ .

Las curvas estacionarias, por llamarlas de alguna manera, son las dadas por soluciones constantes (los ceros de  $F$ ). Las mismas cumplen  $X(0) = X_0$  pero además  $X(t) = X_0$  para todo  $t$  (de allí lo de estacionarias), y por lo tanto su evolución temporal es fija o estática. ¿Cómo es el comportamiento de una curva que comienza cerca de una estacionaria, es decir cuyo  $X(0)$  es cercano a  $X_0$ ? Tener algún tipo de respuesta a esta pregunta, aunque sea cualitativo, resulta importante y útil pues, por ejemplo y como ya mencionamos, el dato inicial bien puede provenir de estimaciones numéricas. Además nos da una idea de cómo es la evolución del sistema dinámico cerca de estos puntos de equilibrio o puntos fijos.

**Definición** (Estabilidad). Un punto de equilibrio  $X_0$  de  $F$  se dice *estable* (Liapunov) si para cualquier entorno  $V(X_0)$  existe otro entorno  $W(X_0) \subseteq V(X_0)$  tal que cualquier solución que empieza en  $W(X_0)$  permanece en  $V(X_0)$  para todo  $t \geq 0$ .

**Definición** (Estabilidad asintótica). Un punto de equilibrio  $X_0$  de  $F$  se dice *asintóticamente estable* si es estable y además existe un entorno  $V(X_0)$  tal que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \underbrace{|\Phi(t, X) - X_0|}_{\phi(t, X)} = 0, \quad \forall X \in V(X_0)$$

**Teorema 2.1.19** (Estabilidad asintótica vía linealización). *Consideremos el PVI (2.1.5) y supongamos que  $X_0$  es un punto de equilibrio y que todos los autovalores del jacobiano de  $F$  en  $X_0$  tienen parte real negativa. Entonces  $X_0$  es asintóticamente estable.*

*Demostración.* Se deduce directamente del corolario 2.1.13. □

**Definición** (Función de Liapunov). Dado un punto de equilibrio  $X_0$  de  $F$  y un entorno  $V(X_0)$ , una *función de Liapunov* es una función continua

$$L : V(X_0) \rightarrow \mathbb{R}$$

que vale cero en  $X_0$ , positiva si  $X \neq X_0$ , y cumple

$$L(\phi(t_0)) \geq L(\phi(t_1)), \quad t_0 < t_1, \quad \phi(t_j) \in V(X_0) \setminus \{X_0\}$$

**Teorema 2.1.20** (Liapunov). *Supongamos que  $X_0$  es un punto de equilibrio de  $F$ . Si existe una función de Liapunov entonces  $X_0$  es estable.*

**Teorema 2.1.21** (Principio de Krasovskii-LaSalle). *Supongamos que  $X_0$  es un punto de equilibrio de  $F$ . Si existe una función de Liapunov la cual no es constante en cualquier órbita contenida enteramente en  $V(X_0) \setminus \{X_0\}$ , entonces  $X_0$  es asintóticamente estable. Más aún cualquier órbita contenida enteramente en  $V(X_0)$  converge a  $X_0$ .*

### 2.1.4. Sistemas dinámicos planares

La evolución temporal ( $t \rightarrow +\infty$ ) de un sistema dinámico en dos dimensiones queda, prácticamente, completamente determinada por el llamado *teorema de Poincaré-Bendixson*. La diferencia de  $\mathbb{R}^2$  con el caso en más dimensiones es la validez del *teorema de la curva de Jordan* (ver [29, teo. 9.Ap.4.2]). El resultado central de esta sección es una generalización del teorema de Poincaré-Bendixson original.

**Proposición 2.1.22** (Teorema de Poincaré-Bendixson). *Si  $\omega_+(X)$  es compacto y no contiene puntos de equilibrio, entonces  $\omega_+(X)$  es una órbita cerrada regular.*

*Análogamente para conjunto límite negativo.*

**Proposición 2.1.23.** *Si  $\omega_+(X)$  es conexo y contiene órbita cerrada regular  $\gamma(Y)$ , entonces  $\omega_+(X) = \gamma(Y)$ .*

*Análogamente para conjunto límite negativo.*

**Proposición 2.1.24.** *Supongamos que  $\omega_+(X)$  es compacto, y sea  $X_+ \in \omega_+(X)$  un punto de equilibrio. Entonces existe a lo sumo una órbita  $\gamma(Y) \subset \omega_+(X)$  con  $\omega_+(Y) = X_+$ .*

*Análogamente para conjunto límite negativo.*

**Teorema 2.1.25** (Teorema de Poincaré-Bendixson generalizado). *Supongamos que  $\omega_+(X)$  es no vacío, compacto, conexo, y contiene finitos puntos de equilibrio. Entonces se da uno de los siguientes casos*

1.  $\omega_+(X)$  es una órbita fija.
2.  $\omega_+(X)$  es una órbita cerrada regular.
3.  $\omega_+(X)$  consiste en finitos puntos de equilibrio  $\{X_j\}$  y órbitas no cerradas  $\gamma(Y)$  tales que  $\omega_+(Y), \omega_-(Y) \in \{X_j\}$ .

*Análogamente para  $\omega_-(Y)$ .*

**Proposición 2.1.26.** *El interior de toda órbita cerrada debe contener un punto de equilibrio.*

*Observación* (Ciclos límite). Órbitas cerradas que atraen a otras órbitas son también llamadas *ciclos límite*.

**Proposición 2.1.27.** *Sea  $\gamma(Y)$  una órbita cerrada regular aislada (léase en un entorno no hay otras órbitas cerradas). Entonces para toda órbita  $\gamma(X)$  comenzando suficientemente cerca de  $\gamma(Y)$  se tiene que  $\omega_-(X) = \gamma(Y)$  o que  $\omega_+(X) = \gamma(Y)$ .*

**Proposición 2.1.28** (Criterio de Bendixson). *Supongamos que la  $\operatorname{div}(F)$  no cambia de signo y no es idénticamente igual a cero en una región simplemente conexa  $M \subseteq U$ . Entonces no existen órbitas cerradas regulares contenidas (enteramente) en  $M$ .*

**Proposición 2.1.29** (Criterio de Dulac). *Supongamos que existe una función escalar  $\alpha(X)$  tal que la  $\operatorname{div}(\alpha F)$  no cambia de signo y no es idénticamente igual a cero en una región simplemente conexa  $M \subseteq U$ . Entonces no existen órbitas cerradas regulares contenidas (enteramente) en  $M$ .*

## 2.2. Ecuaciones diferenciales con retardo (DDE)

Referencia principal: [9]. Otras referencias: [8, 2, 4, 3].

### 2.2.1. Introducción y resultados básicos

#### Introducción. Existencia y unicidad

Nos interesa analizar la clase de *problemas a valores iniciales (PVI)* en donde se busca una función  $X = X(t)$  que cumpla

$$\begin{aligned} X' &= \tilde{F}(X, X(t - \tau)), \quad t \geq 0 \\ X &= \phi, \quad -\tau \leq t \leq 0 \end{aligned} \tag{2.2.1}$$

con  $\tilde{F} \in C^1(U, \mathbb{R}^n)$ ,  $U$  un abierto de  $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$  (conteniendo los puntos que sean necesarios),  $\phi$  un función perteneciente a  $C = C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$ , y  $\tau > 0$  una constante.

Observemos que a diferencia de los PVI del tipo (2.1.1), ahora la  $\tilde{F}$  depende de  $X$  pero *también* de  $X$  en un tiempo anterior retrasado por  $\tau$  (el llamado *retardo*). Esta particularidad, entre otras cosas, por ejemplo introduce la necesidad de definir la condición inicial en todo el intervalo  $-\tau \leq t \leq 0$  y no simplemente en  $t = 0$ . Dicho de otro modo, para estudiar la solución de  $X' = \tilde{F}(X, X(t - \tau))$  a partir de algún  $t$ , es necesario conocer los valores de  $X$  en *todo* el intervalo  $t - \tau \leq \theta \leq t$ . Se podría decir entonces que la  $\tilde{F}$  en realidad depende de  $X(\theta)$  con  $t - \tau \leq \theta \leq t$ .

Esto nos da pie para reformular (2.2.1) de una manera un poco más general y abstracta. Como veremos más adelante esta reformulación, además de simplificar algunas cuestiones técnicas, conllevará a captar algunos conceptos centrales básicos y terminará siendo un punto de vista natural y correcto (por ejemplo extendiendo notaciones, definiciones y resultados de ODE) que la formulación (2.2.1) no brinda o al menos lo hace deficientemente.

Dicho esto, la siguiente *ecuación diferencial funcional retardada (RFDE)* será la formulación que, salvo explicitado lo contrario, adoptaremos de ahora en más

$$\begin{aligned} X' &= F(X_t), \quad t \geq 0 \\ X_0 &= \phi \end{aligned} \tag{2.2.2}$$

con  $F \in C^1(\Omega, \mathbb{R}^n)$  (en el sentido de Fréchet),  $\Omega = \Omega(\phi)$  un abierto de  $C = C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$ ,  $\tau > 0$  una constante,  $\phi \in C$ , y  $X_t \in C$  definida para cada  $t \geq 0$  por  $X_t(\theta) = X(t + \theta)$   $-\tau \leq \theta \leq 0$ .

Veamos que efectivamente la formulación (2.2.2) es más general que la dada por (2.2.1). Para la condición inicial esto es claro. Para convencernos que la definición de la  $F$  en (2.2.2) incluye a la  $\tilde{F}$  de (2.2.1), damos primero algunos ejemplos en el caso escalar para la  $F$  (el caso vectorial es lo mismo coordenada a coordenada)

$$\begin{aligned} F(\phi) &:= \phi(0) + \phi(-\tau) \quad \text{entonces} \quad F(X_t) = X_t(0) + X_t(-\tau) = X(t) + X(t - \tau) \\ F(\phi) &:= \int_{-\tau}^0 \phi(s) ds \quad \text{entonces} \quad F(X_t) = \int_{-\tau}^0 X_t(s) ds = \int_{-\tau}^0 X(t + s) ds \end{aligned}$$

A partir de estos ejemplos y definiendo a la  $F$  de (2.2.2) como

$$F(\phi) := \tilde{F}(\phi(0), \phi(-\tau))$$

entonces tenemos que

$$F(X_t) = \tilde{F}(X_t(0), X_t(-\tau)) = \tilde{F}(X(t+0), X(t-\tau))$$

y por lo tanto es claro que la formulación dada por (2.2.2) incluye a la dada por (2.2.1).

*Observación.* En (2.2.1) se debe entender, al menos en principio, a  $X'(0)$  como por derecha.

*Observación.* Otra diferencia a destacar en (2.2.2) respecto a (2.1.1) es el planteamiento del problema hacia adelante en el tiempo ( $t \geq 0$ ). Esto se debe a que ahora, más allá de la  $F$ , la continuación hacia atrás ya no queda tan alegremente garantizada como en ODE, y debe ser analizada con cuidado (se puede ver por ejemplo [9, sec. 3.5]).

*Observación.* La  $F$  de (2.2.2) no depende explícitamente de  $t$ . En este caso se dice que el sistema es *autónomo*. Nos restringiremos a este tipo de sistemas pues son los que estudiaremos en el capítulo 4.

*Observación.* En (2.2.2) tomamos  $t_0 = 0$  por simplicidad, pues al ser autónomo la elección resulta indistinta.

La condición impuesta sobre la  $F$ , léase ser  $C^1$ , asegura el resultado básico de existencia y unicidad local. Esta condición puede ser relajada (por ejemplo [9] o [4] piden localmente Lipschitz), sin embargo durante el capítulo 4 la  $F$  siempre será  $C^1$  cuando no  $C^\infty$ .

**Teorema 2.2.1** (Existencia y unicidad). *Consideremos el PVI (2.2.2). Entonces existe una solución (local)  $X(t)$  que es única, con  $X(t) \in C(I)$ , en donde  $I$  es algún intervalo de la forma  $I = [-\tau, A]$  alrededor del  $t_0 = 0$ .*

*Más aún  $X(t)$  es  $C^1$  en  $I = (\tau, A)$ .*

*Observación.* Se puede ver [8, teo. 2.8, p. 20] para un resultado más general sobre la suavidad de la solución.

*Observación.* Notar que la solución también puede ser dada como  $X_t$  con  $0 \leq t \leq A$ .

### Soluciones positivas

Como ya hemos visto al principio de esta sección, un sistema del tipo (2.2.2) involucra diferentes tiempos cuando relaciona a la función  $X$  con su derivada  $X'$ . Esto puede dar lugar a complicaciones cuando se intenta probar que condiciones iniciales positivas dan lugar a soluciones positivas (resultado natural en modelizaciones biológicas). Tenemos entonces el siguiente resultado

**Proposición 2.2.2.** *Consideremos el PVI (2.2.2) y supongamos que  $\phi \geq 0$  y que se cumple*

$$\phi_i(0) = 0 \quad \text{entonces} \quad F_i(\phi) \geq 0 \quad \text{para todo } i$$

*(donde el subíndice  $i$  se refiere a coordenadas) entonces condiciones iniciales positivas dan lugar a soluciones positivas.*

**Dependencia respecto a la condición inicial y a los parámetros**

**Teorema 2.2.3.** *Sea  $X(t)$  solución de (2.2.2), e  $Y(t)$  también solución de (2.2.2) pero modificando la condición inicial por  $Y_0 = \psi$ . Entonces*

$$\|X_t - Y_t\| \leq \|\phi - \psi\| e^{Lt} = \|X_0 - Y_0\| e^{Lt}, \quad t \geq 0$$

con

$$L = \sup_{\phi \neq \psi \in V} \frac{|F(\phi) - F(\psi)|}{\|\phi - \psi\|}$$

y  $V \subseteq \Omega$  algún conjunto que contenga a  $X_t$  e  $Y_t$  para  $t \geq 0$ .

*Observación.* En el anterior teorema se usó  $\|\cdot\|$  para notar la norma de la convergencia uniforme para funciones en  $C = C([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$ . Es decir

$$\|\phi\| = \sup_{-\tau \leq \theta \leq 0} |\phi(\theta)|$$

Esta notación se adoptará de ahora en más y hasta el final del presente capítulo.

*Observación.* También se tienen resultados sobre la dependencia respecto de la  $F$  (se puede ver [8, teo. 2.3, p. 19]), y sobre la diferenciabilidad de la solución respecto a la condición inicial y a la  $F$  (ver por ejemplo [4, sec. 2.4]).

**Prolongación de soluciones**

**Teorema 2.2.4** (Prolongación de soluciones. Solución maximal). *Sea  $X(t)$  la solución (local) de (2.2.2). Entonces existe, y es única, una solución maximal para algún intervalo maximal  $I = [-\tau, T_+)$ .*

**Teorema 2.2.5** (Soluciones no prolongables explotan<sup>1</sup>). *Si la solución  $X(t)$  de (2.2.2) tiene intervalo maximal  $I = (-\tau, T_+)$  con  $T_+ < +\infty$  entonces  $X_t$  debe, eventualmente, escaparse de cualquier cerrado y acotado  $K \subseteq \Omega$  cuando  $t \rightarrow T_+$ . En particular si  $\Omega = C$  entonces  $X_t$  tiende a infinito.*

*Observación.* Dicho de otra forma, el anterior teorema afirma que o bien la solución existe para todo  $t \geq 0$  o bien explota.

*Observación.* Notemos que en el anterior teorema, a pesar de ser  $K$  cerrado y acotado no tiene por qué ser compacto. Esto se debe a que ahora  $K$  ya no está incluido en  $\mathbb{R}^n$ , como ocurría en ODE, sino en el espacio de funciones  $C = C([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$ , y entonces esta situación, un tanto más general, tiene como consecuencia la no validez del teorema de Heine-Borel (los cerrados y acotados de  $\mathbb{R}^n$  son compactos, ver [30, teo. 2.41]). El resultado natural análogo que se usa en los espacios de funciones es el teorema de Ascoli-Arzelà (ver [30, teo. 7.25]).

Otra diferencia importante respecto a lo que ocurre en ODE es que a la  $F$  se le pide ya no solo que sea continua sino completamente continua (que mande acotados de  $C$  en acotados de  $\mathbb{R}^n$ ), como se puede ver en, por ejemplo, [4, teo. 3.2, p. 46] (aquí somos más generosos en cuanto a las hipótesis sobre la  $F$ ).

Si a la  $F$  no se le pide ser completamente continua entonces el anterior teorema pierde validez, como bien puede verse en el ejemplo de la pág. 46 de [4]. Allí esencialmente salta a la luz lo que antes mencionábamos: un cerrado y acotado de  $C$  bien puede no tener puntos de acumulación.

<sup>1</sup>Ver [8, teo. 2.4, p. 20] o [4, teo. 3.2, p. 46]. Un resultado similar se puede ver en [9, sec. 3.4].

**Teorema 2.2.6** (Prolongación de soluciones. Crecimiento lineal<sup>2</sup>). *Consideremos el PVI (2.2.2) y supongamos que  $\Omega = C$ , y que*

$$\limsup_{\|\phi\| \rightarrow \infty} \frac{|F(\phi)|}{\|\phi\|} < \infty$$

*Entonces la solución está definida para todo  $t \geq 0$ .*

### 2.2.2. Ecuaciones lineales

Nos interesa estudiar el siguiente caso particular de (2.2.2)

$$\begin{aligned} X' &= L(X_t), \quad t \geq 0 \\ X_0 &= \phi \end{aligned} \tag{2.2.3}$$

donde  $L$  es lineal y acotado.

*Observación* (Existencia y unicidad). Por el teorema 2.2.1 se tiene que existe solución y es única.

*Observación* (Prolongación de soluciones). Por el teorema 2.2.6 se tiene que la solución está definida para todo  $t \geq 0$ .

#### La ecuación característica

Basados en lo que ocurre para ODE, buscamos soluciones exponenciales  $X(t) = e^{\lambda t}v$  de (2.2.3). Luego definimos la ecuación característica de (2.2.3) como

$$h(\lambda) = \det(\lambda I - L(e^{\lambda t}I)) = 0$$

Nos ahorramos las propiedades básicas de esta función, que pueden ser vistas en, por ejemplo, [9, sec. 4.3].

**Teorema 2.2.7.** *Sea  $X(t)$  la solución de (2.2.3), y supongamos que  $\operatorname{Re}(\lambda) < \alpha$  para todo autovalor característico. Entonces se tiene que*

$$\|X(t)\| \leq D e^{\alpha t} \|\phi\| = D e^{\alpha t} \|X_0\|, \quad t \geq 0$$

*para alguna constante  $D > 0$ .*

#### Sistemas de primer orden lineales perturbados

Consideremos la siguiente perturbación no lineal de (2.2.3)

$$\begin{aligned} X' &= L(X_t) + G(X_t), \quad t \geq 0 \\ X_0 &= \phi \end{aligned} \tag{2.2.4}$$

Tenemos el siguiente resultado

**Teorema 2.2.8.** *Consideremos el sistema (2.2.4) y supongamos  $\operatorname{Re}(\lambda) < \alpha$  para todo autovalor de  $L$ . Además supongamos que para cada  $b_0$  existe  $\delta$  tal que*

$$\|G(\phi)\| \leq b_0 \|\phi\|, \quad t \geq 0, \|\phi\| \leq \delta$$

<sup>2</sup>Ver [3, cor. D, p. 308]



Luego para cada  $\beta > \alpha$  suficientemente cerca, existe  $\delta$  tal que

$$\|X(t)\| \leq D e^{\beta t} \|\phi\| = D e^{\beta t} \|X_0\|, \quad t \geq 0, \|X_0\| \leq \delta$$

para alguna constante  $D > 0$ .

*Observación.* Si linealizamos un sistema del tipo (2.2.2) alrededor del 0 obtenemos

$$X' = F(0) + DF(0)X_t + G(X_t)$$

Luego observemos que si  $F(0) = 0$  entonces estamos en las perturbaciones no lineales que mencionamos antes.

Teniendo en cuenta la observación anterior, y como corolario del último teorema, recalamos el siguiente resultado importante para linealizaciones de sistemas del tipo (2.2.2)

**Corolario 2.2.9.** *Sea  $X(t)$  la solución de (2.2.2). Supongamos que  $F(0) = 0$  y que  $Re(\lambda) < \alpha$  para todo autovalor del jacobiano de  $F$  en 0. Entonces para cada  $\beta > \alpha$  suficientemente cerca, existe  $\delta > 0$  tal que*

$$\|X(t)\| \leq D e^{\beta t} \|\phi\| = D e^{\beta t} \|X_0\|, \quad t \geq 0, \|X_0\| \leq \delta$$

para alguna constante  $D > 0$ .

*Demostración.* Se deduce directamente del último teorema. □

*Observación.* El anterior corolario se extiende para  $F(\tilde{X}) = 0$  con un simple cambio de variables.

### 2.2.3. Sistemas semidinámicos

Trabajaremos con la misma definición y el mismo ejemplo prototípico de la sección 2.1.3.

#### El flujo de un sistema autónomo

Volvamos a considerar el PVI (2.2.2). Por comodidad lo volvemos a enunciar

$$\begin{aligned} X' &= F(X_t), \quad t \geq 0 \\ X_0 &= \phi \end{aligned} \tag{2.2.5}$$

con  $F \in C^1(\Omega, \mathbb{R}^n)$ ,  $\Omega$  un abierto de  $C = C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$ ,  $\tau > 0$  una constante,  $\phi \in C$ , y  $X_t \in C$  definida para cada  $t \geq 0$  por  $X_t(\theta) = X(t + \theta)$   $- \tau \leq \theta \leq 0$ .

¿Cuál es ahora la forma correcta y natural de ver el estado del sistema semidinámico a tiempo  $t$ ? Antes que nada aclaremos que lo de semi es simplemente porque (2.2.5) está definido para  $t \geq 0$ . Ahora bien, como ya discutimos en la sección 2.2.1, es razonable y natural pensar al estado del sistema dinámico a tiempo  $t$  como  $X_t$ , pues es esta función la que guarda la información necesaria (y suficiente) para establecer la relación a tiempo  $t$  entre  $X'$  y  $F$ . Sin ir más lejos el estado del sistema semidinámico a tiempo  $t_0 = 0$  debe ser igual a la condición inicial  $\phi \in C = C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$ .

A partir de esto, y siguiendo la idea de lo que ocurre en ODE, una trayectoria debe venir dada por el pasaje a los distintos estados a medida que el tiempo transcurre. Más precisamente

**Definición** (Curva solución o trayectoria). Sea  $X(t)$  la solución (local) del PVI (2.2.5). Llamamos *curva solución o trayectoria* a la función  $t \mapsto X_t$ . Para enfatizar que la solución o la trayectoria pasa por  $X_0 = \phi$  escribiremos, respectivamente,  $X(t, \phi)$  o  $X_t(\phi)$ .

**Proposición 2.2.10.** Si  $X(t)$  es continua para  $-\tau \leq t \leq A$  entonces  $t \mapsto X_t$  es continua para  $0 \leq t \leq A$ .

**Definición** (Flujo). Por el teorema 2.2.4 existe una única solución maximal  $X(t, \phi)$ , para cada  $\phi \in \Omega$ , y por lo tanto un intervalo maximal  $I_\phi$  en donde  $X_t(\phi)$  estará definida. Consideremos el conjunto

$$W = \bigcup_{\phi \in \Omega} I_\phi \times \{\phi\} \subseteq \mathbb{R}^+ \times \Omega \subseteq \mathbb{R}^+ \times C$$

(recordar que  $C = C([- \tau, 0], \mathbb{R}^n)$ ), entonces definimos el *flujo* de nuestro sistema autónomo como

$$\begin{aligned} \Phi : W &\rightarrow \Omega \\ (t, \phi) &\mapsto X_t(\phi) \end{aligned}$$

Dándole sentido a la anterior definición tenemos el siguiente resultado

**Teorema 2.2.11** (Existencia de sistemas semidinámicos inducidos).  $\Phi$  define un sistema semidinámico (local) en  $\Omega$ .

### Órbitas y conjuntos invariantes

**Definición** (Órbita). Dada  $\phi \in \Omega$  con *órbita positiva de  $\phi$*  nos referimos a

$$\gamma_+(\phi) = \Phi(I_\phi \times \{\phi\}) \subseteq \Omega \subseteq C$$

**Definición** (Punto de equilibrio). A una  $\phi \in \Omega$  la vamos a llamar *punto de equilibrio* de  $\Phi$  si  $\gamma_+(\phi) = \{\phi\}$ .

**Definición** (Punto completo). A una  $\phi \in \Omega$  la vamos a llamar *positivamente completo* si  $\sup I_\phi = +\infty$  (es decir la solución maximal  $X(t, \phi)$  está definida para todo  $t \geq 0$ ).

**Proposición 2.2.12.** Sea  $\phi \in \Omega$  y supongamos que  $\gamma_+(\phi) \subseteq K$  con  $K$  un cerrado y acotado de  $\Omega$ . Entonces  $\phi$  es positivamente completo.

*Demostración.* Es consecuencia directa del teorema 2.2.5.  $\square$

*Observación.* Si todos los puntos de  $\Omega$  son positivamente completos entonces el flujo  $\Phi$  está definido globalmente en  $W = \mathbb{R}^+ \times \Omega$ .

**Definición** (Conjunto invariante). A un conjunto  $M \subseteq \Omega$  lo vamos a llamar *positivamente invariante* si

$$\gamma_+(\phi) \subseteq M, \quad \forall \phi \in M$$

*Observación.* Se deduce directamente de la proposición 2.2.12 que si  $K \subseteq \Omega$  es un conjunto cerrado, acotado y positivamente invariante, entonces es positivamente completo (léase todos sus puntos lo son).

**Definición** (Conjunto límite). Dada  $\phi \in \Omega$  llamamos su *conjunto límite positivo*  $\omega_+(\phi)$  a los puntos  $\psi \in \Omega$  tales que existe una sucesión  $t_m \rightarrow +\infty$  con  $\Phi(t_m, \phi) \rightarrow \psi$ .

**Proposición 2.2.13.** *Los conjuntos límites positivos son cerrados y positivamente invariantes.*

**Proposición 2.2.14.** *Si  $\gamma_+(\phi)$  está contenida en un compacto, entonces  $\omega_+(\phi)$  es no vacío, compacto y conexo.*

**Proposición 2.2.15.** *Si  $\gamma_+(\phi)$  está contenida en un compacto, entonces*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} d(\Phi(t, \phi); \omega_+(\phi)) = 0$$

### Estabilidad de puntos de equilibrio

*Observación.* Notemos que los puntos de equilibrio son simplemente los ceros de  $F$ . Además si dejamos pasar el abuso de notación (y en realidad también de concepto) de pensar a una función constante como equivalente a su punto imagen, entonces podemos convertir un sistema DDE del tipo (2.2.2) en un sistema ODE del tipo (2.1.1) en donde los puntos de equilibrio son los mismos, simplemente ignorando los retardos (más rigurosamente hacer uso de la inclusión natural de  $\mathbb{R}^n$  en  $C = C([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$  dada por  $X \mapsto \hat{X}$  donde  $\hat{X}(\theta) = X$  para todo  $-\tau \leq \theta \leq 0$ ).

**Definición** (Estabilidad). Un punto de equilibrio  $\phi_0$  de  $F$  se dice *estable* si para cualquier entorno  $V(\phi_0)$  existe otro entorno  $W(\phi_0) \subseteq V(\phi_0)$  tal que si  $\phi \in W(\phi_0)$  entonces  $X_t(\phi) \in V(\phi_0)$  para todo  $t \geq 0$ .

**Definición** (Estabilidad asintótica). Un punto de equilibrio  $\phi_0$  de  $F$  se dice *asintóticamente estable* si es estable y además existe un entorno  $V(\phi_0)$  tal que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \|\underbrace{\Phi(t, \phi)}_{X_t(\phi)} - \phi_0\| = 0, \quad \forall \phi \in V(\phi_0)$$

**Teorema 2.2.16** (Estabilidad asintótica vía linealización). *Consideremos el PVI (2.2.5) y supongamos que  $\phi_0$  es un punto de equilibrio y que todos los autovalores del jacobiano de  $F$  en  $\phi_0$  tienen parte real negativa. Entonces  $\phi_0$  es asintóticamente estable.*

*Demostración.* Se deduce directamente del corolario 2.2.9. □

## 2.3. Condiciones de Routh-Hurwitz

Referencias: [20, sec. B.1]; [13, secs. B.2.2 y B.3.1].

Como ya hemos visto en secciones anteriores, la estabilidad de un PVI está relacionada con el signo de la parte real de los autovalores de la ecuación característica del sistema. Resulta útil entonces tener condiciones o criterios para decidir cuándo la parte real de todos los autovalores será negativa, pues es en este caso donde se tiene estabilidad asintótica.

**Proposición 2.3.1** (Routh-Hurwitz orden 2). *Dada una matriz  $A$  de 2 por 2, sus autovalores vienen dados por la ecuación*

$$\lambda^2 - \operatorname{tr}(A)\lambda + \det(A) = 0$$

*donde  $\operatorname{tr}$  denota la traza y  $\det$  el determinante. Luego será  $\operatorname{Re}(\lambda) < 0$  para todo  $\lambda$  si y solo si*

$$\operatorname{tr}(A) < 0 \quad \text{y} \quad \det(A) > 0.$$

**Proposición 2.3.2** (Routh-Hurwitz orden 3). *Consideremos la siguiente ecuación cúbica*

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$$

*Entonces será  $\operatorname{Re}(\lambda) < 0$  para todo  $\lambda$  si y solo si*

$$a_1 > 0, \quad a_3 > 0 \quad \text{y} \quad a_1a_2 - a_3 > 0.$$

*Observación.* Existe un criterio de Routh-Hurwitz en general para orden  $m$ , que puede ser visto en [20, sec. B.1]. Optamos por mencionar solamente las condiciones para orden 2 y 3 pues serán las que utilizaremos en los capítulos 3 y 4.

## Capítulo 3

# Modelos epidemiológicos tipo SIR

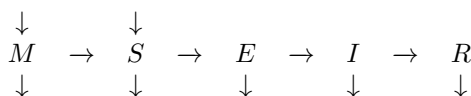
### 3.1. Introducción

La idea es modelizar la dinámica de una población que se ve afectada por una enfermedad contagiosa. Para ello en este capítulo presentamos y estudiamos algunos de los llamados modelos epidemiológicos tipo SIR.

En estos modelos la población total  $N = N(t)$  (que puede o no ser constante) es dividida en tres clases o compartimientos:

- La clase de los *susceptibles*  $S = S(t)$ , que representa la porción de la población que no está infectada pero que potencialmente puede estarlo;
- La clase de los *infectados*  $I = I(t)$ , que representa la porción de la población que está infectada y potencialmente puede contagiar la enfermedad;
- La clase de los *removidos*  $R = R(t)$ , que representa la porción de la población que ha sido removida de la interacción susceptibles-infectados. Esta remoción puede deberse a distintas causas: inmunidad, muerte, aislamiento para tratamiento, etc.

Esquemáticamente la dinámica de un modelo tipo SIR se puede resumir en



de donde observamos las comúnmente llamadas *incidencias* horizontales y verticales. Las incidencias verticales actúan sobre una clase, y típicamente son muertes y nacimientos o emigración e inmigración dentro de una misma clase. Las incidencias horizontales determinan la dinámica entre dos clases, y típicamente indican la proporción y manera en que una clase se traslada a otra (o dicho desde otra perspectiva, el tiempo que un individuo permanece en una clase antes de trasladarse a otra). Las clases  $M$ , comúnmente llamados inmunes

pasivos, y  $E$ , comúnmente llamados latentes, son frecuentemente omitidas dado que no resultan cruciales para modelizar la interacción susceptibles-infectados.

La modelización consiste, hablando a grandes rasgos, en establecer cuáles de las incidencias van a ser tenidas en cuenta y cómo se modelizarán, para finalmente proponer un sistema de ecuaciones diferenciales que venga a representar la situación.

Una hipótesis importante en estos modelos SIR es que la enfermedad no puede ser padecida más de una vez: o bien se adquiere inmunidad o bien conlleva a la muerte. Además este capítulo se centra en modelizar aquellas enfermedades cuyo modo de transmisión es de persona a persona. La tabla 3.1 da una idea general de modelización epidemiológica.

Otra hipótesis clave en este tipo de modelos es que la población está mezclada de forma homogénea. Dicho de otro modo, la distribución espacial tanto de susceptibles como de infectados no es un factor que influya a la hora de modelizar. El lector interesado en modelizaciones que tengan en cuenta la cuestión espacial puede consultar [21].

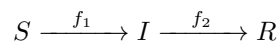
Cuadro 3.1: Clasificación de algunas enfermedades infecciosas por agente y modo de transmisión, y su posible tipo de modelización.

Agente ↓	Modo de transmisión			
	persona→persona	pers.→ambiente ambiente→pers.	reservorio→vector vector→persona	reserv.→pers.
virus  (tipo SIR)	sarampión varicela paperas rubeola viruela influenza poliomelitis herpes HIV SARS		arbovirus: fiebre amarilla dengue amarilla encefalitis fiebre del colorado fiebre Pappataci virus del Nilo oeste	rabia hantavirus
bacteria  (tipo SIS o SIRS)	gonorrea tuberculosis neumonía meningitis faringitis estrept. tos ferina	tifoidea cólera enf. del legionario	plaga enf. de Lyme	brucelosis tularemia anthrax

### 3.2. Modelo SIR epidémico

Referencias: [20, cap. 10]; [13, cap. 3]; [18]; [12, caps. 9 y 10]; [16]; [17]; [5, sec. 11.1].

Este es el modelo clásico de Kermack y McKendrick (1927). Esquemáticamente está representado por



es decir que solamente se tienen en cuenta dos incidencias horizontales. La  $f_1$  es la comúnmente llamada *ley de acción de masas*, la cual supone que la dinámica

$S \rightarrow I$  es proporcional al producto de susceptibles e infectados

$$f_1 = f_1(S, I) = \beta SI, \quad \beta > 0$$

y la  $f_2 = f_2(I)$  es simplemente proporcional a  $I$

$$f_2 = f_2(I) = \gamma I, \quad \gamma > 0$$

Que  $f_1$  dependa tanto de  $S$  como de  $I$  se puede justificar pensando que la dinámica entre susceptibles e infectados es, más bien, una interacción. Como caso extremo, y para fijar ideas, si se supone que  $I = 0$ , entonces es lógico que  $f_1 \equiv 0$ ; o sino simplemente se puede pensar que si la cantidad de infectados va en aumento, y suponiendo que quedan suficientes susceptibles, la proporción de contagio va a ser cada vez mayor.

Veamos el modelo

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= S' = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= I' = \beta SI - \gamma I = I(\beta S - \gamma) \\ \frac{dR}{dt} &= R' = \gamma I \end{aligned} \quad (3.2.1)$$

donde  $\beta, \gamma > 0$  son constantes. Las condiciones iniciales son

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad R(0) = 0$$

Al parámetro  $\beta$  se lo llama la *velocidad de infección*, y a  $\gamma$  la *velocidad de remoción*. Para entender un poco el por qué de estos nombres se puede pensar en lo siguiente: el parámetro  $\gamma$  es la proporción que pasa de la clase  $I$  a la clase  $R$  por unidad de tiempo. Es decir que si, por ejemplo,  $\gamma = 1/10$  entonces, suponiendo  $I$  constante, el tiempo que tardará en pasar toda la clase  $I$  a la clase  $R$  será de 10 unidades de tiempo. Por ende, en promedio, un individuo de la clase  $I$  permanecerá allí un tiempo igual a  $1/\gamma$ . Es por eso que a  $1/\gamma$  se lo interpreta como el tiempo promedio que dura la enfermedad (o que un individuo permanece infectado). Se puede realizar un razonamiento análogo para  $\beta$  suponiendo que la cantidad de infectados es solamente uno. Es por eso que también a  $\beta$  se lo suele llamar la *velocidad de contacto*, pues se lo interpreta como la proporción de los susceptibles que efectivamente son contagiados por un infectado, por unidad de tiempo.

Pasemos ahora a analizar el sistema.

*Observación.* En este modelo la población total  $N$  es constante. Esto se deduce fácilmente sumando todas las ecuaciones de (3.2.1). Luego  $N = N_0 = S_0 + I_0 = \text{cte}$ .

Como las primeras dos ecuaciones de (3.2.1) están en el plano  $(S, I)$  y la población total  $N$  es constante, podemos simplemente considerar

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI \\ I' &= \beta SI - \gamma I = I(\beta S - \gamma) \end{aligned} \quad (3.2.2)$$

y obtener luego  $R$  de  $R(t) = N - S(t) - I(t)$ . Observemos que (3.2.2) solamente tiene sentido cuando  $S \geq 0$ ,  $I \geq 0$  y  $S + I \leq N$ . La siguiente proposición le da rigor a esta observación

**Proposición.** *La región*

$$T = \{(S, I) / S, I \geq 0; S + I \leq N\}$$

*es positivamente invariante para (3.2.2).*

*Además el eje  $I = 0$  son los puntos de equilibrio para el sistema.*

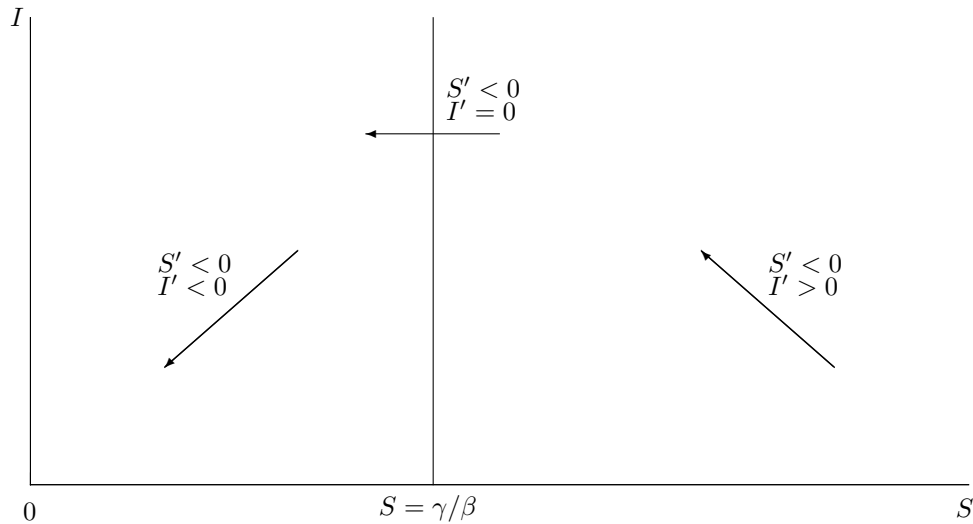
*Demostración.* Es fácil viendo cómo son  $S'$  e  $I'$  en los bordes de  $T$ .      □

Para terminar de ver que el sistema está bien planteado tenemos que

**Proposición.** *El sistema (3.2.1) tiene solución, es única, y la misma existe para todo  $t \geq 0$ .*

*Demostración.* Si pensamos al sistema (3.2.1) en su forma vectorial  $X' = F(X)$ , entonces es claro que la  $F$  es suficientemente suave como para que exista solución y sea única. Además como ya vimos que hay una región positivamente invariante y acotada para el sistema, entonces la solución es extendible a todo  $t \geq 0$ .      □

Analicemos ahora la estabilidad del sistema. Para que, potencialmente, ocurra una epidemia<sup>1</sup>, la cantidad de infectados debe aumentar. De (3.2.2) se deducen fácilmente dos hechos: que  $I' > 0$  si  $\sigma S = (\beta/\gamma)S > 1$ , y que  $S$  es decreciente. Con lo cual si inicialmente es  $R_0 = \sigma S_0 > 1$  habrá un período en el cual la cantidad de infectados aumenta (de hecho aumenta hasta que  $S = 1/\sigma = \gamma/\beta$ ). Pasado un tiempo determinado, como  $S$  es decreciente, será también  $I$  decreciente. Más aún, de la segunda ecuación de (3.2.2) fácilmente se deduce, tomando límite cuando  $t \rightarrow \infty$ , que  $I(\infty) = 0$ . El siguiente esquema cualitativo ayuda a entender la situación



Resumiendo tenemos el siguiente resultado

<sup>1</sup>Una epidemia es, por definición, el esparcimiento rápido en una población de una enfermedad contagiosa, en un período relativamente corto de tiempo.



**Teorema.** Si  $R_0 = \sigma S_0 = (\beta/\gamma)S_0 > 1$  entonces hay un período en el cual la cantidad de infectados  $I$  aumenta (se produce una epidemia), y si  $R_0 < 1$  la cantidad de infectados siempre disminuye. En cualquier caso  $I(\infty) = 0$ .

La figura 3.1 da una idea de la evolución del sistema (3.2.2) para el caso  $R_0 > 1$  (notar los picos epidémicos). Observar que el  $R_0$  depende de los parámetros

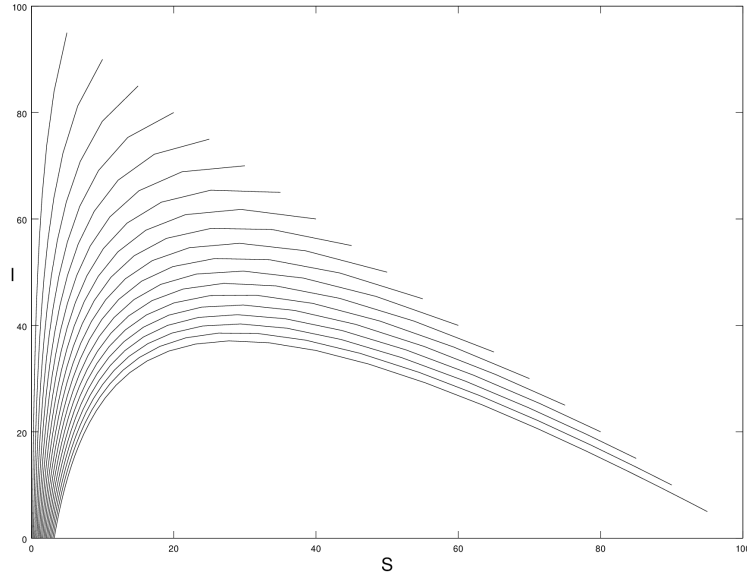


Figura 3.1: Simulación de (3.2.2) para varios datos iniciales con  $R_0 > 1$ . Se observan los picos epidémicos.

y condiciones iniciales del sistema; y hace de umbral entre que se produzca o no una epidemia. La misma será más severa a mayor valor de  $R_0$ , pues este es, esencialmente, una medida de  $\beta/\gamma$  la llamada *velocidad de infección relativa*.

A modo de ilustrar alguna utilidad del modelo, y para que sirva de referencia para lo que sigue, se realizan algunas estimaciones y aplicaciones.

**Estimación de  $I_{max}$ .** Si se produce una epidemia, es relevante saber cuán severa será, es decir averiguar y/o estimar el  $I_{max}$ . Veamos cómo hacemos esto. Como  $S' = 0$  solamente si  $S = 0$  o  $I = 0$ , entonces usando el teorema de la función implícita, por regla de la cadena tenemos que

$$\frac{dI}{dt} = \frac{dI}{dS} \frac{dS}{dt} \quad \text{y entonces} \quad \frac{I'}{S'} = \frac{dI}{dS}$$

Luego de (3.2.2) obtenemos

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\rho}{S}, \quad \rho = \frac{1}{\sigma} = \frac{\gamma}{\beta}$$

de lo que se deduce que

$$I + S - \rho \ln(S) = I_0 + S_0 - \rho \ln(S_0) = N - \rho \ln(S_0) \tag{3.2.3}$$

Por otro lado el  $I_{max}$  se alcanza cuando  $I' = 0$ , es decir (usando (3.2.2)) cuando  $S = \rho$ . Suplantando esto último en (3.2.3) y despejando  $I$ , obtenemos

$$I_{max} = N - \rho + \rho \ln(\rho/S_0)$$

que, detalle no menor, es estimable a partir de las condiciones iniciales y los parámetros del modelo.

**Estimación de  $S(\infty)$  e  $I_{total}$ .** Otro dato relevante, se produzca o no una epidemia, es la cantidad final (asintótica) de susceptibles  $S(\infty)$ . Ya en el gráfico 3.1 observamos que  $S(\infty) = \text{cte.} > 0$ . Detallemos un poco más esto. De (3.2.1), nuevamente utilizando el teorema de la función implícita, obtenemos

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{\rho}$$

de lo que se deduce que

$$S = S_0 \exp(-R/\rho) \tag{3.2.4}$$

lo que inmediatamente implica  $S(\infty) = \text{cte.} > 0$  pues

$$S_0 \exp(-R/\rho) \geq S_0 \exp(-N/\rho) = \text{cte.} > 0$$

Más aún de  $N = S + I + R$ , como  $I(\infty) = 0$ , se deduce que  $R(\infty) = N - S(\infty)$ . Esto último en conjunto con (3.2.4) nos dice que

$$S(\infty) = S_0 \exp(-(N - S(\infty))/\rho)$$

lo cual nos permite estimar a  $S(\infty)$  como la solución  $0 < z < \rho$  de la ecuación trascendental

$$z = S_0 \exp(-(N - z)/\rho)$$

También de forma sencilla podemos estimar la cantidad total de infectados a lo largo de la epidemia

$$I_{total} = I_0 + (S_0 - S(\infty))$$

Observemos que, nuevamente, tanto  $S(\infty)$  como  $I_{total}$  son estimables a partir de los parámetros del modelo y sus condiciones iniciales.

**Estimación y aplicación de  $R(t)$ .** En muchas ocasiones solamente se tiene acceso a los datos sobre la cantidad de removidos  $R(t)$  por unidad de tiempo (típicamente de registros de entidades de salud). Así que si se quiere aplicar el modelo, es necesario conocer o estimar  $R(t)$  o su derivada. Usando la tercera ecuación de (3.2.1) y (3.2.4) se obtiene

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I = \gamma(N - R - S) = \gamma[N - R - S_0 \exp(-R/\rho)]$$

y ahora, siguiendo a Kermack y McKendrick (1927), desarrollando en serie hasta orden dos (suponiendo  $R/\rho$  pequeño) se obtiene

$$\frac{dR}{dt} = \gamma \left[ N - S_0 + \left( \frac{S_0}{\rho} - 1 \right) R - \frac{S_0 R^2}{2\rho^2} \right]$$

y esta ecuación diferencial puede ser resuelta mediante métodos elementales, obteniéndose (después de derivar)

$$\frac{dR}{dt} = A \cosh^{-2}(Bt - \phi) \quad (3.2.5)$$

donde  $A = A(\gamma, S_0, \rho, N)$ ,  $B = B(\gamma, A)$  y  $\phi = \phi(A, S_0, \rho)$  son constantes todas dependientes de las condiciones iniciales y los parámetros del sistema (para los detalles se puede consultar [20, p. 324]). Comparando (3.2.5) con los datos reales de la plaga ocurrida en Bombay entre los años 1905 y 1906, Kermack y McKendrick (1927) obtuvieron

$$\frac{dR}{dt} = 890 \cosh^{-2}(0,2t - 3,4)$$

La figura 3.2 ilustra la situación y, al mismo tiempo, muestra cómo este modelo, a pesar de ser algo básico, se puede ajustar a la realidad bastante bien.

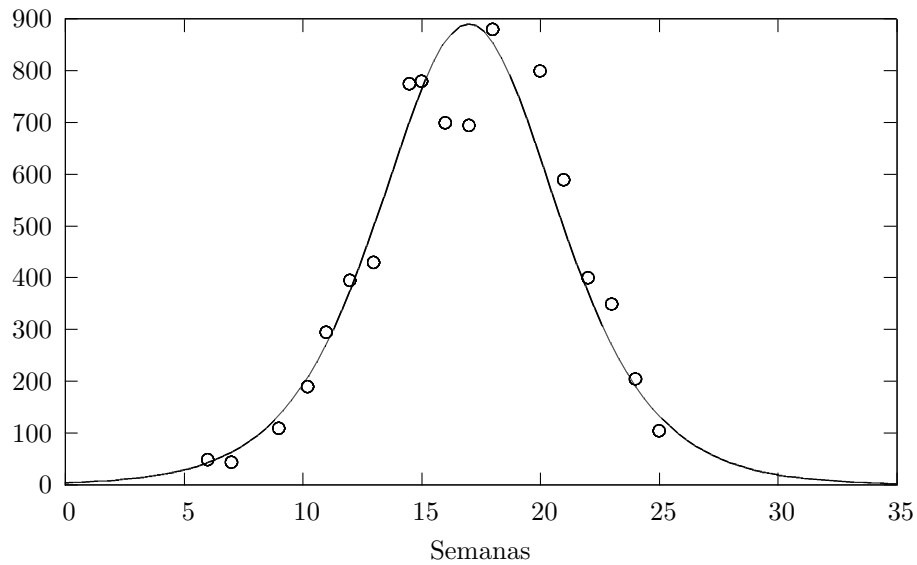


Figura 3.2: Los círculos corresponden a datos reales de la plaga de Bombay ocurrida entre los años 1905 y 1906. La curva es el gráfico de  $\frac{dR}{dt} = 890 \cosh^{-2}(0,2t - 3,4)$ .

**Estimación de  $R_0 = \sigma S_0$ .** Como ya se mencionó, el  $R_0$  es clave para decidir si se producirá o no una epidemia. Si inicialmente pensamos que la cantidad de infectados  $I_0$  son pocos, entonces de (3.2.3) y haciendo  $t \rightarrow \infty$  se obtiene la aproximación (recordar que  $\rho = 1/\sigma$ )

$$\sigma = \frac{\ln(S_0/S(\infty))}{S_0 - S(\infty)}$$

Mediante estudios serológicos se pueden estimar  $S_0$  y  $S(\infty)$ , y por ende estimar  $\sigma$ . Es decir que, a priori, se puede tener, dada la aparición de una enfermedad contagiosa, una buena intuición de si se producirá o no una epidemia. Para mayor información, y como fuente de referencias, se puede consultar [16].

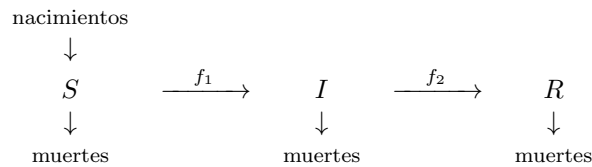
### 3.2.1. Comentarios finales

Dos suposiciones fundamentales para este modelo es que tanto el período de infección como el de incubación de la enfermedad son cortos, y por lo tanto no son tenidos en cuenta pues se asume que no influyen en el modelo. En lo que sigue veremos que de no ser esto así, es decir si sí son tenidos en cuenta, aparecen modelos cualitativamente diferentes del analizado en esta sección (por ejemplo presentando comportamientos oscilatorios).

## 3.3. Modelo SIR endémico

Referencias: [13, cap. 3]; [18]; [12, caps. 9 y 10]; [16].

A diferencia de la sección anterior, en este caso intentamos modelizar la dinámica de una enfermedad contagiosa en una población por un período de tiempo largo. A una enfermedad se le dice endémica si permanece en una población por más de 10 o 20 años. Dado el largo período de tiempo involucrado, un modelo para una enfermedad endémica debe considerar nacimientos como una fuente de nuevos individuos susceptibles, y también muertes naturales en cada una de las tres clases (susceptibles, infectados y removidos). Esquemáticamente el modelo está representado por



es decir que a las incidencias horizontales del modelo SIR epidémico, se agregan las incidencias verticales naturales. Suponemos que los nacimientos son proporcionales a la población total  $N$ , y las muertes son proporcionales a cada clase. Como resultado tenemos el siguiente modelo

$$\begin{aligned}
 S' &= -\beta SI + \mu N - \mu S \\
 I' &= \beta SI - \gamma I - \mu I \\
 R' &= \gamma I - \mu R
 \end{aligned} \tag{3.3.1}$$

donde  $\beta, \gamma, \mu > 0$  son constantes. Las condiciones iniciales son

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad R(0) = 0$$

*Observación.* Nuevamente la población total  $N$  es constante, ya que si sumamos las ecuaciones en (3.3.1) obtenemos  $N' = S' + I' + R' = 0$ . Con lo cual  $N(t) = N = N_0 = S_0 + I_0$ .

Como la población total  $N$  es constante, y las primeras dos ecuaciones en (3.3.1) están acopladas entre sí, podemos simplemente considerar

$$\begin{aligned}
 S' &= -\beta SI + \mu N - \mu S \\
 I' &= \beta SI - \gamma I - \mu I
 \end{aligned} \tag{3.3.2}$$

y luego obtener  $R(t)$  de  $R = N - S - I$ . Nuevamente veamos que el sistema está bien planteado

**Proposición.** *La región*

$$T = \{(S, I) / S, I \geq 0; S + I \leq N\}$$

*es positivamente invariante para (3.3.2).*

*Demostración.* Es fácil viendo cómo son  $S'$  e  $I'$  en los bordes de  $T$ .  $\square$

**Proposición.** *El sistema (3.3.1) tiene solución, es única, y la misma existe para todo  $t \geq 0$ .*

*Demostración.* Si pensamos al sistema (3.3.1) en su forma vectorial  $X' = F(X)$ , entonces es claro que la  $F$  es suficientemente suave como para que exista solución y sea única. Además como ya vimos que hay una región positivamente invariante y acotada para el sistema, entonces la solución es extendible a todo  $t \geq 0$ .  $\square$

Analicemos ahora la estabilidad del sistema. Fácilmente se ve que (3.3.2) tiene solamente dos puntos de equilibrio en el plano  $(S, I)$ . Uno es el  $(N, 0)$  (estado libre de la enfermedad), y el otro es el  $(1/\sigma, (\sigma N - 1)\mu/\beta)$  (estado endémico), con  $\sigma = \beta/(\gamma + \mu)$ , que solamente tiene sentido considerar cuando  $\sigma N - 1 > 0$ .

Linealizando (3.3.2) alrededor del  $(N, 0)$  obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} -\mu & -\beta N \\ 0 & \beta N - (\gamma + \mu) \end{pmatrix}$$

cuyos autovalores son  $-\mu$  y  $\beta N - (\gamma + \mu)$ . Con lo cual el  $(N, 0)$  será asintóticamente estable si  $\sigma N < 1$ , con  $\sigma = \beta/(\gamma + \mu)$ , e inestable si  $\sigma N > 1$ .

Cuando el  $(N, 0)$  se vuelve inestable, es decir cuando  $\sigma N > 1$ , cobra sentido analizar el otro punto de equilibrio, el  $(1/\sigma, (\sigma N - 1)\mu/\beta)$ . Linealizando (3.3.2) alrededor de este punto, obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} -\mu\sigma N & -(\gamma + \mu) \\ (\sigma N - 1)\mu & 0 \end{pmatrix}$$

cuya traza es menor a cero y su determinante es mayor a cero, lo que implica que todos sus autovalores tienen parte real negativa (Routh-Horowitz), y por lo tanto el punto  $(1/\sigma, (\sigma N - 1)\mu/\beta)$  resulta asintóticamente estable (siempre y cuando  $\sigma N > 1$ ).

Resumiendo tenemos la siguiente situación: si llamamos  $R_0 = \sigma N$ , entonces  $R_0 = 1$  hace de umbral entre una situación libre de enfermedad y otra endémica: si  $R_0 < 1$  el punto de equilibrio  $(N, 0)$  resulta asintóticamente estable (se tiende a una situación sin enfermedad), y si en cambio es  $R_0 > 1$  entonces el  $(N, 0)$  se vuelve inestable, y ahora resulta asintóticamente estable el otro punto de equilibrio  $(1/\sigma, (R_0 - 1)\mu/\beta)$  (se tiende a una situación endémica). La figura 3.3 ejemplifica la situación para el caso endémico  $R_0 > 1$ .

Probamos ahora un resultado que engloba y le da rigurosidad a nuestro anterior análisis

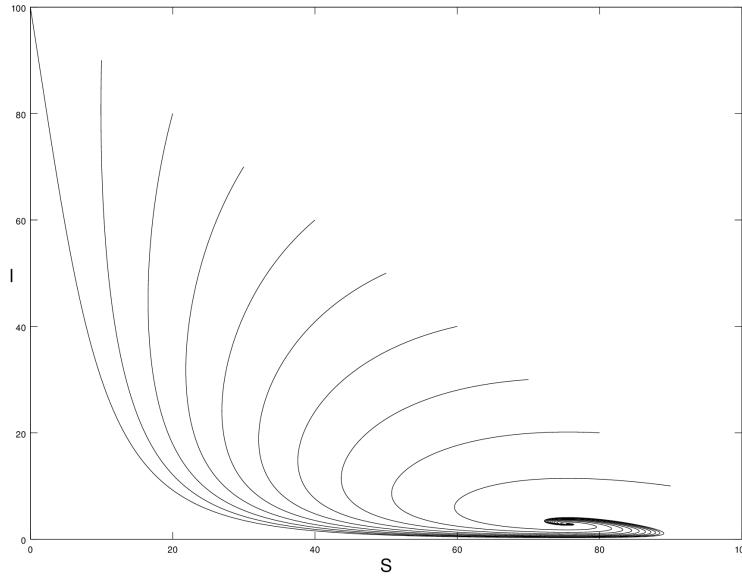


Figura 3.3: Simulación de (3.3.2) para varios datos iniciales con  $R_0 > 1$ . Se observa el comportamiento endémico asintótico.

**Teorema.** Consideremos el sistema dado por (3.3.2), y sean  $R_0 = \sigma N$ , con  $\sigma = \beta/(\gamma + \mu)$ , y  $T$  la región

$$T = \{(S, I) / S, I \geq 0; S + I \leq N\}$$

Si  $R_0 < 1$  entonces la región  $T$  resulta asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(N, 0)$ .

Si  $R_0 > 1$  entonces el  $(N, 0)$  se vuelve inestable y la región

$$\tilde{T} = T \setminus \{I = 0\}$$

resulta asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(1/\sigma, (R_0 - 1)\mu/\beta)$ .

Además, como ya vimos, los únicos puntos de equilibrio para (3.3.2) son el  $(N, 0)$  y el  $(1/\sigma, (R_0 - 1)\mu/\beta)$ .

*Demostración.* Si  $R_0 < 1$  entonces  $T$  contiene un único punto de equilibrio  $(N, 0)$ , que es asintóticamente estable. Sea  $C$  una curva solución cuya condición inicial está en  $T$ . Sea  $\Omega$  su correspondiente conjunto límite. Entonces  $\Omega \subseteq T$  (pues  $T$  positivamente invariante). Si  $\Omega$  no contiene puntos de equilibrio entonces  $\Omega$  es una órbita cerrada, pero entonces en su interior hay un punto de equilibrio (Poincaré-Bendixson y corolarios) lo cual es absurdo. Por lo tanto necesariamente  $(N, 0) \in \Omega$ , y luego debe ser que para algún  $t$  en adelante  $C \rightarrow (N, 0)$  (pues el  $(N, 0)$  es asintóticamente estable).

Acabamos de probar que si  $R_0 < 1$  entonces  $T$  es una región asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(N, 0)$ .

Si  $R_0 > 1$  entonces  $T$  contiene dos puntos de equilibrio: el  $(N, 0)$  y el  $(1/\sigma, (R_0 - 1)\mu/\beta)$ . Como ya vimos el primero resulta inestable, y el segundo asintóticamente estable. Como este último está contenido en el interior de  $T$ , entonces en principio podrían existir órbitas cerradas o ciclos límite. Veamos que esto es imposible: usando el test de Bendixson-Dulac para  $\rho = 1/I$  tenemos que

$$\frac{\partial}{\partial S}(\rho S') + \frac{\partial}{\partial I}(\rho I') = -\beta - \frac{\mu}{I} \leq 0$$

Y por lo tanto no pueden existir órbitas o ciclos límite en  $T$ . Del análisis de estabilidad para  $(N, 0)$  fácilmente se ve que el eje  $S$  es su único camino estable. Por lo tanto, haciendo un razonamiento análogo al del caso  $R_0 < 1$ , se tiene que  $\tilde{T}$  es una región asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(1/\sigma, (R_0 - 1)\mu/\beta)$ .

Este resultado de estabilidad para  $R_0 > 1$  también se puede probar usando una función de Liapunov. Para simplificar la notación llamemos  $(S_e, I_e) = (1/\sigma, (R_0 - 1)\mu/\beta)$ , y para que los cálculos sean más claros, en el sistema (3.3.2) hagamos el cambio de variables  $S = S_e(1 + U)$  e  $I = I_e(1 + V)$ . El nuevo sistema queda

$$\begin{aligned} U' &= -\beta I_e U(1 + V) - \beta I_e V - \mu U \\ V' &= (\gamma + \mu)U(1 + V) \end{aligned} \quad (3.3.3)$$

Y el triángulo  $T$  se convierte en:

$$T^* = \{(U, V) / U \geq -1, V \geq -1, S_e U + I_e V \leq N - S_e - I_e\}$$

El original punto de equilibrio  $(S_e, I_e)$  queda convertido, para el nuevo sistema, claramente en el  $(0, 0)$ . La función de Liapunov

$$L = U^2/2 + R_0 I_e [V - \log(1 + V)]$$

es, sencillamente se ve, definida positiva para  $V > -1$ , y su derivada cumple

$$L' = -\beta I_e U^2(1 + V) - \mu U^2 \leq 0$$

Además  $L' = 0$  implica  $U = 0$ , lo que a su vez implica  $U' = -\beta I_e V$ , de lo que se deduce que la única solución de (3.3.3) con  $L$  constante es el  $(0, 0)$ . Por lo tanto por el principio de invariancia de Krasovskii-Lasalle la subregión de  $T^*$  que cumple  $V > -1$  es asintóticamente estable para el  $(0, 0)$ , y por ende (usando el cambio de variables) el resultado de estabilidad para el caso  $R_0 > 1$  queda probado.  $\square$

**El parámetro  $R_0 = \sigma N$ .** Como ya vimos, el parámetro  $R_0 = \sigma N$ , con  $\sigma = \beta/(\gamma + \mu)$ , es clave pues hace de umbral entre una situación libre de enfermedad y una situación endémica. A mayor  $R_0$  la severidad del contagio es mayor, pues  $\sigma = \beta/(\gamma + \mu)$  nuevamente se puede interpretar como la *velocidad de infección relativa*. Observemos que  $R_0$  depende de los parámetros y las condiciones iniciales del sistema, y que el mismo aumenta si aumenta la *velocidad de infección*  $\beta$ , y disminuye si aumenta la *velocidad de remoción*  $\gamma$ .

Suponiendo que se tienda a una situación endémica, resulta importante estimar la severidad de contagio. Es decir estimar  $R_0 = \sigma N$ . Del punto de equilibrio estable para una situación endémica se tiene que  $S_e = 1/\sigma$ , con lo cual mediante estudios serológicos, se puede estimar  $S_e$  y, por ende,  $\sigma$  y  $R_0$ .

Otra forma de estimar a  $R_0$ , un tanto más heurística y nuevamente suponiendo una situación endémica, es pensar que  $\beta I_e$  es la proporción, por unidad de tiempo, de susceptibles que pasan a estar infectados y, por ende, se puede interpretar al tiempo promedio en que un susceptible tarda en ser infectado como  $A = 1/\beta I_e$ . Usando que  $I_e = (R_0 - 1)\mu/\beta$ , obtenemos

$$R_0 = 1 + \frac{L}{A}$$

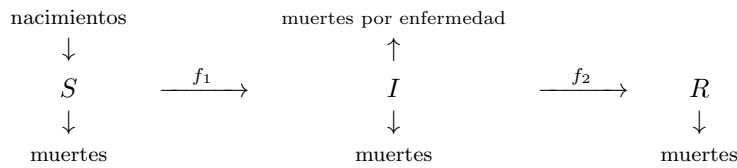
donde  $L = 1/\mu$  se interpreta como la esperanza promedio de vida de un individuo (recordar que el parámetro  $\mu$  es el que indica la proporción, por unidad de tiempo, de muertes naturales).

### 3.4. Modelo SIR endémico con muertes por enfermedad

Referencias: [13, cap. 3]; [18]; [12, caps. 9 y 10]; [19].

En la sección anterior analizamos la dinámica de una enfermedad endémica, y fue por este motivo que incluimos en el modelo nacimientos y muertes. Ahora bien, resulta natural distinguir a las muertes naturales de aquellas provocadas por la enfermedad misma, pues la duración promedio de infección es, en muchos casos, bastante distinta a la expectativa promedio de vida. Este modelo entonces consistirá en el anterior SIR endémico más el agregado de muertes por enfermedad. Como veremos a medida que analicemos el modelo, la inclusión de muertes por enfermedad dará lugar a una modelización cualitativamente diferente de los anteriores modelos SIR, a pesar de que, a priori, uno se podría ver tentado a decir que se agrega una simple distinción natural al modelo SIR endémico. Cabe destacar que ahora la clase  $R$  de los removidos ya no contiene a los muertos por enfermedad, pues estos son considerados aparte.

Esquemáticamente el modelo está representado por



De manera de apreciar que este agregado, léase considerar muertes por enfermedad, introduce diferencias importantes en el modelo, vayamos analizándolo de a poco. Supongamos primero que al sistema (3.3.1) le agregamos el término  $cI$  correspondiente a la proporción de muertes por enfermedad

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI + \mu N - \mu S \\ I' &= \beta SI - \gamma I - cI - \mu I \\ R' &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \tag{3.4.1}$$



Ahora bien, esta modificación implica que la condición que la proporción de nacimientos y muertes (naturales) estén balanceadas, como ocurría en el SIR endémico, resulte irreal. En efecto si sumamos las ecuaciones en (3.4.1) obtenemos

$$N' = -cI$$

lo que no es muy realista pues indica que la población disminuye siempre que la enfermedad esté presente. Intentemos arreglar esto, y propongamos que la proporción de nacimientos ya no esté balanceado con el de las muertes naturales:  $bN$  con  $b > \mu$ . Entonces (3.4.1) resulta

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI + bN - \mu S \\ I' &= \beta SI - \gamma I - cI - \mu I \\ R' &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \quad (3.4.2)$$

Y si nuevamente sumamos las ecuaciones, obtenemos

$$N' = (b - \mu)N - cI$$

lo que es un poco más coherente pues indica que el crecimiento de la población total  $N$  está controlado tanto por nacimientos como por muertes (naturales y por enfermedad). Pero sigue habiendo un problema: si  $I = 0$ , o sea si no hay enfermedad, entonces la población se comporta como

$$N(t) = N_0 \exp(b - \mu)t$$

lo que no puede ser muy realista a largo plazo. Proponemos entonces en vez de nacimientos proporcionales a la población total  $N$ , una proporción de nacimientos (o inmigración) constante  $B$ . El sistema (3.4.2) resulta en

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI + B - \mu S \\ I' &= \beta SI - \gamma I - cI - \mu I \\ R' &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \quad (3.4.3)$$

Y sumando las ecuaciones obtenemos

$$N' = B - \mu N - cI$$

Lo cual es razonable por varios motivos: el crecimiento de la población sigue siendo controlado tanto por nacimientos como por muertes (naturales y por enfermedad); y además si  $I = 0$  la población tiene un punto de equilibrio en  $N = B/\mu$ . Más aún si  $N_0 \leq B/\mu$  entonces  $N \leq B/\mu$  (pues  $N' = -cI \leq 0$  si  $N = B/\mu$ ). Además esto indica que si  $I = 0$  y  $N_0 \leq B/\mu$  entonces  $N \nearrow B/\mu$ .

Finalmente entonces vamos a considerar el sistema

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI + B - \mu S \\ I' &= \beta SI - \gamma I - cI - \mu I \\ R' &= \gamma I - \mu R \end{aligned} \quad (3.4.4)$$

donde  $B, \beta, \gamma, \mu, c > 0$  son constantes, y las condiciones iniciales son

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad R(0) = 0$$

*Observación.* Como ya vimos antes, en este modelo la población total  $N = N(t) = S + I + R$  ya no es constante, pues si sumamos las ecuaciones de (3.4.4) obtenemos  $N' = B - \mu N - cI$ .

Como ahora la población total  $N$  ya no es constante, entonces no podremos reducir el sistema a uno planar de dos ecuaciones. En consecuencia resultados sobre el comportamiento asintótico de la solución para alguna región ya no están tan alegremente garantizados (esencialmente porque nos es imposible utilizar el teorema de Poincaré-Bendixson). En vez de eso nos conformaremos, en muchos casos, con resultados de estabilidad local.

Antes que nada veamos que el sistema está bien planteado, tanto matemática como epidemiológicamente

**Proposición.** *La región*

$$T = \{(S, I, R) / S, I, R \geq 0; \underbrace{S + I + R}_N \leq B/\mu\}$$

es positivamente invariante para (3.4.4).

*Demostración.* Es fácil viendo cómo son las derivadas en los bordes de  $T$ .   □

**Proposición.** *El sistema (3.4.4) tiene solución, es única, y la misma existe para todo  $t \geq 0$ .*

*Demostración.* Si pensamos al sistema (3.4.4) en su forma vectorial  $X' = F(X)$ , entonces es claro que la  $F$  es suficientemente suave como para que exista solución y sea única. Además como ya vimos que hay una región positivamente invariante y acotada para el sistema, entonces la solución es extendible a todo  $t \geq 0$ .   □

Analicemos ahora la estabilidad del sistema. Fácilmente se ve que (3.4.4) tiene solamente dos puntos de equilibrio en el espacio  $(S, I, R)$ . Uno es el  $(B/\mu, 0, 0)$  (estado libre de la enfermedad), y el otro es el

$$(S_e, I_e, R_e) = (R_0^{-1}B/\mu, (R_0 - 1)\mu/\beta, (R_0 - 1)\gamma/\beta)$$

(que corresponde a un estado endémico), con  $R_0 = \sigma B/\mu$  y con  $\sigma = \beta/(\gamma + c + \mu)$ , y que solamente tiene sentido considerar cuando  $R_0 > 1$ .

Linealizando (3.4.4) alrededor del  $(B/\mu, 0, 0)$  obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} -\mu & -\frac{\beta B}{\mu} & 0 \\ 0 & \frac{\beta B}{\mu} - (\gamma + c + \mu) & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

cuyos autovalores son  $-\mu$  y  $\frac{\beta B}{\mu} - (\gamma + c + \mu)$ . Con lo cual el  $(B/\mu, 0, 0)$  será asintóticamente estable si  $R_0 < 1$ , e inestable si  $R_0 > 1$ .

Cuando el  $(B/\mu, 0, 0)$  se vuelve inestable, es decir cuando  $R_0 > 1$ , cobra sentido analizar el otro punto de equilibrio, el  $(S_e, I_e, R_e)$ . Linealizando (3.4.4) alrededor de este punto, obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} -\mu R_0 & -(\gamma + c + \mu) & 0 \\ \mu(R_0 - 1) & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}$$

que tiene un autovalor  $-\mu$ , y cuya submatriz superior izquierda de 2 por 2 tiene su traza menor a cero y, si  $R_0 > 1$ , su determinante mayor a cero, lo que implica que todos sus autovalores tienen parte real negativa (Routh-Horowitz). Por lo tanto el punto  $(S_e, I_e, R_e)$  resulta asintóticamente estable (siempre y cuando  $R_0 > 1$ ).

Resumiendo hemos arribado a la típica situación en la que, si llamamos  $R_0 = \sigma B/\mu$ , con  $\sigma = \beta/(\gamma + c + \mu)$ , entonces  $R_0 = 1$  hace de umbral entre una situación libre de enfermedad y otra endémica: si  $R_0 < 1$  el punto de equilibrio  $(B/\mu, 0, 0)$  resulta asintóticamente estable (se tiende a una situación sin enfermedad), y si en cambio es  $R_0 > 1$  entonces el  $(B/\mu, 0, 0)$  se vuelve inestable, y ahora resulta asintóticamente estable el otro punto de equilibrio  $(S_e, I_e, R_e)$  (se tiende a una situación endémica).

El siguiente resultado engloba y le da rigurosidad a nuestro anterior análisis

**Teorema.** *Consideremos el sistema dado por (3.4.4), y sean  $R_0 = \sigma B/\mu$ , con  $\sigma = \beta/(\gamma + c + \mu)$ , y  $T$  la región*

$$T = \{(S, I, R) / S, I, R \geq 0; S + I + R \leq B/\mu\}$$

*Si  $R_0 < 1$  entonces la región  $T$  resulta asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(B/\mu, 0, 0)$ .*

*Si  $R_0 > 1$  entonces el  $(B/\mu, 0, 0)$  se vuelve inestable y la región*

$$\tilde{T} = T \setminus \{I = 0\}$$

*resulta asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(S_e, I_e, R_e)$  anteriormente descripto.*

*Además, como ya vimos, no hay otros puntos de equilibrio.*

*Demostración.* Probemos el resultado de estabilidad global en  $T$ , si  $R_0 < 1$ , para el punto de equilibrio  $(B/\mu, 0, 0)$ . Consideremos la función (de Liapunov)  $L = I^2$ . Entonces es claro que  $L(B/\mu, 0, 0) = 0$ , y que  $L > 0$  si  $I \neq 0$ .

*Observación.* Según lo visto en la página 17, para que  $L$  sea una función de Liapunov necesitamos que  $L(B/\mu, 0, 0) = 0$  y que sea  $L > 0$  en cualquier otro punto. Sin embargo en este caso tenemos que  $L = 0$  en el plano  $I = 0$ . Este detalle puede ser fácilmente salvado de dos maneras. Una manera es observar que poniendo  $I = 0$  en (3.4.4) es claro que se tiene estabilidad asintótica para el punto de equilibrio en cuestión  $(B/\mu, 0, 0)$ . Luego los resultados de Liapunov de la página 17 son fácilmente extendidos a este caso. Otra manera es simplemente definir el abierto de  $L$  convenientemente para evitar esta cuestión, y luego unir el resultado de estabilidad asintótica dado por esta función de Liapunov  $L$ , con el de estabilidad asintótica dado por  $I = 0$ , para tener estabilidad asintótica en toda la región deseada.

Además

$$L' = 2II' = 2I^2(\beta S - (\gamma + c + \mu))$$

y luego

$$\frac{\beta S}{\gamma + c + \mu} \leq 1 \quad \text{implica} \quad L' \leq 0$$

Pero

$$\frac{\beta S}{\gamma + c + \mu} \leq \frac{\beta N}{\gamma + c + \mu} \leq \frac{\beta B}{\mu(\gamma + c + \mu)} = R_0$$

Con lo cual si  $R_0 < 1$  entonces  $L' \leq 0$  y por lo tanto efectivamente es  $L$  una función de Liapunov. Más aún,  $L' = 0$ , es decir  $L$  constante, implica o bien  $S = (\gamma + c + \mu)/\beta$ , que no conlleva a ninguna solución, o bien  $I = 0$  que conlleva, como ya vimos, a la solución estática  $(B/\mu, 0, 0)$ . Por lo tanto, por el principio de invariancia de Krasovskii-LaSalle, la región  $T$  resulta asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(B/\mu, 0, 0)$  si  $R_0 < 1$ .

Para probar el resultado de estabilidad global para  $R_0 > 1$  antes trasladamos el  $(S_e, I_e, R_e)$  al origen mediante el cambio de variables

$$S = S_e(1 + U) \quad I = I_e(1 + V) \quad R = R_e(1 + W)$$

obteniendo de (3.4.4) el nuevo sistema

$$\begin{aligned} U' &= -\beta I_e [(1 + \mu(\beta I_e)^{-1})U + V + UV] \\ V' &= \beta S_e U(1 + V) \\ W' &= \mu(V - W) \end{aligned} \tag{3.4.5}$$

y en donde la región  $T$  queda convertida en

$$T^* = \{(U, V, W) / U, V, W \geq -1; S_e U + I_e V + R_e W \leq B/\mu - N_e\}$$

Consideremos ahora la función (de Liapunov)

$$L = U^2(2\beta I_e)^{-1} + [V - \log(1 + V)](\beta S_e)^{-1} \geq 0 \quad \text{si } V > -1$$

que análogamente al caso anterior, además de en el origen,  $L$  vale cero en el eje  $W$ , pero esto nuevamente no molesta pues allí se tiene estabilidad asintótica (como fácilmente se puede ver poniendo  $U = V = 0$  en (3.4.5)). Su derivada cumple

$$L' = -U^2 [1 + \mu(\beta I_e)^{-1} + V] \leq 0$$

y además  $L' = 0$  solamente cuando  $U = 0$  lo que, usando (3.4.5), conlleva a la solución estática  $(0, 0, 0)$ . Por lo tanto, razonando de forma análoga al caso anterior, se tiene que la subregión de  $T^*$  que cumple  $V > -1$  resulta asintóticamente estable para el  $(0, 0, 0)$  y por ende, usando el cambio de variables, el resultado de estabilidad para el caso  $R_0 > 1$  en la región  $\tilde{T}$  queda probado.  $\square$

**El parámetro**  $R_0 = \sigma B/\mu$ . Como siempre el parámetro  $R_0$  es clave pues  $R_0 = 1$  determina el umbral de transición entre las situaciones libre de enfermedad y endémica. Observemos que el mismo es estimable a partir de los parámetros del modelo, y que aumenta a mayor velocidad de contacto  $\beta$ , y disminuye a mayor velocidad de remoción  $\gamma$  o a mayor velocidad de muertes por enfermedad  $c$  (todo esto en concordancia con lo que uno intuitivamente esperaría).

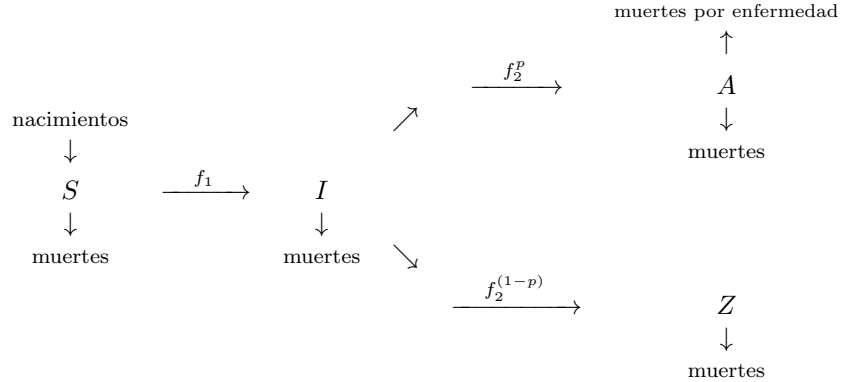
Cabe también destacar que nuevamente al  $R_0$  se lo puede interpretar como una velocidad relativa de infección, multiplicada por la cota de la población total:  $R_0 = \sigma B/\mu$  con  $\sigma = \beta/(\gamma + c + \mu)$ . Por lo tanto, y también nuevamente, el  $R_0$  es una medida de la severidad del contagio (o más precisamente de la infección).

### 3.5. Modelo tipo SIR para el HIV

Referencias: [20, sec. 10.5].

En esta sección desarrollamos un modelo básico para la dinámica del HIV en una población. El modelo sigue el esqueleto, tanto formal como conceptualmente, del analizado en 3.4. La única diferencia esencial es que la clase de los removidos  $R$  es dividida en dos: una clase  $A$  de los que efectivamente desarrollan el SIDA, y otra clase  $Z$  de los que terminan siendo cero positivo (no infectantes).

Esquemáticamente el modelo está representado por



Observemos que ahora las muertes por enfermedad se producen en la clase  $A$ , pues es aquí donde los infectados con HIV efectivamente terminan desarrollando la enfermedad del SIDA, y por ende pueden morir a causa de esta. Además, como ya mencionamos, la dinámica  $I \rightarrow R$  es ahora dividida en dos: una porción  $p$  de los infectados con HIV va a la clase  $A$  de los que desarrollan SIDA, y la restante porción  $1 - p$  va a la clase  $Z$  de los cero positivo.

Antes de seguir explicando algunos detalles de la modelización, presentamos el modelo en términos de sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}
 S' &= -\beta SI + B - \mu S \\
 I' &= \beta SI - vI - \mu I \\
 A' &= pvI - dA - \mu A \\
 Z' &= (1 - p)vI - \mu Z
 \end{aligned}
 \tag{3.5.1}$$

donde  $B, \beta, \mu, v, p, d > 0$  son constantes, y las condiciones iniciales son

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad A(0) = 0, \quad Z(0) = 0$$

*Observación.* En este modelo, y en analogía a lo que ocurre en 3.4, nuevamente la población total  $N = N(t) = S + I + A + Z$  no es constante, pues sumando las ecuaciones de (3.5.1) similarmente obtenemos  $N' = B - \mu N - dA$ .

Análogamente a lo que ocurre en 3.4 tenemos que: el crecimiento de la población está controlado tanto por nacimientos como por muertes (naturales y por enfermedad); si  $A = 0$  la población tiene un punto de equilibrio en  $N = B/\mu$ ; si  $N_0 \leq B/\mu$  entonces  $N \leq B/\mu$  (pues  $N' = -dA \leq 0$  si  $N = B/\mu$ ); y si  $A = 0$  y  $N_0 \leq B/\mu$  entonces  $N \nearrow B/\mu$ .

Además en este modelo, y a diferencia del analizado en 3.4, a  $1/v$  se lo puede interpretar como el tiempo promedio de incubación de la enfermedad, pues el parámetro  $v$  es la velocidad de remoción y determina cuán rápido un infectado con HIV pasa a ya sea tener SIDA o a ser cero positivo.

Antes de realizar el análisis de estabilidad, veamos que 3.5.1 está bien planteado

**Proposición.** *La región*

$$T = \{(S, I, A, Z) / S, I, A, Z \geq 0; \underbrace{S + I + A + Z}_N \leq B/\mu\}$$

es positivamente invariante para (3.5.1).

*Demostración.* Es fácil viendo cómo son las derivadas en los bordes de  $T$ .   □

**Proposición.** *El sistema (3.5.1) tiene solución, es única, y la misma existe para todo  $t \geq 0$ .*

*Demostración.* Si pensamos al sistema (3.5.1) en su forma vectorial  $X' = F(X)$ , entonces es claro que la  $F$  es suficientemente suave como para que exista solución y sea única. Además como ya vimos que hay una región positivamente invariante y acotada para el sistema, entonces la solución es extendible a todo  $t \geq 0$ .   □

Analicemos ahora la estabilidad del sistema. (3.5.1) tiene dos puntos de equilibrio en el espacio  $(S, I, A, Z)$ . Uno es el  $(B/\mu, 0, 0, 0)$  (situación libre de enfermedad), y el otro, correspondiente a una situación endémica, es el  $(S_e, I_e, A_e, Z_e)$  dado por

$$\begin{aligned} S_e &= \frac{v + \mu}{\beta} = R_0^{-1} B/\mu \\ I_e &= \frac{\mu}{\beta} (R_0 - 1) \\ A_e &= \frac{pv\mu}{\beta(d + \mu)} (R_0 - 1) \\ Z_e &= \frac{(1 - p)v}{\beta} (R_0 - 1) \end{aligned}$$

con  $R_0 = \sigma B/\mu$ , y con  $\sigma = \beta/(v + \mu)$ , y que solamente tiene sentido considerarlo si  $R_0 > 1$ .

Linealizando (3.5.1) alrededor del  $(B/\mu, 0, 0, 0)$  obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} -\mu & -\frac{\beta B}{\mu} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta B}{\mu} - (v + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & pv & -(d + \mu) & 0 \\ 0 & (1 - p)v & 0 & -\mu \end{pmatrix}$$

cuyos autovalores son  $-\mu$ ,  $-(d + \mu)$  y  $\frac{\beta B}{\mu} - (v + \mu)$ . Por lo tanto el punto de equilibrio  $(B/\mu, 0, 0, 0)$  será asintóticamente estable si  $R_0 < 1$ , e inestable si  $R_0 > 1$ .

Si  $R_0 > 1$  entonces el  $(B/\mu, 0, 0, 0)$  se vuelve inestable, y cobra sentido analizar el otro punto de equilibrio  $(S_e, I_e, A_e, Z_e)$ . Linealizando (3.5.1) alrededor

de este punto obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} -\mu R_0 & -(v + \mu) & 0 & 0 \\ \mu(R_0 - 1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & pv & -(d + \mu) & 0 \\ 0 & (1 - p)v & 0 & -\mu \end{pmatrix}$$

que tiene dos autovalores  $-\mu$  y  $-(d + \mu)$ , y cuya submatriz superior izquierda de 2 por 2 tiene su traza menor a cero, y su determinante mayor a cero si  $R_0 > 1$ , lo que implica que todos sus autovalores tienen parte real negativa (Routh-Horowitz). Por lo tanto el punto  $(S_e, I_e, A_e, Z_e)$  resulta asintóticamente estable si  $R_0 > 1$ .

En resumen tenemos la típica situación en donde  $R_0 = 1$  hace de umbral entre que los puntos de equilibrio correspondientes a una situación libre de enfermedad y a una situación endémica, sean o no asintóticamente estables. Más precisamente

**Teorema.** *Consideremos el sistema dado por (3.5.1), y sean  $R_0 = \sigma B/\mu$ , con  $\sigma = \beta/(v + \mu)$ , y  $T$  la región*

$$T = \{(S, I, A, Z) / S, I, A, Z \geq 0; S + I + A + Z \leq B/\mu\}$$

*Si  $R_0 < 1$  entonces la región  $T$  resulta asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(B/\mu, 0, 0, 0)$ .*

*Si  $R_0 > 1$  entonces el  $(B/\mu, 0, 0, 0)$  se vuelve inestable y la región*

$$\tilde{T} = T \setminus \{I = 0\}$$

*resulta asintóticamente estable para el punto de equilibrio  $(S_e, I_e, A_e, Z_e)$  anteriormente descrito.*

*Además, como ya vimos, no hay otros puntos de equilibrio.*

*Demostración.* Es, tanto conceptual como técnicamente, análoga a la realizada en para el teorema de la sección 3.4.  $\square$

**El parámetro  $R_0 = \sigma B/\mu$ .** Como siempre el parámetro  $R_0$  es clave pues  $R_0 = 1$  determina el umbral de transición entre las situaciones libre de enfermedad y endémica. Observemos que el mismo es estimable a partir de los parámetros del modelo, y que aumenta a mayor velocidad de contacto  $\beta$ , y disminuye a mayor velocidad de remoción  $v$  (recordar que  $\sigma = \frac{\beta}{v+\mu}$ ).

Cabe también destacar que nuevamente al  $R_0$  se lo puede interpretar como una velocidad relativa de infección (multiplicada por la cota de la población):  $R_0 = \sigma B/\mu = \frac{\beta}{v+\mu} B/\mu$ . Por lo tanto, y también nuevamente, el  $R_0$  es una medida de la severidad del contagio (o más precisamente de la infección).

**Análisis para  $t \approx 0$ .** Podemos recabar información interesante analizando el modelo en sus comienzos  $t \approx 0$ . Suponiendo que inicialmente se parte de una situación libre de enfermedad, y se introducen algunos pocos infectados, la clase de los infectados  $I_0$  será relativamente pequeña, y valdrá  $S \approx B/\mu$ . Por lo tanto mirando (3.5.1) la ecuación para  $I'$  se convierte en

$$I' = I(\beta B/\mu - (\mu + v))$$

de la cual se puede analizar cuándo el número de infectados va a crecer, es decir bajo cuáles condiciones resulta  $I' > 0$ , y obtener la relación  $I' > 0$  sii  $R_0 > 1$ . Además, resolviendo la ecuación explícitamente llegamos a la solución

$$I(t) = I_0 \exp((\mu + v)(R_0 - 1)t)$$

de donde vemos, como era de esperar, que  $I$  crece sii  $R_0 > 1$ . De esta última ecuación podemos calcular el tiempo para el cual la cantidad de infectados se duplica, es decir el  $t_d$  tal que  $I(t_d) = 2I_0$

$$t_d = \frac{\ln 2}{(\mu + v)(R_0 - 1)}$$

de lo que se observa que cuanto mayor es el  $R_0$  menor es el  $t_d$ . Este análisis sirve como pauta para ver bajo qué condiciones se producirá inicialmente una epidemia.

**Comentario final:** En [20, sec. 10.5] se usa una velocidad de contacto distinta. Preferimos usar una tipo ley de acción de masas esencialmente por dos motivos: por un lado sigue la línea de cómo venimos modelizando, y por otro no encontramos evidencia suficiente como para justificar tal cambio, y decidimos colocar nuestra sinceridad intelectual por sobre la mera copia.

### 3.6. Vacunación e inmunidad colectiva

La vacunación tiene el efecto de mover una proporción  $p$  de los susceptibles a la clase de los removidos, mediante inmunización. Para el modelo (3.2.1) la vacunación tiene el efecto de modificar las condiciones iniciales por su efecto inmunizador

$$\begin{aligned}\tilde{S}_0 &= (1 - p)S_0 \\ \tilde{R}(0) &= pS_0\end{aligned}$$

Para los modelos (3.3.1) y (3.4.4) la vacunación además de modificar las condiciones iniciales (de forma idéntica a la mencionada más arriba), también modifica la dinámica de los nuevos individuos, pues ahora son en parte susceptibles y en parte inmunes (es decir removidos)

$$\left. \begin{aligned}S' &= -\beta SI + \mu(1 - p)N - \mu S \\ R' &= \gamma I - \mu R + \mu pN\end{aligned} \right\} \text{ para (3.3.1)}$$

$$\left. \begin{aligned}S' &= -\beta SI + (1 - p)B - \mu S \\ R' &= \gamma I - \mu R + pB\end{aligned} \right\} \text{ para (3.4.4)}$$

(observar los nuevos términos con  $p$  y  $1 - p$ ). En cualquier caso es fácil ver que la nueva condición para que no se produzca una epidemia o para que se tienda a una situación libre de enfermedad es

$$R_0(1 - p) < 1$$



(para los distintos  $R_0$  claro está). Es decir debe ser

$$p > 1 - R_0^{-1}$$

Si  $p$  cumple esta relación, se dice que hay *inmunidad colectiva* (la vacunación tiene el efecto de evitar una epidemia o una situación endémica).

Observar que a mayor  $R_0$ , es decir a mayor severidad de contagio, mayor debe ser la proporción  $p$  a vacunar.

Cuadro 3.2: Estimación del  $R_0$  y de la mínima cantidad de susceptibles a vacunar para alcanzar la inmunidad colectiva.

Enfermedad	Lugar	$A$	$L$	$R_0$	Mín. $p$ inmun. colect.	Efect. de la vacun.	Mín. fracción a vacunar inmun. colec.
Sarampión	Inglaterra y Gales, 1956-59	4,8	70	15,6	0,94	0,95	0,99
	USA, 1912-28	5,3	60	12,3	0,92	0,95	0,97
	Nigeria, 1960-68	2,5	40	17	0,94	0,95	0,99
Varicela	Marylan, USA 1943	6,8	70	11,3	0,91	0,90	1,01
Paperas	Marylan, USA 1943	9,9	70	8,1	0,88	0,95	0,93
Rubeola	Inglaterra y Gales, 1979	11,6	70	7	0,86	0,95	0,92
	Alemania (oeste), 1972	10,5	70	7,7	0,87	0,95	0,92
Polio	USA, 1955	17,9	70	4,9	0,80	¿?	
	Holanda, 1960	11,2	70	4,3	0,86	¿?	
Viruela	India	12	50	5,2	0,81	0,95	0,85

La tabla 3.2 (ver [18]) nos da una idea de qué proporción de susceptibles se deben vacunar para alcanzar la inmunidad colectiva, una vez estimado el  $R_0$  mediante  $R_0 = 1 + L/A$ , y teniendo en cuenta que la vacunación nunca es totalmente efectiva (por ende la mínima proporción  $p$  a vacunar termina siendo mayor a la estimación anterior dada por  $p > 1 - R_0^{-1}$ ). Se observa la dificultad en erradicar algunas enfermedades contagiosas.

Muchas veces los llamados refuerzos o segundas dosis de algunas vacunas son, simplemente, un método para aumentar la efectividad de la vacunación y, por ende, aumentar las chances de obtener inmunidad colectiva. Generalmente una segunda dosis hace que la vacunación se vuelva, prácticamente, totalmente efectiva.

### 3.7. Ley de acción de masas vs. incidencia estándar

Referencias: [18, sec. 1.3.1]; [12, sec. 9.8]; [16, sec. 8]; [19].

Supongamos que, a diferencia de lo realizado hasta ahora, deseamos independizarnos de la cantidad de población total, y en vez de considerar las clases

$S$ ,  $I$  y  $R$ , que son las porciones de la población total  $N$  de susceptibles, infectados y removidos respectivamente, consideramos las fracciones de cada clase  $s = S/N$ ,  $i = I/N$  y  $r = R/N$ . Para fijar ideas tomemos como referencia al modelo SIR endémico analizado en 3.3. Intuitivamente se podría pensar que los parámetros del modelo no debieran de modificarse al considerar fracciones de clases en vez de sus cantidades en sí, pues estos parámetros representan velocidades o proporciones de transferencia entre clases, y es razonable pensar que estas proporciones son las mismas tanto para las clases como para sus fracciones respecto del total. Si esto es válido, la primera ecuación de (3.3.1)

$$S' = -\beta SI + \mu N - \mu S \quad (3.7.1)$$

se vería naturalmente reemplazada por

$$s' = -\beta si + \mu - \mu s \quad (3.7.2)$$

Ahora bien ¿cómo transformar una ecuación en la otra de forma natural? Inmediatamente uno propone dividir por  $N$  a (3.7.1). Sin embargo esto conduce a

$$s' = -\beta SI/N + \mu - \mu s$$

que evidentemente presenta una dificultad en el término correspondiente a la ley de acción de masas. Forzando a que en este término aparezcan las fracciones de las clases, obtenemos

$$s' = -\beta N si + \mu - \mu s$$

Y ahora comparando esta ecuación con (3.7.2) observamos que el  $\beta$  no es igual al de (3.7.1), y que en realidad es más razonable escribir

$$s' = -\tilde{\beta} si + \mu - \mu s, \quad \tilde{\beta} = \beta N \quad (3.7.3)$$

lo que nos indica que la nueva velocidad de infección  $\tilde{\beta}$  es proporcional a la cantidad de población total  $N$ , cuestión que había quedado implícita hasta ahora.

Observemos que para transformar (3.7.1) en (3.7.2) de forma natural e intuitiva simplemente dividiendo por  $N$ , hubiéramos tenido que considerar

$$S' = -\frac{\beta}{N} SI + \mu N - \mu S \quad (3.7.4)$$

en vez de (3.7.1), lo que nos hubiera conducido a la relación  $\tilde{\beta} = \beta$ , que fue la que en un primer análisis propusimos. Esta es la llamada *incidencia estándar* y su diferencia esencial con la ley de acción de masas es que ya no depende de la cantidad total de población  $N$ .

En [18, sec. 1.3.1] se propone un término de la forma

$$\beta \frac{N^\nu}{N} SI, \quad 0 \leq \nu \leq 1$$

(correspondiente a la ley de acción de masas si  $\nu = 1$  y a la incidencia estándar si  $\nu = 0$ ) el cual se contrastó contra datos correspondientes a 5 enfermedades humanas, para poblaciones entre 1.000 y 400.000 personas, obteniéndose estimaciones de  $0,03 \leq \nu \leq 0,07$ . Este resultado sugiere, al menos para estas 5

enfermedades, que es más razonable asumir que el concepto de velocidad de infección o de contacto sea independiente de la cantidad de población total. Más aún [12, sec. 9.8] propone

$$\frac{C(N)}{N}SI \quad \text{y donde por definición es } \beta = \beta(N) := \frac{C(N)}{N}$$

aunque cabe destacar que la elección en el modelo depende, en muchos casos, de la enfermedad particular a analizar. Para tener un panorama de las posibles elecciones de incidencias horizontales, y como fuente de referencias, se puede ver [18, sec. 2.3].

Volviendo de nuevo al modelo analizado en 3.3 (para 3.2 vale algo análogo), si se analiza el mismo pero usando la incidencia estándar (es decir reemplazando la primera ecuación por (3.7.4)), esta diferencia, siendo el análisis muy similar, no conlleva a resultados cualitativamente distintos, aunque se podría argumentar que sí conceptualmente algo más claros. Por ejemplo el parámetro que hace de umbral entre las situaciones libre de enfermedad y endémica pasa a ser  $\sigma = \beta/(\gamma + \mu)$  en vez de  $\sigma N$ , y entonces además de no depender de  $N$ , se ve clara la relación intuitiva entre la velocidad relativa de infección y una situación endémica.

Para el caso del modelo analizado en 3.4 ocurre que el parámetro umbral  $R_0$ , que originalmente era  $R_0 = \sigma B/\mu$  con  $\sigma = \beta/(\gamma + c + \mu)$ , pasa ahora a convertirse en  $R_0 = \sigma$ . Aunque ninguno de los dos depende de  $N$ , lo cual habría que tratar con cuidado pues en este modelo  $N$  *no* es constante, el original  $R_0 = \sigma B/\mu$  depende de la cota superior  $B/\mu$  de la población total  $N$ , mientras que el último  $R_0 = \sigma = \beta/(\gamma + c + \mu)$  tiene la virtud de ser exactamente la velocidad relativa de infección y no depender, de ninguna forma, de la población.

En general, y resaltando una de las características más importantes, esta diferenciación puede introducir soluciones periódicas en el modelo, y es por eso que no debe ser pasada por alto de forma implícita (aunque, como ya vimos, para 3.2, 3.3 y para 3.4 no introduce diferencias significativas). Para mayor información y como fuente de referencias se puede consultar [18, secs. 2.11.1 a 2.11.3].

En [19] también se puede encontrar una interesante y bastante completa comparación de varios modelos SIR para diferentes incidencias, como así también una discusión sobre sus bondades de ajuste a datos reales.

### 3.7.1. Comentarios finales

A lo largo de esta tesis se adoptó la ley de acción de masas por sobre la incidencia estándar. Las razones fueron esencialmente dos: por un lado una cuestión histórica, y por el otro por ser más natural en un primer momento. Además esta elección no introdujo modificaciones conceptuales importantes en los modelos. Todos los modelos estudiados aquí bien pueden serlo cambiando la ley de acción de masas por una incidencia estándar, sin que esto ocasione mayores problemas o proporcione conceptualmente alguna novedad.

Más aún, a lo largo de la bibliografía consultada, no logramos vislumbrar claramente alguna preferencia o criterio de uso de una por sobre la otra. En cambio observamos variados textos que utilizaban una u otra, muchas veces sin aclarar por qué, y cuyas antigüedades no respetaban patrón alguno.

### 3.8. Otros modelos epidemiológicos

Los modelos epidemiológicos tipo SIR resultan ser muchos más de los tratados en este capítulo. A modo de ejemplo podríamos mencionar un modelo tipo SEIR en donde la clase E representa un período de latencia para la interacción  $S \rightarrow I$  (aunque actualmente es aceptado que este tipo de situaciones son mejor modelizadas con retardos<sup>2</sup>), o más generalmente los modelos MSEIR (ver por ejemplo [18, sec. 1.3]), o tal vez un modelo tipo SIS epidémico.

Sin embargo en este capítulo tratamos los modelos tipo SIR básicos esenciales, que encierran las ideas conceptuales y desarrollan los conceptos técnicos y teóricos centrales para el entendimiento y análisis de cualquier otro modelo. El resto son, se podría decir, detalles de la modelización propiamente dichos, relacionados con la epidemia o enfermedad particular que se quiere modelizar, pero cuyos resultados, si bien pueden diferir, son conceptualmente análogos. Una interesante discusión al respecto se puede ver en [18, p. 39-40].

A modo de referencia y comentario mencionamos los modelos epidemiológicos dependientes de la edad (se puede ver [20, sec. 10.9] o [13, sec. 3.6]); y los modelos epidemiológicos con múltiples grupos (ver por ejemplo [20, sec. 10.4], o “Gnorrhea Transmission Dynamics and Control” de Hethcote y Yorke, Lecture Notes in Biomathematics, Springer-Verlag, Berlin, 1984, <http://www.math.uiowa.edu/ftp/hethcote/lnb56.pdf>).

---

<sup>2</sup>Cómo veremos en el capítulo 4.

## Capítulo 4

# Modelos para la infección y el tratamiento del HIV

### 4.1. Introducción

La idea de este capítulo se centra en modelizar la dinámica de la concentración en sangre de las *células CD4<sup>+</sup> T* (también llamadas simplemente células T). Esto se debe a que las mismas son el principal núcleo de ataque del virus HIV, y corresponden a una clase de linfocitos particularmente importantes para el sistema inmunológico del ser humano. Su merma conlleva a la inmunodeficiencia que caracteriza al SIDA y tiene un amplio espectro de efectos deteriorantes sobre el sistema inmunológico en general.

Además son usadas para diagnosticar el SIDA en pacientes infectados con HIV: normalmente su concentración en sangre es de  $1.000 \text{ mm}^{-3}$ , y cuando su disminución alcanza los  $200 \text{ mm}^{-3}$  se clasifica a la persona como con SIDA.

A grandes rasgos, una vez que el virus del HIV ingresa al cuerpo, su mecanismo de reproducción esencialmente consiste en infectar células T y usarlas como productoras de nuevos virus, los que a su vez intentarán infectar más células T, etc. El tratamiento del HIV se realiza en muchos casos con dos tipos de drogas: las que atacan a los virus propiamente dichos, y las que atacan a las células T infectadas, modificándolas para que los nuevos virus producidos no sean potencialmente infectantes de células T. Por estos motivos en los modelos del presente capítulo consideraremos los siguientes compartimientos:

- La clase de las *células T no infectadas*  $T = T(t)$ , que representa la concentración en sangre de células CD4<sup>+</sup> T no infectadas por el virus del HIV;
- La clase de las *células T infectadas activas*  $T_I = T_I(t)$ , que representa la concentración en sangre de células CD4<sup>+</sup> T infectadas y que además están produciendo nuevos virus HIV;
- La clase de los *virus infectantes*  $V_I = V_I(t)$ , que representa la concentración en sangre de virus HIV que potencialmente pueden infectar a las células T;

- La clase de los *virus no infectantes*  $V_{NI} = V_{NI}(t)$ , que representa la concentración en sangre de virus HIV que no pueden infectar a las células T.

Al igual que en el capítulo anterior asumimos que la dinámica se produce en un medio lo suficientemente homogéneo como para despreciar la cuestión espacial; y además volvemos a mencionar que la modelización consistirá, hablando a grandes rasgos, en establecer las dinámicas entre las diferentes clases y cómo las mismas se modelizarán, para finalmente proponer un sistema de ecuaciones diferenciales que venga a representar la situación.

## 4.2. Modelo para la infección por HIV

Referencias: [25]; [24].

En esta sección desarrollamos un modelo para la dinámica en sangre de una infección por HIV. Comenzamos por proponer una ecuación para las células T en ausencia del HIV

$$T' = s + pT \left( 1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - \mu_T T \quad (4.2.1)$$

donde  $s, p, T_{max}, \mu_T > 0$  son constantes, y la condición inicial es  $T(0) = T_0 > 0$ . Esta ecuación tiene a  $s$  representando la fuente de nuevas células T, luego hay término de crecimiento logístico<sup>1</sup> natural, y por último uno de muertes naturales.

Como no tendría sentido que sea  $T > T_{max}$ , reemplazando a  $T$  por  $T_{max}$  forzamos a que  $T' < 0$ , de lo que se deduce que debe ser

$$\mu_T T_{max} > s \quad (4.2.2)$$

y esto lo agregamos como condición a nuestro modelo. Esta condición se puede interpretar como que, si es que el crecimiento logístico llega a saturarse, entonces la velocidad de muertes naturales le gana a la fuente de nuevas células T.

Es claro que (4.2.1) tiene solución y es única, y es extendible a todo  $t \geq 0$  pues  $[0, T_{max}]$  es para (4.2.1) una región positivamente invariante (como fácilmente se puede comprobar). Además el único punto de equilibrio, globalmente estable para  $[0, T_{max}]$  (nuevamente fácil de comprobar), es

$$T_e = \frac{T_{max}}{2p} \left[ p - \mu_T + \sqrt{(p - \mu_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right]$$

Pasemos ahora al modelo con infección, es decir con la presencia de virus HIV. Como en este modelo no aparecen virus no infectantes, para simplificar la notación usamos  $V$  en lugar de  $V_I$

$$\begin{aligned} T' &= s + pT \left( 1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - \mu_T T - kTV \\ T_I' &= kTV - \mu_I T_I \\ V' &= N\mu_I T_I - cV \end{aligned} \quad (4.2.3)$$

<sup>1</sup>Para ver qué es un crecimiento logístico se puede consultar [20, sec. 1] o [13, sec. 1.3]

donde  $s, p, T_{max}, \mu_T, k, \mu_I, N, c > 0$  son constantes, y las condiciones iniciales son

$$T(0) = T_0 > 0, \quad T_I(0) = 0, \quad V(0) = V_0 > 0$$

El sistema (4.2.3) considera una incidencia de acción de masas  $kTV$  para la infección de células T por parte de los virus  $V$ . La razón por que la velocidad de muertes naturales para  $T_I$  difiere de la de  $T$  es porque así se ha observado empíricamente. El término  $N\mu_I T_I$  corresponde a la producción de nuevos virus HIV por parte de las células infectadas activas  $T_I$ : en promedio cada célula infectada activa produce  $N$  virus HIV durante su tiempo medio de vida. El término  $cV$  no solamente corresponde a las muertes naturales de los virus, sino también involucra otros mecanismos que tiene el cuerpo de combatir y remover a los mismos.

Como en presencia del HIV aparecen dos tipos de células T, las sanas  $T$  y las infectadas  $T_I$ , entonces sería razonable en el crecimiento logístico de  $T$  reemplazar al término  $T/T_{max}$  por  $(T + T_I)/T_{max}$ , aunque se ha observado que la cantidad de  $T_I$  es despreciable respecto al total de células T (de todos modos si se considera no altera sensiblemente al modelo y sus resultados, como bien se puede apreciar en [24]).

Otra cuestión del modelado a aclarar tiene que ver con que para que una T célula sea infectada, al menos un virus debe entrar en ella. Con lo cual se podría considerar para la ecuación de  $V$  un término que represente esta situación:  $-kTV$  es una opción razonable (como puede verse en [24]). Sin embargo se ha observado que, en general en los infectados por HIV,  $kTV$  es despreciable respecto a  $cV$ .

Antes de analizar (4.2.3) veamos que está bien planteado

**Proposición.** *La región*

$$R = \{(T, T_I, V) / T, T_I, V \geq 0; T + T_I \leq T_{max}; V \leq N\mu_I T_{max}/c\}$$

es positivamente invariante para (4.2.3).

*Demostración.* Que las variables no pueden volverse negativas es sencillo de ver. Evaluando la primera ecuación de (4.2.3) en  $T_{max}$  obtenemos

$$T' = s - \mu_T T_{max} - kT_{max}V \leq s - \mu_T T_{max} < 0$$

en donde la última desigualdad vale por la condición (4.2.2) antes impuesta. Por lo tanto ya tenemos que  $0 \leq T \leq T_{max}$ . Sumando ahora las primeras dos ecuaciones de (4.2.3) tenemos que

$$T' + T_I' = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - \mu_T T - \mu_I T_I$$

y como el término del crecimiento logístico es mayor o igual a cero pues  $0 \leq T \leq T_{max}$ , entonces

$$T' + T_I' \leq s - \mu_T T - \mu_I T_I \leq s - \mu_T(T + T_I)$$

en donde en la última desigualdad usamos que  $\mu_I \geq \mu_T$  lo cual podemos simplemente agregar como condición, pero además concuerda con lo observado en los datos reales. Evaluando ahora en  $T_{max}$  tenemos que

$$(T' + T_I')|_{T_{max}} \leq s - \mu_T T_{max} < 0$$

en donde nuevamente la última desigualdad vale por (4.2.2). Acabamos entonces de probar que  $T + T_I \leq T_{max}$ .

Para probar que  $V \leq N\mu_I T_{max}/c$  simplemente alcanza con observar que de la tercera ecuación de (4.2.3) tenemos que  $V' \leq N\mu_I T_{max} - cV$  (ya que  $T_I \leq T_{max}$ ), y por lo tanto  $V = N\mu_I T_{max}/c$  implica  $V' \leq 0$ .  $\square$

**Proposición.** *El sistema (4.2.3) tiene solución, es única, y la misma existe para todo  $t \geq 0$ .*

*Demostración.* Si pensamos a (4.2.3) en su forma vectorial  $X' = F(X)$ , entonces es claro que la  $F$  es suficientemente suave como para que exista solución y sea única. Además como ya vimos que hay una región positivamente invariante y acotada para el sistema, entonces la solución es extendible a todo  $t \geq 0$ .  $\square$

Analicemos ahora la estabilidad del sistema. Existen dos puntos de equilibrio para (4.2.3), pertenecientes al espacio  $(T, T_I, V)$ . Uno es el correspondiente a un estado libre de virus  $(\bar{T}_1, 0, 0)$  dado por

$$\bar{T}_1 = \frac{T_{max}}{2p} \left[ p - \mu_T + \sqrt{(p - \mu_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} \right]$$

como era de esperar dado lo visto para (4.2.1). El otro punto de equilibrio, correspondiente a un estado endémico de infección por HIV, es el  $(\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V})$  dado por

$$\begin{aligned} \bar{T}_2 &= \frac{c}{Nk} \\ \bar{T}_I &= \frac{c}{\mu_I N} \bar{V} \\ \bar{V} &= k^{-1} \left[ \frac{s}{\bar{T}_2} + p \left( 1 - \frac{\bar{T}_2}{T_{max}} \right) - \mu_T \right] \end{aligned}$$

y que solamente tiene sentido considerar si  $\bar{V} > 0$ . Ahora bien si pensamos a  $\bar{V}$  como un función de  $\bar{T}_2$  entonces, multiplicando por  $k\bar{T}_2$  y viendo a (4.2.1), fácilmente se observa que  $\bar{V} = 0$  en  $\bar{T}_1$ . Además también es claro que  $\bar{V}$  es decreciente respecto a  $\bar{T}_2$ . Por lo tanto si tomamos un  $\bar{T}_2 < \bar{T}_1$  entonces tenemos que  $\bar{V} > 0$ . Luego la condición  $\bar{T}_2 < \bar{T}_1$ , equivalente a  $c < Nk\bar{T}_1$ , implica que tenga sentido considerar el punto de equilibrio  $(\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V})$ .

Volviendo al análisis de estabilidad, si linealizamos (4.2.3) alrededor del punto de equilibrio  $(\bar{T}_1, 0, 0)$ , obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} -\sqrt{(p - \mu_T)^2 + \frac{4sp}{T_{max}}} & 0 & -k\bar{T}_1 \\ 0 & -\mu_I & k\bar{T}_1 \\ 0 & N\mu_I & -c \end{pmatrix}$$

que tiene un autovalor negativo, y cuya submatriz inferior derecha de 2x2 tiene la traza menor a cero, y su determinante mayor a cero si y solo si  $c > Nk\bar{T}_1$ . Por lo tanto por Routh-Horowitz el punto de equilibrio  $(\bar{T}_1, 0, 0)$  resulta asintóticamente estable si  $c > Nk\bar{T}_1$ , e inestable si  $c < Nk\bar{T}_1$ .

Cuando el punto de equilibrio correspondiente a un estado libre de virus se vuelve inestable, es decir cuando  $c < Nk\bar{T}_1$ , cobra sentido analizar el otro punto de equilibrio correspondiente a un estado de infección endémico  $(\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V})$



(como vimos anteriormente). Linealizando (4.2.3) alrededor de este punto obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} p \left(1 - \frac{2\bar{T}_2}{T_{max}}\right) - \mu_T - k\bar{V} & 0 & -k\bar{T}_2 \\ k\bar{V} & -\mu_I & k\bar{T}_2 \\ 0 & N\mu_I & -c \end{pmatrix}$$

cuya ecuación característica es

$$\left[ p \left(1 - \frac{2\bar{T}_2}{T_{max}}\right) - \mu_T - k\bar{V} - \lambda \right] [(\mu_I + \lambda)(c + \lambda) - k\bar{T}_2 N\mu_I] - k\bar{T}_2 k\bar{V} N\mu_I = 0$$

es decir

$$\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0$$

con

$$A = \mu_I + c + \tilde{A}, \quad \tilde{A} = \frac{2\bar{T}_2}{T_{max}} - (p - \mu_T) + k\bar{V}$$

$$B = (\mu_I + c)\tilde{A}$$

$$C = c\mu_I k\bar{V}$$

Las condiciones de Routh-Horowitz para que todos los autovalores tengan parte real negativa son:  $A, C > 0$  y  $AB - C > 0$ . Es claro que  $C > 0$  se cumple. Veamos que también se cumple  $A > 0$ . Recordemos que

$$\bar{V} = k^{-1} \left[ \frac{s}{\bar{T}_2} + p \left(1 - \frac{\bar{T}_2}{T_{max}}\right) - \mu_T \right]$$

y entonces multiplicando a  $\bar{V}$  por  $k\bar{T}_2$  y distribuyendo el paréntesis obtenemos que

$$s + p\bar{T}_2 - \frac{p\bar{T}_2^2}{T_{max}} - \mu_T \bar{T}_2 = k\bar{V} \bar{T}_2$$

y como  $s > 0$  entonces

$$p\bar{T}_2 - \frac{p\bar{T}_2^2}{T_{max}} - \mu_T \bar{T}_2 < k\bar{V} \bar{T}_2$$

y ahora simplificando un  $\bar{T}_2$  obtenemos que

$$p - \mu_T < \frac{p\bar{T}_2}{T_{max}} + k\bar{V} < 2\frac{p\bar{T}_2}{T_{max}} + k\bar{V}$$

de lo que se deduce que

$$0 < 2\frac{p\bar{T}_2}{T_{max}} - (p - \mu_T) + k\bar{V} = \tilde{A}$$

y por lo tanto se tiene que  $A > 0$ .

Por último para ver que  $AB - C > 0$ , calculando

$$AB = (\mu_I + c + \tilde{A}) \left( (\mu_I + c)\tilde{A} \right)$$

fácilmente se deduce que  $AB > c\mu_I k\bar{V} = C$ , pues recordemos que  $\tilde{A}$  contiene al término  $k\bar{V}$ .

Por lo tanto concluimos que el punto de equilibrio  $(\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V})$  resulta asintóticamente estable (siempre y cuando  $c < Nk\bar{T}_1$ ).

Resumiendo hemos probado el siguiente resultado

**Teorema.** *Consideremos el sistema dado por (4.2.3) y la región*

$$R = \{(T, T_I, V) / T, T_I, V \geq 0; T + T_I \leq T_{max}; V \leq N\mu_I T_{max}/c\}$$

*Si  $c > Nk\bar{T}_1$  entonces el único punto de equilibrio perteneciente a la región  $R$  es el  $(\bar{T}_1, 0, 0)$  y resulta asintóticamente estable.*

*Si  $c < Nk\bar{T}_1$  entonces el  $(\bar{T}_1, 0, 0)$  se vuelve inestable, y aparece otro punto de equilibrio  $(\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V})$ , antes descrito, que resulta asintóticamente estable.*

*Además no hay otros puntos de equilibrio.*

*Demostración.* Ya todo fue probado. □

*Observación.* Como ya vimos, si  $c < Nk\bar{T}_1$ , entonces tiene sentido considerar el punto de equilibrio con infección, cuya cantidad de células  $T$  no infectadas son  $\bar{T}_2$  y vale que  $\bar{T}_2 < \bar{T}_1$ , es decir la cantidad de células no infectadas es menor en la situación de infección que en la situación libre de virus. Esto es razonable pues uno espera que ante la aparición de virus del HIV, es decir ante la condición  $V > 0$ , la cantidad de células  $T$  no infectadas  $T$  disminuya.

**El umbral**  $c = Nk\bar{T}_1$ . Esta condición se puede interpretar como una puja entre la velocidad de remoción de virus  $c$  y la producción de nuevos virus medida por los parámetros  $N$  y  $k$  que, recordemos, corresponden a la cantidad de nuevos virus que produce una célula infectada a lo largo de su vida media y a la velocidad de acción de masas con que las células  $T$  son infectadas, respectivamente.

Cabe mencionar también que este umbral depende solamente de los parámetros del modelo. Para más información el lector puede consultar [25, sec. 3.1].

### 4.3. Modelo para el tratamiento del HIV

Referencias: [25]; [20, sec. 10.6].

En este modelo intentamos representar cómo sería la dinámica del tratamiento del HIV, partiendo de la base que la infección se rige por el modelo que analizamos en 4.2.

Específicamente el modelizado del tratamiento involucra dos tipos de drogas: unas que combaten a los virus, las llamadas *inhibidoras RT*; y otras que actúan sobre la producción de virus infectantes por las células infectadas, las llamadas *inhibidoras de proteasa*, y que tienen como resultado que los nuevos virus producidos no sean infectantes.

Esta combinación de drogas se debe a que el virus del HIV tiene una rápida capacidad para mutar y hacerse inmune a las drogas, y se ha observado que un tratamiento que combina drogas hace que el período de mutación sea más prolongado (y por ende al tratamiento más efectivo).

Pasamos a presentar el modelo, y luego explicamos sus diferencias respecto a (4.2.3)

$$\begin{aligned}
 T' &= s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - \mu_T T - (1 - n_{rt})kTV_I \\
 T'_I &= (1 - n_{rt})kTV_I - \mu_I T_I \\
 V'_I &= (1 - n_p)N\mu_I T_I - cV_I \\
 V'_{NI} &= n_p N\mu_I T_I - cV_{NI}
 \end{aligned} \tag{4.3.1}$$

donde  $s, p, T_{max}, \mu_T, n_{rt}, k, \mu_I, n_p, N, c > 0$  son constantes, y las condiciones iniciales son

$$T(0) = T_0 > 0, \quad T_I(0) = 0, \quad V_I(0) = V_{I0} > 0, \quad V_{NI}(0) = 0$$

La constante  $n_{rt}$  representa la efectividad de las drogas del tipo inhibidoras RT (siendo  $n_{rt} = 1$  una efectividad del 100%). Por este motivo aparece el término  $1 - n_{rt}$  multiplicando a la incidencia de masas que, recordemos, representa la infección de células T por parte del virus HIV.

Análogamente  $n_p$  representa la efectividad de las drogas tipo inhibidoras de proteasa, y naturalmente aparece multiplicando al término  $N\mu_I T_I$  que, recordemos, representa la cantidad de virus que produce una T célula infectada, a lo largo de tiempo medio de vida.

Además naturalmente aparece, dada la acción de los inhibidores de proteasa, una ecuación para los virus no infectantes  $V_{NI}$ .

El análisis de (4.3.1) es muy similar al realizado para (4.2.3). Por este motivo nos limitaremos a enunciar los resultados centrales.

El punto de equilibrio correspondiente a un estado libre de infección es el  $(\bar{T}_1, 0, 0, 0)$  con  $\bar{T}_1$  igual que en 4.2; y el otro punto de equilibrio, correspondiente a un estado endémico de infección por HIV, es el  $(\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V}_I, \bar{V}_{NI})$  dado por

$$\begin{aligned}
 \bar{T}_2 &= \frac{c}{Nk(1 - n_{rt})(1 - n_p)} \\
 \bar{T}_I &= \frac{c}{\mu_I N(1 - n_p)} \bar{V}_I \\
 \bar{V}_I &= k^{-1} \left[ \frac{s}{(1 - n_{rt})\bar{T}_2} + p \left(1 - \frac{\bar{T}_2}{T_{max}}\right) - \mu_T \right] \\
 \bar{V}_{NI} &= \frac{n_p}{1 - n_p} \bar{V}_I
 \end{aligned}$$

resulta interesante comparar estos con los análogos de 4.2. El resultado de estabilidad es el siguiente

**Teorema.** *Consideremos el sistema dado por (4.3.1) y la región*

$$R = \{(T, T_I, V_I, V_{NI}) / T, T_I, V_I, V_{NI} \geq 0; T + T_I \leq T_{max}; V_I + V_{NI} \leq N\mu_I T_{max}/c\}$$

*Si  $c > (1 - n_{rt})(1 - n_p)Nk\bar{T}_1$  entonces el único punto de equilibrio perteneciente a la región  $R$  es el  $(\bar{T}_1, 0, 0, 0)$  y resulta asintóticamente estable.*

*Si  $c < (1 - n_{rt})(1 - n_p)Nk\bar{T}_1$  entonces el  $(\bar{T}_1, 0, 0, 0)$  se vuelve inestable, y aparece otro punto de equilibrio  $(\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V}_I, \bar{V}_{NI})$ , antes descrito, que resulta asintóticamente estable.*

*Además no hay otros puntos de equilibrio.*

El umbral  $c = (1 - n_{rt})(1 - n_p)Nk\bar{T}_1$ . Observemos que ahora, y a diferencia que en 4.2, el término que representa la producción de nuevos virus está reducido por el efecto de las drogas  $(1 - n_{rt})(1 - n_p)$ . Por lo tanto el umbral para el cual la infección no pase a un estado endémico se ve mejorado.

Recordemos que la condición para que el punto de equilibrio correspondiente a un estado libre de infección sea asintóticamente estable es

$$c > (1 - n_{rt})(1 - n_p)Nk\bar{T}_1$$

o equivalentemente

$$n_c > 1 - \frac{c/(Nk)}{\bar{T}_1}, \quad n_c = 1 - (1 - n_{rt})(1 - n_p)$$

donde  $n_c$  viene a representar la efectividad combinada de los dos tipos de drogas. El término  $c/(Nk)$  es el correspondiente a la cantidad de células T no infectadas de un estado de infección endémico, pero en ausencia de tratamiento (el  $\bar{T}_2$  de 4.2). En cambio  $\bar{T}_1$  es su análogo correspondiente a un estado libre de infección que, como ya mencionamos en 4.1, su valor ronda los 1.000 mm<sup>3</sup>. Luego, usando la última desigualdad, podemos obtener una estimación de cuál debe ser la mínima efectividad de las drogas para que el tratamiento sea exitoso, reemplazando a  $c/(Nk)$  por la medición de las células T obtenida del paciente infectado con HIV. Por ejemplo para 200 mm<sup>3</sup> tenemos que  $n_c$  debe ser de por lo menos el 80 %, y para 500 mm<sup>3</sup> de un 50 %. Esto también nos indica que cuanto antes se comience con el tratamiento mejor, pues a medida que la infección avanza la concentración de células T disminuye y por consiguiente es necesaria una efectividad de las drogas cada vez mayor.

#### 4.4. Modelo para la infección por HIV con retardo

Referencias: [14], [15], [26].

Esta sección es conceptualmente análoga a 4.2, es decir se proponen modelos que intentan reflejar la dinámica en sangre a nivel celular de una infección por HIV. La novedad radica en la incorporación de un retardo natural, que representa el período de tiempo entre que una T célula es infectada y que la misma se activa y comienza a producir virus.

La incorporación de este retardo, más allá de modificar el marco teórico, se ha visto que en general mejora el modelo, reflejando más adecuadamente lo observado en la realidad.

Esencialmente se estudiarán dos modelos: primero uno básico, cuyos resultados de estabilidad resultarán independientes del retardo; y luego otro un tanto más complejo, cuyos resultados de estabilidad sí pasarán a depender del retardo. Veamos.

Como primera aproximación tomamos como base al modelo (4.2.3) y le agregamos un retardo  $\tau$  (salvo que se indique lo contrario se asume que  $T = T(t)$ ,

etc.)

$$\begin{aligned} T' &= s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - \mu_T T - kTV \\ T_I' &= kT(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_I T_I \\ V' &= N\mu_I T_I - cV \end{aligned} \tag{4.4.1}$$

con condiciones iniciales

$$T(\theta) = T_0 > 0, \quad T_I(0) = 0, \quad V(\theta) = V_0 > 0, \quad \theta \in [-\tau, 0]$$

Como ya mencionamos, el retardo  $\tau$  representa el período de tiempo entre que una T célula es infectada y que la misma comienza a producir virus. En efecto, y como bien se puede observar de la ecuación para  $T_I'$ , una T célula infectada en un tiempo  $t_1$  comenzará su producción de virus en un tiempo  $t_1 + \tau$ .

Antes que nada veamos que el modelo tiene sentido

**Proposición.** *El sistema (4.4.1) tiene solución, es única, y la misma existe y es mayor o igual a cero para todo  $t \geq 0$ .*

*Demostración.* Si pensamos a (4.4.1) como un PVI de la forma

$$\begin{aligned} X' &= F(X_t) \\ X_0 &= \phi \end{aligned}$$

entonces es claro que la  $F$  es suficientemente suave como para que exista solución y sea única.

Es fácil ver que  $T$ ,  $T_I$  y  $V$  son mayores o iguales a cero para todo  $t \geq 0$  (se puede probar a mano o usando el resultado de soluciones positivas de la página 20). Veamos que la solución está definida para todo  $t \geq 0$ . Evaluando la segunda ecuación de (4.4.1) en  $t + \tau$ , sumándola con la primera, y nuevamente haciendo un análisis análogo al realizado para (4.2.3), tenemos que

$$T'(t) + T_I'(t + \tau) \leq s - \mu_T [T(t) + T_I(t + \tau)], \quad t \geq 0$$

y por lo tanto, como  $\mu_T > 0$ , también vale que

$$T'(t) + T_I'(t + \tau) \leq s + \mu_T [T(t) + T_I(t + \tau)], \quad t \geq 0$$

y ahora integrando entre 0 y  $t$  obtenemos

$$T(t) + T_I(t + \tau) \leq st + T(0) + T(\tau) + \int_0^t \mu_T [T(s) + T_I(s + \tau)] ds$$

o equivalentemente definiendo  $h(t) = T(t) + T_I(t + \tau)$

$$h(t) \leq st + h(0) + \int_0^t \mu_T h(s) ds$$

y ahora aplicando la desigualdad de Gronwall para  $\alpha(t) = st + h(0)$  y  $\beta(t) = \mu_T$  (observar que  $\alpha(t) = st + h(0)$  es creciente) tenemos que

$$h(t) \leq [st + h(0)] e^{\mu_T t}$$

y por lo tanto  $T(t)$  y  $T_I(t + \tau)$  están acotadas para todo  $t \geq 0$  por una función que no explota a tiempo finito. Finalmente para ver que  $T_I(t)$  también está acotada para  $0 \leq t \leq \tau$  por una función que no explota a tiempo finito, basta observar que de la segunda ecuación de (4.4.1) si  $0 \leq t \leq \tau$  entonces, usando las condiciones iniciales, tenemos que

$$T_I' = kT_0V_0 - \mu_I T_I$$

y luego, análogamente como antes, se puede nuevamente aplicar la desigualdad de Gronwall para probar el resultado deseado (aunque en este caso también sale a mano). Resumiendo, tanto  $T$  como  $T_I$  están acotadas para todo  $t \geq 0$  por una función que no explota a tiempo finito, y por lo tanto existen para todo  $t \geq 0$ .

Finalmente, usando la tercera ecuación de (4.4.1), ahora también es fácil ver que  $V$  existe para todo  $t \geq 0$  (por ejemplo usando de nuevo Gronwall).  $\square$

Pasemos ahora a analizar la estabilidad de (4.4.1). Es claro que los puntos de equilibrio son los mismo que para (4.2.3): el  $E_0 = (\bar{T}_1, 0, 0)$  correspondiente a un estado libre de infección, y el  $E_1 = (\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V})$  correspondiente a un estado endémico con infección.

Linealizando a (4.4.1) alrededor de  $E_0$ , obtenemos la ecuación característica

$$(\lambda + \mu_I)(\lambda + c) - N\mu_I k \bar{T}_1 e^{-\lambda\tau} = 0$$

o equivalentemente

$$(\lambda + \mu_I)(\lambda + c) = N\mu_I k \bar{T}_1 e^{-\lambda\tau} \quad (4.4.2)$$

Ahora bien si  $\tau = 0$  entonces por lo analizado en la sección 4.2 ya sabemos que  $E_0$  será asintóticamente estable si  $c > Nk\bar{T}_1$  e inestable si  $c < Nk\bar{T}_1$ . Luego es fácil probar que estas condiciones se mantienen para todo  $\tau \geq 0$ , simplemente analizando la cuadrática contra la exponencial en (4.4.2).

Cuando  $c < Nk\bar{T}_1$  cobra sentido analizar el  $E_1$ . Linealizando (4.4.1) alrededor de este punto obtenemos la ecuación característica

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3e^{-\lambda\tau} + a_4\lambda e^{-\lambda\tau} + a_5 = 0 \quad (4.4.3)$$

donde

$$a_1 = c + \mu_I + A, \quad A = \frac{2\bar{T}_2}{T_{max}} - (p - \mu_T) + k\bar{V}$$

$$a_2 = c\mu_I + (c + \mu_I)A$$

$$a_3 = c\mu_I A$$

$$a_4 = -c\mu_I$$

$$a_5 = -c\mu_I A$$

Ahora bien por el análisis realizado en la sección 4.2 sabemos que el  $E_1$  es asintóticamente estable para  $\tau = 0$  (si  $c < Nk\bar{T}_1$  claro está). Es decir las soluciones de la ecuación característica (4.4.3) tienen todas parte real negativa si  $\tau = 0$ . Por lo tanto, por el teorema de Rouché (ver [29, 9.17.4]) y la dependencia continua en  $\tau$ , se tiene que si la ecuación trascendental (4.4.3) tiene soluciones con parte real positiva (para algún  $\tau$ ) entonces tiene soluciones puramente imaginarias (para algún  $\tau$ ). La estrategia, en lo que sigue, consiste entonces en proponer una solución puramente imaginaria para (4.4.3) y extraer condiciones

sobre  $\tau$  para que las mismas existan o no, y por lo tanto condiciones sobre  $\tau$  para la estabilidad de  $E_1$ .

Veamos. Poniendo  $\lambda = i\omega$  en (4.4.3) tenemos que

$$-i\omega^3 - a_1\omega^2 + ia_2\omega + a_3[\cos(\omega\tau) - i\sin(\omega\tau)] + a_4\omega[\sin(\omega\tau) + i\cos(\omega\tau)] + a_5 = 0$$

y separando parte real y parte imaginaria obtenemos

$$\begin{aligned} a_1\omega - a_5 &= a_3 \cos(\omega\tau) + a_4\omega \sin(\omega\tau) \\ \omega^3 - a_2\omega &= -a_3 \sin(\omega\tau) + a_4\omega \cos(\omega\tau) \end{aligned} \quad (4.4.4)$$

ahora elevando al cuadrado y sumando llegamos a

$$\omega^6 + \alpha\omega^4 + \beta\omega^2 + \gamma = 0$$

donde

$$\alpha = a_1^2 - 2a_2, \quad \beta = a_2^2 - 2a_1a_5 - a_4^2, \quad \gamma = a_5^2 - a_3^2$$

Una sencilla cuenta muestra que  $\gamma = 0$ , por lo tanto podemos reducir la última ecuación a ( $\omega = 0$  no sirve como solución)

$$z^2 + \alpha z + \beta = 0, \quad z = \omega^2$$

y nuevamente un cálculo elemental indica que esta ecuación (con  $z \in \mathbb{R}$ , recordemos) tiene todas sus soluciones negativas. Por lo tanto la original con  $\omega$  no tiene solución.

Luego acabamos de probar que la ecuación (4.4.3) no tiene soluciones puramente imaginarias si  $c < Nk\bar{T}_1$  y por lo tanto, por lo observado anteriormente, tenemos el siguiente resultado

**Teorema.** *Consideremos el sistema (4.4.1) y supongamos que  $c < Nk\bar{T}_1$ . Entonces el punto de equilibrio  $E_1$  resulta absolutamente estable, es decir, asintóticamente estable para todo retardo  $\tau \geq 0$ .*

Tomemos ahora como base a un modelo apenas un poco más detallado que (4.2.3). Veamos

$$\begin{aligned} T' &= s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - \mu_T T - kTV \\ T_I' &= kTV - \mu_I T_I \\ V' &= N\mu_I T_I - kTV - cV \end{aligned} \quad (4.4.5)$$

en donde, siguiendo esencialmente lo que se propone en [14] (y en [24] pero sin células T latentes), simplemente a la ecuación para  $V'$  se le agregó el término  $-kTV$  (que, como ya mencionamos en la sección 4.2 toma en cuenta que los virus que pasan a infectar a una T célula ya no están más en sangre, y por lo tanto es razonable que aparezcan restando en  $V'$ ).

El análisis de (4.4.5) es análogo al realizado para (4.2.3). Mencionamos los resultados centrales. Tiene dos puntos de equilibrio: el  $E_0 = (\bar{T}_1, 0, 0)$  correspondiente a un estado libre de infección, y el  $E_1 = (\bar{T}_2, \bar{T}_I, \bar{V})$  correspondiente a un estado endémico con infección (en donde  $\bar{T}_1$  y  $\bar{V}$  son idénticos a los hallado para (4.2.3), y  $\bar{T}_2$  y  $\bar{T}_I$  difieren simplemente reemplazando a  $N$  por  $N - 1$ ).

El  $E_0$  será asintóticamente estable si  $c > (N - 1)k\bar{T}_1$ , e inestable si  $c < (N - 1)k\bar{T}_1$ .

*Observación.* Notemos que ahora en el umbral  $c = (N - 1)k\bar{T}_1$  aparece un  $N - 1$  en lugar de un  $N$  como había aparecido en la sección 4.2.3. Esto resulta un tanto más razonable pues, recordemos, el parámetro  $N$  representa la cantidad de virus que produce una T célula infectada a lo largo de su tiempo de vida promedio, y por lo tanto si  $N = 1$  es razonable pensar que el régimen de producción de virus no alcance para dar curso a la infección.

Cuando el  $E_0$  se vuelve inestable, es decir cuando  $c < (N - 1)k\bar{T}_1$ , cobra sentido considerar el otro punto de equilibrio  $E_1$ . Linealizando a (4.4.5) alrededor de este punto, obtenemos la matriz

$$\begin{pmatrix} p \left( 1 - \frac{2\bar{T}_2}{T_{max}} \right) - \mu_T - k\bar{V} & 0 & -k\bar{T}_2 \\ k\bar{V} & -\mu_I & k\bar{T}_2 \\ -k\bar{V} & N\mu_I & -(k\bar{T}_2 + c) \end{pmatrix}$$

cuya ecuación característica es

$$\lambda^3 + \tilde{a}_1\lambda^2 + \tilde{a}_2\lambda + \tilde{a}_3 = 0 \quad (4.4.6)$$

donde

$$\begin{aligned} \tilde{a}_1 &= c + \mu_I + k\bar{T}_2 + A, & A &= \frac{2\bar{T}_2}{T_{max}} - (p - \mu_T) + k\bar{V} \\ \tilde{a}_2 &= (c + \mu_I + k\bar{T}_2)A - k\bar{T}_2k\bar{V} \\ \tilde{a}_3 &= ck\mu_I\bar{V} \end{aligned}$$

Por las condiciones de Routh-Horowitz la ecuación característica tendrá todas sus raíces con parte real negativa si y sólo si se cumplen

$$\tilde{a}_1 > 0, \quad \tilde{a}_3 > 0, \quad \tilde{a}_1\tilde{a}_2 - \tilde{a}_3 > 0 \quad (4.4.7)$$

de las cuales solamente se cumple siempre la segunda condición. Tenemos entonces el siguiente resultado

**Teorema.** *Consideremos el sistema (4.4.5) y supongamos que  $c < (N - 1)k\bar{T}_1$ . Luego el punto de equilibrio  $E_1$  antes descrito será asintóticamente estable si y sólo si se cumplen las condiciones (4.4.7).*

Pasemos ahora a analizar el modelo con retardo. Es decir, y de la misma forma que hicimos antes, a (4.4.5) le agregamos un retardo

$$\begin{aligned} T' &= s + pT \left( 1 - \frac{T}{T_{max}} \right) - \mu_T T - kTV \\ T_I' &= kT(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_I T_I \\ V' &= N\mu_I T_I - kTV - cV \end{aligned} \quad (4.4.8)$$

El análisis es análogo al realizado para (4.4.1). Mencionamos los resultados centrales. Como siempre los punto críticos y el umbral son los mismos que para (4.4.5). Pasemos directamente a considerar el caso en el que el  $E_0$ , el estado libre de infección, es inestable, es decir cuando  $c < (N - 1)k\bar{T}_1$ , y analicemos la estabilidad del estado endémico con infección  $E_1$ . Veamos.

Linealizando (4.4.8) alrededor del  $E_1$  obtenemos la ecuación característica

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3e^{-\lambda\tau} + a_4\lambda e^{-\lambda\tau} + a_5 = 0$$



donde

$$\begin{aligned} a_1 &= \tilde{a}_1 \\ a_2 &= \tilde{a}_2 + \mu_I(k\bar{T}_2 + c) \\ a_3 &= \mu_I k N \bar{T}_2 (k\bar{V} - A) \\ a_4 &= -\mu_I k N \bar{T}_2 \\ a_5 &= \tilde{a}_3 \end{aligned}$$

Realizando un análisis similar que el desarrollado para (4.4.1), es decir proponiendo una solución puramente imaginaria  $\lambda = i\omega$ , obtenemos (las ecuaciones intermedias en  $\omega$  son idénticas)

$$z^3 + \alpha z^2 + \beta z + \gamma = 0, \quad z = \omega^2 \quad (4.4.9)$$

donde

$$\alpha = a_1^2 - 2a_2, \quad \beta = a_2^2 - 2a_1 a_5 - a_4^2, \quad \gamma = a_5^2 - a_3^2$$

Tenemos entonces el siguiente resultado intermedio

**Proposición.** *Valen las siguientes afirmaciones respecto a la ecuación (4.4.9)*

1. *Si  $\gamma \geq 0$  y  $\beta > 0$  entonces la ecuación (4.4.9) no tiene soluciones positivas;*
2. *Si  $\gamma \geq 0$  y  $\beta < 0$  entonces la ecuación (4.4.9) tiene (únicamente) una o dos soluciones positivas;*
3. *Si  $\gamma < 0$  entonces la ecuación (4.4.9) tiene (únicamente) una solución positiva.*

*Demostración.* Sale por cálculos elementales. Analizar la derivada ayuda.  $\square$

Recordemos que para  $\tau = 0$  las condiciones de estabilidad para el  $E_1$  son las mismas que para el sistema (4.4.5). Es decir  $c < (N - 1)k\bar{T}_1$  y que se cumplan las condiciones (4.4.7). Luego, y de acuerdo a la anterior proposición, tenemos el siguiente resultado

**Teorema.** *Consideremos el sistema (4.4.8) y supongamos que  $c < (N - 1)k\bar{T}_1$ . Si se cumplen las desigualdades (4.4.7) y las condiciones  $\gamma \geq 0$  y  $\beta > 0$ , entonces el punto de equilibrio  $E_1$  resulta absolutamente estable, es decir, asintóticamente estable para todo retardo  $\tau \geq 0$ .*

Observemos que la anterior proposición también nos indica que la estabilidad de  $E_1$  puede llegar a depender del retardo  $\tau$ . Efectivamente si  $\gamma < 0$ , o  $\gamma \geq 0$  y  $\beta < 0$ , entonces existirá una solución positiva máxima  $z_0$  y por lo tanto, pues  $z = \omega^2$ , una solución  $\omega_0$  positiva máxima correspondiente a una solución puramente imaginaria de la ecuación característica para (4.4.8) alrededor de  $E_1$  antes vista.

Luego, en virtud del teorema 4.1 (p. 83) de [8] y el hecho que (4.4.9) tendrá únicamente una o dos soluciones positivas, este  $\omega_0 = \omega(\tau_0)$  hará de umbral entre que las soluciones de la ecuación característica (4.4.8) pasen de (todas con) parte real negativa a (alguna con) parte real positiva (es decir de umbral para la estabilidad de  $E_1$ ).

Usando las ecuaciones de la parte real y parte imaginaria (4.4.4) podemos despejar el retardo crítico  $\tau_0 = \tau_0(\omega_0)$ , para finalmente obtener el siguiente resultado

**Teorema.** *Consideremos el sistema (4.4.8) y supongamos que  $c < (N - 1)k\bar{T}_1$ . Si se cumplen las desigualdades (4.4.7) y alguna de las siguientes dos condiciones*

1.  $\gamma < 0$
2.  $\gamma \geq 0$  y  $\beta < 0$

*entonces el punto de equilibrio  $E_1$  será asintóticamente estable si  $\tau < \tau_0$  e inestable si  $\tau > \tau_0$ , con*

$$\tau_0 = \omega_0^{-1} \arccos \left( \frac{a_4 \omega_0^4 + (a_1 a_3 - a_2 a_4) \omega_0^2 - a_3 a_5}{a_3^2 + a_4^2 \omega_0^2} \right)$$

#### 4.4.1. Comentarios finales

Históricamente se usaron y usan dos maneras de modelizar un retardo. Una forma es seguir trabajando con sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias pero agregando nuevas clases, generalmente llamadas de latentes, que representan estados o períodos de transición o latencia. Otra forma es agregar a las clases originales retardos, y por ende trabajar con sistemas de ecuaciones diferenciales con retardo. Esencialmente la manera de analizar y estudiar estos dos tipos de modelos es similar, salvando las distancias de los distintos marcos teóricos, pero son los modelos con retardo los que actualmente se usan en la mayoría de los casos, pues se ha observado que conllevan a una mejor modelización. Lo que hemos estudiado en esta sección puede considerarse como el análogo a [24] pero quitando la clase de latentes y reemplazándola por el agregado de retardos (cómo también se puede apreciar en, por ejemplo, [14]).

## 4.5. Modelo para el tratamiento del HIV con retardo

Referencias: [23], [22], [20, sec. 10.7].

La estrategia para desarrollar esta sección es la misma que para 4.4. Es decir al modelo visto en 4.3, o a alguno similar, se le incorpora un retardo natural, que representa el período de tiempo entre que una T célula es infectada y que la misma se activa y comienza a producir virus.

Esencialmente se estudiarán dos modelos: primero uno básico, cuyos resultados de estabilidad resultarán independientes del retardo; y luego otro un tanto más complejo, cuyos resultados de estabilidad sí pasarán a depender del retardo. Veamos.

Comenzamos tomando como base al modelo (4.3.1) pero considerando  $T = T_0$  constante. La razón de esta simplificación es simplemente que la parte algebraica no resulte tan engorrosa como para correr el riesgo que las ideas centrales de esta sección queden ocultas. Además, y durante cierto razonable período de observación del tratamiento, esta simplificación no incide sensiblemente en la modelización (como bien puede verse en [23] y sus respectivas referencias).

Veamos entonces el modelo

$$\begin{aligned}
 (T = T_0 = \text{cte.}) \\
 T'_I &= (1 - n_{rt})kT_0V_I - \mu_I T_I \\
 V'_I &= (1 - n_p)N\mu_I T_I - cV_I \\
 V'_{NI} &= n_p N\mu_I T_I - cV_{NI}
 \end{aligned} \tag{4.5.1}$$

Notemos que este sistema es lineal, y por lo tanto su único punto de equilibrio es el  $(0, 0, 0)$  (en el espacio  $(T_I, V_I, V_{NI})$ ). Un análisis estándar similar a los que vinimos realizando muestra que el  $(0, 0, 0)$  será asintóticamente si  $c > (1 - n_{rt})(1 - n_p)NkT_0$ , e inestable si  $c < (1 - n_{rt})(1 - n_p)NkT_0$  (análogamente a lo visto para (4.3.1)).

Agreguemos ahora a (4.5.1) el retardo antes mencionado

$$\begin{aligned}
 T'_I &= (1 - n_{rt})kT_0V_I(t - \tau) - \mu_I T_I \\
 V'_I &= (1 - n_p)N\mu_I T_I - cV_I \\
 V'_{NI} &= n_p N\mu_I T_I - cV_{NI}
 \end{aligned} \tag{4.5.2}$$

El análisis es análogo, incluso un tanto más fácil, al realizado para (4.4.1). Mencionamos el resultado central de estabilidad

**Teorema.** *Consideremos al sistema (4.5.2). Luego si se satisface  $c > (1 - n_{rt})(1 - n_p)NkT_0$  entonces se tiene estabilidad absoluta, es decir, estabilidad asintótica para todo  $\tau \geq 0$ .*

Pasamos ahora a generalizar al modelo (4.5.2) considerando ya no un retardo discreto  $\tau$ , sino un retardo continuo en donde una T célula infectada se activará y comenzará su producción de virus en un tiempo  $t_1$  de acuerdo a un promedio pesado de  $V_I(t_1 - \tau)$  por una distribución de probabilidades  $f(\tau)$  en el intervalo  $0 \leq \tau \leq t_1$  (y ya no simplemente por el valor de  $V_I$  a exactamente tiempo  $t_1 - \tau$  como ocurre con un retardo discreto).

Veamos el modelo

$$\begin{aligned}
 T'_I &= (1 - n_{rt})kT_0 \int_0^\infty f(\tau)V_I(t - \tau) d\tau - \mu_I T_I \\
 V'_I &= (1 - n_p)N\mu_I T_I - cV_I \\
 V'_{NI} &= n_p N\mu_I T_I - cV_{NI}
 \end{aligned} \tag{4.5.3}$$

con condiciones iniciales

$$T_I(0) = T_{I0} > 0, \quad V_I(\theta) = V_{I0} > 0, \quad V_{NI}(0) = 0, \quad \theta \in [-\tau, 0]$$

*Observación.* Asumimos que la distribución de probabilidades  $f(x)$  está definida en  $x \geq 0$ , y por ende  $\int_0^\infty f(\tau) d\tau = 1$ . Además por convención ponemos  $V_I(t) = 0$  si  $t < -\tau$ .

Antes que nada veamos que el modelo tiene sentido

**Proposición.** *El sistema (4.5.3) tiene solución, es única, y la misma es mayor o igual a cero y existe para todo  $t \geq 0$ .*

*Demostración.* Si pensamos a (4.5.3) como un PVI de la forma

$$\begin{aligned} X' &= L(X_t) \\ X_0 &= \phi \end{aligned}$$

entonces, como  $L$  es lineal y continuo, es claro que existe solución y es única, y que la misma está definida para todo  $t \geq 0$ . Además es fácil ver que la solución es mayor o igual a cero para todo  $t \geq 0$ .  $\square$

Vayamos al análisis de estabilidad. Como  $\int_0^\infty f(\tau) d\tau = 1$  entonces los puntos de equilibrio para (4.5.3) se mantienen y son los mismos que para (4.5.2) (y que para (4.5.1) claro está). Proponiendo soluciones exponenciales para (4.5.3) (el sistema es lineal) obtenemos un autovalor  $-c$  y la siguiente ecuación característica

$$\lambda^2 + \lambda(\mu_I + c) + \mu_I c - AF(\lambda, \tau) = 0 \quad (4.5.4)$$

donde

$$A = (1 - n_{rt})(1 - n_p)N\mu_I kT_0, \quad F(\lambda, \tau) = \int_0^\infty f(\tau)e^{-\lambda\tau} d\tau$$

Por el análisis para el modelo sin retardo, ya sabemos que si  $\tau = 0$  y se satisface  $c > (1 - n_{rt})(1 - n_p)NkT_0$  entonces tenemos estabilidad asintótica para el origen, es decir las soluciones de la anterior ecuación característica tienen todas parte real negativa. Entonces, y como ya argumentamos anteriormente, si la anterior ecuación característica no tiene soluciones puramente imaginarias entonces la aparición de un retardo  $\tau > 0$  no puede causar un cambio en la estabilidad. Llamemos

$$P(\lambda) = \lambda^2 + \lambda(\mu_I + c) + \mu_I c$$

entonces la ecuación característica (4.5.4) tiene soluciones puramente imaginarias  $\lambda = i\omega$  si y sólo si

$$P(i\omega) = AF(i\omega, \tau)$$

de lo que tomando módulo se deduce que

$$|P(i\omega)| \leq A$$

pues claramente  $|F(i\omega, \tau)| \leq 1$ . Luego acabamos de probar que si la ecuación característica (4.5.4) tiene soluciones puramente imaginarias, entonces debe ser  $|P(i\omega)| \leq A$ . Equivalentemente el contrarrecíproco nos indica que si  $|P(i\omega)| > A$  entonces (4.5.4) no tiene soluciones puramente imaginarias. Una cuenta elemental muestra que  $|P(i\omega)|^2 = \omega^4 + \omega^2(\mu_I^2 + c^2) + \mu_I^2 c^2$  con lo cual haciendo  $z = \omega^2$ ,  $|P(i\omega)|^2$  queda reducido a una cuadrática en  $\mathbb{R}$

$$h(z) = z^2 + z(\mu_I^2 + c^2) + \mu_I^2 c^2$$

Por lo tanto, dado que  $z = \omega^2 \geq 0$  y  $-(\mu_I^2 + c^2) < 0$ , el valor mínimo de  $|P(i\omega)|^2$  viene dado por  $h(0) = \mu_I^2 c^2$ . Es decir se tiene que

$$|P(i\omega)| \geq \mu_I c$$

Luego si se satisface  $c > (1 - n_{rt})(1 - n_p)NkT_0$  entonces, multiplicando por  $\mu_I$ , también se satisface

$$\mu_I c > (1 - n_{rt})(1 - n_p)N\mu_I kT_0 = A$$

y por lo tanto vale que

$$|P(i\omega)| > A$$

Tenemos entonces el siguiente resultado

**Teorema.** *Consideremos el sistema (4.5.3) y supongamos que se satisface  $c > (1 - n_{rt})(1 - n_p)NkT_0$ . Entonces el origen es absolutamente estable, es decir, estable para todo retardo  $\tau \geq 0$ .*

#### 4.5.1. Comentarios finales

Así como se trabajó en la sección 4.3 tomando como base al modelo de la sección 4.2, se podría haber trabajado en esta sección en tanto al caso con retardo discreto (es decir tomando como base al modelo (4.4.8) y agregándole lo correspondiente a un modelo para el tratamiento) y obtener resultados análogos de estabilidad dependientes de un retardo crítico  $\tau_0$ . Sin embargo, y para no ser tan repetitivos, se prefirió en esta sección optar por trabajar con un retardo distribuido continuo y no con uno discreto pues, además de no haber sido analizado anteriormente, da lugar a modelos un tanto más realistas, pues resulta más razonable pensar que la dependencia en el pasado viene dada por todo *un período de tiempo* anterior  $[t - \tau, t]$ , y no por *exactamente* un tiempo pasado  $t - \tau$ .



# Comentarios finales

Naturalmente han quedado en el tintero innumerables cuestiones para ya sea estudiar, ampliar, profundizar y/o investigar. Mencionamos algunas las cuales, por una razón u otra, han sido total o parcialmente excluidas, pero que resultan, en mayor o menor medida, de interés en relación y/o como continuación de los temas aquí tratados

- Para los modelos de las secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 4.5 se ha estudiado un resultado de estabilidad asintótica alrededor de los puntos de equilibrio. Sería de interés entonces encontrar un región de estabilidad para estudiar el problema desde un punto de vista de estabilidad global;
- Para los resultados de estabilidad asintótica de los capítulos 3 y 4, sería interesante estimar el autovalor dominante, relacionándolo con los parámetros del modelo, y así lograr aproximar el período de oscilación alrededor de los puntos de equilibrio, obteniendo una medida de, por llamarla de alguna manera, la velocidad de convergencia de esta estabilidad asintótica. La figura 3.3 ejemplifica esta situación;
- El tiempo promedio que un individuo permanece en una clase o grupo viene dado por las incidencias consideradas en esa clase. En los modelos estudiados en los capítulos 3 y 4 estos tiempos fueron dados por proporciones constantes, es decir por períodos de permanencia distribuidos exponencialmente. Obviamente que esta no es la única opción, y es de interés estudiar si diferentes períodos de permanencia modelizarán mejor. Por ejemplo en [19] se puede ver el estudio de diferentes incidencias para modelos tipo SIRS, o en [12, sec. 9.6] se estudia un modelo tipo SIR con un período de infección más general;
- Realizar simulaciones de los modelos y, en la medida de lo posible, ponerlos a prueba contra datos reales es, naturalmente, algo sumamente interesante y útil como mecanismo de control y mejoramiento de los modelos;
- En el caso particular de los modelos para el HIV estudiados en el capítulo 4 es interesante segmentar la modelización para los diferentes períodos que tiene la enfermedad del HIV/SIDA, y ver cómo es que el o los modelos considerados se ajustan mejor o peor a cada período. Esto se puede ver en, por ejemplo, [25];
- El reescalado de las variables involucradas en los modelos es algo que sistemáticamente hemos evitado, pues en algún sentido obscurece los conceptos, pero que bien puede ser de utilidad, incluso hasta encerrando algunas cuestiones técnicas de interés. Al respecto se puede ver [31];

- Algo interesante para ampliar y profundizar es el concepto general de *umbral*, y en particular para los modelos tipo SIR el concepto abstracto del  $R_0$ , la llamada *velocidad básica de reproducción*;
- La estimación de los parámetros de los modelos, ya sea a partir de datos reales o mediante estimaciones experimentales ad hoc, es algo además de interesante prácticamente indispensable para efectivamente usar los modelos en la realidad;
- El estudio de modelos estocásticos es una de las posibles continuaciones naturales a todos los modelos determinísticos aquí tratados;
- Obviamente que los modelos aquí presentados pueden ser complejizados de varias maneras, algunas de las cuales mencionamos en la sección 3.8.

Cabe mencionar que la anterior lista no pretende ser exhaustiva. Simplemente apunta a posibles continuaciones y/o profundizaciones de los temas tratados en esta tesis, pero siempre abordando la situación desde el punto de vista de lo que significó la experiencia personal de lo estudiado e investigado para la realización de esta tesis.



# Bibliografía

## Ecuaciones diferenciales ordinarias y con retardo

- [1] AMANN, Herbert,  
*Ordinary Differential Equations: an Introduction to Nonlinear Analysis*,  
Walter de Gruyter, Berlin, 1990.
- [2] BELLMAN, Richard; COOKE, Kenneth L.,  
*Differential-Difference Equations*,  
Academic Press, London, 1963.
- [3] DRIVER, R.D.,  
*Ordinary and Delay Differential Equations*,  
Springer-Verlag, New York, 1977.
- [4] HALE, Jack K., VERDUYN LUNEL, Sjoerd M.,  
*Introduction to Functional Differential Equations*,  
Springer Science+Business Media, New York, 1993.
- [5] HIRSCH, Morris; SMALE, Stephen; DEVANEY, Robert,  
*Differential Equations, Dynamical Systems and an Introduction to Chaos*,  
Elsevier Academic Press, United Kingdom, 3rd. Edition, 2013.
- [6] HUREWICZ, Witold,  
*Lectures on Ordinary Differential Equations*,  
The M.I.T. Press, England, 1958.
- [7] JORDAN, D.W.; SMITH, P.,  
*Nonlinear Ordinary Differential Equations*,  
Oxford University Press, New York, 4th. Edition, 2007.
- [8] KUANG, Yang,  
*Delay Differential Equations With Applications in Population Dynamics*,  
Academic Press, 1993.
- [9] SMITH, Hal,  
*An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the  
Life Sciences*,  
Springer-Verlag, New York, 2011.
- [10] TESCHL, Gerald,  
*Ordinary Differential Equations and Dynamical Systems*,  
AMS, 2012.  
<http://www.mat.univie.ac.at/~gerald/ftp/book-ode/>

- [11] WOLANSKI, Noemí,  
*Introducción a las ecuaciones diferenciales ordinarias*,  
 Cursos de Grado, Fascículo 1, Departamento de Matemática, Facultad de Ciencias  
 Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, 2007.  
<http://cms.dm.uba.ar/depto/public/cursosdegrado/>

### Biología matemática

- [12] BRAUER, Fred; CASTILLO-CHAVEZ, Carlos,  
*Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*,  
 Springer, 2nd. Edition, 2012.
- [13] BRITTON, Nicholas F.,  
*Essential Mathematical Biology*,  
 Springer-Verlag, London, 2003.
- [14] CULSHAW, Rebecca V.; RUAN, Shigui,  
*A delay-differential equation model of HIV infection of CD4<sup>+</sup> T-cells*,  
 Mathematical Biosciences, 165:27-39, Elsevier Science Publishing, New York,  
 2000.  
<http://www.math.miami.edu/~ruan/MyPapers/CulshawRuan-mb00.pdf>
- [15] CULSHAW, Rebecca V.; RUAN, Shigui; WEBB, Glenn,  
*A mathematical model of cell-to-cell spread of HIV-1 that includes a time delay*,  
 Mathematical Biology, 46:425-444. Springer-Verlag, 2003.  
<http://www.math.miami.edu/~ruan/MyPapers/CulshawRuanWebb-jmb03.pdf>
- [16] HETHCOTE, Herbert W.,  
*Three Basic Epidemiological Models*,  
 Applied Mathematical Ecology, Springer-Verlag, Berlin, 1989.  
<http://homepage.math.uiowa.edu/~hethcote/PDFs/1989BioMath.pdf>
- [17] KERMACK, W.O.; MCKENDRICK, A.G.,  
*Contributions to the mathematical theory of epidemics I*,  
 Proceedings of the Royal Society, London, A, 115:700-721, 1927.  
<http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/115/772/700>
- [18] MA, Stefan; XIA, Yingcun (eds.),  
*Mathematical Understanding of Infectious Disease Dynamics*,  
 World Scientific Publishing, 2009.
- [19] MENA-LORCA, Jaime; HETHCOTE, Herbert W.,  
*Dynamic models of infectious diseases as regulators of population sizes*,  
 Mathematical Biology, 30:693-716. Springer-Verlag, 1992.  
<http://homepage.math.uiowa.edu/~hethcote/PDFs/1992JMathBio1-Mena.pdf>
- [20] MURRAY, J.D.,  
*Mathematical Biology I: An Introduction*,  
 Springer-Verlag, Berlin, 3rd. Edition, 2002.
- [21] MURRAY, J.D.,  
*Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications*,  
 Springer-Verlag, Berlin, 3rd. Edition, 2003.
- [22] NELSON, Patrick W.; MURRAY, James D.; PERELSON, Alan S.,  
*A model of HIV-1 pathogenesis that includes an intracellular delay*,  
 Mathematical Biosciences, 163:201-215, Elsevier Science Publishing, New York,  
 1993.

- [23] NELSON, Patrick W.; PERELSON, Alan S.,  
*Mathematical analysis of delay differential equation models of HIV-1 infection*,  
Mathematical Biosciences, 179:73-94, Elsevier Science Publishing, New York,  
2002.
- [24] PERELSON, Alan S.; KIRSCHNER, Denise E.; DE BOER, Rob,  
*Dynamics of HIV Infection of  $CD_4^+$  T cells*,  
Mathematical Biosciences, 114:81-125, Elsevier Science Publishing, New York,  
1993.
- [25] PERELSON, Alan S.; NELSON, Patrick W.,  
*Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo*,  
SIAM Review, 41(1):3-44, 1999.
- [26] ZHOU, Xueyong; SHI, Xiangyun; SONG, Xinyu,  
*A delay differential equation model of HIV infection of  $CD_4^+$  T-cells with cure rate*,  
Journal of Applied Mathematics and Computing (JAMC), 31:51-70, Springer-Verlag, 2008.

### Otros

- [27] AMSTER, Pablo,  
*Topological Methods in the Study of Boundary Value Problems*,  
Springer, New York, 2014.
- [28] BACAËR, Nicolas,  
*A Short History of Mathematical Population Dynamics*,  
Springer-Verlag, London, 2011.
- [29] DIEUDONNÉ, Jean,  
*Foundations of Modern Analysis*,  
Academic Press, Inc., enlarged and corrected, 1969.
- [30] RUDIN, Walter,  
*Principles of Mathematical Analysis*,  
McGraw-Hill, New York, 3rd. Edition, 1976.
- [31] SEGEL, Lee A.,  
*Simplification and Scaling*,  
SIAM review, 14(4):547-571, 1972.