



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas

Postgrado en Ciencias Matemáticas

Modelos matemáticos de la dinámica de virus in vivo y la respuesta inmunitaria

Tesis presentada para obtener el título de:

Maestría en Ciencias Matemáticas

Presentada por:
Ana Luisa González Pérez

Director de tesis:
M.C. Julio Erasto Poisot Macías

Diciembre 2015
Puebla, Puebla.

Reconocimientos

- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada durante el período agosto de 2013 hasta julio de 2015 para realizar mis estudios de maestría en el programa Maestría en Ciencias (Matemáticas) en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP).
- A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Postgrado de la BUAP a través del otorgamiento de apoyo complementario a la conclusión de tesis de postgrado, el cual motivó y favoreció la conclusión de esta tesis.

Índice general

Reconocimientos	I
Índice general	III
Glosario	V
Introducción	VII
1. Inmunología celular	1
1.1. Virus	1
1.2. Introducción al sistema inmunitario	2
1.2.1. Inmunidad innata, natural o pre-programada	2
1.2.2. Inmunidad específica, adaptativa u ontogenética	3
1.2.3. Tipos de respuesta inmunitaria	4
1.2.4. Mecanismos de adquisición	5
2. Preliminares	7
2.1. Sistemas de ecuaciones diferenciales	7
2.2. Soluciones de equilibrio y estabilidad	9
2.2.1. Estabilidad de puntos de equilibrio para sistemas no lineales. Linealización	10
2.3. Variedades invariantes	11
2.3.1. Subespacios estables, inestables y centrales de campos vectoriales autónomos lineales	12
2.3.2. Variedades centrales, estables e inestables para puntos de equilibrio de campos vectoriales autónomos no lineales	16
2.3.3. Teorema de la variedad central	20
2.4. Forma normal para campos vectoriales	23

2.5. Forma normal para la bifurcación de Poincaré-Andronov-Hopf . . .	30
2.6. Bifurcación de Hopf	36
3. Modelos matemáticos de la dinámica de virus in vivo y la respuesta inmunitaria	53
3.1. Modelo básico de la dinámica viral	54
3.2. Modelo de la dinámica viral con respuesta inmunitaria	56
3.3. Modelo de la respuesta primaria y secundaria de las células CTL ante una infección viral	59
3.3.1. Análisis del modelo	61
3.3.2. Puntos de equilibrio	64
3.3.3. Estabilidad del punto de equilibrio libre de infección x_0 . .	67
3.3.4. Estabilidad del punto de equilibrio infeccioso x_1 sin respuesta CTL	73
3.3.5. Estabilidad del punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL y bifurcación de Poincare-Andronov-Hopf . .	80
Conclusiones	95
A. Teoría fundamental	97
A.1. Teoremas de las funciones inversa e implícita	97
B. Teoría de estabilidad de Lyapunov	99
C. Teoría de la variedades diferenciables	103
C.1. Variedades diferenciables	103
C.2. El espacio tangente	104
C.2.1. El espacio tangente a un punto	104
Bibliografía	107
Índice alfabético	110

Glosario

A

Antígeno: Sustancia que al introducirse en el organismo induce en este una respuesta inmunitaria, provocando la formación de anticuerpos.

Apoptosis: Es una destrucción o muerte celular programada provocada por ella misma, con el fin de autoregular su desarrollo y crecimiento, está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.

F

Fagocitosis: Proceso por el cual ciertas células y organismos unicelulares capturan y digieren partículas nocivas o alimento.

I

Inmunoglobulina A (IgA): Está presente en grandes concentraciones en las membranas mucosas, particularmente en las paredes internas de las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal, como también en la saliva y las lágrimas.

Inmunoglobulina E (IgE): Se la asocia principalmente con las reacciones alérgicas (lo que ocurre cuando el sistema inmunitario reacciona de manera exagerada a los antígenos del medio ambiente, como el polen o el polvillo de los animales). Se encuentra en los pulmones, la piel y las membranas mucosas.

Inmunoglobulina G (IgG): Es el tipo de anticuerpo más abundante en los líquidos corporales. Brinda protección contra las bacterias y las infecciones virales.

Inmunoglobulina M (IgM): Se encuentra principalmente en la sangre y en el líquido linfático. Es el primer anticuerpo que el cuerpo genera para combatir una infección.

L

Linfocito B: Son células sanguíneas de las cuales depende la inmunidad mediada por anticuerpos con actividad específica de fijación de antígenos.

Linfocito T: Son un tipo de célula blanca de la sangre presente en el cuerpo humano. El nombre es la abreviatura de células del timo, el órgano en el que este tipo de glóbulo blanco madura. Estas células son importantes en el mantenimiento del cuerpo del sistema inmunitario y son fundamentales en la lucha contra las sustancias invasoras dañinas.

P

Patógeno: Es todo agente que puede producir enfermedad o daño a la biología de un huésped, sea humano, animal o vegetal.

Introducción

Alrededor de la década de los años noventa del siglo pasado, se desarrollaron modelos matemáticos para describir la dinámica entre las infecciones virales y la respuesta del sistema inmunitario; en particular en el contexto del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Nowak [19], May [20], Bangham [19] y Perelson propusieron modelos haciendo énfasis en la parte viral de estas dinámicas, incluyendo la estimación de parámetros virales básicos, la evasión al sistema inmunitario por un virus y el análisis en el tratamiento con medicamentos.

Es conveniente resaltar que estos modelos matemáticos han desempeñado desde entonces un papel relevante en la investigación biomédica, ya que proporcionan un marco teórico sólido que logra captar un conjunto definido de suposiciones biológicas y permiten obtener conclusiones cualitativas y cuantitativas precisas sobre la investigación científica.

Algunas de estas suposiciones biológicas son, por ejemplo, que las interacciones entre virus y el sistema inmunitario se comportan como un sistema dinámico dentro del cuerpo de un organismo vivo. Por lo que el área matemática de la dinámica de poblaciones es útil para la modelación de este tipo de interacciones. Suponemos también que varias especies de células inmunitarias interactúan con poblaciones de virus de varias maneras.

En los modelos que consideraremos la dinámica de las interacciones entre las poblaciones de virus y el sistema inmunitario se suponen del tipo depredador presa básico. En este proceso consideramos que cuando células inmunitarias (depredadoras) encuentran virus (presas), ellas se reproducen de tal forma que el tamaño de su población se incrementa y eliminan los virus, lo cual tiene un efecto negativo en la población de virus. Suponemos además que en la ausencia de virus la

población de estas células inmunitarias decae. Esto puede llevar a una dinámica cíclica o a la extinción de alguna de estas poblaciones.

Estos modelos proporcionaron nuevos puntos de vista para crear hipótesis y para diseñar nuevos experimentos, más aún, con la ayuda de datos clínicos, dichos modelos dieron lugar a descripciones importantes del fenómeno.

En este trabajo usamos sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias para describir la interacción entre un virus y un organismo hospedero, más aún se estudia la dinámica de un modelo matemático de la respuesta primaria y secundaria de las células CTL (linfocitos T citotóxicos) ante una infección viral, nuestro estudio se centra en probar propiedades de estabilidad referentes a nuestro modelo, que nos permita caracterizar las condiciones bajo las cuales un virus establecerá una infección persistente o será eliminado por la respuesta inmunitaria.

La estructura del trabajo es la siguiente: en el capítulo 1 presentamos una breve descripción de algunos conceptos de inmunología celular que nos permitirán comprender los procesos y mecanismos biológicos que tienen lugar en el organismo humano ante la presencia de un virus y como interviene la respuesta del sistema inmunitario ante una infección viral. En términos de esta comprensión es que se plantea el modelo matemático que se estudia en el capítulo 3.

Posteriormente, en el capítulo 2 se introducen definiciones y resultados sobre las ecuaciones diferenciales necesarias, como las soluciones de equilibrio y su estabilidad, el estudio de variedades invariantes para los sistemas lineales y no lineales, así como el teorema de la variedad central. También presentamos el esquema para hallar la forma normal para campos vectoriales y en particular el caso de forma normal para la bifurcación de Poincaré- Andronov-Hopf los cuales nos permitirán profundizar en la comprensión del teorema de bifurcación de Hopf. Además con base al trabajo realizado en [22] en esta tesis se enuncia y demuestra un teorema el cual establece condiciones necesarias y suficientes para determinar la existencia de bifurcación de Hopf, sin tener que calcular los valores propios del sistema. Esto permite simplificar los cálculos citados anteriormente sobre todo en dimensión $n \geq 4$, notando que este teorema nos da una alternativa basada en el criterio de Hurwitz para obtener condiciones explícitas necesarias y suficientes para una

bifurcación de Hopf en términos de los parámetros del sistema.

Por último en el capítulo 3 iniciamos con el planteamiento del modelo básico de dinámica viral que toma en cuenta tres variables: la concentración de células susceptibles, la concentración de células infectadas y la concentración de viriones (virus libres), este modelo fue propuesto por Martin A. Nowak y Charles R. M. Bangham [19]. Presentamos también otro modelo de la dinámica entre un virus y la respuesta inmunitaria CTL, este modelo fue introducido por Martin Nowak y Charles Bangham [19], en el cual se considera una sola población de CTL (linfocitos T citotóxicos) para combatir una infección. Además planteamos el modelo de la respuesta primaria y secundaria de las células CTL ante una infección viral que fue propuesto por Dominik Wodarz et al. [27] considerando que la población de células CTL se dividen en dos subpoblaciones: CTLp (CTL precursoras) y CTLe (CTL efectoras) y estudiamos a detalle este modelo el cual tiene tres puntos de equilibrio, en este trabajo se probará la estabilidad de estos puntos de equilibrio, en términos de la tasa básica de reproducción de un virus R_0 y R_I que es la tasa básica de reproducción de un virus en presencia de respuesta CTL. En esta tesis se realizarán demostraciones distintas a las propuestas en [4], tomando como base las pruebas hechas por Koroveinikov en [14], Souza y Zubelli [23] y usando la teoría de estabilidad de Lyapunov, que si $0 < R_0 < 1$, el punto de equilibrio libre de infección x_0 será *globalmente asintóticamente estable*; si $1 < R_0 < R_I$, el punto de equilibrio infeccioso x_2 sin respuesta CTL será *globalmente asintóticamente estable*. Además si $R_I < R_0$, el punto de equilibrio infeccioso x_1 pasara a ser inestable y el sistema se desplazara al tercer punto de equilibrio x_2 , el cual se prueba que puede ser *localmente asintóticamente estable* usando el criterio de Routh-Hurwitz, también obtenemos condiciones sobre los parámetros del sistema los cuales conllevan a la aparición de soluciones periódicas a partir del tercer punto de equilibrio a través de una bifurcación de Hopf y este hecho se demuestra analíticamente, usando las definiciones y resultados del capítulo 1. Se muestra una simulación del modelo con datos experimentales tomados de [24] y [27] que ilustran los resultados teóricos que se presentan.

Por último presentamos las conclusiones del modelo de la respuesta primaria y secundaria de las células CTL ante una infección viral haciendo énfasis en las interpretaciones biológicas de los resultados obtenidos para el modelo.

Capítulo 1

Inmunología celular

En este capítulo enunciamos la definición de virus, su estructura y describimos su proceso de reproducción; también hacemos un breve y sistemático resumen de la respuesta inmunitaria comenzando con la descripción de los componentes de la inmunidad innata y adaptativa, los tipos de respuesta (primaria y secundaria) y ofrecemos una exposición detallada de sus mecanismos efectores para poder comprender la respuesta del sistema inmunitario bajo la acción de un virus, basados en los textos [1] y [18].

1.1. Virus

En biología un **virus** (del latín *virus*, “toxina” o “veneno”) es básicamente material genético envuelto en una capa de proteína que solo puede reproducirse en el seno de células vivas específicas.

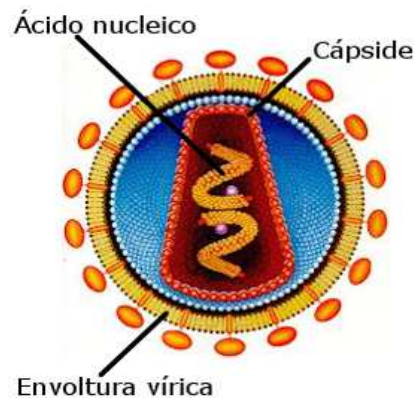


Figura 1.1: Estructura de un virus. Recuperada de [13]

Los virus se componen de dos o tres partes, esto es, su material genético que porta la información hereditaria necesaria para la producción de nuevos virus y que puede ser ADN (ácido desoxirribonucleico) o ARN (ácido ribonucleico), una cubierta proteica que protege a estos genes llamada **cápside**, que además es capaz de combinarse químicamente con los receptores de membrana de las células parasitadas, lo que permite al virus reconocer al tipo de células adecuado para hospedarse. En algunos también se puede encontrar una capa bilipídica (generalmente derivada de la membrana celular del huésped anterior) que envuelve a la cápside denominada **envoltura vírica**, cuya función principal es ayudar al virus a entrar otra vez en la célula huésped (ver figura 1.1). La partícula viral cuando está fuera de la célula huésped se denomina **virión**. Para su reproducción, un virus tiene que encontrarse con una célula adecuada en la cual pueda hospedarse y utilizar la maquinaria metabólica de la célula para su replicación.

1.2. Introducción al sistema inmunitario

El **sistema inmunitario** es el conjunto de barreras físicas y procesos biológicos (en el interior de un organismo vivo) que lo protege contra enfermedades identificando y neutralizando células patógenas a través de una serie de procesos conocidos como **respuesta inmunitaria**.

La respuesta inmunitaria puede subdividirse en dos categorías:

- i)* **Respuesta inmunitaria innata, natural o pre-programada.**
- ii)* **Respuesta específica, adaptativa u ontogenética.**

1.2.1. Inmunidad innata, natural o pre-programada

La inmunidad innata o inmunidad natural es la resistencia que existe en un individuo al nacimiento y es de carácter genético. Se pone de manifiesto desde la primera vez que se enfrenta a cualquier patógeno; por ello no requiere de sensibilización y es inespecífica. Este tipo de inmunidad debe su importancia básicamente a tres funciones:

1. Es la respuesta inicial a los microorganismos, previene infecciones e incluso puede eliminar completamente a cierto tipo de agentes patógenos.

2. Sus mecanismos efectores estimulan a la inmunidad adaptativa e influyen en el tipo de respuesta.
3. La inmunidad adaptativa utiliza, además de sus mecanismos, a los de la inmunidad innata.

En la inmunidad natural participan barreras de naturaleza anatómica, como la piel, mucosas y células o de naturaleza fisiológica o bioquímica como reflejos, temperatura pH, proteínas, enzimas, complemento, etcétera. Existen factores que influyen en su efectividad. Éstos pueden ser internos como la edad, el sexo, el grado de nutrición, la fatiga, el estrés, etcétera o externos como la temperatura, la contaminación, las radiaciones, los medicamentos, etcétera.

Otros mecanismos participantes en la inmunidad natural o innata son la inflamación y la fagocitosis, la cual a través de la presentación del antígeno al linfocito, establece una interacción eficaz entre la inmunidad natural y la activación de la específica.

La inmunidad natural o innata es la primera línea de defensa e influye de manera importante en la dirección que seguirá el otro tipo de inmunidad: la específica o adaptativa.

1.2.2. Inmunidad específica, adaptativa u ontogenética

La inmunidad adaptativa o inmunidad específica, es un mecanismo de defensa mucho más evolucionado, que es estimulada luego de la exposición a agentes infecciosos, y cuya capacidad e intensidad defensiva aumenta después de cada exposición subsiguiente a un determinado microorganismo.

Existen dos tipos de inmunidad adaptativa, la *inmunidad celular* y la *inmunidad humoral*. Ambas actúan en conjunto, con el fin de eliminar a los microorganismos.

- *Inmunidad celular*: En este tipo de inmunidad, la célula responsable es el linfocito T. Si el linfocito T al ser estimulado responde con la producción de citocinas, se denomina de ayuda o cooperador (TH). Si responde principalmente con la secreción de citotoxinas, más la inducción de apoptosis, se denomina: citotóxico.

- *Inmunidad humoral*: En este tipo de inmunidad, el responsable es el linfocito B. Éste, al ser estimulado, se transforma en célula plasmática que es la célula efectora que produce anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig).

Algunas características principales de la respuesta adaptativa son:

- *Diversidad*: Es lo que permite al sistema inmunitario responder a una gran variedad de antígenos extraños. Se estima que el sistema inmunitario puede distinguir entre 10^9 y 10^{11} determinantes antigénicos diferentes.
- *Especificidad*: Es la que da a lugar a que cada microorganismo genere respuestas específicas en su contra.
- *Memoria*: La exposición del sistema inmunitario a un agente extraño mejora su capacidad para responder de nuevo a este, ante una reexposición. Es por esto que las respuestas inmunitarias adaptativas, son más rápidas y más eficientes.
- *Especialización*: Genera respuestas óptimas para la defensa frente a los microorganismos. Así, la inmunidad celular y la inmunidad humoral son estimuladas por diferentes microorganismos.
- *Autolimitación*: Permite al sistema inmunitario disminuir de intensidad frente a un antígeno, a medida que este va siendo eliminado. Devolviendo al sistema inmunitario a su estado basal.
- *Ausencia de autoreactividad*: Es una de las propiedades más importantes del sistema inmunitario, que brinda la capacidad de reconocer lo propio de lo extraño, y no reaccionar frente las sustancias antigénicas propias. Esta propiedad es compartida con la inmunidad innata.

1.2.3. Tipos de respuesta inmunitaria

Existen dos tipos de respuesta inmunitaria: la primaria y la secundaria.

◇ *Respuesta primaria.*

En la primera exposición a un agente extraño (sensibilización) la respuesta es débil o ausente y declina con rapidez. Esta respuesta no es inmediata y requiere expansión clonal, lo que dará origen a dos tipos de células: células efectoras y células de memoria. El responsable de esta respuesta es el

linfocito virgen (naive) T o B, que al ser estimulado específicamente por primera vez, forma a partir de una clona más o menos mil células. Estas células se multiplican de dos a cuatro veces cada 24 horas durante 3 a 5 días. Al desaparecer el antígeno, las células efectoras mueren por apoptosis y sobreviven únicamente las células de memoria. En la respuesta primaria las células efectoras (plasmáticas) derivadas del linfocito B estimulado, secretan anticuerpos o inmunoglobulinas inicial, y principalmente, de la clase M (IgM). Más tarde, se puede iniciar la producción de pequeñas cantidades de alguna otra de sus clases. Las células efectoras derivadas del linfocito T estimulado secretan citocinas (TH) o citotoxinas (TC).

◇ **Respuesta secundaria.**

En la segunda exposición al mismo agente la respuesta que se origina es más intensa, más rápida, específica y duradera, lo que pone de manifiesto la existencia de una memoria inmunológica. En esta repuesta el anticuerpo que se produce principalmente es G (IgG), pero también pueden aparecer IgA o IgE. Las exposiciones subsecuentes sólo producen un pequeño incremento en la respuesta, la cual llega a un límite (respuesta autolimitada).

1.2.4. Mecanismos de adquisición

La inmunidad específica se adquiere de dos formas:

▷ **Activa.**

Como el término lo indica, el sistema inmune trabaja activamente para montar y consolidar una respuesta contra un agresor, sin importar si su entrada fue espontánea o inducida. La inmunidad activa se establece cuando el sistema inmune toma contacto con el antígeno, lo cual puede darse de manera natural, a través de una infección, o artificial, por medio de la administración de vacunas.

▷ **Pasiva.**

Es la transferencia a un individuo de la inmunidad que se desarrolló en otro. Esto sucede de manera natural, cuando los anticuerpos pasan de la madre al hijo a través de la placenta o la leche materna. La inmunidad pasiva se transfiere de manera artificial mediante el paso de células a través de una transfusión sanguínea o de anticuerpos preformados contenidos en los

llamados “antisueros” o “antitoxinas”, por ejemplo los que se utilizan para neutralizar picaduras de alacranes, serpientes, arañas, etcétera. Debido a que el individuo no formó esos anticuerpos a través de su propio sistema inmune, únicamente lo protegerán durante el tiempo en que, de acuerdo a su vida media, estas proteínas desaparezcan al ser metabolizadas. El sistema inmune puede considerarse como un sistema homeostático fisiológico, que dentro de ciertos límites contribuye a la integridad del organismo con neutralización del peligro y preservación de lo propio. La respuesta inmune adecuadamente regulada protege al huésped de patógenos y otros agresores ambientales. Frecuentemente es imposible erradicar a un organismo patógeno sin destruir células infectadas.

Capítulo 2

Preliminares

El objetivo de este capítulo es introducir las definiciones y resultados básicos necesarios para la comprensión y análisis del modelo de la respuesta primaria y secundaria de las células CTL (linfocitos T citotóxicos) ante una infección viral que se estudiara en el capítulo 3. Se incluyen algunas demostraciones de estos resultados expuestos basados en los textos [21], [25].

2.1. Sistemas de ecuaciones diferenciales

Un sistema de ecuaciones diferenciales autónomo en un abierto \mathcal{U} de \mathbb{R}^n es un conjunto de ecuaciones de la forma

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= f_1(x_1, \dots, x_n), \\ \dot{x}_2 &= f_2(x_1, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(x_1, \dots, x_n),\end{aligned}\tag{2.1}$$

donde cada $f_i : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}, i = 1, 2, \dots, n$, es una función diferenciable de clase $C^k, k \geq 1$ y cada x_i es una función real de variable real.

Aquí \dot{x}_i denota la derivada con respecto a la variable real $t : \dot{x}_i = dx_i/dt$.

El sistema (2.1) denotado abreviadamente por:

$$\dot{x}_i = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad i = 1, \dots, n\tag{2.2}$$

es equivalente a la ecuación diferencial ordinaria autónoma vectorial

$$\dot{x} = F(x), \quad (2.3)$$

donde $F = (f_1, f_2, \dots, f_n) : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}^n$ es la función con coordenadas $f_i, i = 1, 2, \dots, n$ y denotamos a $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$.

Definición 2.1. *Supongamos que $F \in C^1(\mathcal{U})$, donde \mathcal{U} es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n . Entonces $\varphi(t)$ es **solución** de la ecuación diferencial (2.3) en el intervalo I , si $\varphi(t)$ es diferenciable en I y si para toda $t \in I$, $\varphi(t) \in \mathcal{U}$ y*

$$\dot{\varphi}(t) = F(\varphi(t))$$

y dado $x_0 \in \mathcal{U}$, $\varphi(t)$ es una **solución del problema de valor inicial**

$$\begin{cases} \dot{x} = F(x) \\ \varphi(t_0) = x_0, \end{cases} \quad (2.4)$$

en el intervalo I si $t_0 \in I, \varphi(t_0) = x_0$ y $\varphi(t)$ es una solución de la ecuación diferencial (2.3) en el intervalo I .

Una **condición inicial** para la solución $\varphi : I \rightarrow \mathcal{U}$ es una condición de la forma $\varphi(t_0) = x_0$, donde $t_0 \in I, x_0 \in \mathcal{U}$. Por simplicidad, usualmente tomaremos $t_0 = 0$.

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

$$\begin{cases} \dot{x} = F(x) \\ \varphi(0) = x_0. \end{cases} \quad (2.5)$$

Denotaremos a una solución de $\dot{x} = F(x)$ que satisface la condición inicial x_0 en el instante t por $\varphi(t, x_0) = \varphi_t(x_0)$.

Hasta el momento hemos hablado de ecuaciones diferenciales ordinarias y sus soluciones sin preocuparnos sobre el problema de la existencia de dichas soluciones. Es de esperarse que las ecuaciones diferenciales que consideraremos en la mayoría de los casos tengan solución, de otra forma el tiempo y esfuerzo que se inviertan en buscar una solución estarían irremediablemente perdidos.

El teorema de existencia y unicidad local garantiza bajo que condiciones un problema de valor inicial tiene solución y asegurar que esta solución sea única (ver apéndice A), sin embargo puede suceder que obtener la solución explícita (en términos de funciones elementales) de una ecuación diferencial ordinaria sea demasiado complicada o imposible, por tal motivo es necesario introducir algunas ideas del estudio cualitativo de las ecuaciones diferenciales, ya que proporcionan herramientas para la descripción del comportamiento de las soluciones de estas ecuaciones.

2.2. Soluciones de equilibrio y estabilidad

A continuación enunciaremos algunas definiciones y teoremas que nos ayudaran a comprender el comportamiento de las soluciones de las ecuaciones diferenciales autónomas.

Definición 2.2. *Un punto $x^* \in \mathcal{U}$ se llama **punto de equilibrio o singular** de F si $F(x) = 0$ y **punto regular** de F si $F(x) \neq 0$.*

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

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

Definición 2.3. *Un punto de equilibrio x^* de $\dot{x} = F(x)$ será **estable** si, dado $\varepsilon > 0$, existe $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$, $\delta \leq \varepsilon$, tal que para todo x_0 que satisfaga $\|x_0 - x^*\| \leq \delta$; la solución $\varphi_t(x_0)$ está definida y verifica que $\|\varphi_t(x_0) - x^*\| \leq \varepsilon$ para todo $t \geq 0$. Se dice que un punto de equilibrio x^* es **asintóticamente estable** si es estable y en la definición anterior se puede elegir δ de modo que, además, se tenga que $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_t(x_0) = x^*$.*

Definición 2.4. *Un punto de equilibrio x^* de $\dot{x} = F(x)$ será **inestable** si no es estable, es decir, si existe $\varepsilon > 0$ tal que, cualquiera que sea $\delta \leq \varepsilon$, existe al menos una solución $\varphi_t(x_0)$, con $\|x_0 - x^*\| \leq \delta$, que satisface $\|\varphi_t(x_0) - x^*\| > \varepsilon$ para algún $t \geq 0$.*

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

Definición 2.5. Si x^* es un punto de equilibrio de $\dot{x} = F(x)$ asintóticamente estable, definimos la **cuenca de atracción** del punto x^* como el conjunto $B(x^*) = \left\{ x \in \mathcal{U} : \lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_t(x) = x^* \right\}$.

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

Definición 2.6. Consideremos el sistema $\dot{x} = F(x)$. Se dice que el conjunto $E \subseteq \mathcal{U}$ es **positivamente invariante** si para todo $x_0 \in E$ se tiene $\varphi_t(x_0) \in E$, para todo $t \in [0, \omega)$. Análogamente, es **negativamente invariante** si $\varphi_t(x_0) \in E$, para todo $t \in (\alpha, 0]$ siempre que $x_0 \in E$. Finalmente, se dice que E es **invariante** si es a la vez positiva y negativamente invariante.

2.2.1. Estabilidad de puntos de equilibrio para sistemas no lineales. Linealización

Una técnica para estudiar la estabilidad del punto de equilibrio x^* del sistema $\dot{x} = F(x)$ es analizar el comportamiento de las soluciones *próximas* a x^* . Sea

$$x = x^* + y. \quad (2.6)$$

Sustituyendo (2.6) en $\dot{x} = F(x)$ y expandiendo en serie de Taylor cerca del punto x^* se tiene

$$\dot{x} = \dot{x}^* + \dot{y} = F(x^*) + DF(x^*)y + \mathcal{O}(|y|^2), \quad (2.7)$$

donde DF es la derivada de F y $|\cdot|$ denota la norma en \mathbb{R}^n (note que en el orden para obtener (2.7), F debe ser por lo menos dos veces diferenciable). Usando el hecho de que $\dot{x}^* = F(x^*)$, tenemos que (2.7) se expresa como:

$$\dot{y} = DF(x^*)y + \mathcal{O}(|y|^2). \quad (2.8)$$

La ecuación (2.8) describe la evolución de las órbitas cerca de x^* . Para la estabilidad nos interesa el comportamiento de las soluciones arbitrariamente cerca de x^* , por lo que parece razonable considerar el *sistema lineal* asociado

$$\dot{y} = DF(x^*)y. \quad (2.9)$$

Con lo explicado anteriormente podemos dar la siguiente definición.

Definición 2.7. *Sea x^* un punto de equilibrio de $\dot{x} = F(x)$. El sistema lineal autónomo*

$$\dot{y} = DF(x^*)y, \quad DF(x^*) = \left(\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(x^*) \right) \quad (2.10)$$

*se llama **linealización, aproximación lineal o primera aproximación** de $\dot{x} = F(x)$ en x^* .*

Por lo tanto, la cuestión de la estabilidad de x^* consiste en demostrar que la estabilidad (o inestabilidad) de la solución $y = 0$ de (2.9) implica la estabilidad (o inestabilidad) de x^* . Para resolver el problema anterior se establece el siguiente resultado.

Teorema 2.1. *Sea x^* un punto de equilibrio de $\dot{x} = F(x)$. Si todos los valores propios de la matriz $DF(x^*)$ tienen parte real negativa, entonces x^* es **asintóticamente estable**.*

Para la demostración del teorema 2.1 y más detalles sobre este tema se sugiere consultar [5], [25], [10].

2.3. Variedades invariantes

En esta sección veremos que las variedades invariantes, en particular, las variedades estables, inestables y centrales, desempeñan un papel fundamental en el análisis de los sistemas dinámicos, para un estudio más detallado sobre variedades invariantes se recomienda consultar [25]. Por ello enuncian algunos resultados principales para garantizar la existencia de dichas variedades.

Definición 2.8. (Variedad invariante) *Un conjunto invariante $S \subset \mathbb{R}^n$ se dice que es una **variedad invariante** de clase C^r si S tiene una estructura de una variedad diferenciable de clase C^r (ver definición C.3 del apéndice C). Similarmente un conjunto invariante positivo (respectivamente negativo) $S \subset \mathbb{R}^n$ se dice*

que es una **variedad invariante positiva** de clase C^r , $r \geq 0$ (respectivamente negativa) si S tiene la estructura de una variedad diferenciable de clase C^r .

2.3.1. Subespacios estables, inestables y centrales de campos vectoriales autónomos lineales

Para poder definir los subespacios estables, inestables y centrales en el caso de los sistemas lineales, vamos a enunciar algunos resultados previos para comprender estos conceptos.

Teorema 2.2. (*El teorema fundamental para sistemas lineales*) Sea A una matriz $n \times n$. Entonces para un $x_0 \in \mathbb{R}^n$ dado, el problema de valor inicial

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax \\ x(0) &= x_0 \end{aligned} \tag{2.11}$$

tiene una única solución dada por

$$x(t) = e^{At}x_0. \tag{2.12}$$

Si A es una matriz real $2n \times 2n$ que tiene valores propios complejos, entonces se presentan en pares complejos conjugados y si A tiene $2n$ valores propios complejos distintos, el siguiente teorema de álgebra lineal que se demuestra en [9] nos permite resolver el sistema lineal $\dot{x} = Ax$.

Teorema 2.3. Si A es una matriz real $2n \times 2n$ que tiene $2n$ valores propios complejos distintos $\lambda_j = a_j + ib_j$, $\bar{\lambda}_j = a_j - ib_j$ y los correspondientes vectores propios $w_j = u_j + iv_j$ y $\bar{w}_j = u_j - iv_j$, $j = 1, \dots, n$, entonces $\{u_1, v_1, u_n, v_n\}$ es un base para \mathbb{R}^{2n} , la matriz

$$P = [v_1 \quad u_1 \quad v_2 \quad u_2 \quad \cdots \quad v_n \quad u_n]$$

es invertible y

$$P^{-1}AP = \text{diag} \begin{bmatrix} a_j & -b_j \\ b_j & a_j \end{bmatrix}$$

una matriz real $2n \times 2n$ con bloques 2×2 a lo largo de la diagonal.

Ahora enunciaremos resultados para resolver el sistema lineal $\dot{x} = Ax$, cuando A tiene múltiples valores propios.

Definición 2.9. Sea λ un valor propio de la matriz A $n \times n$ de multiplicidad $m \leq n$. Entonces, para $k = 1, \dots, m$, cualquier solución \mathbf{v} distinta de cero de

$$(A - \lambda I)^k v = 0$$

es llamado **vector propio generalizado** de A .

Definición 2.10. Una matriz N $n \times n$ se dice que es **nilpotente** de orden k si $N^{k-1} \neq 0$ y $N^k = 0$.

Teorema 2.4. Si A es una matriz real $n \times n$ con valores propios reales $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ repetidos de acuerdo con su multiplicidad. Entonces existe una base de vectores propios generalizados para \mathbb{R}^n ; y si $\{v_1, \dots, v_n\}$ es cualquier base de vectores propios generalizados para \mathbb{R}^n , la matriz $P = [v_1 \cdots v_n]$ es invertible,

$$A = S + N,$$

donde

$$P^{-1}SP = \text{diag}[\lambda_j]$$

y la matriz $N = A - S$ es nilpotente de orden $k \leq n$, S y N conmutan, es decir, $SN = NS$.

En el caso de valores propios multiples complejos, tenemos el siguiente teorema cuya demostración se encuentra en [9].

Teorema 2.5. Si A es una matriz real $2n \times 2n$ con valores propios complejos $\lambda_j = a_j + ib_j$ y $\bar{\lambda}_j = a_j - ib_j, j = 1, \dots, n$. Entonces existen vectores propios complejos generalizados $w_j = u_j + iv_j$ y $\bar{w}_j = u_j - iv_j, j = 1, \dots, n$ tal que $\{u_1, v_1, \dots, u_n, v_n\}$ es una base para \mathbb{R}^{2n} . Para cualquier base como tal, la matriz $P = [v_1 \ u_1 \ \cdots \ v_n \ u_n]$ es invertible,

$$A = S + N,$$

donde

$$P^{-1}SP = \text{diag} = \begin{bmatrix} a_j & -b_j \\ b_j & a_j \end{bmatrix}$$

y la matriz $N = A - S$ es nilpotente de orden $k \leq 2n$, S y N conmutan, es decir, $SN = NS$.

Supongamos que A es una matriz real $n \times n$ que tiene k valores propios negativos $\lambda_1, \dots, \lambda_k$, $n - k$ valores propios positivos $\lambda_{k+1}, \dots, \lambda_n$ y que estos valores propios son distintos. Sea $\{v_1, \dots, v_n\}$ el conjunto correspondiente de vectores propios. Entonces los *subespacios estable e inestable* del sistema lineal $\dot{x} = Ax$, E^s y E^u , son los subespacios lineales generados por $\{v_1, \dots, v_k\}$ y $\{v_{k+1}, \dots, v_n\}$, respectivamente; es decir,

$$E^s = \text{gen}\{v_1, \dots, v_k\};$$

$$E^u = \text{gen}\{v_{k+1}, \dots, v_n\}.$$

Si la matriz A tiene valores propios imaginarios puros, entonces existe también un *subespacio central* E^c que definiremos más adelante.

Ahora vamos a definir los subespacios estable E^s , inestable E^u y central E^c de un sistema lineal $\dot{x} = Ax$, recordemos que anteriormente definimos E^s y E^u cuando A tiene valores propios distintos.

Sea $w_j = u_j + v_j$; un vector propio generalizado de la matriz (real) A correspondiente al valor propio $\lambda_j = a_j + ib_j$. Note que si $b_j = 0$ entonces $v_j = 0$ y sea $B = \{u_1, \dots, u_k, u_{k+1}, v_{k+1}, \dots, u_m, v_m\}$ una base de \mathbb{R}^n (con $n = 2m - k$) como establecen los teoremas 2.4 y 2.5.

Definición 2.11. *Sea $\lambda_j = a_j + ib_j$, $w_j = u_j + iv_j$ y B como se describió anteriormente. Entonces*

$$E^s = \text{gen}\{u_j, v_j | a_j < 0\};$$

$$E^c = \text{gen}\{u_j, v_j | a_j = 0\};$$

$$E^u = \text{gen}\{u_j, v_j | a_j > 0\},$$

es decir, E^s, E^c y E^u son los subespacios de \mathbb{R}^n generados por la partes reales e imaginarias de los vectores generalizados w_j correspondientes a los valores propios λ_j con parte real negativa, cero y positiva respectivamente.

Por el teorema fundamental para sistemas lineales 2.2, la solución del problema de valor inicial asociado a $\dot{x} = Ax, x(0) = x_0$ esta dada por $x(t) = e^{At}x_0$. El conjunto de aplicaciones $e^{At} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ pueden considerarse como la descripción del movimiento de los puntos de $x_0 \in \mathbb{R}^n$ a lo largo de trayectorias de $\dot{x} = Ax$.

Este conjunto de aplicaciones se llama el *flujo del sistema lineal* $\dot{x} = Ax$. A continuación definimos el concepto importante de un flujo hiperbólico.

Definición 2.12. Si todos los valores propios de A una matriz de $n \times n$ tienen parte real distinto de cero, entonces el flujo $e^{At} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ es llamado **flujo hiperbólico** y $\dot{x} = Ax$ es llamado un **sistema lineal hiperbólico**.

Definición 2.13. Un subespacio $E \subset \mathbb{R}^n$ se dice que es **invariante** con respecto al flujo $e^{At} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ si $e^{At}E \subset E$ para todo $t \in \mathbb{R}$.

Teorema 2.6. Sea A una matriz real $n \times n$. Entonces

$$\mathbb{R}^n = E^s \oplus E^u \oplus E^c,$$

donde E^s, E^u y E^c son los subespacios **estable, inestable y central** de $\dot{x} = Ax$ respectivamente; además, E^s, E^u y E^c son invariantes con respecto al flujo e^{At} de $\dot{x} = Ax$ respectivamente.

Teorema 2.7. Las siguientes afirmaciones son equivalentes:

- Para toda $x_0 \in \mathbb{R}^n$, $\lim_{t \rightarrow \infty} e^{At}x_0 = 0$ y para $x_0 \neq 0$, $\lim_{t \rightarrow -\infty} |e^{At}x_0| = \infty$.
- Todos los valores propios de A tienen parte real negativa.
- Existen constantes positivas a, c, m y M tales que para toda $x_0 \in \mathbb{R}^n$

$$|e^{At}x_0| \leq Me^{-ct}|x_0|$$

para $t \geq 0$ y

$$|e^{At}x_0| \geq me^{-at}|x_0|$$

para $t \leq 0$.

Teorema 2.8. Las siguientes afirmaciones son equivalentes:

- Para toda $x_0 \in \mathbb{R}^n$, $\lim_{t \rightarrow -\infty} e^{At}x_0 = 0$ y para $x_0 \neq 0$, $\lim_{t \rightarrow \infty} |e^{At}x_0| = \infty$.
- Todos los valores propios de A tienen parte real positiva.
- Existen constantes positivas a, c, m y M tales que para toda $x_0 \in \mathbb{R}^n$

$$|e^{At}x_0| \leq Me^{ct}|x_0|$$

para $t \leq 0$ y

$$|e^{At}x_0| \geq me^{at}|x_0|$$

para $t \geq 0$.

Corolario 2.1. Si $x_0 \in E^s$, entonces $e^{At} \in E^s$ para toda $t \in \mathbb{R}$ y

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{At}x_0 = 0.$$

y si $x_0 \in E^u$, entonces $e^{At} \in E^u$ para toda $t \in \mathbb{R}$ y

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} e^{At}x_0 = 0.$$

Así, vemos que todas las soluciones de $\dot{x} = Ax$, que se inician en la variedad estable E^s de $\dot{x} = Ax$ permanecen en E^s para todo t y acercarse al origen exponencialmente rápido cuando $t \rightarrow \infty$; y todas las soluciones de $\dot{x} = Ax$, que comienzan en la variedad inestable E^u de $\dot{x} = Ax$ permanecen en E^u para todo t y acercarse al origen exponencialmente rápido cuando $t \rightarrow -\infty$.

2.3.2. Variedades centrales, estables e inestables para puntos de equilibrio de campos vectoriales autónomos no lineales

El teorema de la variedad estable e inestable es uno de los resultados más importantes de la teoría local cualitativa de ecuaciones diferenciales ordinarias. El teorema muestra que cerca de un punto de equilibrio hiperbólico x_0 , el sistema no lineal

$$\dot{x} = F(x) \tag{2.13}$$

tiene variedades estables e inestables W_{loc}^s y W_{loc}^u tangentes a x_0 en los subespacios E^s y E^u del sistema linealizado

$$\dot{x} = Ax, \tag{2.14}$$

donde $A = DF(x_0)$. Además, W_{loc}^s y W_{loc}^u son de las mismas dimensiones que E^s y E^u , y si φ_t es el flujo del sistema no lineal $\dot{x} = F(x)$, entonces W_{loc}^s y W_{loc}^u son positivamente y negativamente invariantes bajo φ_t , respectivamente, y satisfacen que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_t(c) = x_0 \quad \text{para toda } c \in W_{loc}^s$$

y

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} \varphi_t(c) = x_0 \quad \text{para toda } c \in W_{loc}^u$$

Ahora enunciaremos el teorema de variedad estable e inestable para sistemas no lineales.

Teorema 2.9. (Teorema de la variedad estable e inestable) *Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n que contiene el origen, sea $F \in C^1(E)$, y sea φ_t el flujo del sistema no lineal $\dot{x} = F(x)$. Supongamos que $F(0) = 0$ y que $DF(0)$ tiene k valores propios con parte real negativa y $n - k$ valores propios con parte real positiva. Entonces existe una variedad diferenciable $W_{loc}^s(0)$ de dimensión k tangente al subespacio estable E^s del sistema lineal $\dot{x} = Ax$ en 0 tal que para todo $t \geq 0$, $\varphi_t(W_{loc}^s(0)) \subset W_{loc}^s(0)$ y para toda $x_0 \in W_{loc}^s(0)$*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_t(x_0) = 0;$$

y existe una variedad diferenciable $W_{loc}^u(0)$ de dimensión $n - k$ tangente al subespacio inestable E^u de $\dot{x} = Ax$ en 0 tal que $t \leq 0$, $\varphi_t(W_{loc}^u(0)) \subset W_{loc}^u(0)$ y para toda $x_0 \in W_{loc}^u(0)$

$$\lim_{t \rightarrow -\infty} \varphi_t(x_0) = 0.$$

Ejemplo 2.1. *Considere el sistema no lineal*

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -x_1 - x_2^2; \\ \dot{x}_2 &= x_2 + x_1^2. \end{aligned} \tag{2.15}$$

La variedad estable e inestable para este sistema se muestra en la figura 2.1.

Observación 2.1. *Las variedades estables e inestables S y U se definen solamente en una pequeña vecindad del origen, de modo podemos referirnos a W_{loc}^s y W_{loc}^u como las variedades estables e inestables locales de $\dot{x} = F(x)$ en el origen o simplemente como las variedades estables e inestables locales del origen.*

Para poder continuar con el estudio de la estructura de la órbita cerca del punto de equilibrio veremos cómo surgen algunas variedades invariantes importantes.

Sea $x^* \in \mathbb{R}^n$ un punto de equilibrio de $\dot{x} = F(x)$, podemos considerar el sistema lineal asociado que se discute en [9], [25] que está dado por:

$$\dot{y} = A(y), \quad y \in \mathbb{R}^n, \tag{2.16}$$

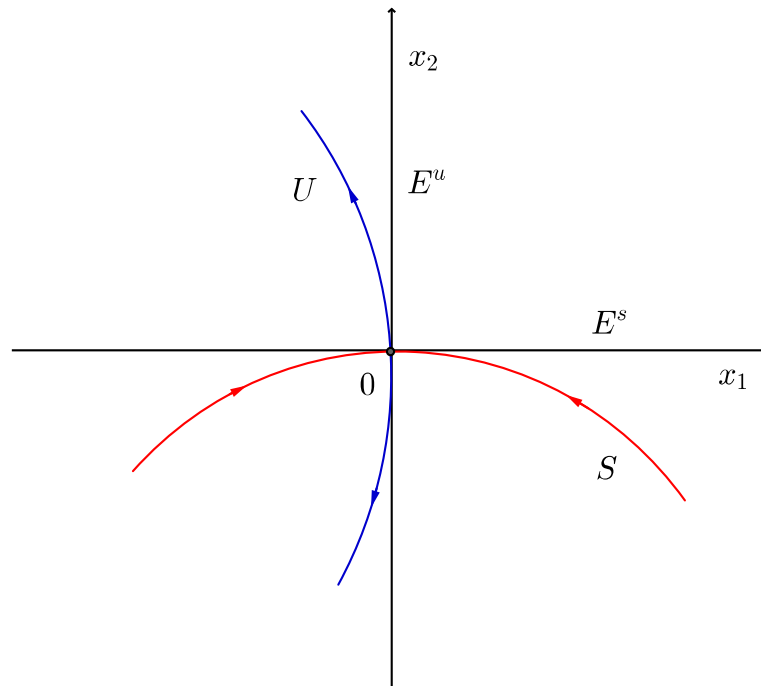


Figura 2.1: Variedad estable e inestable del sistema (2.15)

donde $A = DF(x^*)$, fue necesaria para obtener información sobre la naturaleza de las soluciones cerca del punto fijo $x = x^*$ de la ecuación no lineal $\dot{x} = F(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$.

Los teoremas de las variedades centrales, estables e inestables, proporcionan una respuesta a esta pregunta; primero vamos a transformar $\dot{x} = F(x)$ en una forma más conveniente. En primer lugar, transformamos el punto fijo $x = x^*$ de $\dot{x} = F(x)$ al origen a través de una traslación $y = x - x^*$. En este caso $\dot{x} = F(x)$ se convierte en:

$$\dot{y} = F(x^* + y) \quad y \in \mathbb{R}^n. \quad (2.17)$$

Expandiendo en serie de Taylor $F(x^* + y)$ alrededor del punto $x = x^*$ obtenemos:

$$\dot{y} = DF(x^*)y + R(y) \quad y \in \mathbb{R}^n, \quad (2.18)$$

donde $R(y) = \mathcal{O}(|y|^2)$ y usando que $F(x^*) = 0$. A partir de los resultados del álgebra lineal elemental que se establecen en [9], podemos encontrar una transformación lineal T la cual transforma la ecuación lineal $\dot{y} = Ay$, $y \in \mathbb{R}^n$ en un bloque diagonal de la forma:

$$\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \\ \dot{\omega} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_s & 0 & 0 \\ 0 & A_u & 0 \\ 0 & 0 & A_c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \\ \omega \end{pmatrix}, \quad (2.19)$$

donde $T^{-1} \equiv (u, v, \omega) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^u \times \mathbb{R}^c$, $s + u + c = n$, A_s es una matriz $s \times s$ que tiene valores propios con parte real negativa, A_u es una matriz $u \times u$ que tiene valores propios con parte real positiva y A_c es una matriz $c \times c$ que tiene valores propios con parte real cero.

Usando la misma transformación lineal para transformar las coordenadas del campo vectorial no lineal (2.18) tenemos las ecuaciones:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= A_s u + R_s(u, v, \omega), \\ \dot{v} &= A_u v + R_u(u, v, \omega), \\ \dot{\omega} &= A_c \omega + R_c(u, v, \omega), \end{aligned} \quad (2.20)$$

donde $R_s(u, v, \omega)$, $R_u(u, v, \omega)$ y $R_c(u, v, \omega)$ son las primeras componentes s , u y c respectivamente del vector $T^{-1}R(T(y))$.

Ahora consideremos el campo vectorial lineal (2.19), el cual tiene una variedad invariante estable de dimensión s , una variedad invariante inestable de dimensión u y una variedad invariante central de dimensión c y todas se intersectan en el origen. El siguiente teorema muestra como esta estructura cambia cuando el campo vectorial no lineal

$$\begin{aligned} \dot{u} &= A_s u + R_s(u, v, \omega), \\ \dot{v} &= A_u v + R_u(u, v, \omega), \\ \dot{\omega} &= A_c \omega + R_c(u, v, \omega), \end{aligned} \quad (2.21)$$

es considerado.

Teorema 2.10. (*Variedades locales estables, inestables y centrales de puntos de equilibrio*) Supongamos que el campo vectorial no lineal (2.21) es de clase C^r , $r \geq 2$. Entonces el punto fijo $(u, v, \omega) = 0$ de (2.21) posee una **variedad local invariante estable** de dimensión s , $W_{loc}^s(0)$, una **variedad local invariante inestable** de dimensión u , $W_{loc}^u(0)$ y una **variedad local invariante central** de dimensión c , $W_{loc}^c(0)$, todas de clase C^r , las cuales se intersectan en

$(u, v, \omega) = 0$. Estas variedades son todas tangentes (ver definición C.6 del apéndice C) a los respectivos subespacios invariantes del campo vectorial lineal (2.19) en el origen y por tanto son representadas localmente como gráficas. En particular tenemos:

$$W_{loc}^s(0) = \{(u, v, \omega) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^u \times \mathbb{R}^c \mid v = h_v^s(u), \omega = h_\omega^s(u);$$

$$Dh_v^s(0) = 0, Dh_\omega^s(0) = 0; |u| \text{ suficientemente pequeña}\}$$

$$W_{loc}^u(0) = \{(u, v, \omega) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^u \times \mathbb{R}^c \mid u = h_u^u(v), \omega = h_\omega^u(v);$$

$$Dh_u^u(0) = 0, Dh_\omega^u(0) = 0; |v| \text{ suficientemente pequeña}\}$$

$$W_{loc}^c(0) = \{(u, v, \omega) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^u \times \mathbb{R}^c \mid u = h_u^c(\omega), v = h_v^c(\omega);$$

$$Dh_u^c(0) = 0, Dh_v^c(0) = 0; |\omega| \text{ suficientemente pequeña}\},$$

donde $h_v^s(u), h_\omega^s(u), h_u^u(v), h_\omega^u(v), h_u^c(\omega)$ y $h_v^c(\omega)$ son funciones de clase C^r . Más aun las trayectorias en $W_{loc}^s(0)$ y $W_{loc}^u(0)$ tienen las mismas propiedades asintóticas como trayectorias en E^s y E^u , respectivamente. Esto es las trayectorias de (2.21) con condiciones iniciales en $W_{loc}^s(0)$ (respectivamente $W_{loc}^u(0)$) se aproximan al origen a una tasa exponencial de forma asintótica cuando $t \rightarrow +\infty$ (respectivamente $t \rightarrow -\infty$).

La demostración del teorema 2.10 se puede consultar en [26].

2.3.3. Teorema de la variedad central

En ocasiones necesitamos realizar una simplificación de los sistemas dinámicos, principalmente pensaríamos en dos enfoques: el primero, reducir la dimensionalidad del sistema y el segundo, sería eliminar la no linealidad. Dos técnicas matemáticas rigurosas que permitan un progreso sustancial a lo largo de ambas líneas de enfoque son el teorema de la variedad central y el método de formas normales. Estas técnicas son los métodos más importantes, de aplicación general disponibles en la teoría local de los sistemas dinámicos, y van a formar la base de nuestro desarrollo de la teoría de la bifurcación, en particular para la bifurcación

de Hopf. Por lo tanto, si estamos interesados en el comportamiento a largo plazo (es decir, la estabilidad) sólo tenemos que investigar lo que sucede en el sistema restringido al subespacio invariante E^c . Sería agradable si un tipo similar de “principio de reducción” aplicado al estudio de la estabilidad de los puntos fijos no hiperbólicos de campos vectoriales no lineales y aplicaciones, es decir, que exista una *variedad invariante central* que pase por el punto fijo a la cual el sistema podría estar restringido con el fin de estudiar su comportamiento asintótico en una vecindad del punto fijo. Éste es el caso que está contenido en el teorema de la variedad central.

Definición 2.14. *Considere el sistema*

$$\dot{x} = F(x, \mu) \quad x \in \mathbb{R}^n \quad y \quad \mu \in \mathbb{R}. \quad (2.22)$$

El punto (x_0, μ_0) se llama **punto de equilibrio no-hiperbólico** de $\dot{x} = F(x, \mu)$ si:

- a) $F(x_0, \mu_0) = 0$.
- b) $D_x(F(x_0, \mu_0))$ posee al menos un valor propio con parte real igual a cero.

Considere el sistema

$$\dot{\xi} = F(\xi) \quad \xi \in \mathbb{R}^n \quad y \quad F \in C^r, \quad (2.23)$$

tal que $F(0) = 0$ y

$$DF(0) \sim \begin{pmatrix} A_{n_1 \times n_1} & 0 \\ 0 & B_{n_2 \times n_2} \end{pmatrix}_{n \times n}$$

donde A sólo posee valores propios con parte real cero y B sólo posee valores propios con parte real negativa. El símbolo “ \sim ” denota similitud entre matrices. Existe un cambio de coordenadas que nos permite descomponerlo en dos bloques de Jordan:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + f(x, y) \\ \dot{y} &= By + g(x, y), \end{aligned} \quad (2.24)$$

donde $(x, y) \in \mathbb{R}^c \times \mathbb{R}^s$,

$$\begin{aligned} f(0, 0) &= 0, & Df(0, 0) &= 0, \\ g(0, 0) &= 0, & Dg(0, 0) &= 0. \end{aligned} \quad (2.25)$$

Aquí A es una matriz $c \times c$ que tiene valores propios con parte real cero, B es una matriz $s \times s$ que tiene valores propios con parte real negativa y f, g son funciones de clase C^r ($r \geq 2$).

Definición 2.15. (*Variedad central*) Una variedad invariante se llama *variedad central* de 2.24, si puede ser representada de la forma:

$$W^c(0) = \{(x, y) \in \mathbb{R}^s \times \mathbb{R}^c \mid y = h(x), |x| < \delta, h(0) = 0, Dh(0) = 0\} \quad (2.26)$$

para δ suficientemente pequeña.

Observemos que las condiciones $h(0) = 0$ y $Dh(0) = 0$ implican que $W^c(0)$ es tangente al subespacio E^c en el punto $(x, y) = (0, 0)$.

Los siguientes dos teoremas se tomaron de [25] y la demostración de estos teoremas se pueden consultar en [3]. El primer resultado de variedad central es un teorema de existencia.

Teorema 2.11. (*Existencia de una variedad central*) Existe una *variedad central* de clase C^r para el sistema

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + f(x, y) \\ \dot{y} &= By + g(x, y). \end{aligned}$$

La dinámica del sistema

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + f(x, y) \\ \dot{y} &= By + g(x, y) \end{aligned}$$

restringida a la variedad central es, para u suficientemente pequeño, esta dada por el siguiente campo vectorial de dimensión c :

$$\dot{u} = Au + f(u, h(u)), \quad u \in \mathbb{R}^c. \quad (2.27)$$

El siguiente teorema implica que la dinámica de $\dot{u} = Au + f(u, h(u))$ cerca de $u = 0$ determina la dinámica del sistema

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + f(x, y) \\ \dot{y} &= By + g(x, y) \end{aligned}$$

cerca del punto $(x, y) = (0, 0)$.

Teorema 2.12. (Estabilidad)

i) Supongamos que la solución cero de $\dot{u} = Au + f(u, h(u))$ es **estable (asintóticamente estable) (inestable)**; entonces, la solución de cero del sistema

$$\begin{aligned}\dot{x} &= Ax + f(x, y) \\ \dot{y} &= By + g(x, y)\end{aligned}$$

es también **estable (asintóticamente estable) (inestable)**.

ii) Supongamos que la solución cero de $\dot{u} = Au + f(u, h(u))$ es estable. Entonces, si $x(t), y(t)$ es una solución de

$$\begin{aligned}\dot{x} &= Ax + f(x, y) \\ \dot{y} &= By + g(x, y)\end{aligned}$$

con $(x(0), y(0))$ suficientemente pequeña, hay una solución $u(t)$ de $\dot{u} = Au + f(u, h(u))$ tal que cuando $t \rightarrow \infty$

$$x(t) = u(t) + \mathcal{O}(e^{-\gamma t})$$

$$y(t) = h(u(t)) + \mathcal{O}(e^{-\gamma t}),$$

donde $\gamma > 0$ es una constante.

El teorema 2.12 dice que para las condiciones iniciales del sistema completo suficientemente cerca del origen, las trayectorias a través de ellos se aproximan asintóticamente a una trayectoria en la variedad central.

2.4. Forma normal para campos vectoriales

El teorema de Hartman-Grobman muestra que en una vecindad de un punto de equilibrio hiperbólico, el comportamiento cualitativo de un sistema no lineal $\dot{x} = f(x)$, donde $x \in \mathbb{R}^n$ está determinada por su parte lineal. Ahora si consideramos el campo vectorial

$$\dot{w} = G(w), \quad w \in \mathbb{R}^n,$$

donde G es una función de clase C^r , con $r \geq 2$ y supongamos que $\dot{w} = G(w)$ tiene un punto de equilibrio $w = w_0$.

Primero transformamos el punto de equilibrio al origen por medio de la traslación

$$v = w - w_0, \quad v \in \mathbb{R}^n,$$

de modo que $\dot{w} = G(w)$ se escribe como

$$\dot{v} = G(v + w_0) \equiv H(v)$$

A continuación “separamos” la parte lineal del campo vectorial y escribimos a $\dot{v} = G(v + w_0) \equiv H(v)$ como sigue:

$$\dot{v} = DH(0)v + \bar{H}(v),$$

donde

$$\bar{H}(v) \equiv H(v) - DH(0)v$$

y

$$\bar{H}(v) = \mathcal{O}(|v|^2).$$

Por último, sea T la matriz que transforma la matriz de $DH(0)$ en la forma canónica (real) de Jordan. Entonces, bajo la transformación $v = Tx$, tenemos que

$$\dot{v} = DH(0)v + \bar{H}(v)$$

se convierte en

$$\dot{x} = T^{-1}DH(0)Tx + T^{-1}\bar{H}(Tx),$$

Denotando la forma canónica (real) de Jordan de $DH(0)$ por J , tenemos

$$J \equiv T^{-1}DH(0)T,$$

y definimos

$$F(x) \equiv T^{-1}\bar{H}(Tx),$$

entonces una manera alternativa de escribir a

$$\dot{x} = T^{-1}DH(0)Tx + T^{-1}\bar{H}(Tx)$$

es

$$\dot{x} = Jx + F(x), \quad x \in \mathbb{R}^n$$

y por tanto por el teorema local de la variedad central 2.11 (ver sección 2.3.3) se tiene que, en una vecindad de un punto de equilibrio no hiperbólico, determinar el comportamiento cualitativo de $\dot{x} = f(x)$ se puede reducir al problema de determinar el comportamiento cualitativo del sistema no lineal

$$\dot{x} = Jx + F(x)$$

en la variedad central. Dado que la dimensión de la variedad central es típicamente menor que n , esto simplifica el problema de determinar el comportamiento cualitativo del sistema $\dot{x} = f(x)$, cerca de un punto de equilibrio no hiperbólico. Sin embargo, el análisis de este sistema todavía puede ser difícil. Observemos que la transformación $v = Tx$ ha simplificado la parte lineal de $\dot{v} = DH(0)v + \bar{H}(v)$, tanto como sea posible. La teoría de las formas normales nos permite simplificar la parte no lineal, $F(x)$, de $\dot{x} = Jx + F(x)$. Esto se logra haciendo una transformación analítica de coordenadas no lineal de la forma $x = y + h(y)$, donde $h(y) = \mathcal{O}(|y|^2)$ cuando $|y| \rightarrow 0$.

En primer lugar, vamos a expandir a $F(x)$ en serie de Taylor de modo que $\dot{x} = Jx + F(x)$ se convierte en

$$\dot{x} = Jx + F_2(x) + F_3(x) + \dots + F_{r-1}(x) + \mathcal{O}(|x|^r), \quad (2.28)$$

donde $F_i(x)$ representa el orden i de los términos de la expansión de Taylor de $F(x)$. Ahora vamos a simplificar los términos de segundo orden, para ello introduciremos una transformación de coordenadas

$$x = y + h_2(y), \quad (2.29)$$

donde $h_2(y)$ es de segundo orden en y . Sustituyendo $x = y + h_2(y)$ en (2.28) tenemos

$$\dot{x} = (I + Dh_2(y))\dot{y} = Jy + Jh_2(y)F_2(y+h_2) + F_3(y+h_2) + \dots + F_{r-1}(y+h_2) + \mathcal{O}(|y|^r) \quad (2.30)$$

donde “I” denota la matriz identidad $n \times n$. Además note que cada término

$$F_k(y + h_2(y)), \quad 2 \leq k \leq r - 1 \quad (2.31)$$

podemos reescribirlo como

$$F_k(y) + \mathcal{O}(|y|^{k-1}) + \dots + \mathcal{O}(|y|^{2k}) \quad (2.32)$$

de modo que (2.30) se escribe como

$$(I + Dh_2(y))\dot{y} = Jy + Jh_2(y)F_2(y) + \tilde{F}_3(y) + \dots + \tilde{F}_{r-1}(y) + \mathcal{O}(|y|^r) \quad (2.33)$$

donde el cambio de notación para los términos $\mathcal{O}(|y|^k)$, en $\tilde{F}^k(y)$, sirve para denotar que han sido modificados como resultado de la transformación de coordenadas.

Ahora, para y suficientemente pequeña,

$$(I + Dh_2(y))^{-1} \quad (2.34)$$

existe y puede ser representada en una serie de expansión como sigue:

$$(I + Dh_2(y))^{-1} = I - Dh_2(y) + \mathcal{O}(|y|^2) \quad (2.35)$$

sustituyendo (2.35) en (2.33) tenemos:

$$\dot{y} = Jy + Jh_2(y) - Dh_2Jy + F_2(y) + \tilde{F}_3(y) + \dots + \tilde{F}_{r-1}(y) + \mathcal{O}(|y|^r) \quad (2.36)$$

Hasta ahora $h_2(y)$ ha sido completamente arbitraria. Sin embargo, ahora tenemos que elegir una forma específica para $h_2(y)$ con el fin de simplificar los términos de orden $\mathcal{O}(|y|^2)$ tanto como sea posible. Lo ideal sería elegir $h_2(y)$ tal que

$$Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) = F_2(y) \quad (2.37)$$

el cual eliminara a $F_2(y)$ de (2.36). La ecuación $Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) = F_2(y)$ puede ser vista como una ecuación para la función desconocida $h_2(y)$. Queremos motivar el hecho de que, cuando se ve en la forma correcta, es de hecho una ecuación lineal que actúa sobre un espacio vectorial lineal. Esto se logrará si definimos el espacio vectorial lineal apropiado y un operador lineal en este espacio vectorial y por último describiendo la ecuación que hay que resolver en este espacio vectorial lineal en este caso resulta ser la ecuación $Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) = F_2(y)$.

Primero definiremos el espacio de vectorial H_k de los polinomios homogéneos con valores vectoriales de grado k . Sea $\{s_1, \dots, s_n\}$ el conjunto que denota una base de \mathbb{R}^n , y sea $y = (y_1, \dots, y_n)$ las coordenadas con respecto a esta base. Ahora considere los elementos básicos con coeficientes que constan de los polinomios homogéneos de grado k , es decir,

$$(y_1^{m_1} y_2^{m_2} \cdots y_n^{m_n})s_i, \quad \sum_{j=1}^n m_j = k, \quad (2.38)$$

donde $m_j = 0$ son enteros. Nos referimos a estos objetos como polinomios homogéneos con valores vectoriales de grado k . El conjunto de todos los polinomios homogéneos con valores vectoriales de grado k forman un espacio lineal de vectores, que denotamos por H_k . Una base evidente para H_k consiste de elementos formados de considerar todos los posibles polinomios homogéneos de grado k que multiplican a cada s_i .

Luego queremos encontrar una aplicación lineal en el espacio H_k , para ello consideraremos la ecuación $Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) = F_2(y)$. Note que $h_2(y)$ puede ser visto como un elemento de H_2 y que la aplicación

$$h_2(y) \mapsto Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) \quad (2.39)$$

es una aplicación lineal de H_2 en H_2 . De hecho, para cualquier elemento de $h_k(y) \in H_k$, similarmente se sigue que

$$h_k(y) \mapsto Dh_k(y)Jy - Jh_k(y) \quad (2.40)$$

es una aplicación lineal de H_k en H_k . Debido a su presencia en la teoría de álgebra de Lie, esta aplicación suele denotarse como

$$L_J^{(k)}(h_k(y)) \equiv -(Dh_k(y)Jy - Jh_k(y)) \quad (2.41)$$

ó

$$-(Dh_k(y)Jy - Jh_k(y)) \equiv [h_k(y), Jy], \quad (2.42)$$

donde $[\cdot, \cdot]$ denota la operación corchete de Lie en los campos de vectoriales de $H_k(y)$ y Jy .

Volvamos ahora al problema de resolver $Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) = F_2(y)$. Obser-

vemos que $F_2(y)$ puede ser visto como un elemento de H_2 . A partir del álgebra lineal elemental, sabemos que H_2 puede ser (no únicamente) representado de la siguiente forma

$$H_2 = L_J^{(2)}(H_2) \oplus G_2, \quad (2.43)$$

donde G_2 representa un espacio complementario a $L_J^{(2)}(H_2)$. Resolver la ecuación $Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) = F_2(y)$ es como resolver la ecuación $Ax = b$ para álgebra lineal. Si $F_2(y)$ está en la imagen de $L_J^{(2)}(\cdot)$, entonces todos los términos de orden $\mathcal{O}(|y|^2)$ pueden ser eliminados de la ecuación $Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) = F_2(y)$. En cualquier caso, podemos elegir $h_2(y)$ de tal forma que sólo los términos de orden $\mathcal{O}(|y|^2)$ que estén en G_2 no puedan ser eliminados. Denotamos estos términos por

$$F_2^r(y) \in G_2, \quad (2.44)$$

donde el exponente r de $F_2^r(y)$ denota el término “resonancia”. Por lo tanto, $\dot{y} = Jy + Jh_2(y) - Dh_2Jy + F_2(y) + \tilde{F}_3(y) + \dots + \tilde{F}_{r-1}(y) + \mathcal{O}(|y|^r)$ se puede simplificar como

$$\dot{y} = Jy + F_2^r(y) + \tilde{F}_3(y) + \dots + \tilde{F}_{r-1}(y) + \mathcal{O}(|y|^r). \quad (2.45)$$

En este punto, el sentido de la frase “simplificar los términos de segundo orden” significa la introducción de un cambio de coordenadas tal que, en el nuevo sistema de coordenadas, los únicos términos de segundo orden están en un espacio complementario a $L_J^2(H_2)$. Pero si $L_J^2(H_2) = H_2$, entonces todos los términos de segundo orden pueden ser eliminados.

A continuación vamos a simplificar los términos de tercer orden $\mathcal{O}(|y|^3)$. Introduciendo el cambio de coordenadas

$$y \mapsto y + h_3(y), \quad (2.46)$$

donde $h_3(y) = \mathcal{O}(|y|^3)$ (Observación: vamos a conservar las mismas variables y en la ecuación), y la realización de las mismas manipulaciones algebraicas como lo hicimos para los términos de segundo orden, luego $\dot{y} = Jy + F_2^r + \tilde{F}_3(y) + \dots + \tilde{F}_{r-1}(y) + \mathcal{O}(|y|^r)$ se convierte en

$$\dot{y} = Jy + F_2^r(y) + Jh_3(y) - Dh_3(y)Jy + \tilde{F}_3(y) + \tilde{F}_4(y) + \dots + \tilde{F}_{r-1}(y) + \mathcal{O}(|y|^r) \quad (2.47)$$

donde los términos $\tilde{F}_k(y)$, $4 \leq k \leq r-1$, indican, como antes, que la transformación

de coordenadas ha modificado los términos de orden superior a tres. Ahora, la simplificación de los términos de tercer orden implica la resolución de

$$Dh_3(y)Jy - Jh_3(y) = \tilde{F}_3(y). \quad (2.48)$$

Aquí aplicaremos lo usado para los términos de segundo orden. De modo que la aplicación

$$h_3(y) \mapsto Dh_3(y)Jy - Jh_3(y) \equiv -L_J^{(3)}(h_3(y)) \quad (2.49)$$

es una aplicación lineal de H_3 en H_3 . Por lo tanto, podemos escribir

$$H_3 = L_J^{(3)}(H_3) \oplus G_3, \quad (2.50)$$

donde G_3 es algún espacio complementario a $L_J^{(3)}(H_3)$. Por lo tanto, los términos de tercer orden pueden simplificarse como

$$F_3^r(y) \in G_3. \quad (2.51)$$

Pero si $L_J^{(3)}(H_3) = H_3$, entonces los términos de tercer orden pueden ser eliminados. Es evidente que este procedimiento puede repetirse de manera que se obtiene el siguiente teorema de forma normal.

Teorema 2.13. (Teorema de la forma normal) *Por una sucesión de cambios de coordenadas analíticas $\dot{x} = Jx + F_2(x) + F_3(x) + \dots + F_{r-1}(x) + \mathcal{O}(|x|^r)$ se pueden transformar en*

$$\dot{y} = Jy + F_2^r(y) + \dots + F_{r-1}^r(y) + \mathcal{O}(|y|^r), \quad (2.52)$$

donde $F_k^r(y) \in G_k$, $2 \leq k \leq r-1$, y G_k es un espacio complementario a $L_J^k(H_k)$. La ecuación $\dot{y} = Jy + F_2^r(y) + \dots + F_{r-1}^r(y) + \mathcal{O}(|y|^r)$ se dice que está en forma normal hasta el orden $r-1$.

Observaciones:

1. Los términos $F_k^r(y)$, $2 \leq k \leq r-1$, se denominan términos de resonancia (de ahí el superíndice r).
2. La estructura de los términos no lineales en $\dot{y} = Jy + F_2^r(y) + \dots + F_{r-1}^r(y) + \mathcal{O}(|y|^r)$ se determina por completo por la parte lineal del campo vectorial, es decir, J .

3. Debe quedar claro que la simplificación de los términos de orden k no modifica los términos de orden inferior. Sin embargo, los términos de orden superior a k se modifican. Esto sucede en cada paso de la aplicación de la método. Si se quisiera calcular realmente los coeficientes de cada término de la forma normal en términos del campo vectorial original, será necesario hacer un seguimiento de cómo se modifican los términos de orden superior por la sucesión de transformaciones de coordenadas.

2.5. Forma normal para la bifurcación de Poincaré-Andronov-Hopf

El método de la forma normal es una herramienta que juega un papel importante en el estudio de la bifurcación de Hopf, puesto que nos permite simplificar un sistema de n dimensiones en un sistema bidimensional a través del teorema de la variedad central, por esta razón restringimos nuestro estudio en una primera instancia a un sistema de ecuaciones en \mathbb{R}^2 .

Supongamos que $x \in \mathbb{R}^2$ y $Df(0, 0)$ tiene dos valores propios puros imaginarios $\lambda(0) = \pm i\omega(0)$. Entonces podemos encontrar una transformación lineal la cual pone a $D_x f(0, \mu)$ en la siguiente forma

$$D_x f(0, \mu) = \begin{pmatrix} \operatorname{Re}\lambda(\mu) & -\operatorname{Im}\lambda(\mu) \\ \operatorname{Im}\lambda(\mu) & \operatorname{Re}\lambda(\mu) \end{pmatrix} \quad (2.53)$$

para μ suficientemente pequeño. Además, por el teorema de la función implícita (teorema A.2), el punto de equilibrio es una función del parámetro μ de clase C^r (para μ suficientemente pequeño) de tal manera que, si es necesario, podemos introducir un transformación de coordenadas dependiente del parámetro μ tal que $x = 0$ es un punto de equilibrio para todo μ suficientemente pequeño. Suponemos que todo esto ha sido hecho.

Sea

$$\begin{aligned} \operatorname{Re}\lambda(\mu) &= |\lambda(\mu)| \cos(2\pi\theta(\mu)) \\ \operatorname{Im}\lambda(\mu) &= |\lambda(\mu)| \sin(2\pi\theta(\mu)), \end{aligned}$$

entonces (2.53) se puede poner en la forma:

$$D_x f(0, \mu) = |\lambda(\mu)| \begin{pmatrix} \cos 2\pi\theta(\mu) & -\sin 2\pi\theta(\mu) \\ \sin 2\pi\theta(\mu) & \cos 2\pi\theta(\mu) \end{pmatrix}. \quad (2.54)$$

Ahora queremos poner la siguiente ecuación en forma normal:

$$\begin{pmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{pmatrix} = |\lambda(\mu)| \begin{pmatrix} \cos 2\pi\theta(\mu) & -\sin 2\pi\theta(\mu) \\ \sin 2\pi\theta(\mu) & \cos 2\pi\theta(\mu) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f^1(x, y; \mu) \\ f^2(x, y; \mu) \end{pmatrix} \quad (2.55)$$

donde $(x, y) \in \mathbb{R}^2$, f^i es la parte no lineal de x y y .

Observamos que a menudo vamos a omitir escribir el parámetro dependiente de λ y μ para que la notación sea más fácil de manejar.

Al tratar con las partes lineales de campos vectoriales que tienen valores propios complejos, a menudo es más fácil de calcular la forma normal usando coordenadas complejas. Vamos a ilustrar este procedimiento para este ejemplo. Hacemos la siguiente transformación lineal

$$\begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ -i & i \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z \\ \bar{z} \end{pmatrix}; \quad \begin{pmatrix} z \\ \bar{z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & i \\ 1 & -i \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \quad (2.56)$$

para obtener

$$\begin{pmatrix} \dot{z} \\ \dot{\bar{z}} \end{pmatrix} = |\lambda| \begin{pmatrix} e^{2\pi i\theta} & 0 \\ 0 & e^{-2\pi i\theta} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} z \\ \bar{z} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} F^1(z, \bar{z}; \mu) \\ F^2(z, \bar{z}; \mu) \end{pmatrix} \quad (2.57)$$

donde

$$\begin{aligned} F^1(z, \bar{z}; \mu) &= f^1(x(z, \bar{z}), y(z, \bar{z}); \mu) + i f^2(x(z, \bar{z}), y(z, \bar{z}); \mu); \\ F^2(z, \bar{z}; \mu) &= f^1(x(z, \bar{z}), y(z, \bar{z}); \mu) - i f^2(x(z, \bar{z}), y(z, \bar{z}); \mu). \end{aligned}$$

Por lo tanto, todo lo que necesitamos para estudiar es

$$\dot{z} = |\lambda| e^{2\pi i\theta} z + F^1(z, \bar{z}; \mu) \quad (2.58)$$

dado que la segunda componente de (2.57) es simplemente el complejo conjugado de la primera componente. Por lo tanto, vamos a poner $\dot{z} = |\lambda| e^{2\pi i\theta} z + F^1(z, \bar{z}; \mu)$

en forma normal y luego transformar de nuevo a las variables x, y .

Expandiendo $\dot{z} = |\lambda|e^{2\pi i\theta}z + F^1(z, \bar{z}; \mu)$ en una serie de Taylor obtenemos

$$\dot{z} = |\lambda|e^{2\pi i\theta}z + F_2 + F_3 + \dots + F_{r-1} + \mathcal{O}(|z|^r, |\bar{z}|^r), \quad (2.59)$$

donde los F^j son polinomios homogéneos en z, \bar{z} de orden j cuyos coeficientes dependen de μ .

A continuación vamos a simplificar los términos de segundo orden, para ello hagamos la transformación

$$z \mapsto z + h_2(z, \bar{z}), \quad (2.60)$$

donde $h_2(z, \bar{z})$ es de segundo orden en z y \bar{z} con coeficientes que dependen de μ .

Tomando $\dot{z} = |\lambda|e^{2\pi i\theta}z + F_2 + F_3 + \dots + F_{r-1} + \mathcal{O}(|z|^r, |\bar{z}|^r)$, $z \mapsto z + h_2(z, \bar{z})$ llegamos a

$$\dot{z} = \left(1 + \frac{\partial h^2}{\partial z}\right) + \frac{\partial h^2}{\partial \bar{z}}\dot{z} = \lambda z + \lambda h_2 + F_2(z, \bar{z}) + \mathcal{O}(3) \quad (2.61)$$

o

$$\dot{z} = \left(1 + \frac{\partial h^2}{\partial z}\right)^{-1} \left[\lambda z + \lambda h_2 - \frac{\partial h^2}{\partial \bar{z}}\dot{z} + F_2 + \mathcal{O}(3) \right] \quad (2.62)$$

Observemos que

$$\dot{z} = \bar{\lambda}\bar{z} + \bar{F}_2 + \mathcal{O}(3) \quad (2.63)$$

y para z, \bar{z} suficientemente pequeños se tiene

$$\left(1 + \frac{\partial h^2}{\partial z}\right)^{-1} = 1 - \frac{\partial h^2}{\partial z} + \mathcal{O}(2). \quad (2.64)$$

Por lo tanto usando $\dot{z} = \bar{\lambda}\bar{z} + \bar{F}_2 + \mathcal{O}(3)$ y $\left(1 + \frac{\partial h^2}{\partial z}\right)^{-1} = 1 - \frac{\partial h^2}{\partial z} + \mathcal{O}(2)$ obtenemos $\dot{z} = \left(1 + \frac{\partial h^2}{\partial z}\right) + \frac{\partial h^2}{\partial \bar{z}}\dot{z} = \lambda z + \lambda h_2 + F_2(z, \bar{z}) + \mathcal{O}(3)$ que se convierte en

$$\dot{z} = \lambda z - \lambda \frac{\partial h^2}{\partial z} z - \bar{\lambda} \frac{\partial h^2}{\partial \bar{z}} + \lambda h_2 + F_2 + \mathcal{O}(3), \quad (2.65)$$

de modo que podamos eliminar todos los términos de segundo orden si

$$\lambda h_2 - \left(\lambda \frac{\partial h_2}{\partial z} z + \bar{\lambda} \frac{\partial h_2}{\partial \bar{z}} \bar{z} \right) + F_2 = 0 \quad (2.66)$$

observemos que la ecuación $\lambda h_2 - \left(\lambda \frac{\partial h_2}{\partial z} z + \lambda \frac{\partial h_2}{\partial \bar{z}} \bar{z}\right) + F_2 = 0$ es muy similar a la ecuación $Dh_2(y)Jy - Jh_2(y) = F_2(y)$ obtenida anteriormente (ver sección 2.4). La aplicación

$$h_2 \mapsto \lambda h_2 - \left(\lambda \frac{\partial h_2}{\partial z} z + \lambda \frac{\partial h_2}{\partial \bar{z}} \bar{z}\right) \quad (2.67)$$

es una aplicación lineal del espacio de polinomios homogéneos en z y \bar{z} de grado 2 en sí misma. Denotamos este espacio por H_2 . F_2 también se puede ver como un elemento en este espacio. Por lo tanto, la solución de $\lambda h_2 - \left(\lambda \frac{\partial h_2}{\partial z} z + \lambda \frac{\partial h_2}{\partial \bar{z}} \bar{z}\right) + F_2 = 0$ es un problema de álgebra lineal. Ahora tenemos

$$H_2 = \text{gen}\{z^2, z\bar{z}, \bar{z}^2\}. \quad (2.68)$$

Calculando la acción de la aplicación lineal $h_2 \mapsto \lambda h_2 - \left(\lambda \frac{\partial h_2}{\partial z} z + \lambda \frac{\partial h_2}{\partial \bar{z}} \bar{z}\right)$ en cada uno de los elementos de la base tenemos:

$$\begin{aligned} \lambda z^2 &- \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial z} z^2\right) z + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{z}} z^2\right) \bar{z}\right] = -\lambda z^2 \\ ; \lambda z\bar{z} &- \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial z} z\bar{z}\right) z + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{z}} z\bar{z}\right) \bar{z}\right] = -\bar{\lambda} z\bar{z}; \\ \lambda \bar{z}^2 &- \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial z} \bar{z}^2\right) z + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{z}} \bar{z}^2\right) \bar{z}\right] = (\lambda - 2\bar{\lambda})\bar{z}^2. \end{aligned}$$

Por lo tanto, $h_2 \mapsto \lambda h_2 - \left(\lambda \frac{\partial h_2}{\partial z} z + \lambda \frac{\partial h_2}{\partial \bar{z}} \bar{z}\right)$ es diagonal en esta base con una representación matricial dada por

$$\begin{pmatrix} -\lambda(\mu) & 0 & 0 \\ 0 & -\bar{\lambda}(\mu) & 0 \\ 0 & 0 & \lambda(\mu) - 2\bar{\lambda}(\mu) \end{pmatrix}. \quad (2.69)$$

Para $\mu = 0$, tenemos que $\lambda(0) \neq 0$ y $\lambda(0) = -\bar{\lambda}(0)$; por lo tanto, para μ suficientemente pequeña, $\lambda(\mu) = 0$ y $\lambda(\mu) - 2\bar{\lambda}(\mu) \neq 0$. Por lo tanto, para μ suficientemente pequeña, todos los términos de segundo orden pueden ser eliminados a partir de $\dot{z} = |\lambda|e^{2\pi i\theta} z + F_2 + F_3 + \dots + F_{r-1} + \mathcal{O}(|z|^r, |\bar{z}|^r)$.

Ahora vamos a simplificar los términos de tercer orden, entonces tenemos

$$\dot{z} = \lambda z + F_3 + \mathcal{O}(4). \quad (2.70)$$

Sea $z \mapsto z + h_3(z, \bar{z})$; entonces obtenemos

$$\begin{aligned} \dot{z} &= \left(1 + \frac{\partial h^3}{\partial z}\right)^{-1} = \left[\lambda z - \frac{\partial h^3}{\partial \bar{z}} \bar{z} + \lambda h_3 + F_3(z, \bar{z}) + \mathcal{O}(4)\right] \\ &= \lambda z - \lambda \frac{\partial h^3}{\partial z} z - \bar{\lambda} \frac{\partial h^3}{\partial \bar{z}} \bar{z} + F_3 + \mathcal{O}(4). \end{aligned}$$

Luego queremos resolver

$$\lambda h_3 - \lambda \frac{\partial h^3}{\partial z} z - \bar{\lambda} \frac{\partial h^3}{\partial \bar{z}} \bar{z} + F_3 = 0 \quad (2.71)$$

Observe que nosotros tenemos

$$H_3 = \text{gen}\{z^3, z^2\bar{z}, z\bar{z}^2, \bar{z}^3\}. \quad (2.72)$$

Calculamos la acción de la aplicación lineal

$$h_3 \mapsto \lambda h_3 - \left[\lambda \frac{\partial h_3}{\partial z} z + \bar{\lambda} \frac{\partial h_3}{\partial \bar{z}} \bar{z}\right] \quad (2.73)$$

en cada elemento base de H_3 y obtenemos

$$\begin{aligned} \lambda z^3 &- \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial z} z^3\right) z + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{z}} z^3\right) \bar{z}\right] = -2\lambda z^3; \\ \lambda z^2\bar{z} &- \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial z} z^2\bar{z}\right) z + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{z}} z^2\bar{z}\right) \bar{z}\right] = -(\lambda + \bar{\lambda})z^2\bar{z}; \\ \lambda z\bar{z}^2 &- \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial z} z\bar{z}^2\right) z + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{z}} z\bar{z}^2\right) \bar{z}\right] = -2\bar{\lambda}z\bar{z}^2; \\ \lambda \bar{z}^3 &- \left[\lambda \left(\frac{\partial}{\partial z} \bar{z}^3\right) z + \bar{\lambda} \left(\frac{\partial}{\partial \bar{z}} \bar{z}^3\right) \bar{z}\right] = (\lambda - 3\bar{\lambda})\bar{z}^3. \end{aligned}$$

Por lo tanto la representación matricial de $h_3 \mapsto \lambda h_3 - [\lambda \frac{\partial h_3}{\partial z} z + \bar{\lambda} \frac{\partial h_3}{\partial \bar{z}} \bar{z}]$ esta dada por

$$\begin{pmatrix} -2\lambda(\mu) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\lambda(\mu) + \lambda(\bar{\mu})) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -2\bar{\lambda}(\mu) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda(\mu) - 3\bar{\lambda}(\mu) \end{pmatrix}. \quad (2.74)$$

Ahora en $\mu = 0$ tenemos

$$\lambda(0) + \bar{\lambda}(0) = 0. \quad (2.75)$$

Sin embargo, ninguna de las columnas restantes en (2.74) son idénticamente cero en $\mu = 0$. Por lo tanto, para μ suficientemente pequeña, los términos de tercer orden que no son de la forma

$$z^2 + \bar{z} \quad (2.76)$$

pueden ser eliminados. Por lo tanto, la forma normal hasta el tercer orden está dada por

$$\dot{z} = \lambda z + c(\mu)z^2\bar{z} + \mathcal{O}(4), \quad (2.77)$$

donde $c(\mu)$ es una constante que depende de μ . A continuación simplificamos los términos de cuarto orden. Sin embargo, observe que, en cada orden, la simplificación depende de

$$\lambda h - \lambda z \frac{\partial h}{\partial z} - \bar{\lambda} \bar{z} \frac{\partial h}{\partial \bar{z}} = 0 \quad (2.78)$$

para alguna $h = z^n \bar{z}^m$, donde $m+n$ es el orden del término que queremos simplificar. Sustituyendo esto en $\lambda h - \lambda z \frac{\partial h}{\partial z} - \bar{\lambda} \bar{z} \frac{\partial h}{\partial \bar{z}} = 0$ nos da

$$\begin{aligned} \lambda z^n \bar{z}^m - (n\lambda z^n \bar{z}^m + m\bar{\lambda} z^n \bar{z}^m) &= 0; \\ (\lambda - n\lambda - m\bar{\lambda})z^n \bar{z}^m &= 0. \end{aligned}$$

En $\mu = 0$, $\lambda = -\bar{\lambda}$; por lo tanto, no podemos tener

$$1 + m - n = 0. \quad (2.79)$$

De modo que esto no puede suceder si m y n son números pares. Por lo tanto, todos los términos de orden par se pueden quitar, y la forma normal está dada por

$$\dot{z} = \lambda z + c(\mu)z^2\bar{z} + \mathcal{O}(5) \quad (2.80)$$

para μ en alguna vecindad de $\mu = 0$.

Podemos escribir esto en coordenadas cartesianas como sigue. Sea $\lambda(\mu) =$

$\alpha(\mu) + i\omega(\mu)$, y $c(\mu) = a(\mu) + ib(\mu)$. Entonces

$$\dot{x} = \alpha x - \omega y + (ax - by)(x^2 + y^2) + \mathcal{O}(5), \quad (2.81)$$

$$\dot{y} = \omega x + \alpha y + (bx - bay)(x^2 + y^2) + \mathcal{O}(5). \quad (2.82)$$

En coordenadas polares, lo anterior se puede expresar como

$$\dot{r} = \alpha r + ar^3 + \dots \quad (2.83)$$

$$\dot{\theta} = \omega + br^2 + \dots \quad (2.84)$$

2.6. Bifurcación de Hopf

La teoría de bifurcaciones presenta un conjunto de técnicas para ecuaciones diferenciales no lineales. En este contexto ¿Qué es exactamente lo que se quiere decir con bifurcación? En el sentido más general, por bifurcación en una familia de sistemas dinámicos se entiende un cambio cualitativo en el retrato fase cuando un parámetro alcanza o sobrepasa a un cierto valor crítico. Más específicamente, llamamos *bifurcación de un punto de equilibrio* (o conjunto invariante) el caso donde este cambio consiste en la aparición de nuevos puntos de equilibrio (o conjuntos invariantes) que al alejarse el parámetro del valor crítico, se alejan del punto o conjunto en cuestión. El parámetro que cambia es conocido como *parámetro de bifurcación*. Un sistema dinámico no lineal puede presentar varios parámetros de bifurcación. El estudio de este fenómeno despertó interés a partir de un artículo famoso de E. Hopf publicado en 1942 (veasé [12]), donde se relaciona la aparición de soluciones periódicas con ciertos cambios en el comportamiento de la parte lineal del sistema bajo un cambio de un parámetro.

En secciones anteriores se presentaron algunos resultados de la teoría de los sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales

$$\dot{x} = F(x) \quad (2.85)$$

con $F \in C^1(\mathcal{U})$ donde \mathcal{U} es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n . Abordaremos el problema de cómo el comportamiento cualitativo de $\dot{x} = F(x)$ cambia a medida que cambia la función o campo vectorial F en $\dot{x} = F(x)$. Si el comportamiento cualitativo sigue siendo el mismo para todos los campos vectoriales cercanos, entonces

el sistema $\dot{x} = F(x)$ o el campo vectorial F se dice que es **estructuralmente estable** .

Existen varios tipos de bifurcaciones en los puntos de equilibrio no hiperbólicos y órbitas periódicas, incluyendo las bifurcaciones de órbitas periódicas de puntos de equilibrio no hiperbólicos. Estos tipos de bifurcaciones se llaman *bifurcaciones locales* ya que se centran en los cambios que tienen lugar cerca del punto de equilibrio o órbita periódica y estas ocurren en sistemas de clase C^1

$$\dot{x} = F(x, \mu) \tag{2.86}$$

dependiendo de un parámetro $\mu \in \mathbb{R}$ (o de varios parámetros $\mu \in \mathbb{R}^m$), cambia cuando el campo vectorial F pasa a través de un punto de bifurcación en el conjunto o como el parámetro μ varía a través de un valor de bifurcación μ_0 . Un valor μ_0 del parámetro μ en la ecuación $\dot{x} = F(x, \mu)$ para el cual el campo vectorial $\dot{x} = F(x, \mu)$ de clase C^1 no es estructuralmente estable se llama un **valor de bifurcación**.

En [21] se estudian varios tipos de bifurcaciones que puede ocurrir en un punto de equilibrio no hiperbólico x_0 de un sistema $\dot{x} = F(x, \mu)$ que depende de un parámetro $\mu \in \mathbb{R}$ cuando la matriz $DF(x_0, \mu_0)$ tenía un simple valor propio cero. En esta sección consideramos un tipo de bifurcación que puede ocurrir cuando la matriz $DF(x_0, \mu_0)$ tiene un par simple de valores propios puros imaginarios y no hay otros valores propios con parte real cero. En este caso, el teorema de la función implícita (teorema A.2) garantiza que para cada μ cerca de μ_0 habrá un único punto de equilibrio x_μ cerca de x_0 ; sin embargo, si los valores propios de $DF(x_\mu, \mu)$ cruzan el eje imaginario en $\mu = \mu_0$, entonces las dimensiones de las variedades estables e inestables de x_μ , cambiarán y el retrato fase local de $\dot{x} = F(x, \mu)$ cambiará a medida que μ pasa a través del valor de bifurcación μ_0 . En el caso genérico, una bifurcación Hopf ocurre cuando una órbita periódica es creada cuando la estabilidad del punto de equilibrio x_μ cambia.

Una bifurcación de Hopf. Considere el sistema plano

$$\begin{aligned} \dot{x} &= -y + x(\mu - x^2 - y^2) \\ \dot{y} &= x + y(\mu - x^2 - y^2). \end{aligned} \tag{2.87}$$

El único punto crítico del sistema es el origen y

$$Df(0, \mu) = \begin{bmatrix} \mu & -1 \\ 1 & \mu \end{bmatrix}.$$

Por la teoría de los sistemas no lineales se garantiza que el origen es un foco estable o un foco inestable de este sistema no lineal si $\mu < 0$ o si $\mu > 0$, respectivamente. Para $\mu = 0$, $Df(0, 0)$ tiene un par de valores propios imaginarios puros, entonces el origen es o bien un centro o un foco para este sistema no lineal. La estructura del diagrama de fases hace evidente que si escribimos este sistema en coordenadas polares:

$$\begin{aligned} \dot{r} &= r(\mu - r^2) \\ \dot{\theta} &= 1, \end{aligned} \tag{2.88}$$

vemos que en $\mu = 0$ el origen es un foco estable y para $\mu > 0$ hay un ciclo límite estable

$$\Gamma_\mu : \gamma_\mu(t) = \sqrt{\mu}(\cos t, \sin t)^T.$$

Las curvas Γ_μ , representan una familia a un parámetro de ciclos límite de este sistema. Los retratos de fase para este sistema se muestran en la figura 2.2 y el diagrama de bifurcación se muestra en la figura 2.3. La curva superior en el diagrama de bifurcación mostrado en la figura 2.3 representa la familia a un parámetro de ciclos límite Γ_μ que define una superficie en $\mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}$. La bifurcación del ciclo límite desde el origen que se produce en el valor de bifurcación $\mu = 0$ cuando el origen cambia su estabilidad se conoce como una bifurcación de Hopf.

Consideremos el siguiente sistema plano

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \mu x - y + p(x, y) \\ \dot{y} &= x + \mu y + q(x, y) \end{aligned} \tag{2.89}$$

donde las funciones $p(x, y)$ y $q(x, y)$ se definen como sigue:

$$\begin{aligned} p(x, y) &= \sum_{i+j \geq 2} a_{ij} x^i y^j = (a_{20} x^2 + a_{11} xy + a_{02} y^2) \\ &+ (a_{30} x^3 + a_{21} x^2 y + a_{12} xy^2 + a_{03} y^3) + \dots \end{aligned}$$

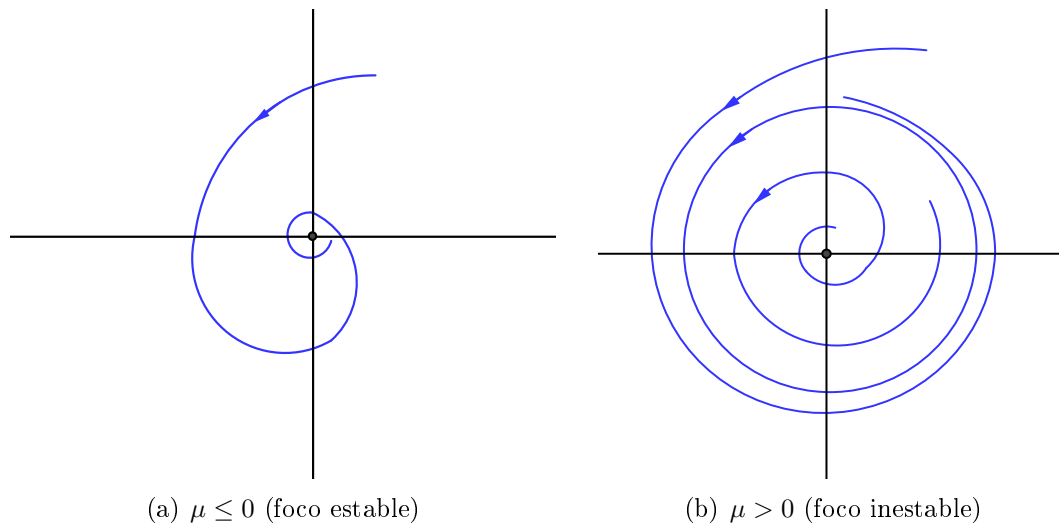


Figura 2.2: El retrato fase para el sistema (2.88).

y

$$q(x, y) = \sum_{i+j \geq 2} b_{ij} x^i y^j = (b_{20}x^2 + b_{11}xy + b_{02}y^2) + (b_{30}x^3 + b_{21}x^2y + b_{12}xy^2 + b_{03}y^3) + \dots$$

En este caso, para $\mu = 0$, $Df(0, 0)$ tiene un par de valores propios imaginarios puros y el origen se llama un foco débil o un foco múltiple. La multiplicidad m de un foco múltiple se define en [21] p.p.218, en términos del mapeo de Poincaré $P(s)$ para el foco. En particular, tenemos:

$$P'(0) = e^{2\pi\mu}$$

para el sistema (2.89) y para $\mu = 0$ tenemos $P'(0) = 1$ o equivalentemente $d'(0) = 0$, donde $d(s) = P(s) - s$ es la función de desplazamiento. Para $\mu = 0$ en (2.89), el número de Liapunov σ se define como:

$$\sigma = \frac{3\pi}{2} [3(a_{30} + b_{03}) + (a_{12} + b_{21}) - 2(a_{20}b_{20} - a_{02}b_{02}) + a_{11}(a_{02} + a_{20}) - b_{11}(b_{02} + b_{20})].$$

En particular, si $\sigma \neq 0$, entonces el origen es un foco débil de multiplicidad uno, este es estable si $\sigma < 0$ e inestable si $\sigma > 0$, y ocurre una bifurcación de Hopf en el origen en el valor de bifurcación $\mu = 0$. Por lo tanto tenemos el siguiente teorema.

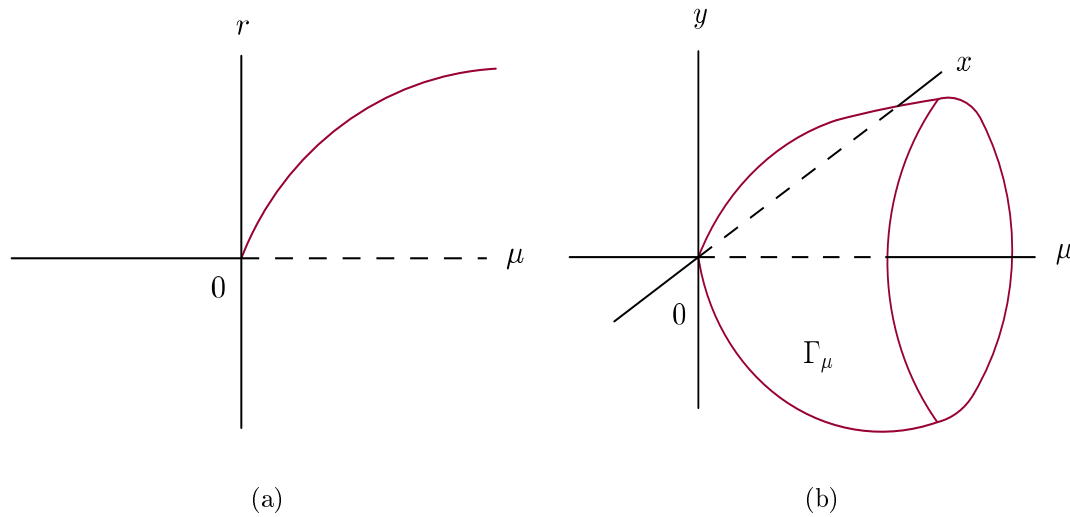


Figura 2.3: El diagrama de bifurcación y la familia a un parámetro de ciclos límite Γ_μ resultante de la bifurcación de Hopf de sistema (2.88).

Teorema 2.14. (Bifurcación de Poincaré-Andronov-Hopf): Si $\sigma \neq 0$, entonces, ocurre una bifurcación Hopf en el origen del sistema plano (2.89) en el valor de bifurcación $\mu = 0$; en particular, si $\sigma < 0$, entonces se bifurca un único ciclo límite estable desde el origen del sistema plano (2.89) cuando μ incrementa desde cero y si $\sigma > 0$, entonces se bifurca un único ciclo límite inestable desde el origen del sistema plano cuando μ decrece desde cero. Si $\sigma < 0$, los retratos de fase locales para (2.89) son topológicamente equivalentes a los mostrados en la figura 2.2 y existe una superficie de órbitas periódicas las cuales tienen una tangencia cuadrática con el plano xy en el origen en $\mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}$ como se muestra en la figura 2.3.

En el primer caso ($\sigma < 0$) en el teorema 2.14, donde el punto crítico genera un ciclo límite estable cuando μ pasa a través del valor de bifurcación $\mu = 0$, tenemos lo que se llama una **bifurcación de Hopf supercrítica** y en el segundo caso ($\mu > 0$) en el teorema 2.14, donde el punto crítico genera un ciclo límite inestable, cuando μ pasa a través del valor de bifurcación $\mu = 0$, tenemos lo que se llama una **bifurcación de Hopf subcrítica**.

El siguiente teorema, demostrado en [6], establece la existencia de la bifurcación de Hopf para sistemas de dimensiones superiores cuando $DF(x_0, \mu_0)$ tiene un par de valores propios imaginarios puros, $\lambda_0, \bar{\lambda}_0$, y ningún otro valor propio con parte real cero.

Teorema 2.15. (Poincaré-Andronov-Hopf): Supongamos que el sistema $\dot{x} = F(x, \mu)$ de clase C^4 con $x \in \mathbb{R}^n$ y $\mu \in \mathbb{R}$ tiene un punto de equilibrio x_0 para $\mu = \mu_0$ y que $DF(x_0, \mu_0)$ tiene un par simple de valores propios imaginarios puros y no hay otros valores propios con parte real cero. Entonces existe una curva suave de puntos de equilibrio $x(\mu)$ con $x(\mu_0) = x_0$ y los valores propios, $\lambda(\mu)$ y $\bar{\lambda}(\mu)$ de $DF(x(\mu), \mu)$, los cuales son puros imaginarios en $\mu = \mu_0$, variando suavemente con μ . Además, si

$$\frac{d}{d\mu}[\operatorname{Re}\lambda(\mu)]_{\mu=\mu_0} \neq 0,$$

entonces existe una única variedad central bidimensional que pasa por el punto (x_0, μ_0) y una transformación suave de coordenadas tal que la sistema $\dot{x} = F(x, \mu)$ en la variedad central se transforma en la forma normal

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -y + ax(x^2 + y^2) - by(x^2 + y^2)\mathcal{O}(|x|^4); \\ \dot{y} &= x + bx(x^2 + y^2) + ay(x^2 + y^2)\mathcal{O}(|x|^4);\end{aligned}$$

en una vecindad del origen la cual, para $a \neq 0$, tiene una foco débil de multiplicidad uno en el origen y

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \mu x - y + ax(x^2 + y^2) - by(x^2 + y^2) \\ \dot{y} &= x + \mu y + bx(x^2 + y^2) + ay(x^2 + y^2)\end{aligned}$$

es un despliegue universal de esta forma normal en una vecindad del origen en la variedad central.

En el caso de dimensiones superiores, si $a \neq 0$ hay una superficie S de dimensión dos de órbitas periódicas estables para $a < 0$ (u órbitas periódicas inestables para $a > 0$) que tiene una tangencia cuadrática con el espacio propio de λ_0 y $\bar{\lambda}_0$ en el punto $(x_0, \mu_0) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}$, es decir, la superficie S es tangente a la variedad central $W^c(x_0)$ de $\dot{x} = F(x, \mu)$ en el punto de equilibrio no hiperbólico x_0 para $\mu = \mu_0$, ver figura 2.4.

Observemos que para comprender el teorema 2.15 (Poincaré-Andronov-Hopf) estudiamos primero la teoría de las variedades centrales, estables e inestables para puntos de equilibrio de campos vectoriales autónomos no lineales y la forma normal para campos vectoriales y el caso particular de la forma normal para la bifurcación de Poincaré-Andronov-Hopf.

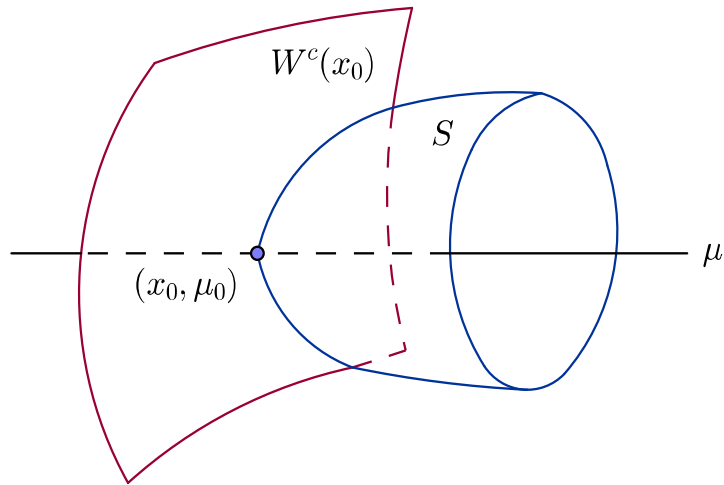


Figura 2.4: Una familia a un parámetro de órbitas periódicas S resultando de una bifurcación de Hopf a partir un punto de equilibrio no hiperbólico x_0 y un valor de bifurcación μ_0 .

Dado que el estudio de los problemas de inestabilidad y de bifurcación, a menudo se necesita determinar los valores de bifurcación para un sistema dado, tales condiciones se obtienen generalmente con el cálculo del jacobiano del sistema evaluado en un punto de equilibrio, sin embargo, cuando se aplica esto a problemas reales que pueden tener dimensiones muy grandes, los cálculos pueden ser difíciles de manejar. Por otra parte, en la mayoría de los casos, tenemos que encontrar las condiciones en términos de los parámetros del sistema, con el fin de tener en cuenta los cambios de estabilidad con respecto a los parámetros. El criterio de Hurwitz que se basa en el polinomio característico del jacobiano de un sistema y se puede utilizar para determinar la estabilidad de un punto de equilibrio. En esta sección se muestra un método diferente para establecer las condiciones necesarias y suficientes para determinar los puntos críticos de los sistemas no lineales, particularmente para la bifurcación de Hopf. Con base en el criterio de Hurwitz, se obtienen condiciones explícitas necesarias y suficientes, en términos de los parámetros del sistema.

Considere el sistema descrito por la siguiente ecuación diferencial no lineal general:

$$\dot{x} = F(x, \mu), \quad x \in \mathbb{R}^n, \mu \in \mathbb{R}^m, F : \mathbb{R}^{n+m} \rightarrow \mathbb{R}^n, \quad (2.90)$$

donde el punto denota la diferenciación con respecto al tiempo, t ; x es la variable de estado n -dimensional y μ la variable del parámetro m -dimensional. Suponemos que la función no lineal $F(x, \mu)$ es analítica con respecto a x y μ . En general, el primer paso en el análisis del sistema no lineal $\dot{x} = F(x, \mu)$ es encontrar los puntos de equilibrio del sistema y determinar su estabilidad. Entonces, considerar posibles bifurcaciones de un punto de equilibrio cuando el parámetro μ varía. Los puntos de equilibrio se determinan a partir de la ecuación algebraica $\frac{dx}{dt} = 0$, es decir, $F(x, \mu) = 0$. Supongamos que los puntos fijos de la ecuación $F(x, \mu)$ se dan en la forma

$$x_e = x_e(\mu) \quad (2.91)$$

el cual usualmente representa múltiples soluciones, entonces el jacobiano del sistema $f(x, \mu)$ en $x = x_e(\mu)$ está dado por

$$J(\mu) = Df|_{x=x_e(\mu)} = \frac{\partial f_i(x_e(\mu), \mu)}{\partial x_j}. \quad (2.92)$$

Si todos los valores propios de $J(\mu)$ tienen parte real distinta de cero, entonces el sistema se llama hiperbólico y no existen dinámicas complejas en la vecindad del punto de equilibrio. Si en algún punto $\mu = \mu_c$, al menos uno de los valores propios de $J(\mu)$ tiene parte real cero, entonces μ_c se llama un **punto crítico**, y las bifurcaciones se pueden ocurrir a partir de x_e .

Para determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio, tenemos que encontrar los valores propios del Jacobiano $J(\mu)$, que se obtienen mediante la siguiente ecuación polinómica:

$$\begin{aligned} P_n(\lambda) &= \det[\lambda I - J(\mu)] = \lambda^n + a_1(\mu)\lambda^{n-1} + a_2(\mu)\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-2}(\mu)\lambda^2 \\ &+ a_{n-1}(\mu)\lambda + a_n(\mu) = 0. \end{aligned}$$

Si para un valor de μ , todas las raíces del polinomio $P_n(\lambda)$ tienen partes reales negativas, entonces el punto de equilibrio es (asintóticamente) estable para este valor de μ . Si al menos uno de los valores propios tiene parte real cero cuando μ alcanza un punto crítico, μ_c , entonces, el punto de equilibrio se vuelve inestable y ocurren bifurcaciones a partir del punto crítico. Cuando todas las raíces de $P_n(\lambda)$ tienen partes reales negativas, llamamos a $P_n(\lambda)$ un *polinomio estable*, de lo contrario lo llamaremos un *polinomio inestable*. De acuerdo con el criterio de Hurwitz, las condiciones necesarias y suficientes, bajo las cuales todas las raíces

del polinomio $P_n(\lambda)$ tienen partes reales negativas, están dadas por

$$\Delta_i(\mu) > 0, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (2.93)$$

donde $\Delta_i(\mu)$ se llaman *menores principales* de la matriz de Hurwitz de orden n , el cual se define de la siguiente manera (en este caso, el orden n significa que hay n coeficientes a_i ($i = 1, 2, \dots, n$)):

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= |a_1| = a_1, \\ \Delta_2 &= \det \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix} = a_1 a_2 - a_3, \\ \Delta_3 &= \det \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{bmatrix} = (a_1 a_2 - a_3) a_3 - (a_1 a_4 - a_5) a_1, \\ &\vdots \\ \Delta_{n-1} &= \det \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_{n-2} & a_{n-3} & a_{n-4} & a_{n-5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n & a_{n-1} & a_{n-2} & a_{n-3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & a_n & a_{n-1} \end{bmatrix} \\ \Delta_n &= \det \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n & a_{n-1} & a_{n-2} & a_{n-3} & a_{n-4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & a_n & a_{n-1} & a_{n-2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 & a_n \end{bmatrix} = a_n \Delta_{n-1} \end{aligned} \quad (2.94)$$

Supongamos que cuando μ es variada hasta alcanzar un punto, $\mu = \mu_c$, al menos uno de los Δ_i 's llegue a ser cero, entonces el punto de equilibrio μ_e se

vuelve inestable en $\mu = \mu_c$, llamado *punto crítico*. Cuando $a_n(\mu_c) = 0$ entonces la ecuación $a_n \Delta_{n-1}$, $P_n(\lambda)$ tiene una raíz cero, lo que indica que el sistema $\dot{x} = F(x, \mu)$ tiene una simple singularidad cero y una bifurcación estática se produce a partir de x_e . Cuando $a_n(\mu_c) = a_{n-1}(\mu_c) = 0$, el sistema $\dot{x} = F(x, \mu)$ presenta una singularidad cero doble y existe un comportamiento dinámico más complejo en la vecindad del punto de equilibrio. Esto demuestra que es sencillo para determinar las singularidades puramente cero. Sin embargo, se vuelve mucho más difícil de determinar las singularidades que implican pares puramente imaginarios. Por ejemplo, la bifurcación de Hopf se produce en un punto crítico en el que $P_n(\lambda)$ tiene un par de valores propios puramente imaginarios, $\pm i\omega$ ($\omega > 0$). Para los sistemas de dimensiones menores, no es difícil encontrar las condiciones. Por ejemplo, las condiciones en las que existe una bifurcación de Hopf para los casos de dimensiones menores: $n = 2, 3, 4$ y 5 , se enumeran en la tabla 2.1.

n	$P_n(\lambda)$	Condición	ω^2
2	$\lambda^2 + a_1\lambda + a_2$	$a_1 = 0$	a_2
3	$\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_2\lambda + a_3$	$a_1a_2 - a_3 = 0$	a_2
4	$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4$	$(a_1a_2 - a_3)a_3 - a_4a_1^2 = 0$	$\frac{a_3}{a_1}$
5	$\lambda^5 + a_1\lambda^4 + a_2\lambda^3 + a_3\lambda^2 + a_4\lambda + a_5$	$(a_1a_2 - a_3)(a_3a_4 - a_2a_5) - (a_1a_4 - a_5)^2 = 0$	$\frac{a_5 - a_1a_4}{a_3 - a_1a_2}$

Tabla 2.1: Condición crítica para la bifurcación de Hopf

Observe que las condiciones de esta tabla en realidad originan que $\Delta_{n-1} = 0$, pero $a_n > 0$. Si, además, se quiere que los valores propios restantes de $P_n(\lambda)$ tengan todavía partes reales negativas, entonces excepto Δ_{n-1} , las otras desigualdades de Hurwitz aún deberían conservarse. Por tanto las condiciones dadas en tabla 2.1 para $n = 2, 3$ y 4 son necesarias y suficientes. Por ejemplo, consideremos el caso $n = 4$. La suficiencia se puede demostrar mediante un cálculo directo. Desde la condición, tenemos:

$$a_4 = \frac{(a_1a_2 - a_3)a_3}{a_1^2},$$

así podemos reescribir el polinomio $P_4(\lambda)$ como

$$\begin{aligned} P_4(\lambda) &= \lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + \frac{(a_1a_2 - a_3)a_3}{a_1^2} \\ &= \left(\lambda^2 + \frac{a_3}{a_1}\right) \left(\lambda^2 + a_1\lambda + a_2 - \frac{a_3}{a_1}\right), \end{aligned} \quad (2.95)$$

lo que indica que $P_4(\lambda)$ tiene un par de valores propios puros $\lambda_{1,2} = \pm \sqrt{\frac{a_3}{a_1}}$. Si las otras dos desigualdades de Hurwitz $a_1 > 0$ y $a_1a_2 - a_3 = a_1(a_2 - \frac{a_3}{a_1}) > 0$

se siguen cumpliendo, entonces los dos valores propios restantes $\lambda_{3,4} = (\frac{1}{2})[-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4(a_2 - \frac{a_3}{a_1})}]$ todavía tendrán partes reales negativas. Necesariamente supongamos que $P_4(\lambda)$ tiene un par de valores propios puramente imaginarios, $\pm i\omega(\omega > 0)$, y los restantes dos valores propios tienen partes reales negativas, entonces $P_4(\lambda)$ puede reescribirse como

$$\begin{aligned} P_4(\lambda) &= (\lambda^2 + \omega^2)(\lambda^2 + b_1\lambda + b_2) \\ &= \lambda^4 + b_1\lambda^3 + (b_2 + \omega^2)\lambda^2 + \omega^2b_1\lambda + \omega^2b_2, \end{aligned}$$

donde $b_1 > 0$ y $b_2 > 0$. Por tanto

$$\begin{aligned} \Delta_3 &= \begin{vmatrix} b_1 & 1 & 0 \\ \omega^2b_1 & b_2 + \omega^2 & b_1 \\ 0 & \omega^2b_2 & \omega^2b_1 \end{vmatrix} = \omega^2 \begin{vmatrix} b_1 & 1 & 0 \\ \omega^2b_1 & b_2 + \omega^2 & b_1 \\ 0 & b_2 & b_1 \end{vmatrix} \\ &= \omega^2 \begin{vmatrix} b_1 & 1 & 0 \\ \omega^2b_1 & \omega^2 & 0 \\ 0 & b_2 & b_1 \end{vmatrix} = 0. \end{aligned}$$

Para $n = 5$, se puede demostrar de manera similar la necesidad, pero no es fácil de usar factorización para demostrar la suficiencia. La tendencia muestra en la tabla 2.1 y sugiere que la condición necesaria y suficiente para el sistema $\dot{x} = F(x, \mu)$ tenga una bifurcación de Hopf es que $\Delta_{n-1} = 0$ para un sistema general. A continuación tenemos en siguiente resultado cuya demostración está basada en la teoría de matrices, para probar la condición necesaria y suficiente para que ocurra una bifurcación de Hopf.

Teorema 2.16. *La condición necesaria y suficiente para que ocurra una bifurcación de Hopf a partir del punto de equilibrio del sistema $\dot{x} = F(x, \mu)$ es*

$$\Delta_{n-1} = 0. \tag{2.96}$$

Además, si otras condiciones de Hurwitz se siguen satisfaciendo, es decir $\Delta_i > 0$ para $i = 1, 2, \dots, n - 2$ y $a_n > 0$, entonces todos los valores propios restantes del jacobiano tienen partes reales negativas.

Demostración. Supongamos que el polinomio característico de sistema $\dot{x} = F(x, \mu)$ está dado por la ecuación (2.95). Si todas las condiciones de Hurwitz se satisfacen, es decir, $\Delta_i > 0, i = 1, 2, \dots, n - 2$ entonces todos los valores propios del

polinomio característico $P_n(\lambda)$ tienen partes reales negativas. Entonces, consideramos cuando el parámetro μ varía, que los dos valores propios primero cruzan el eje imaginario en el plano complejo, mientras que los valores propios restantes están siendo localizados en el semiplano izquierdo. Por lo tanto, algunos de los Δ_i 's llegan a cero en el cruce. En este caso, podemos reescribir a $P_n(\lambda)$ como

$$\begin{aligned}
P_n(\lambda) &= P_{n-2}(\lambda)(\lambda - \lambda_1)(\lambda - \lambda_2) \\
&\equiv (\lambda^{n-2} + b_1\lambda^{n-3} + b_2\lambda^{n-4} + \dots + b_{n-3}\lambda + b_{n-2})(\lambda - \lambda_1)(\lambda - \lambda_2) \\
&= \lambda^n + [b_1 - (\lambda_1 + \lambda_2)]\lambda^{n-1} + [b_2 - (\lambda_1 - \lambda_2)b_1 + \lambda_1\lambda_2]^{n-2} \\
&\quad + [b_3 - (\lambda_1 - \lambda_2)b_2 + \lambda_1\lambda_2b_1]^{n-3} + \dots + [b_{n-3} - (\lambda_1 + \lambda_2)b_4 \\
&\quad + \lambda_1\lambda_2b_{n-5}]\lambda^2 + [b_{n-2} - (\lambda_1 + \lambda_2)b_{n-3} + \lambda_1\lambda_2b_{n-4}]\lambda^2 + [-(\lambda_1 + \lambda_2)b_2 \\
&\quad + \lambda_1\lambda_2b_{n-3}]\lambda + \lambda_1\lambda_2b_{n-2} \\
&\equiv \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-2}\lambda^2 + a_{n-1}\lambda + a_n, \tag{2.97}
\end{aligned}$$

donde λ_1 y λ_2 son dos raíces de $P_n(\lambda)$. Los coeficientes $(n-2)$ del polinomio $P_{n-2}(\lambda)$, b_i 's cumplen las desigualdades de Hurwitz de orden $(n-2)$, las cuales pueden obtenerse a partir de la siguiente matriz $(n-2) \times (n-2)$:

$$B = \begin{bmatrix} b_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_5 & b_4 & b_3 & b_2 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & b_n & b_{n-1} & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & b_n & b_{n-1} & b_{n-2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 & 0 & b_n \end{bmatrix} \tag{2.98}$$

Por ejemplo, $\Delta_{n-2}^B = \det(B)$, donde el superíndice B denota la matriz B . Se deduce de la ecuación (2.97) que

$$\begin{aligned}
a_1 &= b_1(\lambda_1 + \lambda_2), \\
a_2 &= b_2 - (\lambda_1 + \lambda_2)b_1 + \lambda_1\lambda_2, \\
a_3 &= b_3 - (\lambda_1 + \lambda_2)b_2 + \lambda_1\lambda_2b_1, \\
&\vdots \\
\end{aligned} \tag{2.99}$$

$$\begin{aligned}
a_{n-2} &= b_{n-2} - (\lambda_1 + \lambda_2)b_{n-3} + \lambda_1\lambda_2b_{n-4}, \\
a_{n-1} &= -(\lambda_1 + \lambda_2)b_{n-2} + \lambda_1\lambda_2b_{n-3}, \\
a_n &= \lambda_1\lambda_2
\end{aligned}$$

Dado que sólo consideramos la posibilidad de que dos valores propios crucen el eje imaginario de izquierda a derecha del semiplano, sólo hay dos posibilidades para λ_1 y λ_2 antes del cruce, entonces ambos

- (i) λ_1 y λ_2 son reales, y $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 < 0$; ó
- (ii) λ_1 y λ_2 son complejos conjugados con parte real negativa, es decir, $\lambda_1 = \bar{\lambda}_2 = \alpha + i\beta$, con $\alpha < 0$.

Tenga en cuenta que ambos casos nos dan $\lambda_1 + \lambda_2 < 0$ y $\lambda_1\lambda_2 > 0$.

Está claro que con el fin de tener $a_n = \lambda_1\lambda_2b_n = 0$, donde $b_{n-2} \neq 0$ según la suposición, uno debe elegir $\lambda_1\lambda_2 = 0$, resultando ambos en una singularidad simple cero ó singularidad doble cero.

Así que ahora suponemos que λ_1 y λ_2 son complejos conjugados antes de que crucen el eje imaginario. Por lo tanto, $\lambda_1 + \lambda_2 = 2\alpha$ y $\lambda_1\lambda_2 = \alpha^2 + \beta^2$, dando lugar a una bifurcación de Hopf en $\alpha = 0$ si $\frac{\partial \alpha}{\partial \mu} = 0$.

Aplicando la fórmula $\Delta_{n-1} =$ dada en la ecuación (2.94) con la ayuda de la ecuación (2.99) obtenemos

$$\Delta_{n-1} = \det \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_{n-2} & a_{n-3} & a_{n-4} & a_{n-5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n & a_{n-1} & a_{n-2} & a_{n-3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & a_n & a_{n-1} \end{bmatrix}$$

$$= \det \left\{ \begin{bmatrix} b_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_5 & b_4 & b_3 & b_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-4} & b_{n-5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & b_{n-2} & b_{n-3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \right.$$

$$-(\lambda_1 + \lambda_2) \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_2 & b_1 & 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_4 & b_3 & b_2 & b_1 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-3} & b_{n-4} & b_{n-5} & b_{n-6} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & b_{n-2} \end{bmatrix}$$

$$\lambda_1 \lambda_2 \left. \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-4} & b_{n-5} & b_{n-6} & b_{n-7} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-4} & b_{n-5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & b_{n-2} & b_{n-3} \end{bmatrix} \right\}$$

$$= \det[A_1 - 2\alpha A_2 + (\alpha^2 + \beta^2)A_3]. \quad (2.100)$$

Notemos que la fila k -ésima de la matriz A_3 es la $(k-1)$ -ésima fila de la matriz A_1 para $k = 2, 3, \dots, n-1$ y la primera fila de A_3 es cero, así que la matriz A_3 contribuye a cero al determinante debido a la propiedad de las operaciones básicas de la matriz. A continuación, se puede observar que la k -ésima columna de la matriz A_2 es la $(k+1)$ -ésima columna de la matriz A_1 para $k = 1, 2, \dots, n-2$. Esto indica que estas $(n-2)$ columnas de la matriz A_2 contribuyen a cero al determinante, y sólo la última columna de A_2 tiene contribución distinta de cero.

Por lo tanto, Δ_{n-1} nos da que la ecuación (2.100) se puede reescribir como

$$\begin{aligned} \Delta_{n-1} &= \det \begin{bmatrix} b_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_5 & b_4 & b_3 & b_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-4} & b_{n-5} - 2\alpha b_{n-6} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & b_{n-2} & b_{n-3} - 2\alpha b_{n-4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 & -2\alpha b_{n-2} \end{bmatrix} \\ &= -2\alpha b_{n-2} \det(B), \end{aligned} \tag{2.101}$$

donde B está dada en la ecuación (2.98). De acuerdo con lo que supusimos, $b_{n-2} > 0$ y $\det(B) = b_{n-2} \Delta_B^{n-3} > 0$, por lo tanto $\Delta_{n-1} = 0$, siempre y cuando $\alpha \leq 0$, y $\Delta_{n-1} = 0$ si y sólo si $\alpha = 0$.

Además, tenemos que demostrar que todas las demás desigualdades de Hurwitz, $\Delta_i > 0, i = 1, 2, \dots, n-2$, aún se preservan siempre y cuando $P_{n-2}(\lambda)$ es un *polinomio estable*. Por ejemplo, probemos ahora que $\Delta_{n-2} > 0$.

$$\begin{aligned} \Delta_{n-2} &= \det \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_{n-2} & a_{n-3} & a_{n-4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n & a_{n-1} & a_{n-2} \end{bmatrix} \\ &= \det \left\{ \begin{bmatrix} b_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_5 & b_4 & b_3 & b_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & b_{n-2} \end{bmatrix} \right\} \end{aligned}$$

$$-(\lambda_1 + \lambda_2) \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_2 & b_1 & 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_4 & b_3 & b_2 & b_1 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-3} & b_{n-4} & b_{n-5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & b_{n-2} & b_{n-3} \end{bmatrix}$$

$$\lambda_1 \lambda_2 \left. \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-4} & b_{n-5} & b_{n-6} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-4} \end{bmatrix} \right\}$$

$$= \det \begin{bmatrix} b_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_5 & b_4 & b_3 & b_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-4} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & b_{n-2} \end{bmatrix}$$

$$-2\alpha \det \begin{bmatrix} b_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_2 & b_1 & 1 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ b_5 & b_4 & b_3 & b_2 & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & b_{n-2} & b_{n-3} & b_{n-5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 0 & b_{n-3} \end{bmatrix}$$

$$= (b_{n-2} - 2\alpha b_{n-3}) \Delta_{n-3}^B$$

$$\geq b_{n-2} \Delta_{n-3}^B$$

$$> 0,$$

puesto que $\alpha \leq 0$ y $b_{n-2} > 0$, $b_{n-3} > 0$, debido a que $P_{n-2}(\lambda)$ es un polinomio estable. Similarmente, se puede demostrar que $\Delta_i > 0$, $i = 1, 2, \dots, n-3$. Resumiendo los resultados anteriores demostramos que

$$\begin{aligned} \Delta_{n-1} = 0 &\Leftrightarrow \alpha = 0 \\ &\Leftrightarrow \text{singularidad de Hopf} \quad \left(\text{si } \frac{\partial \alpha}{\partial \mu} \neq 0 \right) \end{aligned} \quad (2.102)$$

Esto completa la demostración del teorema. □

Observación 2.2. *Si $\Delta_{n-1} = 0$ esto implica que $\Delta_n = a_n \Delta_{n-1} = 0$.*

Capítulo 3

Modelos matemáticos de la dinámica de virus in vivo y la respuesta inmunitaria

Las ecuaciones diferenciales que modelan a una epidemia son del tipo SIR (Susceptibles, Infecciosos, Recuperados), en particular el modelo clásico de Kermack y McKendrick (1927) toma en cuenta las siguientes suposiciones: si denotamos por N a la población total al tiempo t en la que el brote epidémico puede ocurrir, y por $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ a los individuos en estados susceptible, infeccioso y recuperado o muerto al tiempo t respectivamente, entonces $N = S(t) + I(t) + R(t)$ es constante. Además se tiene que las enfermedades infecciosas se transmiten por contacto entre un individuo susceptible y uno enfermo infeccioso, en base a esto Hamer en 1906 formuló la **ley de acción de masas** que establece que el número de contactos infecciosos, es decir que producen enfermedad, por unidad de tiempo es proporcional al número total de contactos entre individuos infecciosos y susceptibles, de acuerdo con lo anterior, la tasa de infección que determina el número de individuos por unidad de tiempo que se transfieren del compartimiento de susceptibles a infecciosos depende de la probabilidad de contactos al azar de un individuo infeccioso con un individuo susceptible, el cual luego puede transmitir la infección, es $\frac{S}{N}$, el número de nuevas infecciones por unidad de tiempo por un individuo infeccioso es $(\beta N)(\frac{S}{N})$, dando una tasa de nuevas infecciones $(\beta N)(\frac{S}{N})I = \beta SI$. Alternativamente, podemos argumentar que la probabilidad de contactos al azar de un individuo infeccioso es $\frac{I}{N}$ y por lo tanto la tasa de las nuevas infecciones por susceptibles es $(\beta N)(\frac{I}{N})$, dando una tasa de nuevas infecciones $(\beta N)(\frac{I}{N})S = \beta SI$.

En resumen por la ley de acción de masas, tenemos que el número de individuos susceptibles que se convierten en infecciosos, es proporcional al producto del número de individuos susceptibles por infecciosos, es decir, que la tasa de pérdida de personas susceptibles es βSI .

En base a las suposiciones y construcciones de los modelos epidemiológicos se plantearon los modelos de la dinámica viral sin respuesta inmune. Los modelos anteriores se complementaron con los modelos de interacción entre dos especies del tipo depredador y presa para describir algunos modelos de la dinámica de virus in vivo y la respuesta del sistema inmunitario.

3.1. Modelo básico de la dinámica viral

Para modelar la respuesta inmunitaria durante una infección viral, primero consideraremos el modelo básico de dinámica viral propuesto por Nowak y Bangham [19], el cual toma en cuenta tres variables, la concentración de células susceptibles a ser infectadas $x(t)$, es decir, que no son (todavía) infectadas en el tiempo t , la concentración de células infectadas $y(t)$ y la concentración de viriones (virus libres) $\nu(t)$, y se asume que:

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

La ecuación para modelar la concentración de células susceptibles es la siguiente:

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

donde se considera que las células susceptibles son producidas a una tasa constante λ , las cuales se estarán muriendo a una razón dx , para alguna constante

positiva d y se supone que el número de muertes de las células susceptibles por unidad de tiempo es proporcional al número de contactos entre las células susceptibles y los viriones ya que las células dejan de ser susceptibles porque terminan siendo infectadas y son la que representamos por el término $\beta x\nu$ (*ley de acción de masas*) para una constante positiva β .

De la misma manera, la cantidad de células infectadas dependerá de la tasa con que las células susceptibles fueron infectadas, es decir $\beta x\nu$ y estarán muriendo a una razón ay , para alguna constante positiva a . Por lo tanto

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

Por último, para describir la concentración de viriones tenemos que considerar que la tasa de producción de nuevos viriones será proporcional a la cantidad de células infectadas lo que representaremos por ky , y ellas a su vez estarán muriendo a una tasa $u\nu$ y se tiene la siguiente ecuación:

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

El modelo esta dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales no lineales:

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

La tabla 3.1 describe las variables y parámetros del sistema 3.1.

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

Tabla 3.1: Variables y parámetros del modelo básico de la dinámica viral.

La figura 3.1 resume estas condiciones.

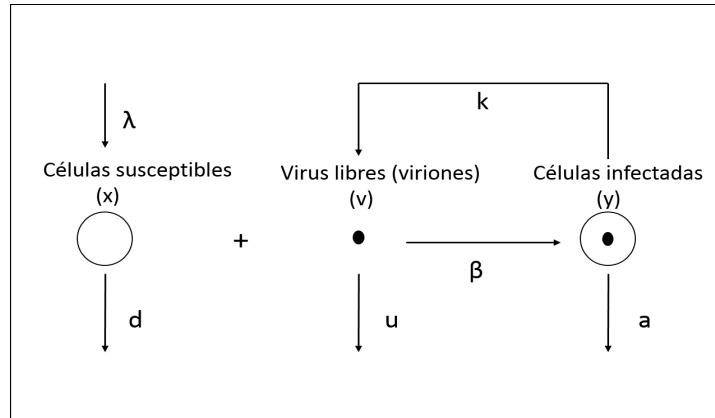


Figura 3.1: Diagrama esquemático del modelo matemático 3.1. Elaboración propia a partir de [19].

3.2. Modelo de la dinámica viral con respuesta inmunitaria

Aquí, presentamos la forma más sencilla para modelar la dinámica entre un virus y la respuesta inmunitaria CTL. Este modelo fue introducido por Martin Nowak y Charles Bangham [19], en el cual se considera una sola población de CTL para combatir una infección y la denotaremos por z . La naturaleza de la respuesta CTL es que los CTL proliferan cuando son estimuladas por el antígeno viral. La población CTL expansión entonces ellas combaten la población de virus, por ejemplo matando las células infectadas. Esto es muy similar a la dinámica entre depredadores y presas en la ecología. Los CTL son los depredadores que crecen y matan a sus presas (virus).

En este modelo supondremos (además de las consideraciones que se tienen para el modelo básico de la dinámica viral) que:

1. La reducción en la concentración de células infectadas es proporcional a la cantidad de células infectadas y a la cantidad de células de defensa.

2. La producción de células de defensa depende de la cantidad de células infectadas y a su vez de su propia concentración, pues como se mencionó anteriormente, los linfocitos se producen debido a la presencia de un virus dentro del organismo.

En base al modelo básico de dinámica viral (3.1) y las condiciones anteriores, agregaremos una nueva ecuación al modelo básico de dinámica viral que involucra la producción de células de defensa (linfocitos T), por lo que la cantidad de células de defensa dependerá de la cantidad de células infectadas, es decir cyz para una constante positiva c y estarán muriendo a una razón bz , para alguna constante positiva b por tanto tenemos la siguiente ecuación:

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

Por último, modificaremos la ecuación que involucra la variación de las células infectadas ya que se supone que el número de muertes de las células infectadas por unidad de tiempo es proporcional al número de contactos entre las células infectadas y las células de defensa ya que las células de defensa eliminan a las células infectadas y son las que representamos por el término pyz para una constante positiva p . Por tanto se tiene:

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

La figura 3.2 resume las consideraciones anteriores.

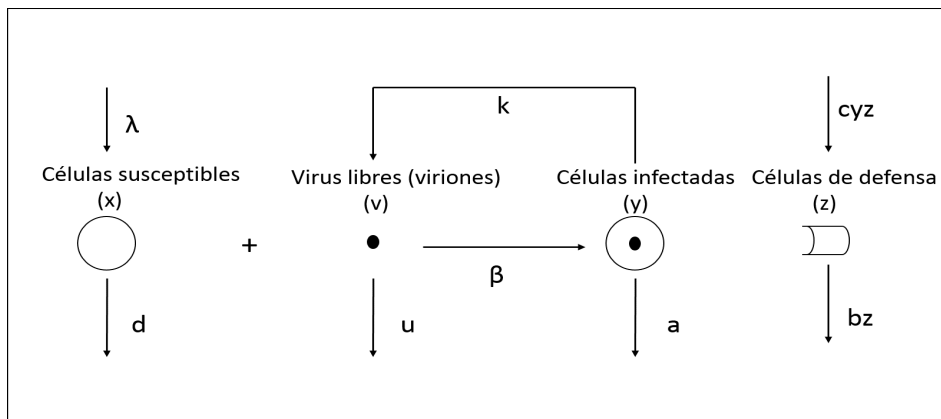


Figura 3.2: Diagrama esquemático del modelo matemático 3.2. Elaboración propia a partir de [19].

En base a las ecuaciones básicas planteadas en la dinámica del virus del modelo 3.1, introduciremos una nueva ecuación que modela la respuesta del sistema inmunitario descrita por el siguiente conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta x\nu, \\ \dot{y} = \beta x\nu - ay - pyz, \\ \dot{v} = ky - uv, \\ \dot{z} = cyz - bz. \end{cases} \quad (3.2)$$

La tabla 3.2 describe las nuevas variables y parámetros introducidos para obtener el sistema 3.2.

Variable	Descripción
z	concentración de células de defensa
Parámetro	
p	tasa de eliminación de las células infectadas por las células de defensa
c	tasa de producción de células de defensa
b	tasa de muerte de células de defensa

Tabla 3.2: Nuevas variables y parámetros del modelo de la dinámica viral con respuesta inmunitaria.

Los CTL proliferan en respuesta a la estimulación antigénica a una tasa c y pueden morir en ausencia de estimulación antigénica a una tasa b . El parámetro c también se refiere a la capacidad de respuesta CTL. Las células CTL matan a células infectadas a una tasa de p . Es importante señalar que las células CTL también puede tener actividad no lítica. Por simplicidad no incluimos esta aquí.

Notemos además, que los CTL vírgenes son producidos por el timo, pero esto no está incluido en el modelo. La razón es que la tasa de producción de las células CTL es muy baja, y los CTL vírgenes específicos para un virus dado sólo existen en números muy bajos. Por lo tanto, este término de entrada puede ser ignorado.

3.3. Modelo de la respuesta primaria y secundaria de las células CTL ante una infección viral

Para modelar la respuesta inmunitaria durante una infección viral, los investigadores consideran que en primer lugar las interacciones básicas entre el sistema inmunitario y el virus mediante el sistema 3.1. Para recuperarse de una infección viral, los linfocitos T citotóxicos efectores (CTLe) del sistema inmunitario actúan para limpiar a las células infectadas para prevenir más réplicas virales. Para modelar estas dinámicas adicionales, los investigadores modificaron el modelo 3.1 suponiendo que la población de virus está en un estado cuasi-estacionario, es decir, $\nu = (k/\mu)y$, y sea z que representa a la población CTLe para obtener un modelo simple de la interacción viral con la respuesta CTL:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xy, \\ \dot{y} = \beta xy - ay - pyz, \\ \dot{z} = cyz - bz. \end{cases} \quad (3.3)$$

En comparación con el modelo 3.1, las células susceptibles en este modelo pasan a ser células infectadas a una tasa βxy y las células infectadas se eliminan por z en pyz . La población de CTL aumenta de forma no lineal a una tasa cyz y que se eliminan a una tasa bz .

Hasta el momento solo hemos visto modelos que consideran una sola población de CTL denotada por z . En realidad, podemos considerar que la población de células CTL se dividen en dos subpoblaciones:

- CTLp (CTL precursoras).
- CTLe (CTL efectoras).

Los CTLp no tienen ninguna actividad viral, mientras que CTLe tienen actividad antiviral. De modo que los CTL vírgenes (que nunca han tenido contacto antes con un antígeno), existen como precursoras. Después de una infección viral, las células CTL que fueron responsables de eliminar las células infectadas se convierten en células CTLp y tienen receptores específicos para detectar este virus de la infección previa. Tras el contacto con el virus durante una infección posterior, las células precursoras se diferencian y se convierten en células CTLe y estas

células son responsables nuevamente de eliminar al virus invasor (ver figura 3.3).

Con estas suposiciones y tomando en cuenta que las células susceptibles, x , y las células infectadas, y , se describen de manera similar como en el sistema 3.3, en lugar de sólo considerar una clase de la respuesta CTL, se consideran las CTLp representada por ω y las células CTLe representada por z .

La ecuación para modelar la concentración de células CTLp es la siguiente:

$$\dot{\omega} = cy\omega - cqy\omega - b\omega,$$

donde se considera que las células CTLp después del contacto con el antígeno surgen a una tasa $cy\omega$, para alguna constante positiva c ya que el número de células CTLp por unidad de tiempo es proporcional al número de contactos entre las células infectadas y las células CTLp y se diferencian en CTLe a una tasa $cqy\omega$, para alguna constante q , es decir el número de células CTLp por unidad de tiempo es proporcional al número de contactos entre las células infectadas, las células CTLp y las células CTLe, las cuales se estarán muriendo a una razón $b\omega$, para alguna constante positiva b .

De manera similar, la cantidad de células CTLe se crean a una tasa $cqy\omega$ las cuales dependerán de la tasa con que las células CTLp tuvieron contacto con las células infectadas, es decir $cqy\omega$ y estarán muriendo a una razón hz , para alguna constante positiva h . Por lo tanto tenemos:

$$\dot{z} = cqy\omega - hz.$$

En consecuencia tenemos el siguiente modelo que describe con mayor precisión la dinámica de la respuesta de las células CTL en el sistema inmunitario:

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xy, \\ \dot{y} = \beta xy - ay - pyz, \\ \dot{\omega} = cy\omega - cqy\omega - b\omega, \\ \dot{z} = cqy\omega - hz. \end{cases} \quad (3.4)$$

La figura 3.3 resume las consideraciones anteriores.

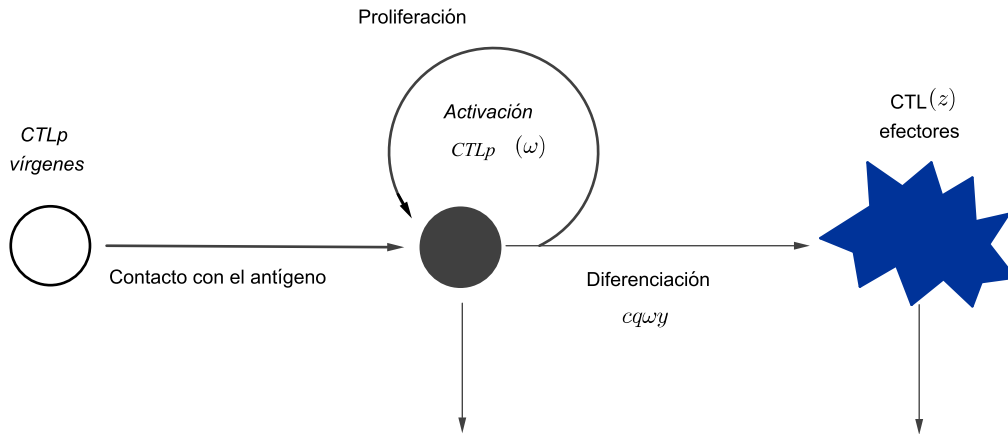


Figura 3.3: Representación esquemática del modelo matemático 3.4. Elaboración propia a partir de [28]

La tabla 3.3 describe las nuevas variables y parámetros introducidos para obtener el sistema 3.4.

Variable	Descripción
ω	concentración de células CTLp
z	concentración de células CTLe
Parámetro	
q	tasa de proliferación de las células CTLe por la diferenciación de las células CTLp
h	tasa de muerte de células CTLe

Tabla 3.3: Nuevas variables y parámetros del modelo de la respuesta primaria y secundaria de las células CTL ante una infección viral.

3.3.1. Análisis del modelo

Positividad

Para saber si el modelo propuesto está bien planteado y si las soluciones con valores iniciales poseen una interpretación biológica, se consideran que las condiciones iniciales son no negativas y que la solución no debe ser negativa, además supongamos que los parámetros en 3.4 son constantes positivas. Directamente resolviendo x , la solución es:

$$x(t) = e^{-\int_0^t (d+\beta y(s)) ds} x(0) + \lambda \int_0^t e^{-\int_s^t (d+\beta y(u)) du} ds. \quad (3.5)$$

Para $t > 0$ y $x(0) \geq 0$, tenemos que $x(t) > 0$. De manera similar, se puede demostrar que las otras tres variables tienen soluciones dadas por:

$$y(t) = y(0) e^{\int_0^t [\beta x(s) - a - pz(s)] ds}, \quad (3.6)$$

$$\omega(t) = \omega(0) e^{\int_0^t [cy(s)(1-a) - b] ds}, \quad (3.7)$$

$$z(t) = e^{-ht} \left(z(0) \int_0^t (cqy(s)\omega(s)e^{hs}) ds \right). \quad (3.8)$$

Todas las soluciones son positivas para $t > 0$ si $y(0) > 0$, $\omega(0) > 0$ y $z(0) \geq 0$.

Aparte de la positividad, la acotación es otro de los criterios para que un modelo biológico este bien planteado. Dado que la función exponencial tiene exponentes negativos, mostramos que $x(t)$ para $t > 0$ está acotado por

$$\begin{aligned} x(t) &< e^{-\int_0^t d ds} \left(x(0) + \lambda \int_0^t e^{-\int_s^t d du} ds \right) \\ &= e^{-dt} \left(x(0) + \lambda \int_0^t e^{-d(t-s)} ds \right) \\ &= e^{-dt} \left(x(0) + \frac{\lambda}{d} (1 - e^{-dt}) \right). \end{aligned}$$

La combinación de la acotación de $x(t)$ y la positividad de $z(t)$, se puede ver que el integrando en $y(t)$ también debe ser acotado. Puesto que el integrando es acotado, $y(t)$ debe ser acotado para $t > 0$. Utilizando el mismo argumento de acotamiento para $y(t)$, podemos demostrar que $\omega(t)$ también está acotada. Para $z(t)$, sabemos que $z(0)e^{-ht}$ está acotado. En cuanto a la otra parte de la solución, puede ser no acotada cuando $t \rightarrow \infty$. Aplicando la regla de *L'Hôpital* obtenemos:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-ht} \int_0^t cqy(s)\omega(s)e^{hs} \stackrel{H}{=} \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{cqy(s)\omega(t)e^{ht}}{he^{ht}} = \frac{cqy(\infty)\omega(\infty)}{h}.$$

Por la acotación de $y(t)$ y $\omega(t)$, $z(t)$ también está acotada. Por lo tanto, hemos

demostrado que el modelo 3.4 está biológicamente bien planteado.

Antes de analizar el modelo 3.4, vamos a establecer algunas relaciones importantes entre los parámetros del sistema para caracterizar a los puntos de equilibrio.

- Si definimos

$$R_0 = \frac{\lambda\beta}{ad} = (\text{tasa de crecimiento intrínseco}) \times (\text{tiempo promedio antes de morir})$$

este parámetro R_0 se llama la **tasa básica de reproducción de un virus** y representa el número promedio de células recién infectadas producidos por una sola célula infectada β al comienzo de la infección (cuando casi todas las células no han sido infectadas) introducida en una población totalmente susceptible λ durante el tiempo en el que la célula permanece infectada $\frac{1}{ad}$. Así el valor de R_0 dependerá de las características de la dinámica del virus in vivo reflejada en los parámetros λ , β , a y d . Por tanto R_0 toma un valor constante.

La importancia de este parámetro para estudiar la dinámica del virus in vivo con respuesta inmune radica en que si $R_0 > 1$, entonces una célula en promedio da lugar a más de una nueva célula infectada, y la infección puede propagarse. Si $R_0 < 1$, entonces una célula en promedio da lugar a menos de una nueva célula infectada, y la población de virus no se propaga y se extingue. Si $R_0 = 1$, entonces una célula infectada en promedio, dan lugar a una nueva célula infectada. Este caso es un caso fronterizo, e irrelevante a efectos prácticos.

- Por último definimos:

$$R_I = 1 + \frac{\beta b}{cdQ}, \quad \text{donde } Q = (1 - q)$$

el parámetro R_I se llama **tasa básica de reproducción de un virus en presencia de respuesta CTL**.

3.3.2. Puntos de equilibrio

Teorema 3.1. *El sistema (3.4) posee tres puntos de equilibrio dados por:*

$$x_0 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right),$$

$$x_1 = \left(\frac{a}{\beta}, \frac{\lambda\beta - da}{a\beta}, 0, 0 \right),$$

$$x_2 = \left(\frac{\lambda}{dR_I}, \frac{b}{cQ}, \frac{h}{pqbcd} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right), \frac{1}{pcdQ} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \right),$$

donde $Q = (1 - q)$

Demostración. La prueba consiste en resolver el sistema de ecuaciones algebraico:

$$\begin{cases} (1) \lambda - dx - \beta xy = 0, \\ (2) \beta xy - ay - pyz = 0, \\ (3) cy\omega - cqy\omega - b\omega = 0, \\ (4) cqy\omega - hz = 0. \end{cases} \quad (3.9)$$

Despejando ω de la última ecuación obtenemos:

$$\omega = \frac{hz}{cqy}. \quad (3.10)$$

Luego si $z = 0$ entonces $\omega = 0$, y sustituyendo esto en (2) se tiene que $y = 0$. Por tanto si sustituimos $y = 0$ en (1) tenemos que $x = \frac{\lambda}{d}$. Por lo tanto hemos obtenido el primer punto de equilibrio $x_0 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right)$.

Por otro lado, si $z = 0$ entonces $\omega = 0$, ahora sustituyendo $z = 0$ en (2) se tiene $\beta xy - ay = 0$ y de esta ecuación despejamos a x y obtenemos que $x = \frac{a}{\beta}$, por último sustituimos los valores de x, z, ω en (1) para obtener el valor de y

$$\lambda - d \left(\frac{a}{\beta} \right) - \beta \left(\frac{a}{\beta} \right) y = 0$$

$$\begin{aligned} \Leftrightarrow \lambda - \left(\frac{da}{\beta}\right) - ay &= 0 \\ \Leftrightarrow -ay &= \frac{-\lambda\beta + da}{\beta} \\ \Leftrightarrow y &= \frac{\lambda\beta - da}{a\beta}. \end{aligned}$$

Por tanto tenemos el segundo punto de equilibrio $x_1 = \left(\frac{a}{\beta}, \frac{\lambda\beta - da}{a\beta}, 0, 0\right)$.

Por último si $z \neq 0$ y como $\omega = \frac{hz}{cqy}$ sustituimos este valor de ω en (3) para obtener el valor de y :

$$\begin{aligned} cy \left(\frac{hz}{cqy}\right) - cqy \left(\frac{hz}{cqy}\right) - b \left(\frac{hz}{cqy}\right) &= 0 \\ \Leftrightarrow \left(\frac{hz}{q}\right) - hz - \left(\frac{bhz}{cqy}\right) &= 0 \quad \text{multiplicando por } qy \\ \Leftrightarrow yhz - yqhz - \frac{bhz}{c} &= 0 \\ \Leftrightarrow y(hz - qhz) &= \frac{bhz}{c} \\ \Leftrightarrow y &= \frac{bhz}{chz(1 - q)} \\ \Leftrightarrow y &= \frac{b}{c(1 - q)}. \end{aligned}$$

Luego $y = \frac{b}{cQ}$ donde $Q = (1 - q)$. Ahora sustituimos el valor de y en (1) para obtener el valor de x :

$$\begin{aligned} \lambda - dx - \beta x \left(\frac{b}{cQ}\right) &= 0 \\ \Leftrightarrow -dx - \left(\frac{\beta xb}{cQ}\right) &= -\lambda \\ \Leftrightarrow x \left(\frac{-dcQ - \beta b}{cQ}\right) &= -\lambda \\ \Leftrightarrow x &= \frac{\lambda cQ}{dcQ + \beta b}. \end{aligned}$$

Reescribiendo x tenemos $x = \frac{\lambda}{dR_I}$, donde $R_I = 1 + \frac{\beta b}{cdQ}$. Sustituyendo el valor

de x y y en (2) para hallar z se tiene:

$$\beta \left(\frac{\lambda}{dR_I} \right) - a \left(\frac{b}{cQ} \right) - pz \left(\frac{b}{cQ} \right) = 0$$

$$\frac{\beta\lambda b}{dR_I cQ} - \frac{ab}{cQ} - \frac{pb}{cQ} z = 0$$

$$z = \frac{\frac{\beta\lambda b}{dR_I cQ} - \frac{ab}{cQ}}{\frac{pb}{cQ}}$$

$$\Leftrightarrow z = \frac{\beta\lambda bcQ}{dR_I cQ pb} - \frac{abcQ}{cQ pb}$$

$$\Leftrightarrow z = \frac{1}{pcdQ} \left(\frac{\beta\lambda cQ}{R_I} - acQd \right)$$

$$\Leftrightarrow z = \frac{1}{pcdQ} \left(\frac{\frac{\beta\lambda cQ}{R_I}}{acQd} - \frac{acQd}{acQd} \right)$$

$$\Leftrightarrow z = \frac{1}{pcdQ} \left(\frac{\beta\lambda cQ}{R_I acQd} - 1 \right)$$

$$\Leftrightarrow z = \frac{1}{pcdQ} \left(\frac{\beta\lambda}{R_I ad} - 1 \right)$$

$$\Leftrightarrow z = \frac{1}{pcdQ} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right).$$

Por último despejando ω de la ecuación (4) y sustituyendo el valor de y y z obtenemos:

$$\omega = \frac{h \left(\frac{1}{pcdQ} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \right)}{cq \left(\frac{b}{cQ} \right)}$$

$$\Leftrightarrow \omega = \frac{\frac{h}{pcdQ} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right)}{\frac{qb}{Q}}$$

$$\Leftrightarrow \omega = \frac{hQ \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right)}{pcdQqb}$$

$$\Leftrightarrow \omega = \frac{h}{pcdqb} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right).$$

Por tanto el tercer punto de equilibrio esta dado por

$$x_2 = \left(\frac{\lambda}{dR_I}, \frac{b}{cQ}, \frac{h}{pcdq b} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right), \frac{1}{pcdQ} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \right)$$

□

Para analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio primero calculamos la matriz jacobiana del sistema 3.4:

$$J(x, y, \omega, z) = \begin{bmatrix} -d - y\beta & -\beta x & 0 & 0 \\ y\beta & \beta x - a - pz & 0 & -py \\ 0 & c\omega(1 - q) & cy(1 - q) - b & 0 \\ 0 & cq\omega & cgy & -h \end{bmatrix}. \quad (3.11)$$

3.3.3. Estabilidad del punto de equilibrio libre de infección

x_0

Dada la matriz jacobiana (3.11) del sistema (3.4) sustituimos el valor del punto de equilibrio x_0 y obtenemos lo siguiente:

$$J\left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0\right) = \begin{bmatrix} -d & \frac{-\beta\lambda}{d} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta\lambda}{d} - a & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -h \end{bmatrix}.$$

Ahora calculamos el polinomio característico para el punto de equilibrio x_0 como sigue:

$$\begin{aligned} P_{x_0}(s) &= \det[sI - J(x_0)] = \det \left(\begin{bmatrix} s & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s & 0 \\ 0 & 0 & 0 & s \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -d & \frac{-\beta\lambda}{d} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta\lambda}{d} - a & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -h \end{bmatrix} \right) \\ &= \det \left(\begin{bmatrix} s + d & \frac{\beta\lambda}{d} & 0 & 0 \\ 0 & s - \frac{\beta\lambda}{d} + a & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s + b & 0 \\ 0 & 0 & 0 & s + h \end{bmatrix} \right) = (s+d) \left(s + \frac{-\beta\lambda}{d} + a \right) (s+b)(s+h) \end{aligned}$$

Entonces los valores propios del polinomio característico están dados por:
 $s_1 = -d, s_2 = \frac{\beta\lambda}{d} - a, s_3 = -b$ y $s_4 = -h$.

Sabemos por teorema 2.1 que un punto de equilibrio es localmente asintóticamente estable si todas las raíces del polinomio característico tienen parte real negativa, es decir se encuentran en el conjunto $C^- = z \in C : Re(z) < 0$. Dado que todos los parámetros del sistema son positivos, el sistema es localmente asintóticamente estable en este punto de equilibrio si:

$$\frac{\beta\lambda}{d} - a < 0 \quad \text{es decir} \quad \left(\frac{\beta\lambda}{d} - a \right) \left(\frac{1}{a} \right) < 0.$$

Por tanto tenemos la siguiente relación:

$$\frac{\beta\lambda}{ad} - 1 < 0 \quad \text{es decir} \quad \frac{\beta\lambda}{ad} < 1$$

como el número $\frac{\beta\lambda}{ad}$ es el que definimos como R_0 , entonces el punto x_0 sera **asintóticamente estable** si $R_0 < 1$.

Ahora nos falta demostrar que este punto de equilibrio es globalmente asintóticamente estable. Para ello introduciremos el siguiente resultado:

Lema 3.1. *El único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.4) contenido en $E = \{x_0 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3 + \mu_4 e_4 : \mu_i \in \mathbb{R}, \forall i = 2, 3, 4\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ es el punto de equilibrio x_0 .*

Demostración. Sea $A \subset E$ un conjunto positivamente invariante para el sistema (3.4), entonces cualquier vector v ortogonal a los vectores directores de E deberá ser ortogonal también a los vectores derivada de las soluciones que inicien en A . En particular $e_1 = (1, 0, 0, 0)$ es ortogonal a $e_2 = (0, 1, 0, 0)$, a $e_3 = (0, 0, 1, 0)$ y a $e_4 = (0, 0, 0, 1)$. Entonces para todo punto $(x, y, \omega, z) \in A$ se tiene:

$$\left\langle \frac{d}{dt} \varphi_t(x, y, \omega, z), (1, 0, 0, 0) \right\rangle = 0. \quad (3.12)$$

Como $(x, y, \omega, z) \in A \subset E$ y $\varphi_t(x, y, \omega, z)$ es la solución de (3.4) se tiene que:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \varphi_t(x^*, y, \omega, z) &= (\lambda - dx^* - \beta x^* y, \beta x^* y - ay - pyz, cy\omega - cqy\omega - b\omega, cqy\omega - hz) \\ &= \left(-\beta \frac{\lambda}{d} y, \beta \frac{\lambda}{d} y - ay - pyz, cy\omega - cqy\omega - b\omega, cqy\omega - hz\right) \end{aligned}$$

donde $x^* = \frac{\lambda}{d}$. Por la igualdad (3.12) se tiene que:

$$-\beta \frac{\lambda}{d} y = 0 \implies y = 0.$$

Así, A deberá estar contenido en el conjunto $\{x_0 + \mu_2 e_2\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$. Con lo que ahora debemos tener que cualquier vector v ortogonal al vector director e_2 de este conjunto, debe ser ortogonal al vector derivada de las soluciones que inicien en A . Dado que e_3 es ortogonal a e_2 y

$$\frac{d}{dt} \varphi_t(x^*, 0, \omega, z) = (0, 0, -b\omega, -hz)$$

se tiene que

$$\left\langle \frac{d}{dt} \varphi_t(x^*, 0, \omega, z), (0, 0, 1, 0) \right\rangle = 0,$$

entonces $-b\omega = 0$ y por lo tanto $\omega = 0$. Luego A deberá estar contenido en el conjunto $\{x_0 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ y entonces nuevamente debemos tener que cualquier vector v ortogonal al vector director e_3 de este conjunto, debe ser ortogonal al vector derivada de las soluciones que inicien en A . Como e_4 es ortogonal a e_3 y

$$\frac{d}{dt} \varphi_t(x^*, 0, 0, z) = (0, 0, 0, -hz)$$

se tiene que

$$\left\langle \frac{d}{dt} \varphi_t(x^*, 0, 0, z), (0, 0, 0, 1) \right\rangle = 0$$

luego $-hz = 0$ y con ello $z = 0$.

Por lo tanto el único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.4) contenido en E es el punto de equilibrio $x_0 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0\right)$. □

Teorema 3.2. *Si $R_0 < 1$, entonces el punto de equilibrio libre de infección x_0 es globalmente asintóticamente estable.*

Demostración. Sea $(x^*, y^*, \omega^*, z^*)$ un punto de equilibrio del sistema (3.4) y consideremos también la función escalar $V : \mathbb{R}_{\geq 0}^4 \rightarrow \mathbb{R}$ definida en (B.2) del apéndice B, donde las constantes θ relativas a las coordenadas x e y serán 1, la relativa a ω será $\frac{a}{k}$ y la relativa a z será $\frac{1}{c}$.

Ahora como la proposición B.1 nos garantiza que basta mostrar que $\dot{V}(x) \leq 0$ en $\mathbb{R}_{\geq 0}^4$ para que todas las soluciones con condiciones iniciales en $\mathbb{R}_{> 0}^4$ se aproximen al mayor subconjunto de $E = \left\{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4 : \dot{V}(x) = 0\right\}$ el cual es positivamente invariante para el sistema (3.4) y finalmente mostrar que éste conjunto sólo puede ser el punto de equilibrio x_0 .

Utilizando las propiedades de la función V dadas por el teorema B.4 tenemos lo siguiente:

$$\begin{aligned} V(x, y, \omega, z) &= x^* \left(\frac{x}{x^*} - \ln \frac{x}{x^*} \right) + y^* \left(\frac{y}{y^*} - \ln \frac{y}{y^*} \right) \\ &+ \frac{a}{c} \omega^* \left(\frac{\omega}{\omega^*} - \ln \frac{\omega}{\omega^*} \right) + \frac{1}{q} z^* \left(\frac{z}{z^*} - \ln \frac{z}{z^*} \right), \end{aligned}$$

y además

$$\begin{aligned} \dot{V}(x, y, \omega, z) &= \lambda - dx - \beta xy - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* y + \beta xy - ay - pyz - \beta xy^* \\ &+ ay^* + py^* z + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} - a\omega^* y + aqy\omega^* + \frac{ab\omega^*}{c} \\ &+ cy\omega - \frac{hz}{q} - z^* cy\omega - \frac{hz^*}{q} \end{aligned}$$

o bien

$$\begin{aligned} \dot{V}(x, y, \omega, z) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* y - ay - pyz - \beta xy^* \\ &+ ay^* + py^* z + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} - a\omega^* y + aqy\omega^* + \frac{ab\omega^*}{c} \\ &+ cy\omega - \frac{hz}{q} - z^* cy\omega - \frac{hz^*}{q}. \end{aligned}$$

Consideremos el punto de equilibrio $x_0 = (x^*, y^*, \omega^*, z^*)$ y $R_0 \leq 1$. Como $y^* = 0$, $\omega^* = 0$ y $z^* = 0$ entonces:

$$\begin{aligned} \dot{V}(x_0) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* y - ay - pyz + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} \\ &+ cy\omega - \frac{hz}{q} = \dot{V}_1(x_0) + \dot{V}_2(x_0) + \dot{V}_3(x_0), \end{aligned}$$

donde

$$\dot{V}_1(x_0) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* = 2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx}$$

$$\begin{aligned}\dot{V}_2(x_0) &= \beta x^* y - ay - pyz + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} + cy\omega \\ \dot{V}_3(x_0) &= -\frac{hz}{q}.\end{aligned}$$

Ahora probaremos que $\dot{V}(x_0) \leq 0$, es decir debemos probar que $\dot{V}_1(x_0) \leq 0$, $\dot{V}_2(x_0) \leq 0$ y $\dot{V}_3(x_0) \leq 0$. Observemos que:

$$\begin{aligned}(\lambda - dx)^2 &\geq 0, \\ \lambda^2 - 2\lambda dx + (dx)^2 &\geq 0, \\ \frac{\lambda^2}{dx} - 2\lambda + dx &\geq 0, \\ 2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx} &\leq 0,\end{aligned}$$

por lo tanto $\dot{V}_1(x_0) \leq 0$.

Por otro lado observemos que:

$$\begin{aligned}\dot{V}_2(x_0) &= \beta \left(\frac{\lambda}{d}\right) y - ay - pyz + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} + cy\omega \\ &= \left(\frac{\beta\lambda}{ad}\right) y - y - \frac{pyz}{a} + y\omega - qy\omega - \frac{b\omega}{c} + \frac{cy\omega}{a} \\ &= R_0 y - y - \frac{pyz}{a} + y\omega - qy\omega - \frac{b\omega}{c} + \frac{cy\omega}{a}\end{aligned}$$

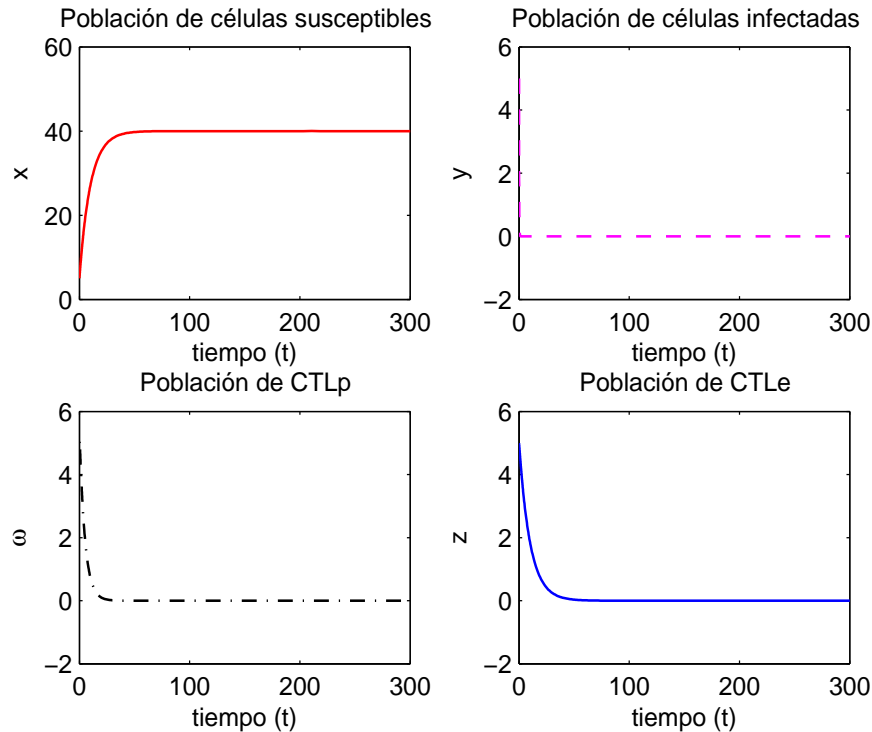
como $R_0 < 1$ y las variables y parámetros son todos positivos tenemos que $\dot{V}_2(x_0) \leq 0$. Luego como $\dot{V}_3(x_0) \leq 0$ podemos concluir que $\dot{V}(x_0) \leq 0$.

Observemos además que $\dot{V}(x_0) = 0$ si $x = x^*$, $y = y^*$, $\omega = \omega^*$ y $z = z^*$. De modo que por el lema 3.1 concluimos que el mayor conjunto positivamente invariante en

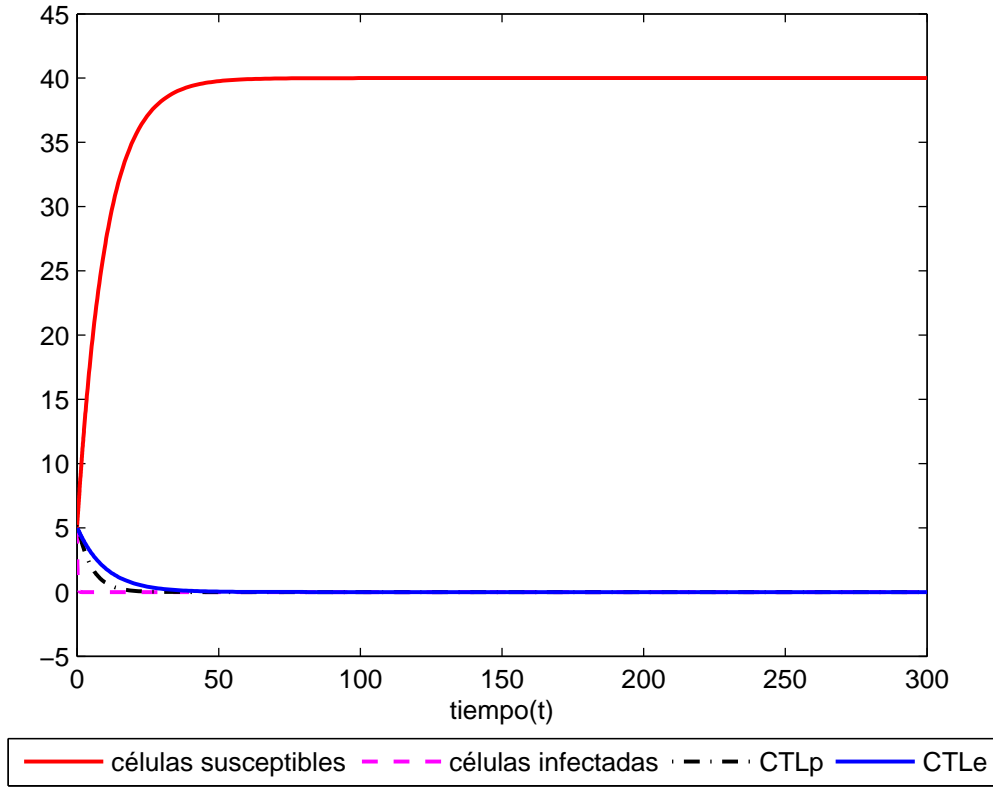
$$\begin{aligned}E &= \{(x, y, \omega, z) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4 : \dot{V}(x, y, \omega, z) = 0\} \\ &= \{(x, y, \omega, z) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4 : x = x^*, y = y^*, \omega = \omega^*, z = z^*\}\end{aligned}$$

es el punto de equilibrio x_0 , entonces por el **principio de invarianza de LaSalle** (teorema B.2) concluimos que el punto de equilibrio x_0 es globalmente asintóticamente estable. □

Ahora vamos a demostrar que el resultado analítico que se enuncia en el teorema 3.2 y se demuestra se pueden visualizar a través de una simulación numérica. En este caso utilizaremos datos reales tomados de [24], [27] y cuyos valores de los parámetros son elegidos son: $d = \frac{1}{10}$, $\beta = \frac{3}{400}$, $a = \frac{1}{2}$, $p = 1$, $c = \frac{1}{10}$, $q = \frac{1}{10}$, $b = \frac{1}{5}$, $h = \frac{1}{10}$, en este caso vamos a estimar el valor del parámetro λ con respecto a la tasa R_0 . Si calculamos R_0 con los valores de los parámetros dados obtenemos: $R_0 = \frac{3}{20}\lambda$. Como estamos en el caso en el cual $R_0 < 1$ entonces $0 < \lambda < \frac{20}{3}$, por tanto si elegimos el valor de $\lambda = 4$ tenemos que $R_0 = \frac{3}{5} < 1$. La expresión analítica para el punto de equilibrio x_0 es $x_0 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0\right)$. Ahora como $R_0 < 1$ entonces para el punto x_0 tenemos por el teorema 3.2 que el punto de equilibrio libre de infección x_0 es *globalmente asintóticamente estable*. El punto de equilibrio x_0 de acuerdo con los datos anteriores toma el valor de $x_0 = (40, 0, 0, 0)$. Simulando numéricamente en MATLAB el modelo (3.4) para el punto de equilibrio libre de infección x_0 , observamos en la figura 3.4 independientemente de los valores iniciales que tomemos las células susceptibles se establecen en el valor de equilibrio esperado y todas las demás poblaciones mueren después de un breve período de tiempo.



(a) Evolución de cada población con respecto al tiempo



(b) Evolución de las poblaciones hacia el equilibrio estable

Figura 3.4: Simulación del modelo (3.4) con $\lambda = 4, d = \frac{1}{10}, \beta = \frac{3}{400}, a = \frac{1}{2}, p = 1, c = \frac{1}{10}, q = \frac{1}{10}, b = \frac{1}{5}, h = \frac{1}{10}$

3.3.4. Estabilidad del punto de equilibrio infeccioso x_1 sin respuesta CTL

Cuando $R_0 > 1$, el punto de equilibrio x_0 se vuelve inestable y un nuevo equilibrio surge, en este caso el punto x_1 . Para que esta solución de equilibrio sea físicamente significativa, debemos tener en cuenta que $R_0 > 1$.

De manera similar como en el caso del punto de equilibrio x_0 , con la ayuda de la matriz jacobiana (3.11) del sistema (3.4), obtenemos la ecuación característica en el punto de equilibrio x_1 de la siguiente forma:

$$P_{x_1}(s) = \det[sI - J(x_1)] =$$

$$\begin{aligned}
 & \det \left(\begin{bmatrix} s & 0 & 0 & 0 \\ 0 & s & 0 & 0 \\ 0 & 0 & s & 0 \\ 0 & 0 & 0 & s \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -d - \left(\frac{\lambda\beta - da}{a}\right) & -a & 0 & 0 \\ \frac{\lambda\beta - da}{a} & 0 & 0 & \frac{-p\lambda\beta + pda}{a\beta} \\ 0 & 0 & \left(\frac{c\lambda\beta - cda}{a\beta}\right)(1 - q) - b & 0 \\ 0 & 0 & \frac{cq\lambda\beta - cqda}{a\beta} & -h \end{bmatrix} \right) \\
 &= \det \left(\begin{bmatrix} s + d + \left(\frac{\lambda\beta - da}{a}\right) & a & 0 & 0 \\ \frac{-\lambda\beta + da}{a} & s & 0 & \frac{p\lambda\beta - pda}{a\beta} \\ 0 & 0 & s - \left(\frac{c\lambda\beta - cda}{a\beta}\right)(1 - q) + b & 0 \\ 0 & 0 & \frac{-cq\lambda\beta + cqda}{a\beta} & s + h \end{bmatrix} \right) \\
 &= \frac{1}{a^2\beta}(s + h)(as^2 + \lambda\beta s + \beta\lambda a - da^2)[a\beta s + cQ(ad - \beta\lambda) + a\beta b].
 \end{aligned}$$

Hay dos factores de primer grado y un factor de segundo grado. Por el teorema 2.1 tenemos que un punto de equilibrio es localmente asintóticamente estable si todas las raíces del polinomio característico tienen parte real negativa, es decir se encuentran en el conjunto $C^- = \{z \in C : Re(z) < 0\}$. Dado que todos los parámetros del sistema son positivos, la primera raíz es estable. Para las raíces del factor de segundo grado se encuentren en el conjunto C^- , todos sus coeficientes deben tener el mismo signo. Por lo tanto, sus raíces serán estables si y sólo si $R_0 > 1$. Esta condición es la misma que la condición para el punto de equilibrio sea biológicamente significativo, por lo que sólo hay que comprobar la raíz restante. Este punto de equilibrio es localmente estable si y sólo si

$$cQ(ad - \beta\lambda) + a\beta b > 0 \Leftrightarrow cdQ(R_0 - 1) - \beta b < 0 \Leftrightarrow R_0 - 1 - \frac{\beta b}{cdQ} < 0.$$

Por tanto tenemos la siguiente relación:

$$R_0 < 1 + \frac{\beta b}{cdQ}$$

como el número $1 + \frac{\beta b}{cdQ}$ es el que definimos como R_I , entonces el punto x_1 sera *asintóticamente estable* si $1 < R_0 < R_I$.

No sólo que el sistema es localmente estable en este equilibrio, se puede mostrar que este equilibrio es globalmente estable y para ello introduciremos el siguiente resultado:

Lema 3.2. *El único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.4) con-*

tenido en $E = \left\{ x_1 + \mu_1 \left(0, \frac{\omega^*}{y^*}, 1, 0 \right) + \mu_4 e_4 : \mu_1, \mu_4 \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ es el punto de equilibrio x_1 .

Demostración. Sea $x_1 = (x^*, y^*, \omega^*, z^*)$ y $A \subset E$ un conjunto positivamente invariante para el sistema (3.4), entonces cualquier vector v ortogonal a los vectores directores de E deberá ser ortogonal también a los vectores derivada de las soluciones que inicien en A . En particular $e_1 = (1, 0, 0, 0)$ es ortogonal a los vectores directores de E . Entonces para todo punto $(x, y, \omega, z) \in A$ se tiene:

$$\left\langle \frac{d}{dt} \varphi_t(x, y, \omega, z), (1, 0, 0, 0) \right\rangle = 0. \quad (3.13)$$

Como $(x, y, \omega, z) \in A \subset E$ y $\varphi_t(x, y, \omega, z)$ es la solución de (3.4) se tiene que:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \varphi_t(x, y, \omega, z) = & \left(\lambda - dx^* - \beta x^* y, \beta x^* y - ay - pyz, cy \frac{\omega^* y}{y^*} - c q y \frac{\omega^* y}{y^*} - b \frac{\omega^* y}{y^*}, \right. \\ & \left. c q y \frac{\omega^* y}{y^*} - h z \right), \end{aligned}$$

donde $x^* = \frac{a}{\beta}$. Por la igualdad (3.13) se tiene que:

$$\begin{aligned} \lambda - dx^* - \beta x^* y &= 0 \\ \lambda - d \left(\frac{a}{\beta} \right) - \beta \left(\frac{a}{\beta} \right) y &= 0 \\ \lambda - \frac{da}{\beta} - ay &= 0 \\ \frac{\lambda\beta - da}{\beta} &= ay \\ y &= \frac{\lambda\beta - da}{a\beta} \end{aligned}$$

lo que garantiza que $y = y^*$. Además como $\omega = \frac{\omega^* y}{y^*}$ entonces $\omega = \omega^*$.

Así, A deberá estar contenido en el conjunto $\left\{ x_1 + \mu_1 \left(0, \frac{\omega^*}{y^*}, 1, 0 \right) \right\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$. Observemos que como $(x^*, y^*, 0, 0)$ son las coordenadas del punto de equilibrio x_1 , el vector derivada tendrá la forma:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \varphi_t(x, y, \omega, z) = & \left(\lambda - dx^* - \beta x^* y^*, \beta x^* y^* - ay^* - py^* z, cy^* \omega^* - c q y^* \omega^* - b \omega^*, \right. \\ & \left. c q y^* \omega^* - h z \right) \\ & (0, -py^* z, 0, h z). \end{aligned}$$

Por otro lado como el vector $\left(0, 1, \frac{-\omega^*}{y^*}, 0\right)$ también es ortogonal a los vectores directores de E , tenemos que:

$$\left\langle \left(0, 1, \frac{-\omega^*}{y^*}, 0\right), (0, -py^*z, 0, hz) \right\rangle = 0.$$

entonces $-py^*z = 0$, como $y = y^*$ tenemos que $-pyz = 0$ lo que implica que $z = 0$ y por tanto $z = z^*$.

Por lo tanto el único conjunto positivamente invariante para el sistema (3.4) contenido en E es el punto de equilibrio $x_1 = \left(\frac{a}{\beta}, \frac{\lambda\beta - da}{a\beta}, 0, 0\right)$ \square

Teorema 3.3. *Si $1 < R_0 < R_I$ entonces el punto de equilibrio infeccioso x_1 sin respuesta CTL es **globalmente asintóticamente estable**.*

Demostración. Sea $(x^*, y^*, \omega^*, z^*)$ un punto de equilibrio del sistema (3.4) y consideremos también la función escalar $V : \mathbb{R}_{\geq 0}^4 \rightarrow \mathbb{R}$ definida en (B.2) del apéndice B, donde las constantes θ relativas a las coordenadas x e y serán 1, la relativa a ω será $\frac{a}{k}$ y la relativa a z será $\frac{1}{c}$. Ahora como la proposición B.1 nos garantiza que basta mostrar que $\dot{V}(x) \leq 0$ en $\mathbb{R}_{\geq 0}^4$ para que todas las soluciones con condiciones iniciales en $\mathbb{R}_{> 0}^4$ se aproximen al mayor subconjunto de $E = \left\{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4 : \dot{V}(x) = 0\right\}$ el cual es positivamente invariante para el sistema (3.4) y finalmente mostrar que éste conjunto sólo puede ser el punto de equilibrio x_1 .

Utilizando las propiedades de la función V dadas por el teorema B.4 tenemos que:

$$\begin{aligned} V(x, y, \omega, z) &= x^* \left(\frac{x}{x^*} - \ln \frac{x}{x^*} \right) + y^* \left(\frac{y}{y^*} - \ln \frac{y}{y^*} \right) \\ &+ \frac{a}{c} \omega^* \left(\frac{\omega}{\omega^*} - \ln \frac{\omega}{\omega^*} \right) + \frac{1}{q} z^* \left(\frac{z}{z^*} - \ln \frac{z}{z^*} \right), \end{aligned}$$

y además

$$\begin{aligned} \dot{V}(x, y, \omega, z) &= \lambda - dx - \beta xy - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* y + \beta xy - ay - pyz - \beta xy^* \\ &+ ay^* + py^* z + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} - a\omega^* y + aqy\omega^* + \frac{ab\omega^*}{c} \\ &+ cy\omega - \frac{hz}{q} - z^* cy\omega - \frac{hz^*}{q}, \end{aligned}$$

o bien

$$\begin{aligned}\dot{V}(x, y, \omega, z) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* y - ay - pyz - \beta xy^* \\ &+ ay^* + py^* z + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} - a\omega^* y + aqy\omega^* + \frac{ab\omega^*}{c} \\ &+ cy\omega - \frac{hz}{q} - z^* cy\omega - \frac{hz^*}{q}.\end{aligned}$$

Consideremos el punto de equilibrio $x_1 = (x^*, y^*, \omega^*, z^*)$ y $1 < R_0 < R_I$. Como $\omega^* = 0$ y $z^* = 0$ entonces:

$$\begin{aligned}\dot{V}(x_1) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* y - ay - pyz - \beta xy^* \\ &+ ay^* + py^* z + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} + cy\omega - \frac{hz}{q} \\ &= \dot{V}_1(x_0) + \dot{V}_2(x_0) + \dot{V}_3(x_0),\end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(x_0) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* \\ \dot{V}_2(x_0) &= \beta x^* y - ay - pyz - \beta xy^* + ay^* + py^* z + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} + cy\omega \\ \dot{V}_3(x_0) &= -\frac{hz}{q}.\end{aligned}$$

Ahora probaremos que $\dot{V}(x_0) \leq 0$, es decir debemos probar que $\dot{V}_1(x_0) \leq 0$, $\dot{V}_2(x_0) \leq 0$ y $\dot{V}_3(x_0) \leq 0$.

Vemos que $\dot{V}_1(x_1) \leq \lambda \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \lambda \frac{x^*}{x} \left(\frac{1}{R_0-1}\right)$. En efecto,

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(x_1) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + dx^* \\ &\quad - \frac{\lambda x^*}{xR_0} - dx^* + \frac{\lambda x^*}{xR_0} \\ &= dx^* \left(2 - \frac{x^*}{x} - \frac{\lambda x^*}{dxR_0}\right) + \lambda - \frac{\lambda x^*}{x} - dx^* + \frac{\lambda x^*}{xR_0} \\ &= dx^* \left(\frac{2x^*x - x^2 - x^{*2}}{x^*x}\right) + \lambda \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) + \lambda \frac{x^*}{x} \left(\frac{1}{R_0} - 1\right).\end{aligned}$$

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

Ahora, tomando la expresión $\dot{V}_1(x_1) + \dot{V}_2(x_1)$, tenemos que

$$\begin{aligned} \dot{V}_1(x_1) + \dot{V}_2(x_1) &\leq \lambda - \frac{\lambda}{R_0} + \frac{\lambda x^*}{x R_0} - \lambda \frac{x^*}{x} + \beta x^* y - ay - pyz - \beta x y^* + ay^* \\ &\quad + py^* z + ay\omega - aqy\omega - \frac{ab\omega}{c} + cy\omega \end{aligned}$$

como $R_0 > 1$ y las variables y parámetros son todos positivos tenemos que $\dot{V}_1(x_1) + \dot{V}_2(x_1) \leq 0$. Luego como $\dot{V}_3(x_1) \leq 0$ podemos concluir que $\dot{V}(x_1) \leq 0$.

Observemos además que $\dot{V}(x_1) = 0$ si $x = x^*$, $y = y^*$, $\omega = \frac{\omega^*}{y^*}$ y $z = z^*$. De modo que por el lema 3.2 concluimos que el mayor conjunto positivamente invariante en

$$\begin{aligned} E &= \{(x, y, \omega, z) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4 : \dot{V}(x, y, \omega, z) = 0\} \\ &= \{(x, y, \omega, z) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4 : x = x^*, y = y^*, \omega = \frac{\omega^*}{y^*}, z = z^*\} \end{aligned}$$

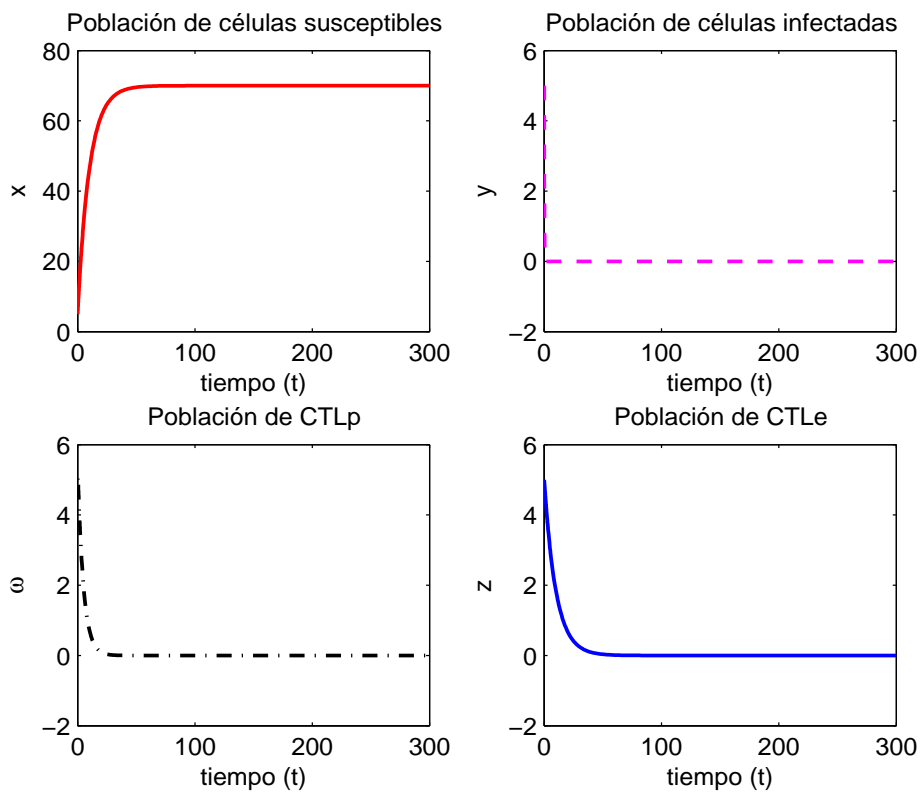
es el punto de equilibrio x_1 , entonces por el **principio de invarianza de LaSalle** (teorema B.2) concluimos que el punto de equilibrio x_1 es globalmente asintóticamente estable. □

Ahora realizaremos un análisis similar al que hicimos para el punto de equilibrio libre de infección x_0 aplicado al punto de equilibrio x_1 . Tomando los valores de los parámetros como en el caso anterior tenemos: $d = \frac{1}{10}$, $\beta = \frac{3}{400}$, $a = \frac{1}{2}$, $p = 1$, $c = \frac{1}{10}$, $q = \frac{1}{10}$, $b = \frac{1}{5}$, $h = \frac{1}{10}$. Calculamos R_0 y R_I obteniendo:

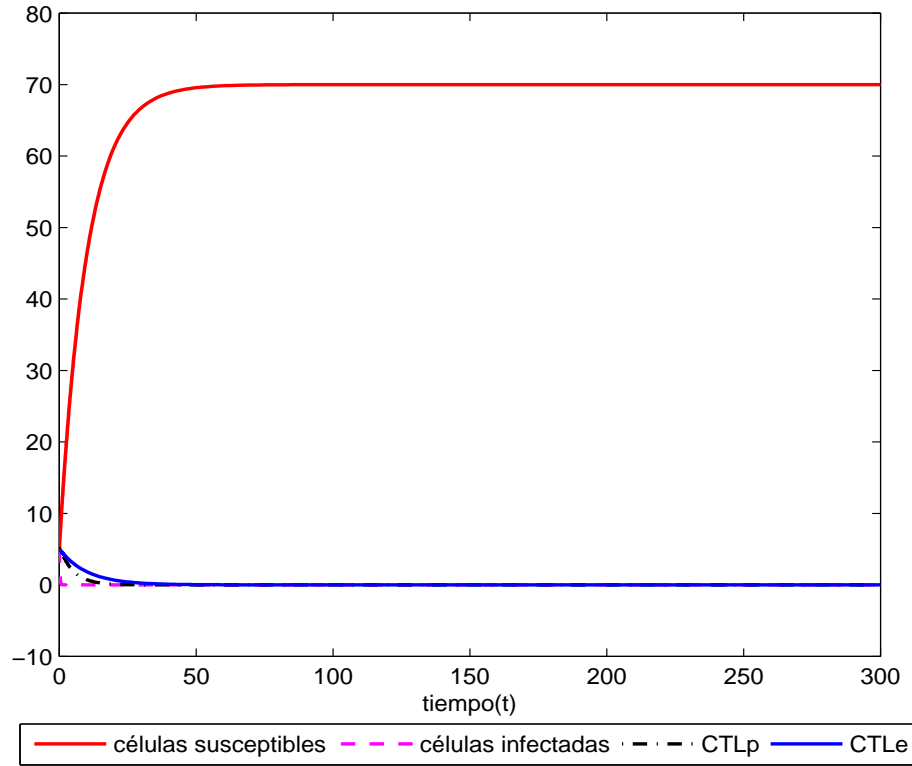
$$R_0 = \frac{3}{20}\lambda \quad y \quad R_I = \frac{7}{6}$$

Cuando λ aumenta, $R_0 > 1$ y el punto de equilibrio libre de infección x_0 pierde su estabilidad, entonces el sistema (3.4) transita al punto de equilibrio x_1 y por el teorema 3.3 el punto de equilibrio infeccioso x_1 sin respuesta CTL es *globalmente asintóticamente estable* cuando $1 < R_0 < R_I$, es decir $\frac{20}{3} \leq \lambda < \frac{70}{9}$ entonces podemos elegir $\lambda = 7$ y el valor de $R_0 = \frac{21}{20} = 1,05 > 1$.

El punto de equilibrio x_1 de acuerdo con los datos anteriores toma el valor de $x_1 = (\frac{200}{3}, \frac{2}{3}, 0, 0) \approx (66.66, 0.66, 0, 0)$. Simulando numéricamente en MATLAB el modelo (3.4) para el punto de equilibrio infeccioso x_1 sin respuesta CTL, observamos en la figura 3.5 independientemente de los valores iniciales que tomemos las células susceptibles y las células infectadas se establecen en el valor de equilibrio esperado y las demás poblaciones mueren después de un breve período de tiempo.



(a) Evolución de cada población con respecto al tiempo



(b) Evolución de las poblaciones hacia el equilibrio estable

Figura 3.5: Simulación del modelo (3.4) con $\lambda = 7, d = \frac{1}{10}, \beta = \frac{3}{400}, a = \frac{1}{2}, p = 1, c = \frac{1}{10}, q = \frac{1}{10}, b = \frac{1}{5}, h = \frac{1}{10}$

3.3.5. Estabilidad del punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL y bifurcación de Poincare-Andronov-Hopf

Si R_0 crece y se hace mayor que R_I , el punto x_1 pasa a ser inestable y el sistema se desplaza al tercer punto de equilibrio x_2 . El polinomio característico asociado al punto x_2 es:

$$P_{x_2}(s) = \det[sI - J(x_2)] = s^4 + \alpha_1 s^3 + \alpha_2 s^2 + \alpha_3 s + \alpha_4,$$

donde

$$\alpha_1 = dR_I + h,$$

$$\begin{aligned}\alpha_2 &= ad\frac{R_0}{R_I}(R_I - 1) + h \left[dR_I + a \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \right], \\ \alpha_3 &= ah \left[(b + dR_I) \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) + d\frac{R_0}{R_I}(R_I - 1) \right], \\ \alpha_4 &= abdh(R_0 - R_I).\end{aligned}$$

Se tiene que los $\alpha_i > 0, i = 1, 2, 3, 4$ debido a que $R_0 > R_I > 1$.

Para analizar la estabilidad local del punto de equilibrio x_2 utilizaremos el criterio de Routh-Hurwitz, el cual establece que el punto de equilibrio correspondiente es localmente asintóticamente estable si y sólo si todos los determinantes de Hurwitz del polinomio característico son positivos.

Para un sistema de cuatro dimensiones, los determinantes relevantes de Hurwitz son:

$$\begin{aligned}\Delta_1 &= \alpha_1, \\ \Delta_2 &= \alpha_1\alpha_2 - \alpha_3, \\ \Delta_3 &= \alpha_3\Delta_2 - \alpha_1^2\alpha_4, \\ \Delta_4 &= \alpha_4\Delta_3.\end{aligned}$$

Por otra parte, escribiremos más explícitamente a Δ_2 y Δ_3 como:

$$\begin{aligned}\Delta_2 &= A_2(h - b)^2 + B_2(h - b) + C_2, \\ \Delta_3 &= ah[A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3],\end{aligned}$$

donde

- $A_2 = a \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) + dR_I,$
- $B_2 = ab \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) + d(2b + dR_I)R_I,$
- $C_2 = d[b(b + dR_I)R_I + adR_0(R_I - 1)],$

- $A_3 = a(b + dR_I) \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right)^2 + d^2 R_I (R_0 - R_I) + d^2 R_0 (R_I - 1) + ad \frac{R_0}{R_I} (R_I - 1) \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right),$

- $B_3 = (b + dR_I) \left[ab \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right)^2 + d^2 R_I (R_0 - R_I) + d^2 R_0 (R_I - 1) \right] + bd \frac{R_0}{R_I} (R_I - 1) \left[a \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) + dR_I \right],$

- $C_3 = d^2 \frac{R_0}{R_I} (R_I - 1) [(b + dR_I)[a(R_0 - R_I) + bR_I] + adR_0(R_I - 1)].$

Notemos que los coeficientes A_i , B_i y C_i son positivos para los valores de los parámetros, ya que $R_0 > R_I > 1$.

Por lo tanto, $\Delta_2 > 0$, $\Delta_3 > 0$ siempre que $h > b$. En otras palabras, el punto de equilibrio infeccioso con respuesta CTL x_2 , es siempre estable si la tasa de mortalidad de las células CTLe es mayor que la de las células CTLp.

Lema 3.3. *Para $R_0 > R_I$, Δ_2 es positivo cuando Δ_3 cruza el cero para algún cambio en los parámetros.*

Demostración. Supongamos que $\Delta_3 = 0$, entonces podemos reescribir la expresión $\Delta_3 = \alpha_3 \Delta_2 - \alpha_1^2 \alpha_4$ como

$$\Delta_2 = \frac{\alpha_1^2 \alpha_4}{\alpha_3}$$

dado que cada α_i es positivo siempre que $R_0 > R_I$, tenemos que $\Delta_2 > 0$. Por otro lado, supongamos que $\Delta_2 = 0$, entonces tenemos que $\Delta_3 = -\alpha_1^2 \alpha_4 < 0$. \square

Por lo tanto, sólo tenemos que considerar la posibilidad de $\Delta_3 = 0$ para caracterizar la estabilidad del punto x_2 .

Ahora sean:

$$\Delta = B_3^2 - 4A_3C_3, \quad h^* = b - \frac{B_3}{2A_3}, \quad h_1^* = b - \frac{B_3 + \sqrt{\Delta}}{2A_3} \quad (\Delta > 0), \quad y$$

$$h_2^* = b - \frac{B_3 - \sqrt{\Delta}}{2A_3} \quad (\Delta > 0)$$

y se cumple que $h_1^* < h^* < h_2^* < b$. Entonces tenemos el siguiente teorema.

Teorema 3.4. *La estabilidad del punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL pertenece a uno de los siguientes casos:*

- (i) Si $\Delta < 0$, entonces x_2 es siempre estable.
- (ii) Si $\Delta = 0$, entonces x_2 es siempre estable si $h^* \leq 0$; o es estable para $h \in (0, h^*) \cup (h^*, \infty)$ si $h^* > 0$.
- (iii) Si $\Delta > 0$, entonces x_2 es siempre estable si $h_2^* \leq 0$; o es estable para $h \in (h_2^*, \infty)$ si $h_2^* > 0 > h_1^*$, o es estable para $h \in (0, h_1^*) \cup (h_2^*, \infty)$ si $h_1^* > 0$.

Demostración. La prueba consiste en considerar el signo del polinomio cuadrático $A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3$. El polinomio $A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3$ no puede ser negativo ya que los coeficientes $A_3, B_3, C_3 \geq 0$ y $h > b$. Si el polinomio $A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3 = 0$ entonces sus raíces estarán dadas por

$$h = b - \frac{B_3 \pm \sqrt{\Delta}}{2A_3}, \quad \text{donde} \quad \Delta = B_3^2 - 4A_3C_3. \quad (3.14)$$

De modo que analizaremos las raíces del polinomio respecto al signo de Δ .

- (i) Si $\Delta < 0$, es decir $B_3^2 - 4A_3C_3 < 0$, luego el polinomio no tiene raíces reales entonces el polinomio $A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3 = 0$ debe ser positivo y por tanto $\Delta_3 = ah[A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3 = 0] > 0$ y por el criterio de Routh-Hurwitz tenemos que el punto de equilibrio x_2 es estable.
- (ii) Si $\Delta = 0$, es decir $B_3^2 - 4A_3C_3 = 0$ entonces el polinomio cuadrático $A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3 = 0$ tiene una raíz de multiplicidad 2 dada por:

$$h = b - \frac{B_3}{2A_3} \equiv h^*. \quad (3.15)$$

Por tanto podemos factorizar al polinomio cuadrático como:

$$(h - h^*)^2 = (h - h^*)(h - h^*).$$

Ahora queremos saber cuando $A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3 \geq 0$ para que $\Delta_3 > 0$ y así concluir cuando el punto de equilibrio x_2 es estable.

Con la factorización $(h - h^*)^2 = (h - h^*)(h - h^*)$ debemos analizar bajo que condiciones $(h - h^*)^2 \geq 0$, es decir cuando $(h - h^*)^2 = 0$ lo cual ocurre si y sólo si $h = h^*$ y cuando $(h - h^*)^2 > 0$ si $h > h^*$ ó $h < h^*$, luego:

- Si $h^* \leq 0$ entonces el polinomio cuadrático es positivo y por tanto Δ_3 y por el criterio de Hurwitz el punto de equilibrio x_2 es estable.
- Si $h^* > 0$ y $h > 0$ tenemos que $h > h^*$ ó $h < h^*$ entonces $h \in (0, h^*)$ ó $h \in (h^*, \infty)$, es decir, $h \in (0, h^*) \cup (h^*, \infty)$ con lo cual el polinomio es positivo, por tanto Δ_3 y por el criterio de Hurwitz el punto de equilibrio x_2 es estable.

(iii) Si $\Delta > 0$ es decir, $B_3^2 - 4A_3C_3 > 0$ entonces el polinomio cuadrático $A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3 = 0$ tiene dos raíces distintas dadas por:

$$h = b - \frac{B_3 + \sqrt{\Delta}}{2A_3} \equiv h_1^* \quad \text{y} \quad h = b - \frac{B_3 - \sqrt{\Delta}}{2A_3} \equiv h_2^*. \quad (3.16)$$

Entonces podemos factorizar al polinomio cuadrático como:

$$(h - h_1^*)(h - h_2^*).$$

Ahora queremos saber cuando $A_3(h - b)^2 + B_3(h - b) + C_3 \geq 0$ para que $\Delta_3 > 0$ y así concluir cuando el punto de equilibrio x_2 es estable.

Con la factorización $(h - h_1^*)(h - h_2^*)$ debemos analizar bajo que condiciones $(h - h_1^*)(h - h_2^*) \geq 0$, es decir cuando $(h - h_1^*)(h - h_2^*) = 0$ lo cual ocurre si y sólo si $h = h_1^*$ ó $h = h_2^*$ y cuando $(h - h_1^*)(h - h_2^*) > 0$ si $h - h_1^* < 0$ ó $h - h_2^* > 0$, luego:

- Si $h_2^* \leq 0$ y como $h_1^* < h_2^*$ tenemos que $h_1^* < 0$ entonces $-h_1^* > 0$ y $h_2^* \geq 0$ y por lo tanto $h - h_1^* > 0$ y $h - h_2^* > 0$ entonces el polinomio cuadrático es positivo y por tanto Δ_3 y por el criterio de Hurwitz el punto de equilibrio x_2 es estable.
- Si $h_1^* < 0 < h_2^*$ y supongamos que $h - h_1^* > 0$ y $h - h_2^* > 0$ entonces $h > h_1^*$ y $h > h_2^*$, es decir, $h \in (h_2^*, \infty)$ con lo cual el polinomio es positivo por tanto Δ_3 y por el criterio de Hurwitz el punto de equilibrio x_2 es estable.

- Si $h_1^* > 0$ y como $h_1^* < h_2^*$ tenemos que $h^2 > 0$ y supongamos que:
 - ◊ $h - h_1^* < 0$ y $h - h_2^* < 0$ entonces $h < h_1^*$ y $h < h_2^*$, es decir, $0 < h < h_1^*$ y $h < h_2^*$ y por tanto $h \in (0, h_1^*)$.
 - ◊ $h - h_1^* > 0$ y $h - h_2^* > 0$ entonces $h > h_1^*$ y $h > h_2^*$, es decir, $h > h_1^*$ y $h > h_2^*$ y por tanto $h \in (h_2^*, \infty)$.

De lo anterior podemos concluir que $h \in (0, h_1^*)$ ó $h \in (h_2^*, \infty)$, es decir, $h \in (0, h_1^*) \cup (h_2^*, \infty)$ con lo cual el polinomio es positivo, por tanto Δ_3 y por el criterio de Hurwitz el punto de equilibrio x_2 es estable.

□

Anteriormente hemos demostrado que si R_0 aumenta, el punto de equilibrio x_0 pierde su estabilidad y pasa al punto de equilibrio x_1 . Además si R_0 continua aumentando, entonces el punto de equilibrio x_1 también perdería su estabilidad y se ira al punto de equilibrio x_2 . Ahora vamos a demostrar que si R_0 se incrementa aún más, puede ocurrir una bifurcación de Hopf a partir del tercer punto de equilibrio x_2 con respecto a condiciones del parámetro h . Sabemos que las bifurcaciones se determinan generalmente por los valores propios de la matriz Jacobiana, pero con frecuencia son difíciles de determinar de manera explícita para los sistemas de dimensión mayor. El siguiente teorema se demostró en la sección 2.6 y establece una condición necesaria y suficiente para la búsqueda de un punto crítico de Hopf sin necesidad de encontrar los valores propios .

Teorema 3.5. *Para $x \in \mathbb{R}^n$, $\mu \in \mathbb{R}$, y $F : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$, supongamos que el sistema general de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineal $\dot{x} = F(x, \mu)$ tiene un punto de equilibrio localmente asintóticamente estable. Entonces la condición necesaria y suficiente para que ocurra una bifurcación de Hopf a partir del punto de equilibrio es: $\Delta_{n-1} = 0$, con α_n y $\Delta_i > 0$, donde $1 \leq i \leq n - 2$.*

Teorema 3.6. *Dado el punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL se cumple uno de los siguientes casos:*

- (a) *Si $\Delta < 0$, entonces el punto x_2 es estable y por tanto no hay una bifurcación de Hopf.*
- (b) *Si $\Delta = 0$, entonces el punto x_2 es estable si $h^* \leq 0$; ó el punto x_2 es estable si $h^* > 0$ (el cual sólo da un único valor de x_2 inestable); de manera que no hay una bifurcación de Hopf.*

- (c) Si $\Delta > 0$, entonces el punto x_2 es estable si $h_2^* \leq 0$, no dando una bifurcación de Hopf, ó si $h_2^* > 0 > h_1^*$ el punto x_2 nos da lugar a una bifurcación de Hopf, ó si $h_1^* > 0$ el punto x_2 nos da lugar a dos bifurcaciones de Hopf.

Demostración.

- (a) Si $\Delta < 0$ por (i) del teorema 3.4 el punto de equilibrio x_2 es siempre estable y por lo tanto no puede haber bifurcación de Hopf.
- (b) Si $\Delta = 0$ por (ii) del teorema 3.4 el punto de equilibrio x_2 es siempre estable si $h^* \leq 0$ y no existe por tanto bifurcación de Hopf. Además si $h^* > 0$ tenemos una solución positiva para h y por el teorema 3.4 el punto x_2 es estable para $h \in (0, h^*) \cup (h^*, \infty)$, esto es el punto x_2 es estable excepto cuando $h = h^*$ y por tanto cuando $\Delta = 0$ no existe bifurcación de Hopf.
- (c) Si $\Delta > 0$ por (iii) del teorema 3.4 el punto de equilibrio x_2 es siempre estable si $h_2^* \leq 0$ y no hay bifurcación de Hopf. Si $h_2^* > 0 > h_1^*$, entonces por (iii) del teorema 3.4 el punto de equilibrio x_2 es estable si $h > h_2^*$ y como se satisfacen las condiciones del teorema 3.5 existe una bifurcación de Hopf que emerge desde el punto $h = h_2^*$; por último tenemos que si $h_1^* > 0$ entonces por el teorema 3.4 el punto x_2 es estable para $h \in (0, h_1^*) \cup (h_2^*, \infty)$ y como se cumplen las condiciones del teorema 3.5 entonces hay dos bifurcaciones de Hopf que surgen a partir de los valores $h = h_1^*$ y $h = h_2^*$.

□

Ahora el siguiente paso es estudiar la estabilidad de los ciclos límite generados a partir de las bifurcaciones de Hopf que sabemos que ocurren a partir de los resultados anteriores. Si consideramos que la forma normal de Hopf esta dada por:

$$\begin{aligned} \dot{r} &= d\mu r + ar^3 \\ \dot{\theta} &= \omega + c\mu + br^2, \end{aligned} \tag{3.17}$$

donde r describe la amplitud y θ representa la fase del movimiento periódico, entonces para garantizar cuando las órbitas periódicas generadas a partir de las bifurcaciones de Hopf enunciaremos los siguientes lemas.

Lema 3.4. Para $-\infty < \frac{\mu d}{a} < 0$ y μ suficientemente pequeño

$$(r(t), \theta(t)) = \left(\sqrt{\frac{-\mu d}{a}}, \left[\omega + \left(c - \frac{bd}{a} \right) \mu \right] t + \theta_0 \right) \quad (3.18)$$

es una órbita periódica para (3.17).

Abordamos el problema de la estabilidad en el siguiente lema.

Lema 3.5. La órbita periódica dada por 3.17 es

- i) asintóticamente estable para $a < 0$;
- ii) inestable para $a > 0$.

Para una demostración de los lemas 3.4 y 3.5 y un estudio más a fondo de este tema se puede consultar [6], [8], [15] y [25].

Haciendo uso de lo que se demostró en la sección 2.6 el teorema 2.16 que nos da condiciones necesarias y suficientes para que ocurra una bifurcación de Hopf a partir de la equivalencia con el teorema 2.15 de Hopf entonces usando este teorema entonces existe una única variedad central bidimensional que pasa por el punto (x_2, μ) y una transformación suave de coordenadas tal que en la variedad central se transforma en la forma normal del sistema 3.4 asociado con una bifurcación de Hopf dada por:

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \nu_0 \mu y_1 - \omega_0 y_2 - \tau_0 \mu y_2 + (\nu_1 y_1 - \tau_1 y_2)(y_1^2 + y_2^2); \\ \dot{y}_2 &= \omega_0 y_1 + \tau_0 \mu y_1 + \nu_0 \mu y_2 + (\tau_1 y_1 - \nu_1 y_2)(y_1^2 + y_2^2). \end{aligned} \quad (3.19)$$

El sistema en coordenadas polares es:

$$\begin{aligned} \dot{r} &= \nu_0 \mu r + \nu_1 r^3; \\ \dot{\theta} &= \omega_0 + \tau_0 \mu + \tau_1 r^2. \end{aligned}$$

Luego si aplicamos el lema 3.4 al sistema de coordenadas polares (3.20) tenemos que para $-\infty < \frac{\mu \nu_0}{\nu_1} < 0$ y μ suficientemente pequeño

$$(r(t), \theta(t)) = \left(\sqrt{\frac{-\mu d}{a}}, \left[\omega + \left(c - \frac{bd}{a} \right) \mu \right] t + \theta_0 \right) \quad (3.20)$$

es una órbita periódica para (3.20) y por el lema 3.5 tenemos que la órbita periódica dada por (3.20) es:

- (i) asintóticamente estable para $\nu_1 < 0$;
- (ii) inestable para $\nu_1 > 0$.

En resumen tenemos que el ciclo límite generado a partir de la bifurcación de Hopf es asintóticamente estable cuando $\nu_1 < 0$ e inestable cuando $\nu_1 > 0$.

Ahora realizaremos un análisis similar al que hicimos para el punto de equilibrio infeccioso x_1 sin respuesta CTL aplicado al punto de equilibrio x_2 . Tomando los valores de los parámetros como en los casos anteriores tenemos: $d = \frac{1}{10}$, $\beta = \frac{3}{400}$, $a = \frac{1}{2}$, $p = 1$, $c = \frac{1}{10}$, $q = \frac{1}{10}$, $b = \frac{1}{5}$, $h = \frac{1}{10}$ y $R_0 = \frac{3}{20}\lambda$, $R_I = \frac{7}{6}$ son los valores calculados anteriormente.

Cuando aumenta R_0 y R_I ocurre que el punto x_1 pierde su estabilidad y el sistema es entonces estable para el tercer punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL. El número reproductivo R_0 será mayor que R_I cuando $\lambda > \frac{70}{9}$. Usaremos las condiciones de estabilidad local de este punto de equilibrio que se muestran en el teorema 3.4 y el teorema de estabilidad de Routh-Hurwitz para hacer un análisis numérico de las condiciones del teorema. Calculando los términos α_i , $i = 1, \dots, 4$, el polinomio característico en términos de λ está dado por:

$$P_{x_2}(s) = s^4 + \frac{13}{60}s^3 + \left(\frac{3\lambda}{400} - \frac{23}{600}\right)s^2 + \left(\frac{3\lambda}{1400} - \frac{19}{1200}\right)s + \left(\frac{3\lambda}{20000} - \frac{7}{6000}\right),$$

donde

$$\alpha_1 = \frac{13}{60},$$

$$\alpha_2 = \left(\frac{3\lambda}{400} - \frac{23}{600}\right),$$

$$\alpha_3 = \left(\frac{3\lambda}{1400} - \frac{19}{1200}\right),$$

$$\alpha_4 = \left(\frac{3\lambda}{20000} - \frac{7}{6000}\right).$$

Luego calculamos los determinantes relevantes de Hurwitz:

$$\Delta_1 = \frac{13}{60},$$

$$\Delta_2 = \frac{29}{56000}\lambda + \frac{271}{36000},$$

$$\Delta_3 = -\frac{87}{78400000}\lambda^2 + \frac{5809}{336000000}\lambda - \frac{2783}{43200000},$$

$$\Delta_4 = \left(\frac{3\lambda}{20000} - \frac{7}{6000} \right) \left(-\frac{87}{78400000}\lambda^2 + \frac{5809}{336000000}\lambda - \frac{2783}{43200000} \right).$$

Resolviendo el polinomio cuadrático (en MATLAB) para λ cuando $\Delta_3 = 0$ encontramos que las raíces son:

$$\lambda_1 = \frac{1610}{261} \approx 6.17, \quad \lambda_2 = \frac{847}{90} \approx 9.41. \quad (3.21)$$

Por lo tanto, el punto x_2 es estable (local) cuando $\frac{70}{90} < \lambda < \frac{847}{90}$. Podemos elegir $\lambda = 8,5$. Ahora evaluando directamente en Δ_2 y en los coeficientes del polinomio característico el valor de $\lambda = 8,5$ tenemos que todos los determinantes son positivos. Por lo tanto, hemos cumplido con los criterios de estabilidad que establece el teorema de Routh-Hurwitz. De acuerdo con las fórmulas dadas que obtuvimos para los coeficientes A_3 , B_3 y C_3 , tenemos:

$$A_3 = \frac{27}{9800} \left[\left(\lambda - \frac{3899}{540} \right)^2 + \frac{115199}{291600} \right] > 0$$

$$B_3 = \frac{27}{49000} \left[\left(\lambda - \frac{22561}{3240} \right)^2 + \frac{12175079}{10497600} \right] > 0$$

$$C_3 = \frac{1}{5600000} \lambda (30\lambda - 133) > 0 \quad \text{para } \lambda > \frac{70}{9}.$$

Ahora podemos calcular $\Delta = B_3^2 - 4A_3C_3$ y obtenemos:

$$\Delta = \frac{29}{38461000000} (18\lambda - 133)^2 \left[\left(\lambda - \frac{11935}{1566} \right)^2 - \frac{1250921}{613089} \right]$$

Si $\Delta = 0$ se tiene:

$$\lambda = \frac{11935 \pm 98\sqrt{521}}{1566}, \frac{133}{18} - \frac{133}{18}$$

$$\approx 6.192917, 7.388888, 7.388888, 9.049739.$$

Sea

$$\lambda^* = \frac{11935 + 98\sqrt{521}}{1566} \approx 9.049739,$$

entonces, para $\frac{70}{9} < \lambda < \lambda^*$ tenemos que $\Delta < 0$ (si tomamos $\lambda = 8.5$, $\Delta \approx -0.000000382 < 0$), $\Delta = 0$ para $\lambda = \lambda^*$ y $\Delta > 0$ para $\lambda > \lambda^*$ (si tomamos $\lambda = 9.5$, $\Delta \approx 0.00000162$). Por lo tanto, por el teorema 3.4 el punto x_2 es siempre estable para $\frac{70}{9} < \lambda < \lambda^*$.

Cuando $\lambda = \lambda^*$, tenemos $h^* = \frac{2839 - 25\sqrt{521}}{43080} \approx 0.052654 > 0$, tomando el valor de $h = \frac{1}{10}$ se cumple que $h \neq h^*$ entonces por el teorema 3.4 concluimos que el punto x_2 es estable.

Cuando $\lambda > \lambda^*$, tenemos 2 raíces del polinomio cuadrático Δ_3 dadas por

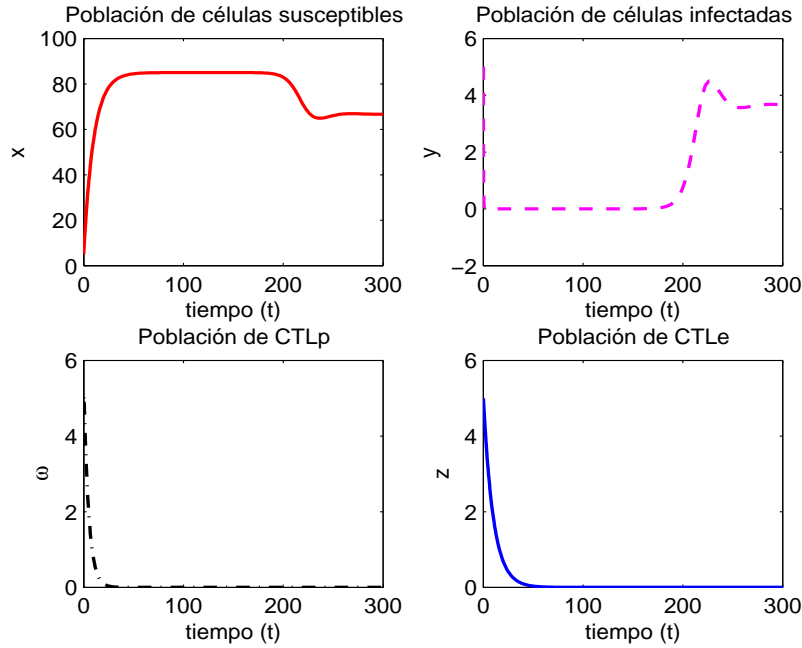
$$h_{1,2}^* = \frac{29160\lambda^2 - 436086\lambda + 1615775 \pm 5(18\lambda - 133)\sqrt{84564\lambda^2 - 1288980\lambda + 4739329}}{(540\lambda - 3899)^2 + 1151199}$$

Si $\lambda > \lambda^*$ entonces $h_{1,2}^* > 0$ y por el teorema 3.4 tenemos que el punto x_2 es siempre estable para $(0, h_1^*) \cup (h_2^*, \infty)$. Supongamos que $\lambda = 9.5$, entonces $h_1^* = 0.013960$ y $h_2^* = 0.064528$; tomando el valor $h = 0,10 > h_2^*$ por el teorema 3.4 implica que el punto x_2 es siempre estable. Por último si tomamos $\lambda = 10$ se tiene $h_1^* = 0.017285$ y $h_2^* = 0.127056$, lo cual nos indica que $h = 0,10 \in (h_1^*, h_2^*)$, así el punto x_2 es inestable.

El punto de equilibrio x_2 de acuerdo con los datos anteriores toma el valor de $x_2 = (72.8571, 2.222222, 5.1587, 0.000835)$. Simulando numéricamente en MATLAB el modelo (3.4) para el punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL, observamos en la figura 3.6 que cada población se estabiliza en los valores de equilibrio previstos pero esto es de manera local, es decir sólo en una vecindad alrededor del punto x_2 .

Ahora por teorema 3.6, tenemos que habrá una bifurcación Hopf para R_0 suficientemente grande. Por cálculos que se realizaron en 3.21, donde obtuvimos los valores de $\lambda_1 = \frac{1610}{261} \approx 6,17$, $\lambda_2 = \frac{847}{90} \approx 9,41$, Δ_3 cruza el cero y se convierte en negativo cuando $\lambda = \frac{847}{90}$. Por lo tanto, ocurre una bifurcación Hopf en $\frac{847}{90}$. O en términos de número reproductivo, tenemos $\frac{847}{600} \approx 1.4115$. Numéricamente, los determinantes de Hurwitz en $R_0 = \frac{847}{600}$ son:

$$\Delta_2 = \frac{637}{240000} \quad \Delta_3 = 0.$$



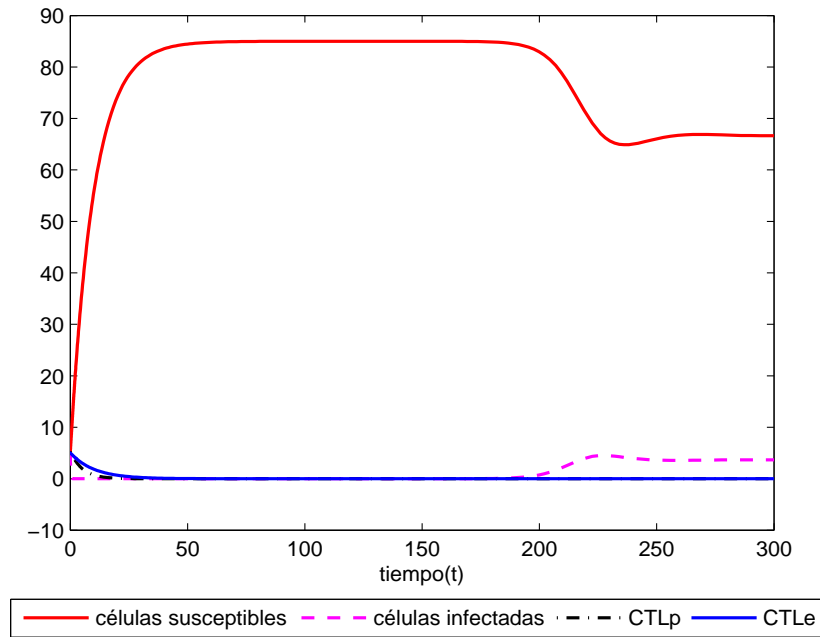
(a) Evolución de cada población con respecto al tiempo

Para mostrar que Δ_3 cruza de lo positivo a lo negativo, elegimos $\lambda = \frac{98}{10} \approx 9.8$, entonces $h_1^* = 0.018898$ y $h_2^* = 0.119897$. Para el valor dado $h = 0.10$, el punto x_2 es inestable y se bifurcan ciclos límites para $R_0 = \frac{847}{600}$. Más aún, cuando $h = 0.10$, los determinantes relevantes de Hurwitz se convierten en

$$\Delta_2 = \frac{883}{360000} \quad \Delta_3 = -\frac{677}{432000000}.$$

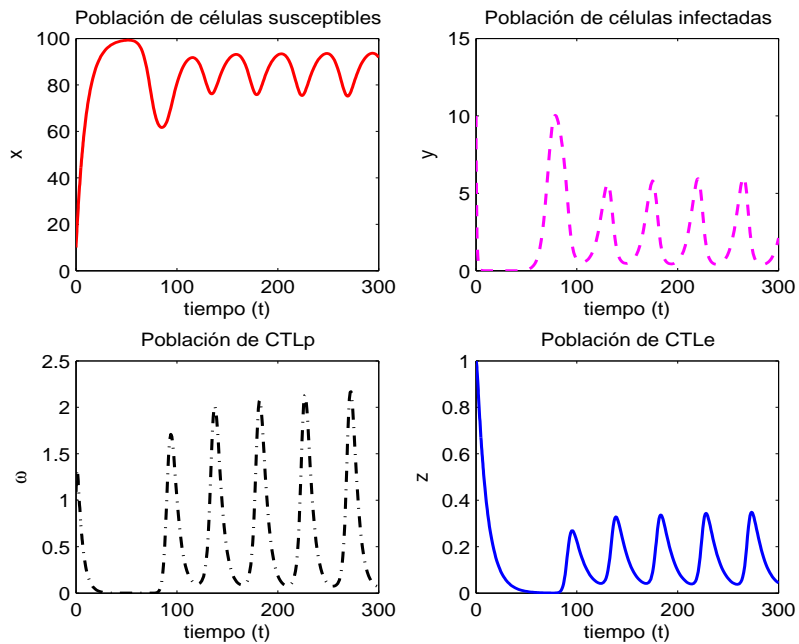
Comparando estos valores numéricos a los evaluados anteriormente, observamos que Δ_3 cruza de lo positivo a lo negativo. Por el teorema 3.5, un par de valores propios complejos conjugados cruza de \mathbb{C}^- en \mathbb{C}^+ y ocurre una bifurcación de Hopf. Las soluciones numéricas del sistema se representan en la figura 3.6, que muestra oscilaciones para cada variable.

En la figura 3.7, un ciclo límite entre las células sanas, las células infectadas y la población de CTLp se observa en el espacio de fases.

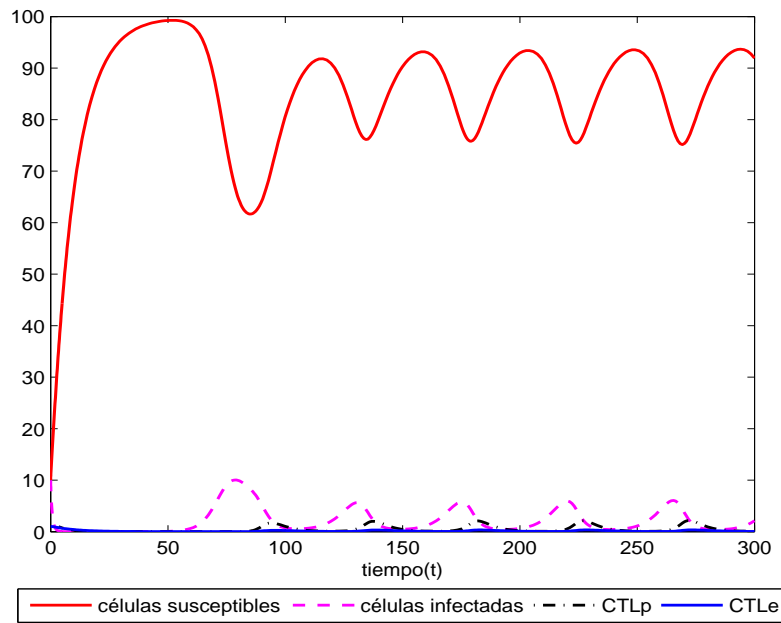


(b) Evolución de las poblaciones hacia el equilibrio estable

Figura 3.6: Simulación del modelo (3.4) con $\lambda = 8.5, d = \frac{1}{10}, \beta = \frac{3}{400}, a = \frac{1}{2}, p = 1, c = \frac{1}{10}, q = \frac{1}{10}, b = \frac{1}{5}, h = \frac{1}{10}$



(a) Evolución de cada población con respecto al tiempo



(b) Evolución de las poblaciones con oscilaciones

Figura 3.7: Simulación del modelo (3.4) con $\lambda = 10, d = \frac{1}{10}, \beta = \frac{3}{400}, a = \frac{1}{2}, p = 1, c = \frac{1}{10}, q = \frac{1}{10}, b = \frac{1}{5}, h = \frac{1}{10}$

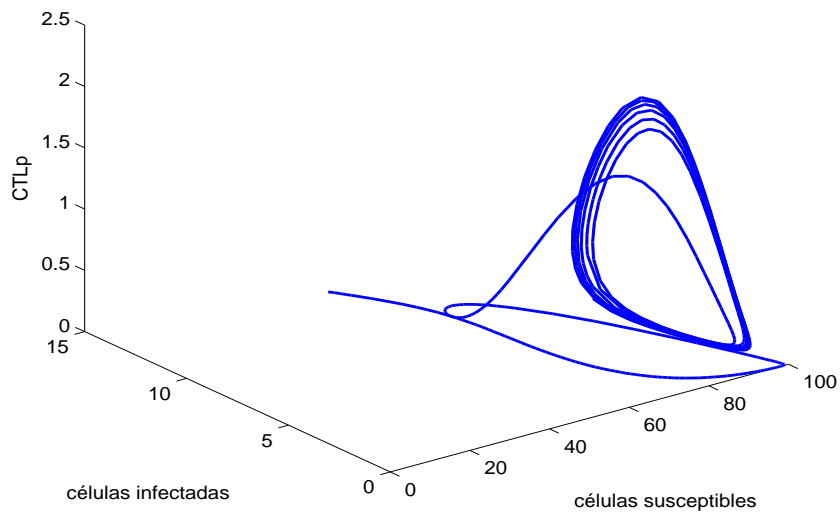


Figura 3.8: Ciclos límite del sistema (3.4) con $\lambda = 10, d = \frac{1}{10}, \beta = \frac{3}{400}, a = \frac{1}{2}, p = 1, c = \frac{1}{10}, q = \frac{1}{10}, b = \frac{1}{5}, h = \frac{1}{10}$

Conclusiones

En este trabajo se estudio el modelo introducido por Wodarz [27] para investigar las interacciones entre las células susceptibles e infectadas, así como la respuesta primaria y secundaria de las células CTL. En términos de investigación analítica del modelo, se analizó la estructura de los puntos de equilibrio y algunos casos específicos. Para un sistema de dimensión superior, el comportamiento de los puntos de equilibrio en este caso la estabilidad y análisis de bifurcación son importantes y requiere toda una gama de definiciones y resultados, algunos de ellos se encuentran en esta tesis. A lo largo del capítulo 3, describimos la estabilidad del punto de equilibrio libre de infección x_0 , el punto de equilibrio infeccioso x_1 sin respuesta CTL y el punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL.

Analíticamente, demostramos que cuando $0 < R_0 < 1$, el punto de equilibrio libre de infección x_0 es **globalmente asintóticamente estable**; cuando $1 < R_0 < R_I$, el punto de equilibrio libre de infección x_0 se vuelve inestable y el punto de equilibrio infeccioso x_2 sin respuesta CTL es **globalmente asintóticamente estable**; cuando $R_I < R_0$, el punto de equilibrio infeccioso x_1 pasa a ser inestable y el sistema se desplaza al tercer punto de equilibrio x_2 , además se demuestra que el punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL puede ser **localmente asintóticamente estable** y por último se prueba que, dado $\Delta > 0$, existe una bifurcación de Hopf a partir del tercer punto de equilibrio infeccioso x_2 con la respuesta CTL para una elección apropiada de los parámetros del sistema. Como R_0 , R_I y Δ son dados a través de los parámetros del sistema, hemos mostrado cómo los parámetros influyen en la dinámica del modelo.

En nuestro análisis, hemos identificado soluciones periódicas del modelo de manera rigurosa. Estas oscilaciones sufridas derivan del punto de equilibrio infeccioso x_2 con respuesta CTL. Para el sistema inmune, esta transición representa un

cambio en los estados homeostáticos prolongando fluctuaciones en las poblaciones de células en el modelo. Las oscilaciones prolongadas de la bifurcación de Hopf implican que tras la infección primaria, el patógeno no puede siempre ser eliminado completamente con respuesta de las células CTL. Como observamos en la figura 3.7, el número de células infectadas pueden disminuir, pero con el tiempo, la población oscila y no puede ser erradicada por completo. Este fenómeno puede ser visto como un individuo que tiene una enfermedad crónica que pueden aparecer de vez en cuando. A través de las expresiones obtenidas a partir de la estabilidad y el análisis de bifurcación, somos capaces de comprender mejor la transición de un estado homeostático a las oscilaciones provocadas por una bifurcación Hopf.

También se demostró que $\Delta > 0$ es una condición necesaria para que exista una bifurcación de Hopf en el teorema 3.6. Esta condición restringe $h < b$ para que se produzcan oscilaciones prolongadas. Estas dos constantes son las tasas de muerte de las dos clases de células inmunes. Cuando las células CTL_e tienen una vida más larga que las células CTL_p ($h < b$), se pueden producir brotes de la enfermedad. Por otro lado, cuando las células CTL_p tienen una vida más larga que las células CTL_e ($h > b$), el sistema inmune es capaz de prevenir brotes y controlar el sistema en un estado estacionario.

Además se ha demostrado que la dinámica de las interacciones entre las células CTL_p las células CTL_e agregados al modelo de las células susceptibles e infectadas también podrían producir una bifurcación de Hopf. Por lo tanto, hemos proporcionado un marco teórico para poder explicar la dinámica periódica y poder continuar el estudio de más modelos de este tipo. La interacción entre el virus y el sistema inmune de un individuo es un proceso complicado, que implica la producción de células, la replicación viral y la eliminación del patógeno. Si bien hemos demostrado que los patrones oscilatorios se pueden obtener para una amplia gama de parámetros en un modelo, no todos estos patrones son necesariamente biológicamente realistas. Por último observemos que considerando dos clases de células CTL, el modelo aporta resultados interesantes y permite el estudio de definiciones y resultados más especializados.

Apéndice A

Teoría fundamental

El teorema de existencia y unicidad local es un resultado fundamental que nos garantiza bajo que condiciones un problema de valor inicial (??) tiene solución y cuándo se puede asegurar que dicha solución es única ; esta caracterización se expresa en el siguiente teorema.

Teorema A.1. (*Teorema fundamental de existencia y unicidad local*). Sea \mathcal{U} un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n , que contiene a x_0 y supongamos que $F \in C^1(\mathcal{U})$, entonces existe un $\delta > 0$ tal que el problema de valor inicial

$$\begin{aligned}\dot{x} &= F(x), \\ \varphi(t_0) &= x_0\end{aligned}$$

tiene una única solución $\varphi(t)$ definida en el intervalo

$$\varphi : (t_0 - \delta, t_0 + \delta) \rightarrow \mathcal{U}.$$

Para una demostración del teorema A.1 se puede consultar [11], [21].

A.1. Teoremas de las funciones inversa e implícita

El teorema de la función implícita es un resultado fundamental que establece condiciones suficientes bajo las cuales una función o funciones de varias variables permite definir a una de ellas o varias de ellas como función de las demás.

Una función $y(x)$ está dada de forma implícita cuando está definida de la

forma $F(x, y) = 0$ en lugar de la habitual. Dada la ecuación $F(x, y) = 0$ (lo que se conoce como función implícita), bajo ciertas exigencias sobre la derivada de F podríamos, al menos localmente, despejar $y = f(x)$.

El enunciado siguiente es la generalización del teorema de la función implícita para funciones de dos o más variables:

Teorema A.2. (Teorema de la función implícita). *Sea $F : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}^m$ una función de clase C^1 en un abierto \mathcal{U} de $\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$. Supongamos que el punto $(x_0, y_0) \in \mathcal{U}$ es tal que:*

1. $F(x_0, y_0) = 0$.
2. $D_y F(x_0, y_0) \in \mathcal{L}(\mathbb{R}^m)$ es invertible.

Entonces existen $\delta > 0$, $\varepsilon > 0$ y una función $f : B_\delta(x_0) \rightarrow B_\varepsilon(y_0)$ de clase C^1 tales que:

1. $f(x_0) = y_0$.
2. $F(x, f(x)) = 0$ para todo $x \in B_\delta(x_0)$.
3. Para cada $x \in B_\delta(x_0)$, $y = f(x)$ es la única solución de la ecuación $F(x, y) = 0$ que pertenece a $B_\varepsilon(x_0)$.
4. La diferencial de f en $x \in B_\delta(x_0)$ está dada por:

$$Df(x) = -(D_y F(x, f(x)))^{-1} D_x F(x, f(x)). \quad (\text{A.1})$$

El teorema de la función inversa se deriva inmediatamente del de la función implícita aplicando la ecuación $f(x) - y = 0$

Teorema A.3. (Teorema de la función inversa). *Sea $F : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}^n$ una función de clase $C^1(\mathcal{U})$, \mathcal{U} un abierto de \mathbb{R}^n . Supongamos que $DF(x_0)$ es invertible, o sea, que el jacobiano*

$$\det \left(\frac{\partial f_i}{\partial x_j(x_0)} \right), \quad i, j = 1, \dots, n$$

es distinto de cero. Entonces existe un $\delta > 0$ tal que la función inversa F^{-1} está definida y es de clase C^1 en $B_\delta(F(x_0))$. La diferencial de $g(y) = F^{-1}(F(x))$ en $y = F(x) \in B_\delta(F(x_0))$ es $Dg(y) = [DF(x)]^{-1}$.

Apéndice B

Teoría de estabilidad de Lyapunov

Para analizar el sistema de ecuaciones diferenciales que presentamos en este trabajo nos basaremos algunos resultados de la teoría de estabilidad de Lyapunov, los cuales nos proporcionan condiciones suficientes para garantizar la estabilidad de un punto de equilibrio; las demostraciones de estos resultados pueden encontrarse en [2], [7] y [21].

Definición B.1. Si $F \in C^1(\mathcal{U})$, $V \in C^1(\mathcal{U})$ y ϕ_t es el flujo de la ecuación diferencial $\dot{x} = F(x)$, entonces para $x \in \mathcal{U}$ la derivada de la función $V(x)$ a lo largo de la solución $\phi_t(x)$ es:

$$\dot{V}(x) = \frac{d}{dt}V(\phi_t(x))|_{t=0} = DV(x)F(x).$$

La última igualdad se sigue de la regla de la cadena. Si $\dot{V}(x)$ es negativa en \mathcal{U} , entonces $V(x)$ decrece a lo largo de la solución $\phi_t(x^*)$ a través de $x^* \in \mathcal{U}$ en $t = 0$. Además, en \mathbb{R}^2 , si $\dot{V}(x) \leq 0$ con igualdad sólo en $x = 0$, entonces para una C pequeña positiva, la familia de curvas $V(x) = C$ constituye una familia de curvas cerradas que encierran el origen y las trayectorias de $\dot{x} = F(x)$ cruzando estas curvas desde su exterior a su interior a medida que incrementa t ; es decir, el origen de $\dot{x} = F(x)$ es *asintóticamente estable*. Una función $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ que satisface las hipótesis del siguiente teorema se llama una *función de Lyapunov*.

Teorema B.1 (Teorema de Lyapunov). Sea \mathcal{U} un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n que contiene a x^* . Supongamos que $F \in C^1(\mathcal{U})$ y que $F(x^*) = 0$. Supongamos además, que existe una función con valores reales $V \in C^1(\mathcal{U})$ que satisface $V(x^*) = 0$ y $V(x) > 0$ si $x \neq x^*$. Entonces

- (a) Si $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathcal{U}$, x^* es **estable**.
- (b) Si $\dot{V}(x) < 0$ para todo $x \in \mathcal{U} - \{x^*\}$, x^* es **asintóticamente estable**.
- (c) Si $\dot{V}(x) > 0$ para todo $x \in \mathcal{U} - \{x^*\}$, x^* es **inestable**.

Definición B.2. Considere el sistema $\dot{x} = F(x)$. Sea W tal que $\overline{W} \subseteq \mathcal{U}$ y V una función escalar definida en \overline{W} . V es llamada **función de Lyapunov** de $\dot{x} = F(x)$ en \mathcal{U} si:

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

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

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

- (iii) $\dot{V}(x) = \nabla V(x) F(x) \leq 0$ para todo $x \in \overline{W}$.

Teorema B.2 (Principio de invarianza de LaSalle). Supongamos que existe una función de Lyapunov $V: \overline{W} \rightarrow \mathbb{R}$ para $\dot{x} = F(x)$, con $\overline{W} \subseteq \mathcal{U} = \mathbb{R}^n$. Sea $E = \{x \in \overline{W} : \dot{V}(x) = 0\}$ y M el mayor subconjunto de E invariante de $\dot{x} = F(x)$, entonces M **atrae** a todas las semiórbitas positivas acotadas que están contenidas en \overline{W} . En particular si $\overline{W} = \mathbb{R}^n$ y $V(x) \rightarrow \infty$ cuando $\|x\| \rightarrow \infty$, M atrae a todas las semi-órbitas positivas, y se dice que es el **atractor global**.

Teorema B.3 (Teorema de estabilidad de Lagrange). Supongamos que existe una función escalar $V: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ tal que $A \subseteq \mathcal{U}$ positivamente invariante para $\dot{x} = F(x)$ y satisface:

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

Entonces toda solución de $\dot{x} = F(x)$ con condición inicial en A es acotada.

Sea $(x_1^*, \dots, x_n^*) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n$ un punto de equilibrio de $\dot{x} = F(x)$ y consideremos al conjunto A con las hipótesis del teorema B.3 de Lagrange con $\mathbb{R}_{> 0}^n - \{(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)\}$, donde $\mathbb{R}_{> 0}^n = \{(x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n : x_i > 0, \forall i = 1, \dots, n\}$, y consideremos también al conjunto W de la definición de función de Lyapunov como $W = \mathbb{R}_{> 0}^n$.

Dicho lo anterior construiremos una función V definida en $\overline{W} = \mathbb{R}_{\geq 0}^n$.

Para construir dicha función V definamos la siguiente función auxiliar:

$$g : \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow \mathbb{R} \quad \text{tal que} \tag{B.1}$$

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

Lema B.1. *La función g definida en (B.1) es estrictamente positiva en $\mathbb{R}_{> 0}$ y además*

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

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

$$V : \mathbb{R}_{\geq 0}^n \rightarrow \mathbb{R} \tag{B.2}$$

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

Teorema B.4. *La función V definida en (B.2) tiene las siguientes propiedades:*

1. $V((x_1, x_2, \dots, x_n)) > 0$ para todo $(x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}_{> 0}^n - \{(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)\}$.
2. $V \in C^1(\mathbb{R}_{> 0}^n)$.
3. Sea $x_n = (x_{1n}, x_{2n}, \dots, x_{nn}) \in \mathbb{R}_{> 0}^n$ una sucesión cualquiera tal que $\|x_n\| \rightarrow \infty$ cuando $n \rightarrow \infty$, entonces $\lim V(x_n) = \infty$ cuando $n \rightarrow \infty$.
4. Sea x un punto frontera de $\mathbb{R}_{> 0}^n$ y x_n una sucesión cualquiera de puntos de $\mathbb{R}_{> 0}^n$ tal que $x_n \rightarrow x$, entonces $\lim V(x_n) \rightarrow \infty$ o bien V es continua en x .

5. La derivada temporal de V a lo largo de las soluciones será

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

Proposición B.1. Consideremos el sistema $\dot{x} = F(x)$ definido en $\mathcal{U} = \mathbb{R}^n$ y supongamos que $\mathbb{R}_{>0}^n$ es un conjunto positivamente invariante para $\dot{x} = F(x)$. Si la función escalar V definida en el teorema B.4 satisface $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathbb{R}_{>0}^n$, entonces toda solución de $\dot{x} = F(x)$ con condiciones iniciales en el interior de $\mathbb{R}_{\geq 0}^n$ se aproxima al mayor subconjunto invariante de $E = \left\{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^n : \dot{V}(x) = 0\right\}$.

Las demostraciones de los resultados anteriores se pueden consultar [16].

Apéndice C

Teoría de la variedades diferenciables

Una buena parte de los conceptos y resultados del análisis en \mathbb{R}^m se puede extender a espacios más generales M , que denominaremos *variedades diferenciables*. De esto precisamente se ocupa la Geometría Diferencial. Intuitivamente, una *variedad diferenciable* M , es un espacio que *localmente* es equivalente a \mathbb{R}^m . Así, la geometría diferencial local, es prácticamente equivalente al análisis.

C.1. Variedades diferenciables

Empezaremos por definir la derivada de una aplicación definida en un subconjunto arbitrario de \mathbb{R}^n

Definición C.1. Sea $f : X \rightarrow \mathbb{R}^m$ una aplicación de clase C^r donde X es un subconjunto arbitrario de \mathbb{R}^n . Se dice que f es de clase C^r en X si para cada punto $x \in X$ existe un conjunto abierto $U \subset \mathbb{R}^n$ que contiene a x y una aplicación $F : U \rightarrow \mathbb{R}^m$ de clase C^r tal que $f = F$ en $U \cap X$.

Definición C.2. Una aplicación $f : X \rightarrow Y$ de subconjuntos de dos espacios Euclídeos se llama un **difeomorfismo** de clase C^r si es inyectiva y sobreyectiva y si la aplicación inversa $f^{-1} : Y \rightarrow X$ es también de clase C^r .

Ahora con estas definiciones, podemos definir una variedad diferenciable.

Definición C.3. Un subconjunto $M \subset \mathbb{R}^n$ es llamado **variedad diferenciable** de dimensión m si posee las dos características estructurales siguientes:

1. Existe una colección numerable de conjuntos abiertos $V^\alpha \subset \mathbb{R}^n$, $\alpha \in A$ donde A es un conjunto de índices numerable, con $U^\alpha \equiv V^\alpha \cap M$ tal que $M = \bigcup_{\alpha \in A} U^\alpha$.
2. Existe un difeomorfismo de clase C^r x^α definido en cada U^α que mapea U^α en algún conjunto abierto en \mathbb{R}^m .

Ejemplo C.1. Ejemplos de variedades diferenciables

1. El espacio vectorial \mathbb{R}^n o cualquier dominio (subconjunto abierto) U del mismo.
2. La esfera S^n definida en un espacio Euclídeo \mathbb{R}^{n+1} por la ecuación $x_1^2 + \dots + x_{n+1}^2 = 1$, en particular el círculo S^1 .
3. El toro $T^2 = S^1 \times S^1$.
4. El espacio proyectivo $\mathbf{RP}^n = \{x_0 : x_1 : \dots : x_n\}$. Recordemos que los puntos de este espacio son las líneas que pasan por el origen en \mathbb{R}^{n+1} . Dicha línea se determina por cualquiera de sus puntos (salvo el origen). Las coordenadas de este punto (x_1, \dots, x_n) en \mathbb{R}^{n+1} se llaman coordenadas homogéneas del correspondiente punto del espacio proyectivo.

C.2. El espacio tangente

C.2.1. El espacio tangente a un punto

En la definición C.1 consideramos la derivada de una aplicación definida en una variedad. Existe un objeto geométrico asociado con una variedad llamado *espacio tangente* que desempeña un papel importante en el concepto de la derivada de una función definida en una variedad.

Definición C.4. Sea $I = \{t \in \mathbb{R} \mid -\epsilon < t < \epsilon\}$ para algún $\epsilon > 0$ fijo. Entonces una curva de clase C^r en M es una aplicación $C : I \rightarrow M$ de clase C^r .

Definición C.5. Sea $C : I \rightarrow M$ una curva de clase C^1 tal que $C(0) = p$. Entonces el vector tangente a C en p (ver figura C.2.1) es:

$$\left. \frac{d}{dt} C(t) \right|_{t=0} \equiv \dot{C}(0)$$

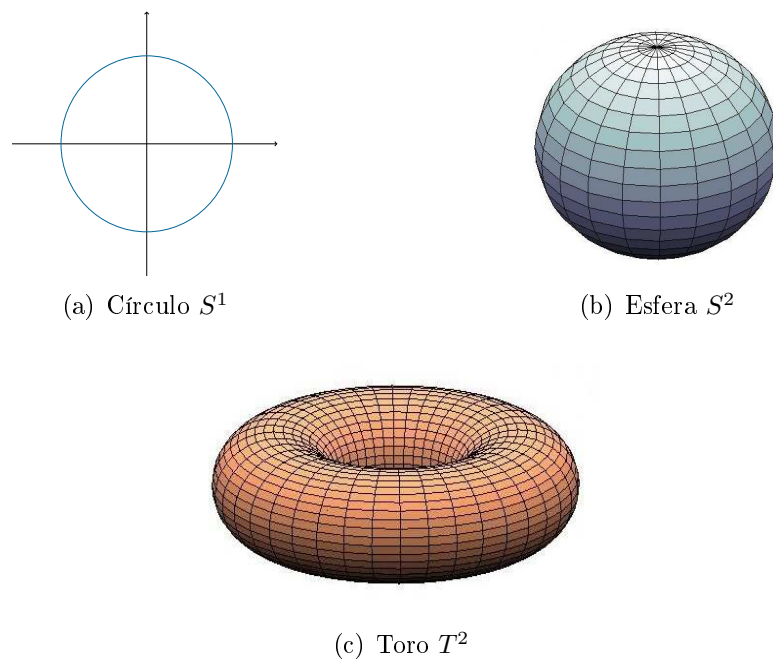


Figura C.1: Ejemplos de variedades diferenciables.

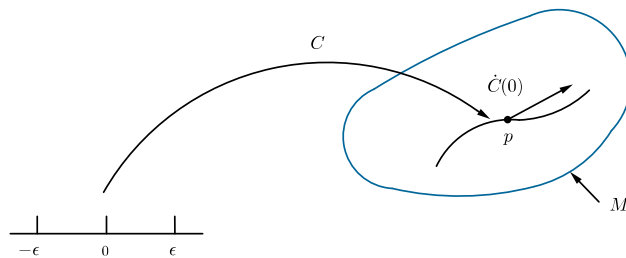


Figura C.2: Una curva y su vector tangente a un punto

Definición C.6. *Un vector tangente a M en p es un vector tangente a una curva C en el punto p . El conjunto de todos los vectores tangentes a M en p se denomina espacio tangente a M en p y se denota por T_pM .*

Bibliografía

- [1] Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai, *Inmunología celular y molecular*, editorial ELSEVIER, sexta edición, 2008.
- [2] Brauer, F., Nohel, A.J., *The Qualitative Theory of Ordinary Differential Equations, an Introduction*, Dover Publications, INC, 1969.
- [3] Carr, J., *Applications of Center Manifold Theory*, Springer-Verlag: New York, Heidelberg, Berlin, 1981.
- [4] Chan Bernard S., Yu Pei, *Bifurcation analysis in a model cytotoxic T-lymphocyte response to viral infections*, Nonlinear Analysis: Real World Applications ELSEVIER, 13 (2012), 64-77.
- [5] Fernández Pérez C., Vázquez Hernández F.J., Vegas Montaner J.M., *Ecuaciones diferenciales y en diferencias. Sistemas dinámicos*, Thomson, 2003.
- [6] Guckenheimer, J. and Holmes, P.J., *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*, Springer-Verlag: New York, Heidelberg, Berlin, 1983.
- [7] Hartman, P., *Ordinary Differential Equations*, second edition, Society for industrial and applied mathematics, John Wiley and Sons, New York, 2002.
- [8] Hassard, B.D., Kazarinoff, N.D., and Wan, Y.-H, *Theory and Applications of the Hopf Bifurcation*, Cambridge University Press: Cambridge, 1980.
- [9] Hirsch Morris W., Smale, S., *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra*, Academic Press, INC, 1974.
- [10] Hirsch Morris W., Smale Stephen, Devaney Robert L., *Differential Equations Dynamical Systems and An Introduction to Chaos*, Second Edition, Elsevier Academic Press, 2004.

- [11] Hirsh Warren M., Hanisch H., Gabriel J., *Differential Equation Models of Some Parasitic Infections: Methods for the Study of Asymptotic Behavior*, Communications on Pure and Applied Mathematics 38, 733-753, 1985.
- [12] Hopf, E., “*Abzweigung einer periodischen Losung von einer stationaren Losung eines Differential- Systems*”, Berichte der Mathematisch- Physikalischen Konoglich-Sachsischen Academie der Wissenschaften Leipzig, 94, 1942, pp.1-22.
- [13] http://www.biogeociencias.com/03_microorganismos_inmunologia/011220_AumentoDeLaResistenciaTratamientosVIH.htm
- [14] Korobeinikov, A., “*Global properties of basic virus dynamics models*”, Bulletin of Mathematical Biology, 2004.
- [15] Marsden, J.E. and McCracken, M., *The Hopf Bifurcation and Its Applications*, Springer-Verlag: New York, Heidelberg, Berlin, 1976.
- [16] Morante Rodríguez José David, Poisot Macías Julio Erasto, 2013, *Modelos matemáticos de la dinámica de virus in vivo*, Tesis de Licenciatura en Matemáticas Aplicadas, Facultad de Ciencias Físico Matemáticas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- [17] Lages Lima, E., *Análise Real Volume 2*, IMPA, 2004.
- [18] Lichtman, H.A., Pober, S.J., *Inmunología Celular y Molecular*, cuarta edición, editorial McGraw-Hill Interamericana, 2001.
- [19] Nowak, M.A., Bangham, C.R.M., “*Population dynamics of immune responses to persitent viruses*”, Science, 272, 74-79, 1996.
- [20] Nowak, M.A., May, R.M., *Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology*, Oxford: Oxford University Press, 2000.
- [21] Perko Lawrence, *Differential Equations and Dynamical Systems*, Third Edition, Springer, 2001.
- [22] P. Yu, *Closed-form conditions of bifurcation points for general differential equations*, International Journal of Bifurcation and Chaos, 15 (4), 2005.

-
- [23] Souza, Max O., Zubelli, Jorge P., *Global Stability for a Class of Virus Models with Cytotoxic T Lymphocyte Immune Response and Antigenic Variation*, Society for Mathematical Biology, 2010.
- [24] Wang, Y., Zhou, Y., Wu, J., Heffernan, J., *Oscillatory viral dynamics in a delayed HIV pathogenesis model*, Mathematical Biosciences 219 (2), 104-112, 2009.
- [25] Wiggins Stephen, *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*, Second Edition, Springer, 2003.
- [26] Wiggins, S. *Normally Hyperbolic Invariant Manifolds in Dynamical Systems*, Springer-Verlag: New York, Heidelberg, Berlin, 1994.
- [27] Wodarz, D., Page, K., Arnaout R., Thomsen, A., Lifson, J., Nowak, M., *A new theory of cytotoxic T-lymphocyte memory: implications for HIV treatment*, Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences 355, 329-343, 2000.
- [28] Wodarz, D., *Killer cell dynamics: mathematical and computational approaches to immunology*, Springer, 2007.

Índice alfabético

- bifurcación de Hopf, 45
- cápside, 2
- condición
 - inicial, 8
- conjunto
 - invariante, 10
 - negativamente invariante, 10
 - positivamente invariante, 10
- cuenca de atracción, 10
- difeomorfismo, 105
- envoltura vírica, 2
- espacio
 - tangente a una variedad, 107
- estructuralmente estable, 36
- flujo
 - hiperbólico, 15
 - sistema lineal, 15
- función de Lyapunov, 102
- linealización, 11
- matriz
 - nilpotente, 13
- problema de valor inicial, 8
- punto
 - asintóticamente estable, 11
 - crítico, 45
 - regular, 9
 - singular, 9
- punto de equilibrio
 - asintóticamente estable, 9, 10
 - estable, 9
 - globalmente asintóticamente estable, 10
 - inestable, 9
 - no hiperbólico, 21
- sistema
 - lineal hiperbólico, 15
- solución
 - problema inicial, 8
- Subespacio
 - estable, central e inestable, 14
- subespacio
 - central, 14
 - estable, 14
 - inestable, 14
- Teorema
 - existencia de una variedad central, 22
 - Bifurcación de Poincaré-Andronov-Hopf, 40
 - de estabilidad de Lagrange, 102
 - de la forma normal, 29

- de la función implícita, 98
 - de la función inversa, 99
 - de Lasalle, 102
 - de Lyapunov, 101
 - de Poincaré-Andronov-Hopf, 41
 - estabilidad de una variedad central,
22
 - fundamental de existencia y unicidad local, 97
 - fundamental para sistemas lineales,
12
 - variedad estable e inestable, 17
 - variedades centrales, estables e inestables de puntos fijos, 19
- valor de bifurcación, 37
- variedad
- diferenciable, 105
 - invariante, 11
 - negativa, 12
 - positiva, 12
 - invariante central, 22
 - local invariante central, 19
 - local invariante estable, 19
 - local invariante inestable, 19
- vector
- tangente, 106
 - tangente a una variedad, 107
- vector propio generalizado, 13
- viri3n, 2