

## Un modelo para epidemias

En una epidemia generada por la transmisión de una enfermedad de persona a persona, se habla de **3 tipos** de individuos :

- a) Infectados
- b) Susceptibles
- c) Recuperados (Retirados)

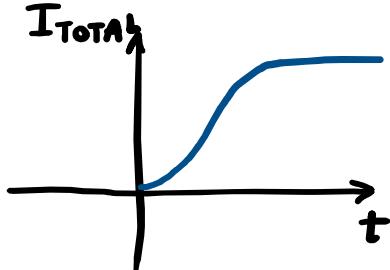
En algunas enfermedades, las personas que se han infectado y luego se recuperan no vuelven a infectarse (adquieren inmunidad). En la descripción siguiente supondremos que las personas infectadas adquieren inmunidad.

Sea  $t$  = tiempo (usualmente en días) desde que comenzó la transmisión de la enfermedad.

De las personas infectadas se habla a menudo de:

- \* ) Infectados totales (o acumulados) al tiempo  $t$
- \* ) Infectados nuevos en un intervalo de tiempo, por ejemplo, cuántos infectados nuevos hay cada día.
- \* ) Infectados activos al tiempo  $t$ . Es el número de individuos que al tiempo  $t$  están infectados.

Notar que si  $I_{\text{TOTAL}}(t)$  = # de individuos que en algún momento hasta tiempo  $t$  han sido infectados, entonces la gráfica de  $I_{\text{TOTAL}}$  es creciente.

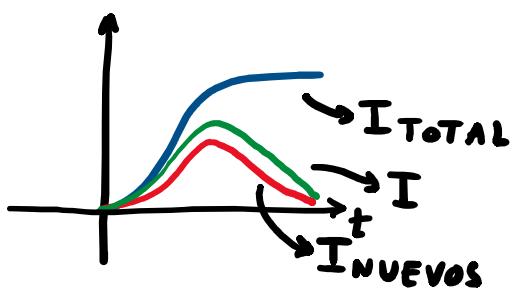


Si  $I_{\text{NUEVOS}}(t)$  = # de individuos infectados en el intervalo de tiempo  $(t-1, t]$

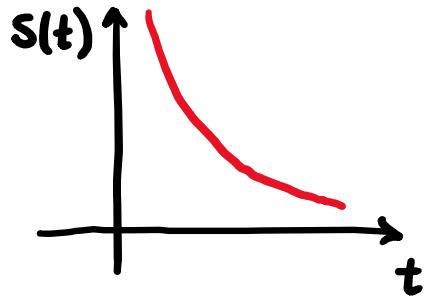
(si  $t$  está en días,  $I_{\text{NUEVOS}}(t)$  = # de nuevos contagios en las últimas 24 horas antes del tiempo  $t$ )

y si

$I(t) = \# \text{ de infectados activos al tiempo } t$ , entonces las gráficas de  $I_{\text{NUEVOS}}$  y de  $I$  comienzan creciendo pero eventualmente comenzará a decrecer, aunque pueden volver a crecer.



Si  $S(t) = \# \text{ de personas susceptibles a ser contagiados al tiempo } t$ , entonces la gráfica de  $S$  es decreciente.



La gráfica del # de personas recuperadas  $R(t)$ , desde el inicio de la epidemia hasta el tiempo  $t$ , es creciente (suponiendo que las personas recuperadas no pueden pasar al grupo de los susceptibles nuevamente).

### Modelo SIR

El modelo SIR (**S** de susceptibles, **I** de infectados, **R** de recuperados) fue propuesto en 1927 por Kermack y McKendrick para modelar matemáticamente la propagación de enfermedades contagiosas. Este modelo es la base de modelos más sofisticados usados actualmente.

## Suposiciones del modelo SIR

- 1) Las personas recuperadas no se vuelven a infectar
- 2) Las personas recuperadas (o retiradas) incluyen a las personas que se infectaron y recuperaron y a las personas que se infectaron y fallecieron.
- 3) La única causa de muerte es debido a un contagio.
- 4) La población no crece ni decrece (no hay nacimientos y los fallecidos siguen siendo parte de la población)

Sea:

$I(t)$  = Proporción de la población del número de Infectados Activos al tiempo  $t$ .

$S(t)$  = Proporción de la población del número de personas Susceptibles a ser infectadas al tiempo  $t$ .

$R(t)$  = Proporción de la población del número de personas recuperadas (o fallecidas) desde el principio de los contagios hasta el tiempo  $t$ .

Por las hipótesis del modelo, se cumple:

$$S(t) + I(t) + R(t) = 1 \quad \forall t.$$

Las ecuaciones del modelo SIR son:

$$\textcircled{1} \quad \frac{dS}{dt} = -\beta \cdot S \cdot I$$

$$\textcircled{2} \quad \frac{dI}{dt} = \beta \cdot S \cdot I - \gamma \cdot I$$

$$\textcircled{3} \quad \frac{dR}{dt} = \gamma \cdot I$$

donde  $\beta$  es un "parámetro de contagio"  
y  $\gamma$  es un "parámetro de recuperación".

$\frac{1}{\gamma}$  = promedio del número de días que una persona es contagiosa.

$\frac{\beta}{\gamma}$  = promedio del # de personas que una persona contagiada puede contagiar.

Al cociente  $\frac{\beta}{\gamma}$  se le denota como  $R_0$  y se le llama "el número básico de reproducción".

Cuando  $t$  es cercano a 0 (comienzo de los contagios) se cumple que  $S(t) \approx 1, I(t) \approx 0, R(t) \approx 0$

por lo que

$$\frac{dI}{dt} \approx \beta I - \gamma I = (\beta - \gamma)I$$

por lo que el modelo predice que en las primeras etapas de la propagación,  $I(t)$  crece de manera exponencial si  $\beta > \gamma$  (es decir  $R_0 > 1$ ).

En este caso  $I(t) \approx I(0) \cdot e^{(\beta-\gamma)t}$ .

Si  $R_0 < 1$ , entonces  $\beta - \gamma < 0$

$$\Rightarrow I(t) \approx I(0) \cdot e^{(\beta-\gamma)t} \text{ para } t \geq 0$$

por lo que  $I$  comienza decreciendo de manera exponencial y no hay epidemia si  $R_0 < 1$ .

Como  $S(t) + I(t) + R(t) = 1 \quad \forall t$ ,

se sigue que

$$R(t) = 1 - S(t) - I(t) \quad \forall t.$$

Como las ecuaciones ① y ② no dependen de  $R$ , entonces el modelo se puede restringir a las 2 ecuaciones :

$$\textcircled{1} \quad \frac{dS}{dt} = -\beta \cdot S \cdot I$$

$$\textcircled{2} \quad \frac{dI}{dt} = \beta \cdot S \cdot I - \gamma \cdot I$$

Si  $D$  = promedio del número de días que una persona infectada puede contagiar, entonces:

$$\gamma = \frac{1}{D}$$

Además:  $R_0 = \frac{\beta}{\gamma} \Rightarrow \beta = \gamma \cdot R_0 = \frac{R_0}{D}.$

∴ El sistema se puede escribir como:

$$① \quad \frac{ds}{dt} = - \frac{R_0}{D} \cdot S \cdot I$$

$$② \quad \frac{dI}{dt} = \frac{R_0}{D} \cdot S \cdot I - \frac{1}{D} \cdot I$$

Ejemplo: Usar el código de Runge-Kutta en dimensión n ( $R-K-n$ ) para graficar las soluciones  $S = S(t)$ ,  $I = I(t)$  para el caso  $R_0 = 2.8$ ,  $D = 3$  días, con condiciones iniciales

$$I(0) = \frac{1}{100000} = 1 \text{ contagiado por cada}$$

100000 habitantes. Suponer  $R(0)=0$ , por lo que  $S(0)=1-I(0)$ .

Estimar numéricamente el tiempo  $t$  en el que ocurre el "pico" de la epidemia. Calcular el máximo de infectados activos durante la epidemia (en proporción respecto al tamaño de la población).

Estimar también el porcentaje de la población que se contagiará para obtener la "inmunidad de rebaño".

Sol. Dentro del código de  $R-K-n$ , en la parte donde se define la función  $F$ , definir las variables  $R_0 = 2.8$ ,  $D = 3$ .

Además, definir

$$w(1) = -R_0/D * Y(1) * Y(2);$$

$$w(2) = \frac{R_0}{D} * Y(1) * Y(2) - Y(2)/D;$$

Para hacer las gráficas con  $t \in [0, 100]$   
y usando 10000 pasos del método de Runge-Kutta,  
escribir en la línea de comando :

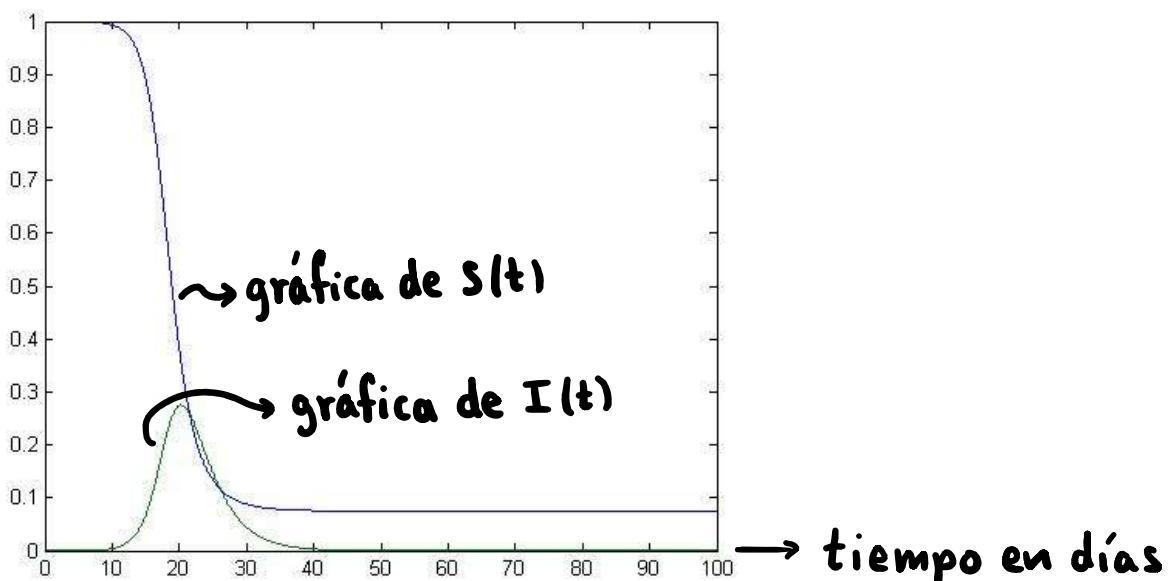
>>  $I_0 = 1/100000$  ;

>>  $S_0 = 1 - I_0$  ;

>>  $[t, YY] = R\_k\_n(0, 100, [S_0, I_0]);$

>>  $\text{plot}(t, YY(:, 1), t, YY(:, 2))$

Se obtiene la gráfica siguiente :



Al hacer una amplificación de la gráfica anterior cerca del máximo de  $I(t)$  se observa que el pico de la epidemia ocurre cuando  $t \approx 20.25$  días. En ese tiempo  $I \approx 0.2725$  por lo que el 27.25% de la población es de infectados activos.

Además, aproximadamente el 7.5% de la población no se contagiara, por lo que la "inmunidad de rebaño" se alcanza con un  $\approx 92.5\%$  de la población contagiada.

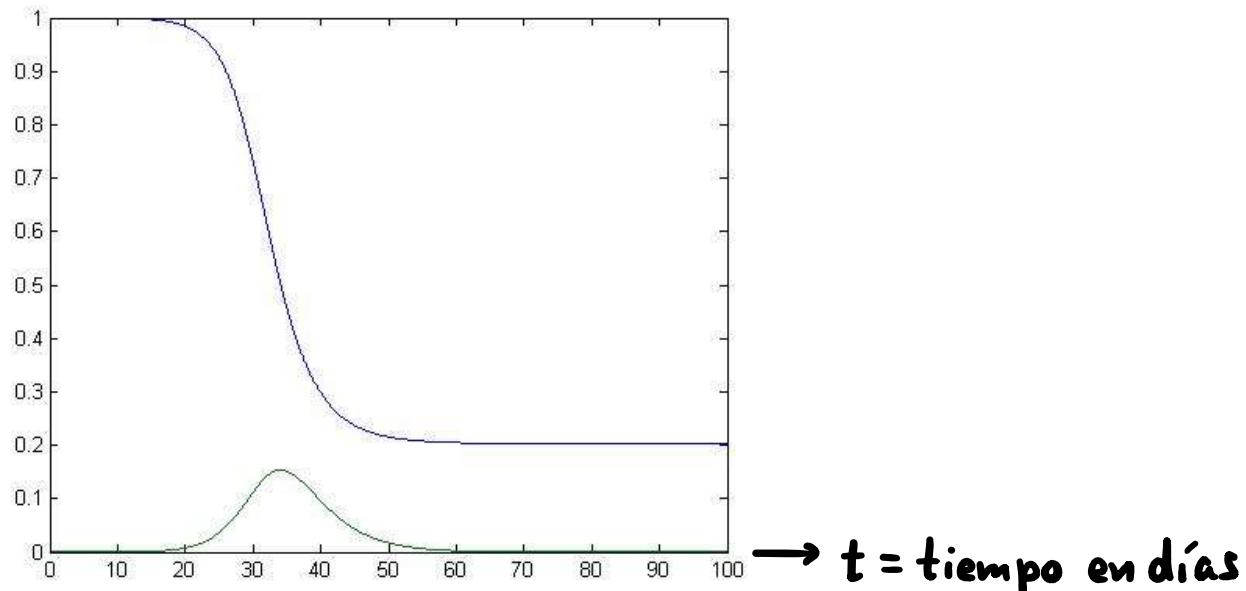
Ejemplo: Hacer la gráfica anterior para cada uno de los siguientes valores de  $R_0$  y  $D$ :

a)  $R_0 = 2, D = 3$

b)  $R_0 = 1.2, D = 3$

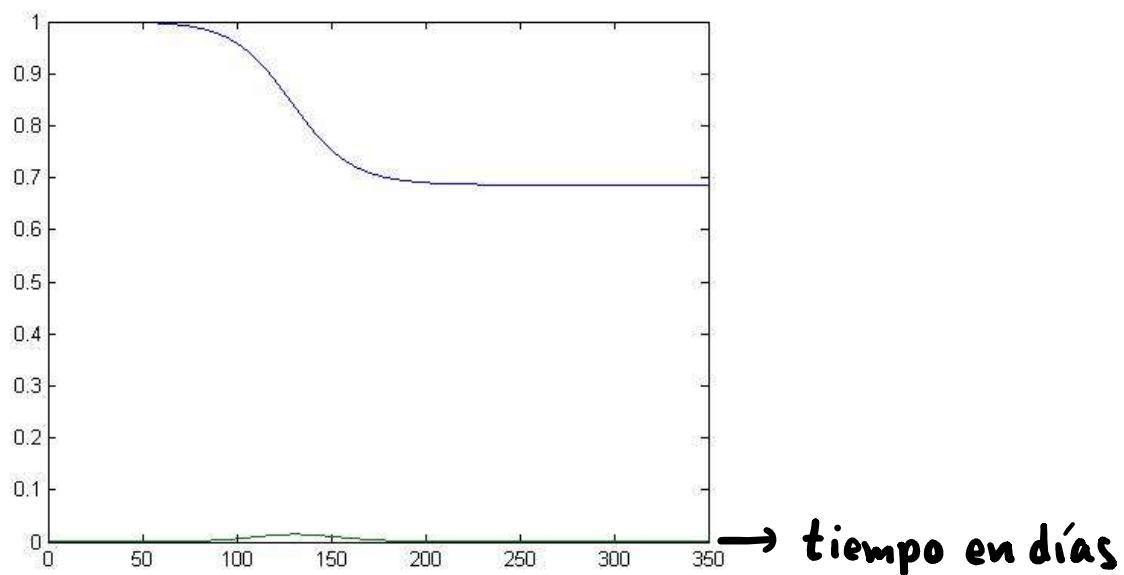
c)  $R_0 = 0.5, D = 3$

Sol. a) Cuando  $R_0 = 2$ ,  $D = 3$ , la gráfica es la siguiente :



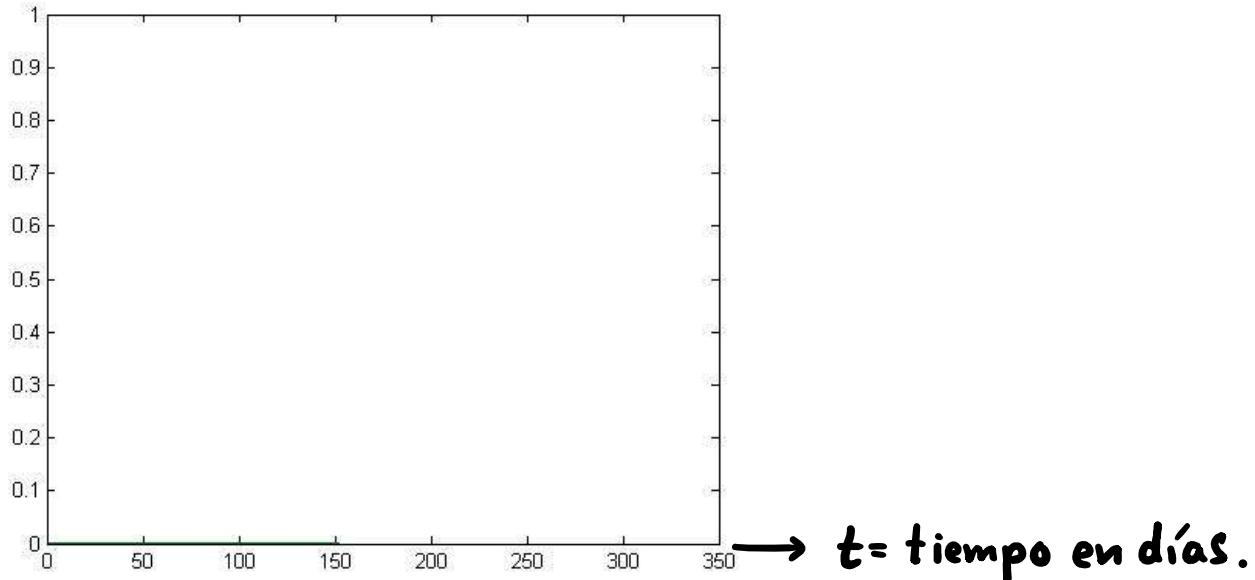
En este caso el pico ocurre cuando  $t \approx 34$  días.  
La "inmunidad de rebaño" ocurre con  $\approx 79.7\%$  de la población contagiada.

b) Cuando  $R_0=1.2$ ,  $D=3$ , la gráfica es la siguiente:



En este caso el pico de la epidemia se alcanza  $\approx$  en el día 131 y la "inmunidad de rebaño" se alcanza con  $\approx$  un 31.4% de la población contagiada.

c) Cuando  $R_0=0.5$ ,  $D=3$ , la gráfica es la siguiente :



En este caso no hay epidemia (notar que  $R_0=0.5 < 1$ ).

¿Puede pasar que se formen 2 "picos" en la gráfica de Infectados con este modelo?

Respuesta: Si  $R_0$  y  $D$  se mantienen constantes, no es posible.

Si consideramos un modelo donde  $R_0$  pueda variar con el tiempo, entonces pueden ocurrir varios picos.

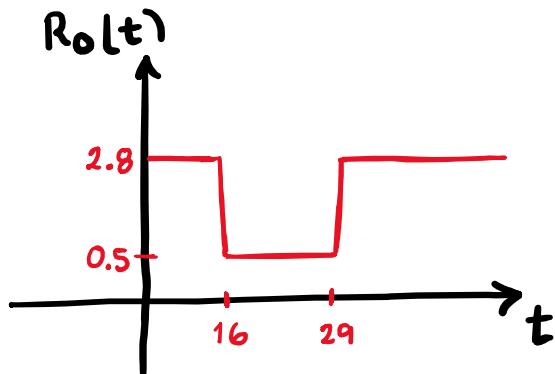
El parámetro  $R_0$  varía de población en población ya que en una población en la que las personas están físicamente más separadas, el parámetro  $R_0$  será menor que en otra donde hay menos separación física.

En una población tiene sentido considerar un valor de  $R_0$  que pueda cambiar con  $t$  al imponer en ciertos intervalos de tiempo medidas que hagan que el valor de  $R_0$  cambie en dichos intervalos.

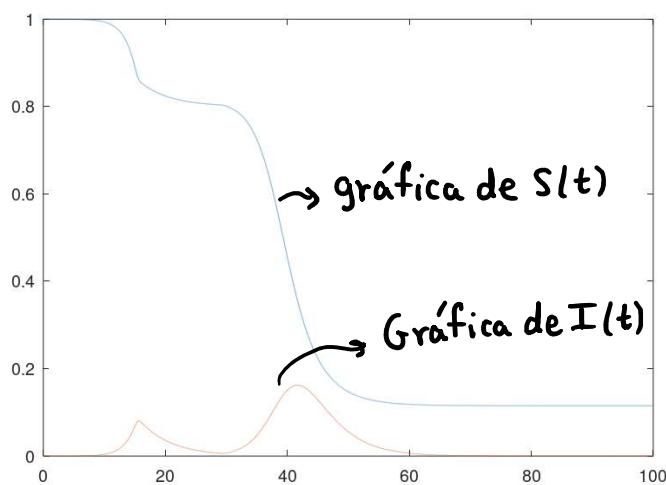
Ejemplo : Considerar una función continua y lineal por trozos  $R_0 = R_0(t)$

dada por:

$$R_0(t) = \begin{cases} 2.8, & t \in [0, 15] \\ 0.5, & t \in [16, 29] \\ 2.8, & t \in [30, \infty) \end{cases}$$



Esta función  $R_0 = R_0(t)$  modela una transición en el tiempo de un periodo de alta transmisión a otro periodo de baja transmisión, y luego vuelve un periodo de alta transmisión.



Gráficas de  $S = S(t)$ ,

$I = I(t)$ ,  $t \in [0, 100]$ .

$R_0 = R_0(t)$  variable.

Usando  $I_0 = 10^{-5}$   
= 1 infectado por cada  
100000 habitantes

# Modelo COVID-19 CDMX



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

REPORTE EPIDEMIOLÓGICO COVID19  
DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Modelo Epidémico Proyecciones y ajuste del modelo Cambio diario esperado Referencias

## MODELO EPIDEMIOLÓGICO COVID-19 DEL GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO

### El modelo epidemiológico del Gobierno de la Ciudad de México

Desde el 19 de marzo la Ciudad de México planifica la respuesta y da seguimiento a la Pandemia del COVID-19 mediante una serie de escenarios epidemiológicos para toda la Zona Metropolitana del Valle de México. Esta metodología permite al Gobierno de la Ciudad estimar, dados una serie de supuestos, qué capacidad hospitalaria de intubación se requiere para atender de manera adecuada a la población. De igual manera, permite evaluar de manera diaria, de acuerdo con la información disponible, si los datos de hospitalización recabados diariamente por el Gobierno de la Ciudad de México se ajustan a las proyecciones esperadas, con el propósito de detectar de manera oportuna cambios de tendencia que puedan afectar las necesidades de capacidad hospitalaria.

### Metodología

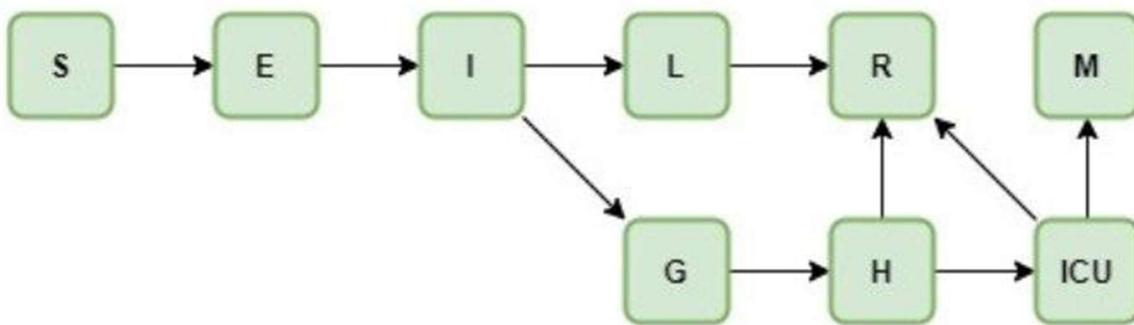
Con el objetivo de crear un modelo robusto y suficientemente claro que funcione como una herramienta para la toma de decisiones, se decidió utilizar un modelo epidemiológico compartimentalizado basado en ecuaciones diferenciales deterministas (Diekmann y Heesterbeek, 2000). Se tomó como base un modelo SEIR (Susceptibles, Expuestos, Infectados y Recuperados) (Keeling y Rohani, 2011) con ajustes adicionales que permiten modelar tanto hospitalizaciones sin ventilación como intubaciones. Esto se tradujo en la siguiente lista de ecuación diferenciales:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= - \left( \frac{R_0}{D_{infect}} \right) IS \\
 \frac{dE}{dt} &= \left( \frac{R_0}{D_{infect}} \right) IS - \left( \frac{1}{D_{incub}} \right) E \\
 \frac{dI}{dt} &= \left( \frac{1}{D_{incub}} \right) E - \left( \frac{1}{D_{infect}} \right) I \\
 \frac{dL}{dt} &= (1 - p_{grave}) \left( \frac{1}{D_{infect}} \right) I - \left( \frac{1}{D_{RL}} \right) L \\
 \frac{dG}{dt} &= p_{grave} \left( \frac{1}{D_{infect}} \right) I - \left( \frac{1}{D_{hosp}} \right) G \\
 \frac{dH}{dt} &= \left( \frac{1}{D_{hosp}} \right) G - (1 - p_{ICU}) \left( \frac{1}{D_{RH}} \right) H - p_{ICU} \left( \frac{1}{D_{ICU}} \right) H \\
 \frac{dICU}{dt} &= p_{ICU} \left( \frac{1}{D_{ICU}} \right) H - (1 - p_M) \left( \frac{1}{D_{RICU}} \right) ICU - p_M \left( \frac{1}{D_M} \right) ICU \\
 \frac{dR}{dt} &= \left( \frac{1}{D_{RL}} \right) L + (1 - p_{ICU}) \left( \frac{1}{D_{RH}} \right) H + (1 - p_M) \left( \frac{1}{D_{RICU}} \right) ICU \\
 \frac{dM}{dt} &= p_M \left( \frac{1}{D_M} \right) ICU
 \end{aligned}$$

$$S + E + I + L + G + H + ICU + R + M = 1$$

Donde:

- $S$  = Susceptibles
- $E$  = Expuestos
- $I$  = Infectados
- $L$  = Contagiados sintomáticos leves
- $G$  = Contagiados sintomáticos graves
- $H$  = Hospitalizados
- $ICU$  = Unidad de Terapia Intensiva
- $R$  = Recuperados
- $M$  = Muertos



Debido a la falta de información a nivel local, se utilizaron parámetros reportados en diversas fuentes de la literatura científica internacional sobre el COVID 19. Dichos parámetros y sus fuentes se describen en la siguiente tabla.

Variable	Valor	Fuente
Multiplicador por subreporte	2	
Tiempo que es infeccioso el paciente $D_{infect}$	2.9	Kucharski et. al. (2020)
Tiempo de incubación (días) $D_{incub}$	5.2	Li et. al. (2020)
Tasa de hospitalización $p_{grave}$	13.80% Phua et.al (2020).	
Tiempo de recuperación de casos leves (días) $D_{RL}$	14	WHO (2020a)
Tiempo entre presencia de síntomas y hospitalización en casos graves (días) $D_{hosp}$	4	Heiden y Buchholz (2020)
Tasa de UCI $p_{ICU}$	5%	Guan et.al. (2020)
Tiempo entre hospitalización de casos graves no UCI y recuperación (días) $D_{RH}$	12	Zhou et.al. (2020)
Tasa de letalidad respecto a población general $p_M$	3%	Wang et. al. (2020)
Tiempo entre hospitalización de casos graves e ingreso a UCI (días) $D_{ICU}$	1	Heiden y Buchholz (2020)
Tiempo entre ingreso a UCI y recuperación (días) $D_{RICU}$	7	Zhou et.al. (2020)
Tiempo entre ingreso a UCI y deceso (días) $D_M$	8	Zhou et.al. (2020)
Población susceptible (millones) $N$	22	CONAPO (2019)
$R_0$	2.83	Inferido, pero consistente con Leung (2020)

Si bien los resultados aquí presentados provienen de un modelo determinístico, de manera complementaria se realizaron análisis de sensibilidad de los parámetros, así como simulaciones Monte Carlo (Ahn et. al. 2019), para crear umbrales de incertidumbre en las proyecciones.

La información aquí presentada proviene de nuestro modelo de trabajo básico; no obstante, el Gobierno de la Ciudad también toma en cuenta otras especificaciones, por ejemplo: tasas de contacto, contagio y sintomatología por grupos de edad, cajas de asintomáticos con tasas de contacto y contagio diferenciadas, entre otras. En este sitio, se presenta la versión más parsimoniosa del modelo para facilitar la interpretación y el seguimiento a los tomadores de decisiones.

Es pertinente recalcar que este modelo, al estar orientado principalmente a facilitar la toma de decisiones, permite también generar un vector de intervenciones, en términos de magnitud y temporalidad, para proyectar el impacto de distintas medidas de política pública en las estimaciones.

## Algunas aclaraciones

- Se supone que el 80% de los infectados son asintomáticos / sintomáticos leves que no requieren hospitalización (Surveillances, 2020). A diferencia de otros modelos que incorporan altos niveles de

asintomáticos infectados, la mayoría de las sendas que muestran niveles manejables de hospitalizados son aquellas donde se logra la supresión del virus por una serie de medidas de política pública. Es decir, donde la R<sub>0</sub> es menor a 1.

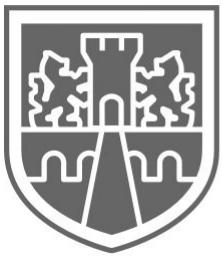
- Si bien el modelo permite manejar distintas tasas de contacto en diferentes momentos del tiempo, para nuestro escenario se supone que hay una R<sub>0</sub> < 1 después del primero de abril.
- Se supone que entre el 22 de febrero y el 20 de marzo la tasa de detección de casos es del 50%. Después de correr diversos escenarios para distintas tasas de detección de cambios (CDR), se optó por el 50% al ser el que mejor modelaba a nuestros datos de hospitalizaciones observables entre el 20 de marzo y el primero de abril.
- Nuestro modelo permite incluir un vector adicional (R<sub>0\_i, T\_i</sub>) que permite modelar el posible impacto de distintas intervenciones y/o cambios en la tasa de contacto para distintas fechas.
- Adicionalmente a la versión mostrada aquí (V1), se cuenta con tres versiones adicionales: V2, donde se incluyen asintomáticos con distinta tasa de contacto; V3, que agrega más cajas hospitalarias, y V4, que presenta matrices de contacto por grupos de edad y parámetros diferenciados por estos grupos. Se elige presentar la V1 por claridad, sin embargo existe robustez y congruencia entre las distintas versiones.
- Los datos observados para el ajuste fueron:
  - Casos validados por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE), con fecha de síntomas anterior al 22 de marzo. Se eligió este parámetro debido a la probabilidad de que la tasa de detección de casos no sea constante a lo largo del tiempo y por la censura estadística de los datos más recientes.
  - Base de datos de defunciones, hospitalizaciones, intubaciones en la ZMVM de casos confirmados y sospechosos de COVID-19, provista diariamente por el Comité Metropolitano de la ZMVM. Dicha base no se utiliza para calibrar el modelo, sino que durante los últimos 20 días se ha usado solamente para determinar bondad de ajuste con las proyecciones.
- Si bien esta versión no utiliza intervalos de confianza, es importante mencionar que realizamos de manera rutinaria estimaciones Monte Carlo al suponer distribuciones de los parámetros utilizados provenientes de la literatura, así como bootstrapping.

## Sobre el modelo

El modelo aquí presentado fue generado por la Dirección General de Gobierno Electrónico de la Agencia Digital de Innovación Pública del Gobierno de la Ciudad de México.

Este modelo tiene como objetivo ser un insumo adicional para coadyuvar en la toma de decisiones por parte de la Jefatura de Gobierno de la Ciudad de México y de los integrantes del Comité Metropolitano de Salud, para fortalecer la respuesta ante la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19.

Agradecemos los valiosos comentarios de los distintos equipos que nos han proporcionado sugerencias, observaciones y retroalimentación en general. En particular queremos agradecer al equipo de la Dirección de Prestaciones Económicas y Sociales del Instituto Mexicano del Seguro Social, al equipo del Instituto Nacional de Medicina Genómica, al equipo del Doctor Fernando Alarid del Centro de Investigación y Docencias Económicas, a la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de México, al equipo de Comision Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitalares de Alta Especialidad.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

Consideremos el **Modelo Epidemiológico COVID-19 del Gobierno de la Ciudad de México**. Como se puede ver, se trata de un sistema de EDOs de orden 1 en dimensión 9. Dado que la suma de las funciones incógnita vale 1  $\forall t$ , y dado que en las primeras 8 ecuaciones no aparece la incógnita  $M = M(t)$ , podemos restringir el sistema a un sistema de EDOs de orden 1 en dimensión 8, donde las variables son

S, E, I, L, G, H, ICU, R.

Para obtener una solución del sistema se deben especificar datos iniciales : valores de las 8 variables cuando  $t=0$ .

Notar que  $S = S(t)$  es la proporción de personas susceptibles a ser contagiadas dentro de una población. Similarmente, las demás variables se representan en proporciones con respecto al tamaño de la población.

Con el fin de usar el método de Runge-kutta, haremos las siguientes asociaciones :

$$S \leftrightarrow y_1$$

$$E \leftrightarrow y_2$$

$$I \leftrightarrow y_3$$

$$L \leftrightarrow y_4$$

$$G \leftrightarrow y_5$$

$$H \leftrightarrow y_6$$

$$ICU \leftrightarrow y_7$$

$$R \leftrightarrow y_8$$

Dentro de la función F del código R-K-n  
se deben definir las constantes

$$R_0 = 2.83, D_{inf} = 2.9, D_{inc} = 5.2$$

$$P_{grave} = 0.138, D_r = 14, D_{hosp} = 4$$

$$P_{icu} = 0.05, D_{rh} = 12, P_m = 0.03$$

$$D_{icu} = 1, D_{ricu} = 7, D_m = 8.$$

El tamaño de la población susceptible es  
 $N = 22$  millones .

Definir :

$$w(1) = -\frac{R_0}{D_{inf}} * y(3) * y(1);$$

$$w(2) = \frac{R_0}{D_{inf}} * y(3) * y(1) - \frac{1}{D_{inc}} * y(2);$$

$$w(3) = \frac{1}{D_{inc}} * y(2) - \frac{1}{D_{inf}} * y(3);$$

$$w(4) = \left( \frac{1 - P_{grave}}{D_{inf}} \right) * Y(3) - \frac{1}{D_r} * Y(4);$$

$$w(5) = \frac{P_{grave}}{D_{inf}} * Y(3) - \frac{1}{D_{hosp}} * Y(5);$$

$$w(6) = \frac{1}{D_{hosp}} * Y(5) - \left( \frac{1 - P_{icu}}{D_{rh}} \right) * Y(6) - \frac{P_{icu}}{D_{icu}} * Y(6)$$

$$w(7) = \frac{P_{icu}}{D_{icu}} * Y(6) - \left( \frac{1 - P_m}{D_{ricu}} \right) * Y(7) - \frac{P_m}{D_m} * Y(7)$$

$$w(8) = \frac{1}{D_r} * Y(4) + \left( \frac{1 - P_{icu}}{D_{rh}} \right) * Y(6) + \frac{1 - P_m}{D_{ricu}} * Y(7)$$

Se proporciona un vector de valores iniciales.

Por ejemplo, definir  $I_0 = 10^{-6}$  (es decir, 1 contagio por cada millón de habitantes),  $S_0 = 1 - I_0$ ,  $E_0 = 0$ ,  $L_0 = 0$ ,  $G_0 = 0$ ,  $H_0 = 0$ ,  $ICU_0 = 0$ ,  $Rec_0 = 0$

Definir el vector

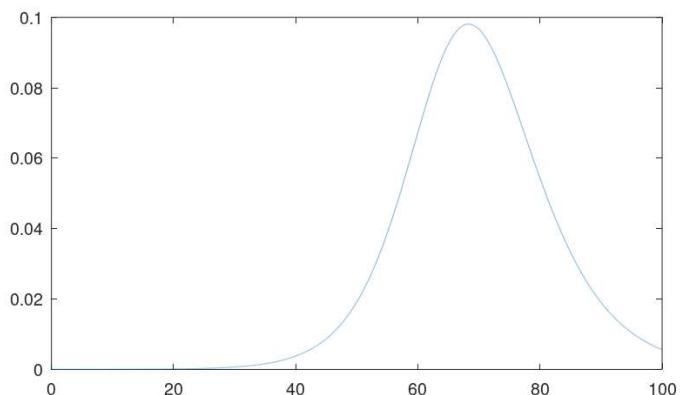
$$Y_0 = [S_0, E_0, I_0, L_0, G_0, H_0, ICU_0, Rec_0]$$

La solución para  $t \in [0, 100]$  días se calcula con la instrucción (usar 10000 pasos de Runge-Kutta)

```
>> [t,yy]=R_K_n(0,100,y0);
```

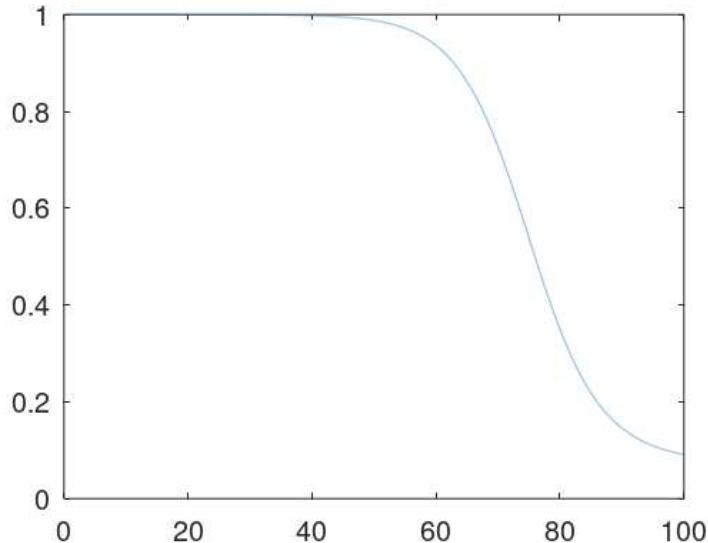
Para hacer la gráfica de  $I = I(t)$  :

```
>> plot(t,yy(:,3))
```



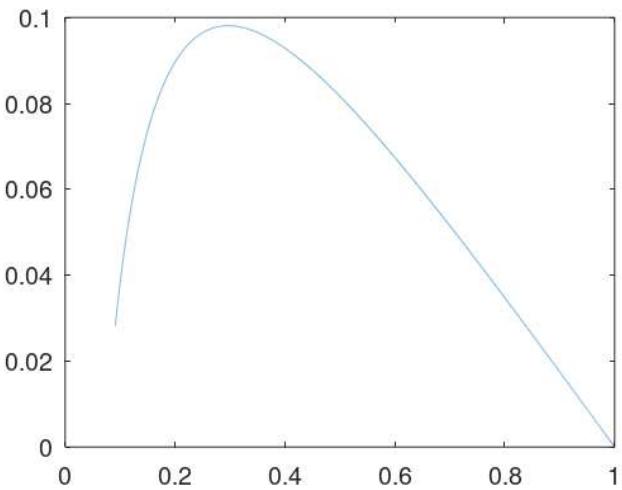
Para hacer la gráfica de  $S = S(t)$  :

$\gg \text{plot}(t, \text{YY}(:, 1))$



Para pintar la curva  $(S(t), I(t))$ ,  $t \in [0, 100]$ ,

$\gg \text{plot}(\text{YY}(:, 1), \text{YY}(:, 3))$



En este modelo se puede usar  $R_0$  dependiente del tiempo :  $R_0 = R_0(t)$ .

Para hacer esto, basta cambiar  $R_0$  por  $R_0(t)$  en la definición de  $w(1)$  y de  $w(2)$ , donde  $R_0(t)$  es una función definida por separado.