

Analgesia multimodal en el manejo del dolor en el área de Emergencia

Multimodal analgesia in pain management in the emergency area

Álex Morales Carrasco,^{a,b,*}  Cristian Oña Sánchez^b, , Maribel Gavilánez Acosta^b, ,
Marlon Andrés López García^b, 

- Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.; tony2803@hotmail.es
- Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca Ecuador; md.uce.cristian@gmail.com.
- Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca Ecuador; daisygavilanez@gmail.com.
- Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca Ecuador; andrews131415@gmail.com.

* **Correspondencia:** Dr. Álex Morales Carrasco; email, tony2803@hotmail.es

Citación: Morales, A.; Oña, C.; Gavilánez, M.; López, M.; Analgesia multimodal en el manejo del dolor en el área de emergencia. *Revista Ciencia Ecuador* 2023, 5, 24. DOI: 10.69825/cienec.v5i24.198.

Received: 24/08/2023

Accepted: 4/10/2023

Published: 5/10/2023

Publisher's Note: Ciencia Ecuador stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen: Introducción: el manejo del dolor en el Departamento de Emergencias se considera un desafío debido a la subjetividad individual, infligido o no por lesión tisular. **Objetivo:** describir la terapéutica multimodal en pacientes con dolor agudo en el área de emergencia. **Materiales y métodos:** En la presente revisión sistemática se examinaron publicaciones e informes científicos de los últimos cinco años. Se efectuó una búsqueda a través de plataformas digitales como Pubmed, Springer, Nature, Read by Qx Med, British Medical Journal of Medicine, Jama, New England Journal of Medicine y Scielo. **Resultados:** Se han encontrado y analizado un total de 276 publicaciones para finalmente obtener 24 estudios que tratan el dolor en el departamento de emergencia. En efecto, el manejo en terapia multimodal se sustenta combinar diferentes clases medicamentos, o tratamientos no farmacológicos, poco viables en la atención primaria. Adicionalmente, los bloqueos regionales se pueden incluir en la estrategia analgésica multimodal. **Conclusiones:** Resaltan los anestésicos locales, AINE y opioides, los tradicionales. Asimismo, se ha incluido los

anticonvulsivos, agonistas adrenérgicos alfa 2 y NMDA, no tradicionales. Cabe destacar que los no tradicionales se han utilizado como adyuvantes de los opioides o posibles sustitutos, que sostienen el objetivo adaptar mejor la analgesia mediante la reducción de las dosis de opioides y sus efectos secundarios.

Palabras claves: Analgesia, Tratamiento multimodal, Dolor, Medicina de emergencia.

Abstract: Introduction: pain management in the emergency department is considered a challenge due to individual subjectivity, whether or not inflicted by tissue injury. **Objective:** to describe multimodal therapy in patients with acute pain in the emergency area. **Materials and methods:** In this systematic review, scientific publications and reports from the last five years were examined. A search was carried out through digital platforms such as Pubmed, Springer, Nature, Read by Qx Med, British Medical Journal of Medicine, Jama, New England Journal of Medicine and Scielo. Systematic reviews, meta-analyses, and publications older than five years are excluded for the purpose of providing updates. **Results:** A total of 276 publications have been found and analyzed to finally obtain 24 studies that treat pain in the emergency department. Indeed, multimodal therapy management is based on combining different classes of drugs, or non-pharmacological treatments, which are not feasible in primary care. Additionally, regional blockages can be included in the multimodal analgesic strategy. **Conclusions:** Local anesthetics, NSAIDs and opioids, the traditional ones, stand out. Likewise, non-traditional anticonvulsants, alpha 2 adrenergic agonists and NMDA have been included. It should be noted that non-traditional drugs have been used as opioid adjuvants or possible substitutes, which support the objective of better adapting analgesia by reducing opioid doses and their side effects.

Keywords: Analgesia, Multimodal treatment, Pain, Emergency medicine.

1. Introducción

Se denomina dolor a la experiencia sensorial y emocional desagradable generalmente asociado o no al daño tisular. En efecto, se ha considerado que es una de las principales causas de sufrimiento humano que afecta la calidad de vida. Por lo tanto, el dolor agudo resalta como un síntoma importantes en el servicio de emergencia que amerita atención para su diagnóstico y tratamiento eficaz alineados a los principios éticos de la medicina (1).

El dolor agudo resulta de la activación de nociceptores, mediadores químicos e inflamatorios que ayudan a prevenir el daño tisular. Habitualmente la terapéutica inicial incluye a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores selectivos de la COX2. Mientras que, en la analgesia multimodal, a más de los fármacos mencionados suele utilizarse la combinación con otros para evitar posibles efectos secundarios y optimizar el manejo del dolor. El riesgo a padecer efectos secundarios por medicación resulta mayor en el caso de su uso en dosis alta por lo que en algunas ocasiones no logran garantizar la relación costo-beneficio con respecto al dolor agudo leve o moderado (2).

Con respecto al beneficio que ofrece la analgesia multimodal es de aliviar el dolor con o sin medicamentos. En particular, existen agentes farmacológicos como: anestésicos locales, fármacos antiinflamatorios y opioides, así como agentes no tradicionales como anticonvulsivos, agonistas alfa-2-adrenérgicos y antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Mientras que, las intervenciones no farmacológicas incluyen estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, terapia cognitivo-conductual, bloqueos de nervios entre otros (3).

Cabe recalcar que los efectos analgésicos de la terapia multimodal son distintos en diversas partes del sistema nervioso. La eficacia que brinda es debido a que reduce el uso de opioides y los efectos secundarios en comparación con el uso de un solo fármaco (4). Sin embargo, se debe considerar que la exposición continua a los opioides debilita sus efectos analgésicos, lo que ocasiona que los pacientes requieran dosis cada vez mayores, aumentando el riesgo de adicción, depresión respiratoria y sobredosis. Además, los opioides pueden causar hiperalgesia, posterior a su efecto, lo que provoca consecutivamente el aumento del dolor en lugar de reducirlo.

Es importante colocar en énfasis el manejo del dolor ya que en la atención adecuada del paciente todavía se considera un desafío debido a los insuficientes estudios disponibles. Cabe mencionar que las evaluaciones subjetivas se sujetan a errores y resultados con baja precisión clínica, lo que puede afectar tanto a los enfoques utilizados como la calidad de vida del paciente. En efecto, en esta revisión se describirá los aspectos relacionados con las clases de fármacos utilizados, aplicaciones y limitaciones, la vía de administración y efectividad de cada procedimiento que implica la analgesia multimodal.

2. Materiales y Métodos

El presente trabajo de investigación es una revisión fundamentada de la evidencia actualizada disponible a través de las plataformas digitales: Pubmed, Springer, Nature, Read by Qx Med, British Medical Journal of medicine, Jama, New England Journal of medicine y Scielo. Se recopilaron 276 publicaciones, de las que se analizaron un total de 24 con relevancia científica que resalta el manejo del dolor en el departamento de emergencia.

En cuanto al análisis científico se lo obtuvo de libros, documentos, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, entre otros. Cabe señalar que se ha suprimido en los resultados revisiones bibliográficas anteriores, investigaciones o publicaciones incompletas que denotan incongruencia y menor peso científico.

3. Resultados

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Primer autor	Año	País	Hallazgos
Cozzi G, et al (5)	2019	Italia	El resultado del estudio realizado en Italia se obtuvo por puntuaciones de dolor de los tres fármacos (ketorolaco 0,5 mg/kg (n = 70) o tramadol 2 mg/kg (n = 70) por vía sublingual o un polvo para derretir en la boca de 20 mg/kg de paracetamol (n = 70)) después de dos horas. Se destaca que la administración de analgesia por vía sublingual fue una opción adecuada para el alivio del dolor en niños con dolor abdominal agudo en el servicio de urgencias.
Clattenburg EJ, et al (6)	2019	EE.UU	Un estudio ejecutado en EE.UU, Condado de Alameda, se encontró que el alivio del dolor y satisfacción similares en ambos brazos de los pacientes del estudio. Los participantes del grupo de lidocaína tuvieron menos efectos secundarios y necesitaron menos morfina. La lidocaína es un analgésico potencial ahorrador de opioides que merece más estudio para el dolor intenso en pacientes con disfunción eréctil.
Pasquier M, et al (7)	2019	Suiza	Se evidencia que el bloqueo de la fascia iliaca siguiendo puntos de referencia anatómicos puede no proporcionar analgesia suplementaria para pacientes que sufren fractura de cadera, cuando se informan puntuaciones bajas de dolor después de la morfina prehospitalaria. Ensayos adicionales más amplios ayudarán a llegar a una conclusión definitiva.
Hausken J, et al (8)	2019	EEUU	El consumo total de opioides durante los primeros 3 días fue significativamente menor en el grupo IV-PCA (analgesia intravenosa, multimodal y controlada por el paciente).
Barnaby DP, et al (9)	2019	EEUU	Se evidencia 1 mg de hidromorfona intravenosa como 1 g de paracetamol intravenoso proporcionaron reducciones clínicamente significativas en las puntuaciones de dolor, el tratamiento con hidromorfona proporcionó una analgesia clínica y estadísticamente mayor que el paracetamol, a costa de una mayor incidencia de náuseas y vómitos.
Lemoel F, et al (10)	2019	EEUU	Se demuestra que una dosis única de sufentanilo intravenoso administrada en la zona de clasificación del servicio de urgencias aumenta significativamente la proporción de pacientes con dolor intenso que alcanzan el alivio del dolor en 30 minutos, en comparación con la analgesia habitual con analgesia multimodal sólo por vía intravenosa.
Gao LL, et al (11)	2019	EEUU	Este estudio proporciona evidencia que respalda la seguridad y eficacia del uso de una mezcla autoadministrada de óxido nitroso/oxígeno en el servicio de urgencias para el dolor traumático de moderado a severo.
Sin B, et al (12)	2019	EEUU	El uso de sufentanilo a 0,7 µg/kg/dosis resultó en una analgesia rápida y segura con una eficacia comparable a la morfina iv durante hasta 30 minutos en pacientes que presentaron dolor agudo en el servicio de urgencias.
Motov S, et al (13)	2019	Argentina	SDK (la seguridad de la ketamina en dosis intravenosa subdisociativa) administrado a 0,3 mg/kg durante 15 minutos proporciona una eficacia analgésica comparable a la morfina para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo en pacientes geriátricos con urgencias, pero produce tasas más altas de efectos adversos psicoperceptivos.

Demirozogul E, et al (14)	2019	Alemania	La intervención con paracetamol y dexketoprofeno reduce las puntuaciones EVA del dolor con el tiempo. Cuando se comparó la puntuación de dolor VAS de los pacientes con todas las localizaciones del dolor, se encontró que el dexketoprofeno era estadísticamente más eficaz que el paracetamol ($p = 0,001$).
Borobia AM, et al (15)	2020	España	Los resultados manifiestan que el metoxiflurano se puede usar como una alternativa de primera línea, no narcótica, fácil de administrar y de acción rápida a los tratamientos analgésicos actualmente disponibles para el dolor traumático.
Motov S, et al (16)	2020	EEUU	Se encontró una eficacia analgésica similar del ibuprofeno oral y el acetaminofén en comparación con cada analgésico solo para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo en el servicio de urgencias pediátrico, pero el ensayo no tuvo suficiente poder estadístico para demostrar la superioridad analgésica de la combinación de ibuprofeno oral más acetaminofén en comparación con cada analgésico solo.
Ricard-Hibon A, et al (17)	2020	Bélgica	En este estudio, se demuestra realizado en Bélgica se demuestra que el metoxiflurano, iniciado por una enfermera de triaje como parte de un enfoque analgésico multimodal, es eficaz para lograr el alivio del dolor en pacientes traumatizados. Este efecto fue particularmente pronunciado en el subgrupo de dolor intenso.
Bijur PE, et al (18)	2020	EEUU	En este trabajo de investigación se demostró que la adición de 1 g de paracetamol intravenoso a 1 mg de hidromorfona intravenosa no proporcionó una analgesia clínicamente significativa ni estadísticamente superior que la hidromorfona sola.
Mitra B, et al (19)	2020	Australia	Se demuestra que el tratamiento inicial de la migraña con propofol iv en dosis de sedación de procedimiento redujo significativamente el TTD (tiempo hasta el alta) en comparación con la terapia estándar. No se detecta ningún problema de seguridad significativo, aunque el estudio no tuvo el poder estadístico adecuado para detectar la seguridad de la intervención y requiere validación.
Bebee B, et al (20)	2021	Australia y Nueva Zelanda	El uso de oxycodona durante las cuatro horas anteriores y las cuatro horas posteriores a recibir CBD (cannabidiol oral) o placebo fue similar para los dos grupos, al igual que los efectos secundarios informados. En específico, se ha comprobado que el efecto del CBD no fue superior al placebo como medicamento complementario para aliviar el dolor lumbar agudo no traumático en el departamento de urgencias.
Lovett S, et al (21)	2021	EEUU	El estudio realizado en EEUU Condado de Cook, Illinois demuestra que la analgesia y los efectos adversos no varían con una dosis de Ketamina IV entre 0,15 mg/kg y 0,30 mg/kg en el tratamiento a corto plazo para contrarrestar el dolor agudo en el servicio de urgencias.
Chen L, et al (22)	2021	China	En este trabajo de investigación confirma que el buen bloqueo del nervio de la fascia iliaca, mediante ecografía, proporcionó una analgesia eficaz y mejoró la tolerancia al ejercicio en comparación con el enfoque clásico.
Hokenek NM, et al (23)	2021	Turquía	En este estudio realizado en Estambul, refiere que la terapia TENS (terapia de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea) es eficaz y de acción rápida para el tratamiento de la migraña aguda en el servicio de urgencias.
Turner NJ, et al (24)	2021	EEUU	Se encontró que una dosis de 15 mg de ketorolaco IM no es inferior a una dosis de 60 mg para el dolor agudo musculoesquelético en adultos que acuden al servicio de urgencias. Se debe considerar suspender la práctica de ordenar dosis de 60 mg de ketorolaco IM en lugar de una dosis más baja para el dolor agudo.

Dove D, et al (25)	2021	España	Este estudio manifiesta que no se han encontrado diferencias en la analgesia entre las 3 dosis de ketamina (0,75 mg/kg, 1 mg/kg y 1,5 mg/kg) administradas mediante un nebulizador activado por la respiración para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado a intenso en el departamento de urgencias.
Leroux EJ, et al (26)	2021	EEUU	En este estudio se demuestra que la crioterapia intensiva dirigida proporcionó una analgesia más eficaz que las compresas frías químicas para las lesiones musculoesqueléticas agudas en el servicio de urgencias y puede contribuir a un menor uso de opioides.
Minotti B, et al (27)	2022	Suiza	En este estudio se ha encontrado que en los pacientes del Departamento de Emergencia, el paracetamol no tuvo ningún efecto adicional sobre el control del dolor ni el efecto ahorrador de morfina en el momento de la primera administración de morfina. La morfina titulada con el algoritmo utilizado fue muy efectiva: el 80% de todos los pacientes informaron alivio del dolor dentro de los 60 minutos posteriores al inicio de la terapia.
Gerges L, et al (28)	2022	EEUU	En este estudio se halló que la administración de una combinación oral de VTS-Aspirin™ (tableta de aspirina de doble capa con una cubierta exterior de rápida disolución) y ketamina resultó en menos analgesia en comparación con la ketamina oral sola, para el tratamiento a corto plazo del dolor musculoesquelético agudo de moderado a severo en el servicio de urgencias.

4. Discusión

La analgesia multimodal se sustenta en combinar diferentes clases fármacos, o tratamientos no farmacológicos, viables en la atención del área de emergencia. De hecho, los bloqueos regionales del dolor se incluyen como estrategia analgésica multimodal (29).

Generalmente, el alivio del dolor agudo, moderado e intenso, demanda agentes opioides. Por lo que se destacan los efectos secundarios y su amplia restricción de estos y otros fármacos similares usados en la terapia convencional.

Por otro lado, en el manejo de la terapia multimodal se resalta el uso de anestésicos locales, AINE y opioides tradicionales. Asimismo, se ha incluido los anti-convulsivantes, agonistas adrenérgicos alfa 2 y NMDA (receptor de N-metil-D-aspartato), no tradicionales. Cabe destacar que los fármacos no tradicionales se han utilizado como adyuvantes de los opioides o como posibles sustitutos, con el fin de adaptar la mejor analgesia posible con la reducción de las dosis de

opioides y sus efectos secundarios. En particular, el tratamiento de la analgesia respalda un punto conflictivo que radica en su dosis y efectos adversos (30).

Se ha detallado una eficacia analgésica similar del ibuprofeno oral y el acetaminofén en comparación del uso de cada analgésico solo, en el servicio de urgencias pediátrico, pero el ensayo no sustentó el poder estadístico suficiente para demostrar la superioridad analgésica de ambos grupos farmacológicos (16). Asimismo, el CBD (dosis única de cannabidiol oral) no fue superior al placebo como medicamento complementario para aliviar el dolor lumbar agudo no traumático en el departamento de emergencias (20). Mientras que, el uso de FICB (bloqueo del compartimento de la fascia ilíaca) suprainguinal proporcionó analgesia efectiva y mejoró la tolerancia al ejercicio en comparación con el abordaje clásico (22).

Al mismo tiempo, no se detalló una gran diferencia en la analgesia o el perfil de efectos adversos con las dosis de ketamina IV entre 0,15 mg/kg y 0,30 mg/kg en el tratamiento a corto plazo del dolor agudo en el servicio de urgencias (21). Además, en otro estudio destaca que la administración de una combinación oral de VTS-Aspirin™ (comprimidos doble capa) y ketamina resultó en menos analgesia en comparación con la ketamina oral sola, para el tratamiento a corto plazo del dolor musculoesquelético agudo de moderado a severo en el servicio de urgencias (28).

Así pues, el uso del metoxiflurano como una alternativa de primera línea, de acción rápida, fácil de administrar y no narcótica a los tratamientos analgésicos actualmente disponibles para el dolor por traumatismo (15). Similarmente, se observó, que el metoxiflurano, iniciado en la enfermería de triaje como parte de un enfoque analgésico multimodal, es efectivo para lograr el alivio del dolor en pacientes con trauma. Este efecto fue particularmente pronunciado en el subgrupo de dolor severo (17).

Con relación a, el manejo inicial de la migraña con propofol IV en dosis de sedación para procedimientos redujo significativamente el TTD en comparación con la terapia estándar. No detectamos problemas de seguridad significativos, aunque el estudio no tuvo el poder estadístico adecuado para detectar la seguridad de la intervención y requiere validación (19).

Asimismo, se ha expuesto evidencia que respalda la seguridad y la eficacia del uso de una mezcla de óxido nitroso/oxígeno autoadministrada en el servicio de urgencias para el dolor traumático de moderado a severo (11). Por su parte Minotti B, describió que en pacientes con urgencias, el paracetamol no sostuvo ningún efecto adicional sobre el control del dolor o el efecto ahorrador de morfina en el momento de la primera administración de morfina. La morfina titulada con el algoritmo utilizado fue muy eficaz, ya que el 80 % de todos los pacientes informaron alivio del dolor dentro de los 60 minutos posteriores al inicio de la terapia. (27)

Una dosis única de sufentanilo IN administrada en la zona de triaje del ED aumenta significativamente la proporción de pacientes con dolor intenso que alcanzan el alivio del dolor en 30 minutos, en comparación con la analgesia habitual con analgesia multimodal solo IV (10). Asimismo, el uso de sufentanilo en dosis de 0,7 µg/kg/dosis resultó en una analgesia rápida y segura con una eficacia comparable a la morfina iv durante un máximo de 30 minutos en pacientes que presentaron dolor agudo en el servicio de urgencias. (12)

La terapia TENS es una terapia eficaz y de acción rápida para el tratamiento de la migraña aguda en el servicio de urgencias (23). Cabe destacar, que el SDK administrado a 0,3 mg/kg durante 15 min proporciona una eficacia analgésica comparable a la morfina para el tratamiento a corto plazo del dolor agudo en pacientes geriátricos con urgencias, pero produce tasas más altas de efectos adversos psicoperceptivos (13).

El dexketoprofeno intravenoso parece lograr una analgesia superior al paracetamol intravenoso en comparación con todas las localizaciones del dolor en pacientes con dolor musculoesquelético no traumático (14). En efecto, se observó que una dosis de 15 mg de ketorolaco IM no es inferior a una dosis de 60 mg para el dolor MSK agudo en adultos que acuden al servicio de urgencias. Se debe considerar suspender la práctica de ordenar dosis de 60 mg de ketorolaco IM en lugar de una dosis más baja para el dolor MSK agudo (24).

No se ha detallado diferencias entre las 3 dosis de ketamina administradas a través de un nebulizador activado por la respiración para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado a intenso en el departamento de emergencias (25). Aunque tanto la hidromorfona intravenosa de 1 mg como el paracetamol intravenoso de 1 g proporcionaron reducciones clínicamente significativas en las puntuaciones de dolor, el tratamiento con hidromorfona proporcionó una analgesia tanto clínica como estadísticamente mayor que el paracetamol, a costa de una mayor incidencia de náuseas y vómitos (9). En definitiva la adición de 1 g de paracetamol IV a 1 mg de hidromorfona IV no proporcionó una analgesia clínicamente significativa ni estadísticamente superior a la de la hidromorfona sola (18).

Con relación a la administración de medicamentos, por vía sublingual fue una opción adecuada para el alivio del dolor en niños con abdomen agudo en el servicio de urgencias (5).

5. Conclusiones

Se observó e identificó las desventajas y ventajas del uso de cada medicamento para tomar las decisiones correctas en diferentes situaciones clínicas de los pacientes, prestando atención a las limitaciones del uso de estos analgésicos. De hecho, resaltan los anestésicos locales, AINE y opioides, los tradicionales. Asimismo, se ha incluido los anticonvulsivos, agonistas adrenérgicos alfa 2 y NMDA, no tradicionales. Cabe destacar que los no tradicionales se han utilizado como adyuvantes de los opioides o posibles sustitutos, que sostienen

el objetivo adaptar mejor la analgesia mediante la reducción de las dosis de opioides y sus efectos secundarios. Conviene subrayar la inclusión de los bloqueos de nervios como una opción estratégica de la sedación multimodal en el servicio de emergencias, siempre y cuando existan profesionales de la salud adiestrados e instrumentación adecuada.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:

Los autores declaran haber contribuido en idea original (AM), parte metodológica (CO), redacción del borrador (MG) y redacción del artículo (MA).

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista CIENCIA ECUADOR.

Fuente de financiamiento

Este estudio fue autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos en la publicación del presente manuscrito.

Referencias

1. Ornelas-Aguirre, J. M., & Vidal-Gómez-Alcalá, A. (2020). Crítica al modelo centinela de vigilancia epidemiológica en la COVID-19. Criticism of the sentinel model of epidemiological surveillance in COVID-19. *Cirugía y cirujanos*, 88(6), 753–764. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000687>.
2. Cuestas E. (2020). La pandemia por el nuevo coronavirus covid-19 [The novel coronavirus covid-19 pandemic]. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Córdoba, Argentina)*, 77(1), 1–3. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n1.27935>.
3. Koyama, T., Platt, D., & Parida, L. (2020). Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bulletin of the World Health Organization*, 98(7), 495–504. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.253591>.
4. Pinheiro, M. da C. N., Pinheiro, D. N. ., Freitas Júnior, J. A. B. de, & Carneiro, S. rassy. (2020). Some epidemiological indicators of Covid-19 in the South American Continent . *Research, Society and Development*, 9(9), e42996920. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.6920>.
5. De Carvalho, K. M., Silva, C. R. D. T., & Felipe, S. G. B. (2020). Analysis of epidemiological indicators of COVID-19 in Piauí / Análisis de indicadores epidemiológicos da COVID-19 no Piauí / Análisis de indicadores epidemiológicos de COVID-19 en Piauí. *Revista de Enfermagem Da UFPI*, 9. <https://doi.org/10.26694/reufpi.v9i0.11358>.
6. Santillan Haro, A. (2020). CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE COVID-19 EN ECUADOR. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, 3, 1–7. <https://doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.99>.

7. Sánchez Suárez, Y., Trujillo García, L., Marqués León, M., & Santos Pérez, O. (2021). Los indicadores de gestión hospitalaria en tiempos de Covid 19. *Visionario Digital*, 5(4), 58–77. <https://doi.org/10.33262/visionariodigital.v5i4.1901>.
8. Montero-Pérez, F. J., & Murillo Jiménez, L. M. (2021). Impacto de la primera ola pandémica COVID-19 sobre los indicadores asistenciales y de calidad de un servicio de urgencias de hospital. *Emergencias : Revista de La Sociedad Española de Medicina de Emergencias*, 345–353.
9. Cuestas, M. L., & Minassian, M. L. (2020). COVID-19: Ecos de una pandemia [COVID-19: Impact of a pandemic]. *Revista Argentina de microbiología*, 52(3), 167–168. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.09.003>.
10. Cornistein, W., Desse, J., Nuccetelli, Y., Santonato, D., Rodríguez, V. M., De Cristóforo, A., Staneloni, M. I., Herrera, M. P., & Colque, A. (2021). Controversias durante la pandemia de COVID-19 [Controversies during the COVID-19 pandemic]. *Medicina*, 81(2), 241–251.
11. Bernabe-Valero, G., Melero-Fuentes, D., De Lima Argimon, I. I., & Gerbino, M. (2021). Individual Differences Facing the COVID-19 Pandemic: The Role of Age, Gender, Personality, and Positive Psychology. *Frontiers in psychology*, 12, 644286. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.644286>.
12. Cuéllar, L., Torres, I., Romero-Severson, E., Mahesh, R., Ortega, N., Pungitore, S., Hengartner, N., & Ke, R. (2022). Excess deaths reveal the true spatial, temporal and demographic impact of COVID-19 on mortality in Ecuador. *International Cuéllar journal of epidemiology*, 51(1), 54–62. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab163>.
13. Hughes, H. M. F. B. R., Carneiro, R. A. V. D., Hillesheim, D., & Hallal, A. L. C.. (2021). Evolução da COVID-19 em Santa Catarina: decretos estaduais e indicadores epidemiológicos até agosto de 2020 . *Epidemiologia E Serviços De Saúde*, 30(4), e2021521. <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000400025>.
14. Barba R. (2020). Gestión hospitalaria en la pandemia [Healthcare management during COVID-19 pandemia.]. *Archivos españoles de urologia*, 73(5), 330–335.
15. Coordinación Zonal 5 – Salud (2020). Unidad Zonal de Vigilancia Epidemiológica: Sala Situacional COVID-19.
16. Hurtado F., Velasco M. y Tapia J. (2020). Información adecuada para enfrentar colectivamente la pandemia. Quito: Observatorio Social del Ecuador. Disponible en: <https://www.covid19ecuador.org/analisis>.