



Control del dolor agudo en emergencias médicas

Acute pain management in medical emergencies

O controlo da dor aguda em emergências médicas

Clara O. Jaime-Game ^I
clara.jaimeg@ug.edu.ec

Carmen L. Marín-Soria ^{III}
carmen.marins@ug.edu.ec

Rafael D. Espinosa-Cucalon ^{II}
cdanilo.espinosac@ug.edu.ec

Norma E. Sarango-Intriago ^{IV}
norma.sarangoj@ug.edu.ec

Recibido: 30 de enero de 2017 * **Corregido:** 20 de febrero de 2017 * **Aceptado:** 20 junio de 2017

- I. Diploma Superior en Evaluación y Acreditación de la Educación Superior; Diplomado en Docencia Superior; Maestría en Docencia Universitaria e Investigación Educativa; Doctora en Medicina y Cirugía; Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.
- II. Diplomado en Docencia Superior; Especialista en Cirugía General; Diploma Superior en Diseño Curricular por Competencias; Magister en Docencia Universitaria e Investigación Educativa; Diplomado en Docencia Superior; Doctor en Medicina y Cirugía; Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.
- III. Diplomado en Docencia Superior; Magister en Educación Superior; Especialista en Gestión de Procesos Educativos; Obstetrix; Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.
- IV. Magister en Educación Superior; Especialista en Proyectos de Desarrollo Educativos y Sociales; Diplomado en Docencia Superior; Obstetrix; Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

El dolor agudo es motivo de consulta frecuente en emergencias médicas y de manera general es inadecuadamente evaluado y tratado, ocasionando persistencia del dolor, u oligoanalgesia. El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta analgésica del dolor agudo a la administración intranasal de ketamina. Fueron evaluados 116 pacientes que acudieron con dolor agudo al Servicio de Emergencias del Hospital Básico Sudamericano entre enero 2015 a julio 2016. de manera subjetiva mediante la escala visual análoga (EVA) y de manera objetiva mediante la escala porcentual numérica (NRS), consiguiendo el control eficaz del dolor agudo de elevada y moderada intensidad, con pocos efectos deletéreos. Consecuentemente se puede concluir que el uso de ketamina intranasal en pacientes con dolor agudo es una excelente alternativa de tratamiento por su acción efectivo y por su costo.

Palabras clave: Dolor agudo; analgesia; ketamina; escala visual análoga; intranasal.

Abstract

The acute pain is frequent complaint in emergencies and is generally inadequately evaluated and treated, caused persistent pain, or oligoanalgesia. Pain as a symptom, is one of the reasons for greater consultation per se, or one of the symptoms of a clinical condition in particular. The overall objective of this study is and will be the acute pain control in emergencies. Through this quantitative study was measured subjectively and objectively pain his income through analog or digital visual scale percentage at the beginning and then established their treatment and their response to analgesic or subdisociativas dose (0.7 mg /kg) as the first analgesic medical through intranasal administration. The universe is patients with acute pain who come to the emergency room and shows the same, maintaining the criteria of inclusion and exclusion Through an quantitative research, non-experimental, crosssectional, analytical design, based on survey, direct observation and document analysis demonstrated that intranasal ketamine the effectively controls acute pain and moderate high in most patients sample (100 of 116), with little deleterious effects; improving patient empathy with the environment, components and medical emergency service personnel. Acceptance that it is implemented as a first previous analgesic add as protocols in acute pain management.

Key words: Acute pain; analgesic; ketamine; visual analog scale; intranasal.

Resumo

A dor aguda é uma queixa freqüente em situações de emergência e geralmente é inadequadamente avaliada e tratada, causou dor persistente ou oligoanalgesia. A dor como sintoma é uma das razões para maior consulta per se, ou um dos sintomas de uma condição clínica em particular. O objetivo geral deste estudo é e será o controle da dor aguda em emergências. Através deste estudo quantitativo, mediu-se subjetivamente e objetivamente, sofreu sua renda por porcentagem de escala visual analógica ou digital no início e depois estabeleceu seu tratamento e sua resposta a doses analgésicas ou subdisocitivas (0,7 mg / kg) como primeira analgésica médica através da administração intranasal. O universo é um paciente com dor aguda que vem à sala de emergência e mostra o mesmo, mantendo os critérios de inclusão e exclusão. Através de um estudo quantitativo, não experimental, transversal e analítico, com base em pesquisa, observação direta e análise documental, demonstrou que A ketamina intranasal efetivamente controla a dor aguda e moderada alta na maioria dos pacientes amostra (100 de 116), com poucos efeitos deletérios; Melhorando a empatia do paciente com o meio ambiente, componentes e pessoal de atendimento médico de emergência. Aceitação de que é implementado como um primeiro analgésico anterior adicionado como protocolos no gerenciamento de dor aguda.

Palavras chave: Dor aguda; analgésico; ketamina; escala analógica visual; intranasal.

Introducción.

El metabolismo de la ketamina está caracterizado por una baja unión proteica y elevada liposolubilidad con una extensa distribución. Es metabolizada principalmente en un 80 % a nor – ketamina y sus metabolitos excretados principalmente por la bilis y orina. El aclaramiento de la ketamina es elevado (12- 20 ml/ min/kg), igual al flujo hepático, por tanto su metabolismo es dependiente del mismo. La vida media de eliminación es de 2 – 3 horas, y adopta en su farmacocinética un modelo tricompartmental. Es susceptible a reacción de taquifilaxia observada con el uso continuo de la molécula. La norketamina es evidente en el plasma a los 2 - 3 minutos de administración , alcanzando su pico a los 30 minutos, pero con una vida media de eliminación de 5 horas, lo que contribuye a que su efecto analgésico sea más prolongado que el anestésico en sí. Por vía endovenosa se liga rápidamente a los receptores (en un minuto); pero también puede ser administrada por vía intramuscular, rectal, intranasal, vía oral o epidural/intratecal. A través de la vía intramuscular tiene una rápida y elevada biodisponibilidad (90 %), por vía oral es mucho menor (20 %); y por vía intranasal 50 %. Los efectos psicodislépticos son mayores cuando mayor es biodisponibilidad de la vía empleada.

El fármaco a dosis anestésicas produce una anestesia disociativa, (disociación electrofisiológica y funcional entre las aéreas tálamo-neocortex y sistema límbico). Las dosis sub – anestésica (0.05 – 0.15 mg/kg/ hora) disminuye la percepción del dolor siendo esta reacción dosis dependiente. La dosis efectiva media de narcosis o ausencia de respuesta verbal es de 0.4 – 0.7 mg/kg, y la dosis anestésica (D 95) es de 0.6 - 1.3 mg/kg.

Los efectos psicodislépticos, aparecen durante la fase de despertar: disturbios visuales, auditivos, impresión o sensación irreal, flotar, sueños conscientes, alucinaciones.

Control del dolor agudo en emergencias médicas

Estos efectos son dosis dependientes, a más de depender de su biodisponibilidad y velocidad de aplicación o infusión. Es decir, por vía endovenosa los efectos psicodislépticos serán menores por infusión continua y aplicados lentamente, serán más severos al administrar dosis en “flush”. Por vía intranasal su biodisponibilidad del 50 %, una dosis analgésica (0.05 mg /kg), evita en gran medida los efectos psicodislépticos no deseados de la ketamina. La ketamina a más de sus propiedades anestésica, analgésica, posee efectos anti - depresivos con rápida resolución de idea de suicidio aun durante un episodio bipolar. Este último efecto mejora la sensación analgésica de la misma durante su uso como tal, tanto como en el dolor agudo o crónico. La ketamina esencialmente actúa sobre los sitios de ligadura del glutamato (receptores NMDA y no NMDA / N – metil- D-aspartato), y el antagonismo sobre los receptores NMDA es responsable de sus propiedades psicodislépticas, anestésicas, analgésica, aunque se describen otros mecanismos independientes. (Kohrs & Durieux, 1998)

Tales acciones se deben a sus ligandos a receptores muscarínicos, nicotínicos, colinérgicos, mono aminoérgicos y opioides. También inhibe la reabsorción de dopamina y serotonina, por lo que las acciones eméticas de la ketamina son inhibidas por odasentrón.

Esta acción que implica neuronas nor- adrenérgicas está implicada parcialmente en los efectos analgésicos, psicóticos e hipnóticos de la molécula. El efecto hipnótico es reversible de alguna manera a través de la fisostigmina, pero respeta su efecto analgésico.

Su efecto en el sistema purinérgico, ha sido descrito como un efecto tóxico sobre el tracto urinario (disfunción vesical). (Liu, Chuang, Long, Lee, Wang, & Lu, 2015)

Control del dolor agudo en emergencias médicas

El uso de ketamina a baja dosis para manejo del dolor, ha sido objeto de estudio de Ahern y col. publicó una serie retrospectiva de 500 pacientes entre 2012 al 2013, con la administración de ketamina e.v. a dosis 0.1 – 0.3 mg/kg, mostrando seguridad y factibilidad para el tratamiento del dolor. (Ahern, Herring, Miller, & Frazee, 2015) (Ahern, Herring, Anderson, Madia, & Fahimi, 2015)

En años previos incluso se presentaron series pequeñas de 35 y 24 pacientes con dosis baja de ketamina endovenosa o intramuscular, presentando adecuada seguridad, control del dolor agudo y pocos efecto deletéreos. (Lester, Braude, Niles, & Crandall , 2010) (Richards & Rockford, 2013)

Los primeros estudios o series del uso de ketamina intranasal surgen a partir del 2013.

En el estudio de Andolfatto y col. de carácter prospectivo con una muestra de 40 pacientes, demostró una reducción significativa del dolor en el 88% de los pacientes siendo el valor promedio de reducción de E.V.A de 13 mm. (Andolfatto, Willman, Joo, & Miller, 2013)

En el estudio de Yeaman y col. en particular con una muestra de 72 pacientes y dosis de 0.7 - 0.98 mg/kg intranasal reseña que la misma es efectiva como agente único en el 56 % de los pacientes como analgésico, y entre sus conclusiones solo indico que sería necesario más estudio de su empleo para sumarlo a los protocolos de atención al dolor. (Yeaman, Meek, & Egerton-Warburton, 2014)

Más recientemente Shrestha y col. con dosis de 0.7 mg / kg, con una muestra de 34 pacientes verifico que la ketamina intranasal es el analgesico de eleccion en la injuria aguda con dolor de moderada a severa intensidad, sobre todo en aéreas de recursos limitados. (Shrestha, Pant, Shrestha, & Hada Batajoo, 2016)

Así mismo se lo ha comparado o contrastado ketamina con morfina, verificando sé que la ketamina adecua el control de dolor a los cinco minutos de su aplicación con pocos efectos indeseable a bajas dosis. Tratando de verificar lo publicado con respecto al uso de la ketamina a bajas dosis Sin y col. en base una investigación de datos MEDLINE y EMBASE contrastó cuatro ensayos randomizados y controlados, que en su conjunto agrupo 428 pacientes, pero en los se aplicó ketamina a baja dosis por vía endovenosa, mostrando resultado favorables en dos de los cuatro ensayos. (Sin, Ternas, & Motov, 2015)

Metodología.

El estudio se realizó en pacientes con dolor agudo que acudieron al servicio de Urgencias del Hospital Básico Sudamericano de la ciudad de Quevedo, Ecuador, a quienes se administró ketamina intranasal para el tratamiento del dolor agudo moderado o severo en dosis única de (0.7 mg /kg) como primer tratamiento analgésico, excluyéndose pacientes menores a 16 años y susceptibles a recibir la ketamina intranasal, fueron evaluados 100 pacientes de manera subjetiva mediante la escala visual análoga (EVA) y de manera objetiva mediante la escala porcentual numérica (NRS). La gestión de datos se realizó en base a grupos demográficos, grupos etarios, a la localización del dolor. La evaluación del dolor a través de escala visual análoga o numérica porcentual se realizó antes de la administración de la ketamina y luego se realizó reevaluación del grado de dolor a los 15 minutos mediante la medición de la presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación oxígeno y de manera observacional y subjetivo del paciente, se registraron las sensaciones displacenteras a la administración del fármaco.

Resultados.

De los 116 pacientes que recibieron ketamina intranasal, 100 de ellos (es decir la mayoría), presentaron una reducción de la intensidad del dolor en más de 20 mm a los 15 minutos, y una menor proporción (dieciséis de ellos) presentaron una reducción del dolor menor a 20 mm respecto a la intensidad de su dolor a su ingreso o evaluación inicial.

La casuística fue de 63 pacientes con dolor agudo por lesiones generales y 37 pacientes con dolor agudo ocasionado por algún tipo de fractura quienes presentaron una reducción mayor a 20 mm en la intensidad del dolor.

Esta reducción de 20 mm o más en la intensidad del dolor se observó de manera uniformemente proporcional al tipo de lesión.

Si se analiza la intensidad del dolor acorde a la escala visual análoga inicial, con valores 50 -60, doce de ellos tuvieron una reducción de la respectiva escala mayor a 20 mm. Entre 60-80, cincuenta y uno (51) y 37 de aquellos con intensidad dolor inicial entre 80 a 100 presentaron reducciones significativas mayores a 20 mm. Una minoría de proporción no significativa de cada grupo presentaron reducciones de la respectiva escala menor a 20 mm, siendo de mayor proporción entre los pacientes que presentaron una intensidad dolor alta entre 80 y 100 mm.

Se presentó una mayor proporción de pacientes sexo femenino y con respecto al peso no hubo diferencias significativas.

En el grupo de pacientes que no recibieron ketamina intranasal, la intensidad del dolor persistió a los 15 minutos de la administración del analgésico. En este grupo comparativo de pacientes se instauró

analgesia polimodal endovenosa, requiriendo inclusive para su administración entre 15 a 20 minutos.

De los 116 pacientes, 30 de ellos tuvieron efectos adversos leves a los 15 minutos de aplicado la ketamina intranasal que se atenuaron a los 30 minutos de su aplicación. Los más frecuentes en relación al fármaco presentados fueron náuseas, alucinaciones y sedación leve. La sensación de discomfort estuvo ausente en todos los pacientes. Ninguno de ellos requirió intervención terapéutica.

Efectos adversos o deletéreos por el uso de la vía intranasal tales como irritación de las vías aéreas o dificultad respiratoria no se describieron.

Discusión.

El control del dolor agudo en el área de emergencia es posible ser alcanzado de una manera rápida y significativamente eficaz. El descenso alcanzado de la intensidad del dolor fue mayor a 20 mm en la escala visual o porcentual numérica se presentó en 100 de los 116 pacientes. Solo 16 de ellos tuvieron un descenso menor a 20 mm que no fue del todo satisfactoria para mejorar el confort del paciente. Los efectos deletéreos relacionados a la ketamina son leves y se presentaron en el 30 de los 116 pacientes y se atenúa a los 30 minutos de su aplicación. Acorde al tipo de injuria el grado de atenuación de intensidad del dolor fue similar todo tipo de lesión.

Ahern y colaboradores en el 2015 presentó un estudio retrospectivo los primeros 500 casos, en el área de emergencia con el uso de ketamina a bajas dosis para analgesia pero en dicho estudio la aplicación del mismo fue por ruta endovenosa (5 a 15 mg) o intramuscular (15 a 25 mg) , de los cuales el 6 % presentaron efectos no deseados en relación a su aplicación, siendo el más frecuente alucinaciones. (Ahern, Herring, Anderson, Madia, & Fahimi, 2015)

Control del dolor agudo en emergencias médicas

La incidencia en nuestra serie fue del 25 %, pero dichos efectos fueron evaluados a los 15 minutos de su ingreso y aplicación del fármaco, atenuándose los mismos a un 10 % a los 30 minutos. En el trabajo de Ahern la evaluación de los síntomas se hizo a los sesenta minutos y no menciona el grado de disminución de intensidad del dolor, el porcentaje de pacientes que mejoraron su confort y en qué tiempo fue alcanzada una adecuada analgesia. Pero en todo caso los efectos deletéreos observados a los 30 minutos, son similares a los descritos por Ahern y col.

En el 2013, (Andolfatto, Willman, Joo, & Miller, 2013) realizaron un estudio retrospectivo en 40 pacientes con ketamina a baja dosis (0.5 - 0.7 mg x kg) por vía intranasal, definiéndose como analgesia significativa una reducción de 13 mm en la escala numérica porcentual o EVA, demostrando una reducción de tal valor en el 88 % de los pacientes y efectos no deseados como vértigo 53%; sensación de irrealidad, 35%; náusea 10%; cambios humor 8%; siendo todos estos efectos leves y no requirieron intervención comparativamente nuestro estudio mostro cifras similares en cuanto a disminución del dolor, pero los efectos deletéreos demostrados en mucha menor proporción.

En el 2014 (Yeaman, Meek, & Egerton-Warburton, 2014) en una serie de 72 pacientes con dolor según escala EVA mayor a 6, se aplicó ketamina intranasal a una dosis de 0.7 mg/kg logrando una reducción mayor a 20 mm en el 56 % de los pacientes. Nuestro punto de corte fue de 20 mm o más y se consiguió en el 100 de los 116 de los pacientes.

En el 2014 (Sin, Ternas, & Motov, 2015) en base a un estudio randomizado controlado de cuatro ensayos clínicos, enroló 428 pacientes y sus datos no lograron demostrar de manera convincente que tal evidencia apoye o refute el uso de dosis subdisociativas de ketamina para el manejo del dolor agudo en emergencias. En tres de los cuatro estudios se comparó ketamina con fentanyl, ambos por

vía endovenosa. En todo caso la conclusión se basó en el grado de analgesia logrado de manera comparativa con fentanyl, y no en base a que la ketamina haya fracasado en lograrlo.

Más recientemente (Shrestha, Pant, Shrestha, & Hada Batajoo, 2016) con una serie de 35 pacientes demostró una reducción en la intensidad del dolor mayor a 20 mm en el 80 % de los pacientes a los 15 minutos de aplicación de ketamina intranasal a dosis de 0.7 mg / kg, que aumento al 100% a los 30 y 45 minutos, con pocos efectos deletéreos o no deseados.

Todos los estudios señalados muestran el beneficio de la aplicación de ketamina intranasal, consiguiendo efectos analgésicos a los 15 minutos de su aplicación a una dosis media de 0.7 mg / kg (0.5 -1.0 mg/ kg), con pocos efectos indeseables. Los estudios señalados se basan en una muestra pequeña, siendo la más amplia de 72 pacientes. El presente estudio en base a ello implementa la aplicación de ketamina intranasal a las dosis usualmente aplicadas como primera medida previo a la implementación del protocolo analgésico polimodal consiguiendo efectos analgésicos comparables a las reseñas internacionales, y con similar rango de efectos deletéreos.

Pero este es el primero diseñado y bajo un estudio retrospectivo que demuestra el beneficio de la ketamina intranasal en el control del dolor agudo en emergencias liberando de manera significativa del proceso de dolor al paciente como un paso previo a implementación del protocolo analgésico adoptado por cada institución en particular.

Los estudios reseñados que sirven de comparación, incluso muestran reducción significativa del dolor cercanas al 100 % a los 30 y 45 minutos de su aplicación.

Control del dolor agudo en emergencias médicas

Nuestro estudio se abstuvo de medir el mismo a tales lapsos de tiempos porque a partir de los 16 minutos o más ya estaba implementado el protocolo de analgesia polimodal, obviando la necesidad de una segunda dosis de ketamina intranasal.

Las limitaciones del presente estudio estuvieron limitadas por la falta de aplicación universal del fármaco debido a las contraindicaciones inherentes al mismo.

La muestra se reclutó por conveniencia, la administración de la ketamina intranasal y recolección la realizó el autor por lo cual existe la posibilidad de sesgo en los datos. A más de ello el estudio no comparó la ketamina intranasal con otros fármacos.

Las líneas de investigación a desarrollarse en base a este estudio estarían diseñadas a evitar el sesgo de este estudio, aplicación de muestreo cuantitativo y prospectivo, con estudios doble ciego comparando el fármaco con otros fármacos analgésicos de aplicación intranasal. Así mismo diseñar estudios en los que ante el fracaso de la ketamina intranasal como analgésico o la imposibilidad de usarla, los beneficios de otros fármacos. Así mismo no se conocen estudios diseñados retrospectivos o prospectivos en los que se evalúen los efectos sumativos de la ketamina intranasal al protocolo analgésico habitual o medicina analgésica de rescate.

Los aspectos relevantes del presente estudio se basan en que el mecanismo del control agudo en el área de emergencia es posible ser realizado en la mayoría de los pacientes; alcanzando un adecuado y satisfactorio control de los síntomas relacionados al dolor en un lapso de 10 minutos, mejorando el confort y la interacción del paciente con el medio intrahospitalario. Su aplicación intranasal evita en gran medida los efectos deletéreos mencionados y si se presentaran son leves y por lo general no requieren intervención terapéutica alguna.

Control del dolor agudo en emergencias médicas

Su correcta aplicación implica conocer las contraindicaciones al fármaco tales como hipertensión endocraneana, hipertensión intraocular, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, insuficiencia cardiaca, taquiarritmias, hipertiroidismo. La facilidad de aplicar el fármaco vía intranasal permite un acceso rápido, pero requiere de una mucosa nasal permeable y adecuadamente integra por lo que sus contraindicación como vía de administración de fármacos permeables a la misma son pocas.

Los estudios previos coinciden en sus conclusiones con el presente control del dolor agudo en emergencia en el 80 % de los pacientes a los 10 minutos con pocos y leves efectos no deseados. Pero de modo general unos estudios avalan su uso endovenoso a bajas dosis y muy pocos aplican la vía intranasal.

Las series empleadas no son de grandes muestras, siendo la del presente estudio ($n = 116$), de mayor número comparativamente a los referentes de otros estudios. Así mismo los estudios previos emplean la ketamina para el control del dolor agudo por sí sola y evalúan si el control analgésico perdura más de 15 minutos, incluso a los 30 y 60 minutos. El estudio realizado se diferencia de los de otras latitudes en que se diseñó para evaluar la eficacia del control del dolor agudo en emergencias como un paso previo a la implementación del protocolo analgésico polimodal afín a la institución que acoge al paciente.

Conclusiones.

El presente estudio concluye que el control del dolor en emergencias debe ser una premisa primordial, que su evaluación adecuada y estratificarlo; permite un tratamiento acorde a la intensidad del mismo. Aunque la farmacopea permite varios fármacos a implementar estos son generalmente aplicados endovenosamente o intramuscular u oral, y desconocen la vía intranasal y

las propiedades analgésicas de la ketamina. Que su aplicación intranasal a dosis sub disociativas (0.7 mg /kg) logra un efecto analgésico en el 80 % de los pacientes con dolor de indistinta naturaleza de carácter agudo moderado o severo, con pocos efectos deletéreos o no deseados, y la misma es alcanzada a los quince minutos de aplicada. Mantener el paciente sin dolor o calmándolo en gran medida mejora la interacción del mismo con el medio intrahospitalario.

Su adecuada aplicación implica conocer el cuadro clínico, las contraindicaciones propias de la ketamina y una mucosa nasal permeable e ideal.

El estudio se centra en el control del dolor agudo y aplicación de ketamina intranasal, pero ello no obvia el uso de otras medicaciones y vías de aplicación adecuada para cada caso en particular, por lo cual sería conveniente ampliar el estudio a otros fármacos de aplicación intranasal para el control del dolor agudo en emergencia como paso previo a la implementación del protocolo analgésico, así como también implementar estudios cuantitativos comparativos o doble ciego, y verificar en qué medida la aplicación del fármaco intranasal modifica el tratamiento polimodal analgésico empleado luego de la ketamina intranasal.

Bibliografía.

- Ahern, T., Herring, A., Anderson, E., Madia, V., & Fahimi, J. (2015). The first 500: initial experience with widespread use of low-dose ketamine for acute pain management in the ED. *Am J Emerg Med, 33*(2), 197-201.
- Ahern, T., Herring, A., Miller, S., & Frazee, B. (2015). Low-Dose Ketamine Infusion for Emergency Department Patients with Severe Pain. *Pain Med, 16*(7), 1402-1409.
- Andolfatto, G., Willman, E., Joo, D., & Miller, P. (2013). Intranasal ketamine for analgesia in the emergency department: a prospective observational series. *Acad Emerg Med, 20*(10), 1054-1059.

Control del dolor agudo en emergencias médicas

- Kohrs, R., & Durieux, M. (1998). Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*, 87(5), 1186-1193.
- Lester, L., Braude, D., Niles, C., & Crandall, C. (2010). Low-dose ketamine for analgesia in the ED: a retrospective case series. *Am J Emerg Med*, 28(7), 820-827.
- Liu, K., Chuang, S., Long, C., Lee, Y., Wang, C., & Lu, M. (2015). Ketamine-induced ulcerative cystitis and bladder apoptosis involve oxidative stress mediated by mitochondria and the endoplasmic reticulum. *Am J Physiol Renal Physiol*, 309(4), 18-31.
- Richards, J. R., & Rockford, R. E. (2013). Low-dose ketamine analgesia: patient and physician experience in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, 31(1), 390-394.
- Shrestha, R., Pant, S., Shrestha, A., & Hada Batajoo, K. (2016). Intranasal ketamine for the treatment of patients with acute pain in the emergency department. *World J Emerg Med*, 7(1), 19-24.
- Sin, B., Ternas, T., & Motov, S. (2015). The use of subdissociative-dose ketamine for acute pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 22(3), 251-257.
- Yeaman, F., Meek, R., & Egerton-Warburton, D. (2014). Sub-dissociative-dose intranasal ketamine for moderate to severe pain in adult emergency department patients. *Emerg Med Australas*, 26(3), 237-242.