

DOI: 10.25237/revchilanestv52n04-07

# Utilidad de medicamentos intranasales en urgencias

## Usefulness of intranasal medications in the emergency room

Ricardo Bañuelos-Huerta<sup>1,\*</sup>, Enrique Monares-Zepeda<sup>2</sup>, Ana K. Muñoz-Solís<sup>1</sup>, Janet Pérez-Morales<sup>1</sup><sup>1</sup> Emergency, Instituto Mexicano del Seguro Social.<sup>2</sup> Intensive Care Unit, Hospital General de México.

Financiamiento: Propia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fecha de recepción: 21 de febrero de 2023 / Fecha de aceptación: 12 de abril de 2023

### ABSTRACT

**Introduction:** Given the scenarios of care in critical patients in the emergency room, the administration of medications is required quickly, especially in patients with mental disturbance or shock. Intranasal drug administration has been shown to be a viable alternative for the management of critically ill adult and pediatric patients; and in some situations, in which there may be some limitation for the administration of oral medications. **Objective:** To know the mechanism of bioavailability and the pharmacological options for the administration of intranasal drugs in emergency room. **Methods:** Search for meta-analyses, systematic reviews, articles and case reports via Cochrane, PubMed, ScienceDirect, EBSCO. **Results:** Intranasal administration absorption depends on several factors, the most important being the placement of the drug and the rate of mucociliary clearance. Unlike the intravenous route, intranasal administration does not require sterile access, this generates greater speed in the preparation and administration of medications. There is a variety of medications and methods for the application of medications, including analgesics, inducers, sedatives, anesthetics, and some still under investigation. **Conclusion:** The intranasal route may be an option in situations in which timely administration of medications is required and appropriate dose selection in relation to the administered drug.

**Key words:** Intranasal, medications, emergencies, pharmacokinetics.

### RESUMEN

**Introducción:** Ante los escenarios de atención en pacientes críticos en la sala de urgencias se requiere de la administración de medicamentos de manera rápida, especialmente en los pacientes con agitación psicomotriz o estado de choque. La administración de medicamentos por vía intranasal ha mostrado ser una alternativa viable para el manejo de paciente adulto y pediátrico en estado crítico; y en algunas situaciones en las que pueda existir alguna limitación para administración de medicamentos vía oral. **Objetivo:** Conocer el mecanismo de biodisponibilidad y las opciones farmacológicas para administración de medicamentos intranasales en sala de emergencias. **Métodos:** Búsqueda de metaanálisis, revisiones sistemáticas, artículos y reportes de caso vía Cochrane, PubMed, ScienceDirect, EBSCO. **Resultados:** Administración intranasal la absorción depende de varios factores, el más importante es la colocación de la droga y la tasa de aclaramiento mucociliar. A diferencia de la vía endovenosa, la administración intranasal no requiere un acceso estéril, esto genera mayor rapidez en la preparación y administración de los medicamentos. Existe variedad de medicamentos y métodos para aplicación de medicamento entre ellos analgésicos, inductores, sedantes, anestésicos y algunos aún en proceso de investigación. **Conclusión:** La vía intranasal puede ser una opción en situaciones en las que se requiere de administración oportuna de medicamentos y seleccionar adecuadamente la dosis en relación con el fármaco administrado.

**Palabras clave:** Intranasal, medicamentos, emergencias, farmacocinética.

dive1609@gmail.com

\*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-6861>

La administración de medicamentos en situaciones emergentes se requiere de inicio rápido, especialmente en los pacientes con agitación psicomotriz, estado de choque; y en algunas ocasiones un acceso vascular se vuelve un verdadero reto ante situaciones de múltiples punciones previas o por uso de drogas.

La administración de medicamentos por vía intranasal, han mostrado ser una alternativa viable para el manejo de paciente adulto y pediátrico en estado crítico; pero además en pacientes en los cuales existe alguna limitación para administración de medicamentos vía oral y en los que se busca menos invasivo para su aplicación por ejemplo población geriátrica[1],[2].

La nariz está dividida en dos mitades; cada una consiste en cuatro áreas: vestíbulo, atrio, región respiratoria y región olfatoria. La gran área de superficie de la mucosa nasal permite un inicio rápido del efecto terapéutico, potencial para la administración directa al sistema nervioso central, sin metabolismo de primer paso y no invasivo, además con acción similar a la administración IV; todo lo cual puede maximizar la comodidad del paciente, la comodidad y el cumplimiento. La capacidad de la absorción depende de varios factores, el más importante es la colocación y la tasa de aclaramiento mucociliar de la droga fuera de la cavidad nasal. Sin embargo, por la menor tasa de absorción, podrían ser necesarias mayor dosis o concentración de medicamento[3],[4].

La cavidad nasal puede alojar aproximadamente 15-20 ml y tiene un área de < 150 cm. Esta es una zona altamente vascularizada, combinada con tejido olfatorio provee ventajas farmacológicas para la administración de medicamentos[5],[6].

A diferencia de la vía endovenosa, la administración intranasal no requiere un acceso estéril, esto genera mayor rapidez en la preparación y administración de los medicamentos. Utilizar ambas fosas nasales también puede ayudar a optimizar la entrega del medicamento por la cantidad limitada de volumen que puede ser administrada por fosa nasal a la vez. El volumen recomendado para la aplicación de medicamentos intranasal preferentemente es menor a 1 ml por fosa nasal, ya que de otra manera satura la superficie de la mucosa nasal resultando en escurrimiento a la nasofaringe. La mayoría de los pacientes parecen tolerar bien la vía intranasal, pocos eventos adversos han sido reportados los cuales incluyen irritación local, disminución del gusto, incremento de lagrimeo[4],[5],[7].

Existe variedad de métodos para aplicación de medicamento, de entre los descritos la aplicación manual (usualmente preparaciones tópicas), inhalación, colocación de gotas, utilización de dispositivos atomizadores/espray. La aplicación manual o mediante inhalación resulta en menor entrega de medicamento debido a mayores adhesiones a mucosa septal y cornetes; así como presencia de vibras que existen en la porción anterior. Los atomizadores, ofrecen un método más eficiente para la entrega sistémica ya que reducen el escurrimiento de la droga y mejora la entrega del medicamento sobre grandes superficies para mejorar la biodisponibilidad nasal[6],[8].

### Midazolam

El midazolam es una benzodiazepina con efecto sedante, ansiolítico, hipnótico, relajante muscular, amnésico anterógrado y anticonvulsivante. Altamente lipofílico por lo que es rápidamente absorbido y con gran penetración por barrera

hematoencefálica[9]. Es un excelente candidato para la administración intranasal porque es de inicio más rápido que otras benzodiazepinas[10]. Los niveles plasmáticos de concentración son similares a la administración intravenosa, con un pico de concentración a los 10 minutos[11]. La aplicación intranasal ha sido utilizada para sedación solo o combinado con otros agentes como analgésicos. La dosis en adultos es de 0,2 mg/kg; es importante considerar la concentración del medicamento, como se mencionó previamente; no se recomienda administrar más de 1 ml por fosa nasal, por lo que se utilizaría la concentración 5 mg/ml y aplicar 5 mg en cada fosa nasal en pacientes mayor de 50 kg de peso[12],[13].

### Dexmedetomidina

Este agente es un agonista alfa-2 adrenérgico por lo tanto, se une a receptores alfa periféricos y centrales, por lo que la utilidad clínica se centra en sedación, analgesia y propiedades ansiolíticas, ofrece además una evaluación neurológica fácil y menor tasa de delirium comparada con benzodiazepinas[8]. La administración intranasal ha sido utilizada para sedación durante procedimientos en adultos y población pediátrica[14],[15],[16].

Estudios han reportado que la dosis intranasal es bien tolerada por los pacientes, así como el efecto de sedación es comparable con medicamentos como midazolam y ketamina; así como sedación más profunda que midazolam, pero con un tiempo de inicio de sedación mayor que el mismo fármaco[13],[17],[18]. Este medicamento no se encuentra etiquetado para uso intranasal, las dosis estudiadas van de un rango entre 1-2 mcg/kg, la duración es dosis dependiente y varía entre 45-90 min[19],[20].

### Ketamina

La ketamina es un anestésico disociativo y alucinógeno. Actúa primariamente como antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) pero también posee actividad en receptor opioide y simpatomimético. Se ha utilizado para analgesia y sedación durante procedimiento quirúrgico, control del dolor traumático o neuropático; en caso de agitación como ansiolítico; así como algunos casos de migraña y en conjunto con desordenes depresivos[7],[21],[22].

El uso de ketamina es amplio y continúa expandiéndose más allá de la secuencia de intubación. Ha sido estudiada vía intranasal con efectos sedantes o analgésicos en grupos pediátricos y adultos. Tiene un inicio de acción entre 5-10 min y la biodisponibilidad puede variar de acuerdo con la vía de administración de 25%-50%, sus efectos han sido comparados con fentanilo con efectos similares en efecto analgésico sobre todo en los servicios de urgencias[23],[24],[25].

En casos de migraña con aura prolongada, en el que al parecer podría existir efecto benéfico en acortamiento del aura; sin embargo, aún se requieren más estudios para concluir el grupo de pacientes en quienes se vería mayor beneficio en la aplicación del medicamento[21],[26],[27]. En áreas de emergencias se ha reportado para el control de pacientes agitados; situación que no es inusual en los diferentes servicios de urgencia y que representa un riesgo potencial para daño al personal; la utilización de ketamina intranasal resulta menos invasivo y

fácil de administrar en situaciones emergentes. La dosis de ketamina 0,5-5 mg/kg, con probabilidad de repetir dosis de 0,25 mg/kg si fuera necesario[28],[24],[29].

### Fentanilo

El fentanilo en otros países tiene un amplio uso incluso en ambiente prehospitalario. En emergencias provee una opción rápida y fácil para manejo de analgesia. La vía intranasal es rápidamente absorbida haciéndola ideal para el manejo oportuno del dolor. Tiene un pico de concentración vía intranasal de 5-15 minutos y ha mostrado ser segura, eficaz y bien tolerada para brindar analgesia. La dosis inicial es de 1-2 mcg/kg[15],[30].

Se ha comparado la utilización de fentanilo intravenosa con intranasal para manejo del dolor posoperatorio al igual que en el manejo analgésico de pacientes pediátricos quemados, fractura de huesos largos, y se determinó que la administración intranasal fue rápida y además sin eventos adversos significativos[31],[32]-[36].

### Lidocaína

Aún se encuentra en estudio, sin embargo, al parecer muestra potencial beneficio en el manejo de migraña[37],[38].

### Flumazenil

Es un antagonista competitivo de receptores de benzodiazepinas. La vía intranasal ha sido utilizada para revertir la depresión respiratoria y de sistema nervioso central posterior a procedimiento. El pico de concentración es de 2 minutos aproximadamente, con vida media de 2 h. La dosis de 0,025-0,4 mg/kg[5],[6],[39],[40].

### Naloxona

Es un antagonista opioide utilizado como antídoto ante sospecha de sobredosis. Compite por los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\sigma$  a nivel del sistema nervioso central, con gran afinidad de receptor  $\mu$ . Cuenta con múltiples vías de administración como puede ser endovenosa, intramuscular, subcutánea, inhalada, intranasal; esta situación puede ser útil en pacientes con accesos venosos limitados asociado a sobreuso de drogas[41],[42]. Incluso se ha visto gran utilidad en la aplicación en ambientes pre hospitalarios, y en algunos casos la administración por personal no paramédico entrenado[43]. Cuenta con un pico de concentración de 3 min. Las dosis reportadas varían entre 0,8-2 mg, por volumen máximo se recomienda dosis 0,4-1 mg en cada fosa nasal, con dosis repetida cada 5 minutos si la depresión respiratoria o neurológica continúa[41],[45].

### Haloperidol

Antipsicótico típico utilizado para el control de la agitación aguda o incluso violentos, esta situación genera que sean pacientes difíciles de acceder a vías venosas, por lo que es una gran ventaja contar con una vía alterna de administración de medicamentos, sobre todo cuando se ha visto que la disponibilidad intramuscular no es tan rápida. Se reportó un estudio comparativo entre dosis intranasal, endovenosa, intramuscular

de haloperidol donde se observó que el pico observado fue a los 15 minutos en vía intranasal y endovenosa; y de 37,5 en intramuscular. La dosis 2,5 mg produce niveles séricos similares a la IV. La dosis recomendada para su aplicación es 2,5-10 mg[4],[8],[40].

### Conclusiones

Existe sustento para utilización de vía intranasal ante situaciones emergentes, principalmente en aquellos pacientes que cuentan con algún compromiso en estado neurológico como agitación, pacientes agresivos, estatus epiléptico con vía endovenosa difícil o incluso aquellos pacientes geriátricos u oncológicos en los cuales la vía oral no es factible. Es importante recordar los cambios en dosificación de acuerdo con medicamento administrado al igual que los factores que pueden disminuir su biodisponibilidad. Sin duda es una alternativa que el personal de áreas críticas debe conocer.

### Referencias

1. Quinn HL, Hughes CM, Donnelly RF. Novel methods of drug administration for the treatment and care of older patients. *Int J Pharm.* 2016 Oct;512(2):366-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.050> PMID:26807530
2. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48-61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48> PMID:26900382
3. Tiozzo Fasiolo L, Manniello MD, Tratta E, Buttini F, Rossi A, Sonvico F, et al. Opportunity and challenges of nasal powders: Drug formulation and delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet].* 2018 Feb;113:2-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.027>
4. Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PH, Quay SC. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. *International Journal of Pharmaceutics [Internet].* 2007 Jun;337(1-2):1-24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.025>
5. Girschbach FF, Bernhard M, Hammer N, Bercker S. Intranasale Medikamentengabe im Rettungsdienst. *Notfall + Rettungsmedizin [Internet].* 2017 Jun 6;21(2):120-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10049-017-0318-2>
6. Tucker C, Tucker L, Brown K. The Intranasal Route as an Alternative Method of Medication Administration. *Critical Care Nurse [Internet].* 2018 Oct 1;38(5):26-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.4037/ccn2018836>
7. Rech MA, Barbas B, Chaney W, Greenhalgh E, Turck C. When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications. *Ann Emerg Med.* 2017 Aug;70(2):203-11. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.02.015> PMID:28366351
8. Corrigan M, Wilson SS, Hampton J. Safety and efficacy of intranasally administered medications in the emergency department and prehospital settings. *American Journal of Health-System Pharmacy [Internet].* 2015 Sep 15;72(18):1544-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp140630>

9. Tsze DS, Ieni M, Fenster DB, Babineau J. Optimal Volume of Administration of Intranasal Midazolam in Children : A Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med.* 2016;:1–10. PMID:27823876
10. Kälviäinen R. Intranasal therapies for acute seizures. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:303–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.027> PMID:26022649
11. Knake S, Kay L, Reif PS, Belke M, Bauer S, Fr D, et al. Intranasal midazolam during presurgical epilepsy monitoring is well tolerated, delays seizure recurrence, and protects from generalized tonic – clonic seizures. 2015;1408–14.
12. Schrier L, Zuiker R, Merkus FWHM, Klaassen ES, Guan Z, Tuk B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly concentrated intranasal midazolam formulation for conscious sedation. *British Journal of Clinical Pharmacology [Internet].* 2016 Dec 20;83(4):721–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.13163>
13. Neville DNW, Hayes KR, Ivan Y, Mcdowell ER, Pitetti RD. Double-blind Randomized Controlled Trial of Intranasal Dexmedetomidine Versus Intranasal Midazolam as Anxiolysis Prior to Pediatric Laceration Repair in the Emergency Department. <https://doi.org/10.1111/acem.12998>.
14. Cheung CW, Qiu Q, Liu J, Chu KM, Irwin MG. Intranasal dexmedetomidine in combination with patient-controlled sedation during upper gastrointestinal endoscopy : a randomised trial. 2015;59:215–23. <https://doi.org/10.1111/aas.12445>.
15. Boido A, Ceriani V, Pontiroli AE. Glucagon for hypoglycemic episodes in insulin-treated diabetic patients: a systematic review and meta-analysis with a comparison of glucagon with dextrose and of different glucagon formulations. 2015;405–12. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0665-0>.
16. Mekitarian Filho E, Robinson F, de Carvalho WB, Gilio AE, Mason KP. Intranasal dexmedetomidine for sedation for pediatric computed tomography imaging. *J Pediatr.* 2015 May;166(5):1313–1315.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.036> PMID:25748567
17. Cozzi G, Lega S, Giorgi R, Barbi E. Intranasal Dexmedetomidine Sedation as Adjuvant Therapy in Acute Asthma Exacerbation With Marked Anxiety and Agitation. *Ann Emerg Med.* 2017 Jan;69(1):125–7. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.08.005> PMID:27776827
18. Sheta SA, Al-sarheed MA, Abdelhalim AA. Intranasal dexmedetomidine vs midazolam for premedication in children undergoing complete dental rehabilitation : a double-blinded randomized controlled trial. 2014;24:181–9. <https://doi.org/10.1111/pan.12287>.
19. Yoo H, Iriola T, Vilo S, Manner T, Aantaa R. Mechanism-based population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of intravenous and intranasal dexmedetomidine in healthy subjects. 2015;1197–207. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1913-0>.
20. Wu X, Hang L-H, Wang H, Shao D-H, Xu Y-G, Cui W, et al. Intranasally Administered Adjunctive Dexmedetomidine Reduces Perioperative Anesthetic Requirements in General Anesthesia. *Yonsei Medical Journal [Internet].* 2016;57(4):998. Available from: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2016.57.4.998>
21. Clattenburg EJ, Wroe P, Brown S, Gardner K, Losonczy L, Singh A, et al. Point-of-care ultrasound use in patients with cardiac arrest is associated prolonged cardiopulmonary resuscitation pauses: A prospective cohort study. *Resuscitation.* 2018 Jan;122:65–8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.11.056> PMID:29175356
22. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2014 Dec;76(12):970–6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.026> PMID:24821196
23. Yeaman F, Meek R, Egerton-Warburton D, Rosengarten P, Graudins A. Sub-dissociative-dose intranasal ketamine for moderate to severe pain in adult emergency department patients. *Emergency Medicine Australasia [Internet].* 2014 Apr 8;26(3):237–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1742-6723.12173>
24. Graudins A, Meek R. The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) Trial : A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Ketamine and Fentanyl for the Relief of Moderate to Severe Pain in Children With Limb Injuries. *Ann Emerg Med.* 2014. PMID:25447557
25. Andolfatto G, Willman E, Joo D, Miller P, Wong W-B, Koehn M, et al. Intranasal Ketamine for Analgesia in the Emergency Department: A Prospective Observational Series. *Miner J, editor. Academic Emergency Medicine [Internet].* 2013 Oct;20(10):1050–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/acem.12229>
26. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, Goadsby PJ. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology [Internet].* 2013 Jan 30;80(7):642–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182824e66>
27. Orr SL, Friedman BW, Christie S, Minen MT, Bamford C, Kelley NE, et al. Review Article Evidence Assessment of Parenteral Pharmacotherapies. 2016;
28. Normandin PA, Khorey SJ, Donahue MA, Benotti SA, Manning BA. Use of Intranasal Ketamine for the Severely Agitated or Violent ED Patient. *J Emerg Nurs.* 2016 Jan;42(1):61–3. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2015.09.017> PMID:26547576
29. Abdallah CG, Adams TG, Kelmendi B, Esterlis I, Sanacora G, Krystal JH. Ketamine's Mechanism Of Action: A Path To Rapid-Acting Antidepressants. *Depress Anxiety.* 2016 Aug;33(8):689–97. <https://doi.org/10.1002/da.22501> PMID:27062302
30. Sin B, Jeffrey I, Halpern Z, Adebayo A, Wing T, Lee AS, et al. Pharmacology in Emergency Medicine INTRANASAL SUFENTANIL VERSUS INTRAVENOUS MORPHINE FOR ACUTE PAIN. *J Emerg Med.* 2018 Nov;2019:1–7.
31. Mercadante S, Vellucci R, Cuomo A, Adile C, Cortegiani A, Valle A, et al. Long-term efficacy and tolerability of intranasal fentanyl in the treatment of breakthrough cancer pain. 2015;1349–54. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2491-x>.
32. Karlsen AP, Pedersen DM, Trautner S, Dahl JB, Hansen MS. Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: a prospective observational study. *Ann Emerg Med.* 2014 Jun;63(6):699–703. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.10.025> PMID:24268523
33. Schaefer JA, Mlekoday TJ. Time to opioid administration after implementation of an intranasal fentanyl protocol. *Am J Emerg Med.* 2015 Dec;33(12):1805–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.08.050> PMID:26452510
34. Nave R, Schmitt H, Popper L. Faster absorption and higher systemic bioavailability of intranasal fentanyl spray compared to oral transmucosal fentanyl citrate in healthy subjects. 2013;7544(May). <https://doi.org/10.3109/10717544.2012.762435>.
35. Schacherer NM, Ramirez DE, Frazier SB, Perkins AM. Expedited Delivery of Pain Medication for Long-Bone Fractures Using an

- Intranasal Fentanyl Clinical Pathway. *Pediatric Emergency Care* [Internet]. 2015 Aug;31(8):560–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/pec.0000000000000435>
36. Access O. Does intranasal fentanyl provide efficient analgesia for renal colic in adults? 2015;8688:1–5.
  37. Editor CME, Heitz C, Pruitt M. Continuing Medical Education Activity in Academic Emergency Medicine Lidocaine Pretreatment Reduces the Discomfort of Intranasal Midazolam Administration : A Randomized.
  38. Avcu N, Do NÖ. Intranasal Lidocaine in Acute Treatment of Migraine: A Randomized Controlled Trial. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.09.031>.
  39. McGlone R, Fleet T, Durham S, Hollis S, Road A. A comparison of intramuscular ketamine with high dose intramuscular midazolam with and without intranasal flumazenil in children before suturing. 2001;34–8. <https://doi.org/10.1136/emj.18.1.34>.
  40. Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, et al. Clinical Review REVIEW OF INTRANASALLY ADMINISTERED MEDICATIONS FOR USE IN THE. *J Emerg Med*. 2017;53(1):38–48. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.01.020> PMID:28259526
  41. Do MAM, Saybolt M, Kapitanyan R, Bs SMA, Jeges J, Liu J, et al. Intranasal naloxone delivery is an alternative to intravenous naloxone for opioid overdoses. 2010;296–303.
  42. Vanky E, Hellmundt L, Bondesson U, Eksborg S, Lundeberg S. Pharmacokinetics after a single dose of naloxone administered as a nasal spray in healthy volunteers. 2017;61:636–40. <https://doi.org/10.1111/aas.12898>.
  43. Rando J, Broering D, Olson JE, Marco C, Evans SB. American Journal of Emergency Medicine Intranasal naloxone administration by police first responders is associated with decreased opioid overdose deaths. *Am J Emerg Med*. 2015;33(9):1201–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.05.022> PMID:26095132
  44. Dahlem CHY, Horstman MJ, Williams BC. Development and implementation of intranasal naloxone opioid overdose response protocol at a homeless health clinic. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* [Internet]. 2016 Jan;28(1):11–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/2327-6924.12249>