

Uso de ondansetrón versus lidocaína para la prevención del dolor asociado a la administración de propofol durante la inducción anestésica

José Luis García,* Thalpa Montoya,* Rafael Valdez-Ortiz,** Ildefonso Añorve,* Juan Antonio Covarrubias Vela,* Fabiola De Los Santos,* Mariana García,* Jesús Cruz*

RESUMEN

Introducción: El dolor asociado a la administración endovenosa del propofol es un problema frecuente durante la inducción anestésica en pacientes despiertos con una incidencia que varía entre 28 y 90%. Aunque se han empleado múltiples estrategias profilácticas aún no ha sido posible reducir la frecuencia de este dolor. El ondansetrón es un antiemético con posibles propiedades analgésicas vía receptores 5-HT₃. **Objetivo:** Evaluar la eficacia profiláctica del ondansetrón en la disminución del dolor asociado a la administración de propofol durante la inducción anestésica. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego en pacientes programados para cirugía electiva y bajo anestesia general en los quirófanos del Centro Médico ABC. Previo a la administración del propofol, los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: pacientes del grupo (L) que recibieron 2 mL de lidocaína y pacientes del grupo (O) que recibieron 2 mL de ondansetrón. La evaluación del dolor se realizó mediante una escala visual análoga (EVA) de 4 grados. Los resultados fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 15.0. **Resultados:** Se incluyeron 17 pacientes por grupo. La comparación de características demográficas, comorbilidades y estado físico según la ASA, no mostró diferencia estadística al comparar ambos grupos ($P = NS$). La comparación del dolor utilizando la EVA mostró en el grupo (L) tres pacientes con un puntaje de 0 (18%), seis pacientes con 1 (35%), siete pacientes con 2 (41%) y un paciente con 3 (6%). En el grupo (O) hubo tres pacientes con un puntaje de 0 (18%), siete pacientes con 1 (41%), cuatro pacientes con 2 (23%) y tres pacientes con 3 (18%). La comparación entre

Ondansetron versus lidocaine for the prevention of pain associated with the administration of propofol during induction

ABSTRACT

Introduction: Pain with the intravenous administration of propofol is a frequent complication during induction in awake patients with an incidence that varies between 28 and 90%. Despite multiple strategies it has not been possible to diminish this frequency. Ondansetron is an antiemetic that may have analgesic properties through 5HT₃ receptors. **Objective:** To evaluate the efficacy of ondansetron pretreatment in diminishing pain with the intravenous administration of propofol during anesthetic induction. **Materials and methods:** A prospective, randomized, double blind study was performed. 34 patients scheduled for elective surgery under general anesthesia in the operating rooms of the ABC Medical Center were included. Before intravenous administration of propofol, patients were randomly assigned in one of two groups: patients in group (L) received 2 ml of lidocaine and patients in group (O) received 2 ml of ondansetron. Pain was then graded with the use of a four grade Visual Analog Scale. Results were analyzed with SPSS version 15.0 statistics software. **Results:** 17 patients were included in each of the 2 groups. There were no significant differences in demographics, comorbidities and physical ASA status between both groups. The comparison of pain incidence using the Visual Analog Scale showed in group (L) 3 patients a with score of 0 (18%), 6 patients with 1 (35%), 7 patients with 2 (41%) and 1 patient with 3 (6%). In group (O) there were 3 patients with a score of 0 (18%), 7 patients with 1 (41%), 4 patients with 2 (23%) and 3 patients with

* Departamento de Anestesiología. Centro Médico ABC.

** Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Recibido para publicación: 14/09/11. Aceptado: 12/03/12.

Correspondencia: José Luis García Flores

Centro Médico ABC. Servicio de Anestesiología. Sur 136. Col. Las Américas. 01120, México, Distrito Federal.
E-mail: neolja@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El propofol es un anestésico endovenoso frecuentemente utilizado en la actualidad.¹ Se ha convertido en el agente de elección para múltiples procedimientos, particularmente en los ambulatorios debido a las ventajas que ofrece sobre otros agentes hipnóticos endovenosos.² La inducción de la anestesia con el propofol es rápida y el mantenimiento puede ser alcanzado por infusión continua o con la administra-

grupos no mostró diferencia significativa ($p = NS$). **Conclusiones:** Utilizar ondansetrón antes de la administración del propofol durante la inducción anestésica, es igual de eficaz que la lidocaína para disminuir el dolor con la inyección de este inductor.

Palabras clave: Dolor, propofol, ondansetrón, lidocaína.

Nivel de evidencia: II.

ción de bolos intermitentes.³ Su ventaja más clara es la rápida recuperación aun después de un periodo de anestesia prolongado.³ Por todo lo anterior, el propofol es un agente anestésico con un perfil farmacológico seguro que le permiten su uso en diferentes áreas de la anestesia.⁴ Sin embargo, un efecto adverso común asociado con este medicamento es el dolor flebítico asociado con su administración⁵ y que representa actualmente una prioridad en términos de mejoramiento en la calidad de la anestesia.⁶

Aún no se ha establecido cuál es la mejor intervención para prevenir el dolor asociado con la administración del propofol;⁷ algunas maniobras sugeridas han sido la adición o pretratamiento con lidocaína y otros anestésicos locales,⁸ la dilución del propofol,⁹ el enfriamiento y calentamiento del propofol,¹⁰ la administración del propofol en una vena de gran calibre,¹¹ el uso previo de tiopental,¹² ketamina,¹³ efedrina,¹⁴ metoclopramida,¹⁵ antiinflamatorios no esteroideos,¹⁶ antihistamínicos,¹⁷ magnesio,¹⁸ clonidina¹⁹ y fármacos opioides²⁰ antagonistas de los receptores 5-HT₃.^{21,22} El uso de la lidocaína, tanto en pretratamiento como en combinación con el propofol, es el método más estudiado y utilizado con resultados poco concluyentes,¹¹ a pesar de lo anterior, el uso profiláctico de la lidocaína en la reducción del dolor asociado con la administración del propofol constituye la medida profiláctica más utilizada hasta ahora.¹¹

El ondasentrón constituye el prototipo de los fármacos antagonistas de los receptores 5-HT₃, que incluyen una serie de fármacos introducidos a la práctica clínica principalmente por sus efectos antieméticos en pacientes sometidos a quimioterapia.²³ El ondansetrón es frecuentemente utilizado para disminuir la incidencia de náusea y vómito postoperatorio.²³ Se ha descrito que los receptores 5-HT₃ están involucrados en el procesamiento e integración de la nocicepción y han sido estudiados para determinar sus posibles propiedades analgésicas.^{24,25}

Particularmente el ondansetrón ha sido utilizado para disminuir el dolor con la administración de ciertos fármacos, entre ellos el rocuronio y el propofol, con resultados satisfactorios.^{21,22} Así, el objetivo

3 (18%). There were no significant differences between both groups. **Conclusion:** The use of ondansetron before intravenous administration of propofol during induction is as efficient as lidocaine in diminishing pain with the injection of this drug.

Key words: Pain, propofol, ondansetron, lidocaine.

Level of evidence: II.

en este trabajo fue comparar la eficacia del pretratamiento con ondansetrón contra el pretratamiento con lidocaína para disminuir el dolor asociado con la inyección del propofol durante la inducción anestésica.

MATERIAL Y MÉTODOS

a) Población de estudio

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, tipo ensayo clínico controlado (aleatorizado y doble ciego). Donde se incluyeron 34 pacientes (17 pacientes por grupo) programados para cirugía electiva bajo anestesia general en los quirófanos del Centro Médico ABC: Campus Observatorio y Santa Fe, durante los meses de junio a julio de 2009. Los criterios de inclusión fueron: pacientes entre 18 y 69 años de edad, género indistinto, con estado físico I y II de la Sociedad Americana de Anestesiología, índice de masa corporal indistinto cuya inducción fuera realizada con propofol. Fueron excluidos de este estudio todos aquellos pacientes con indicación de inducción de secuencia rápida, cirugía de urgencia, historia de alergia o hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos en estudio, uso crónico de analgésicos o pacientes bajo tratamiento con este tipo de fármacos al tiempo del estudio y presencia de enfermedad cardiovascular o neurológica.

b) Procedimiento

Al ingreso a la unidad de preanestesia o de cirugía ambulatoria se realizó una valoración preanestésica detallada y se le explicó al paciente las características y el objetivo del presente estudio. Se solicitó su participación y firma del consentimiento informado. Posteriormente, se procedió a colocar el catéter venoso periférico corto, preferentemente en la vena de mayor calibre en el dorso de la mano o muñeca de la extremidad no dominante. Cuando esto no fue posible, se procedió a la venopunción con el catéter adecuado para el paciente y en el sitio más accesible. Se aceptó

como medicación preanestésica la administración de 7.5 mg de midazolam (Dormicum®) vía oral o la administración de 1 mg endovenoso, ambos una hora antes de la inducción anestésica.

Los pacientes fueron asignados a uno de los dos grupos de acuerdo con una aleatorización balanceada simple en pacientes del Grupo control (L), que recibieron lidocaína, o pacientes del grupo experimental (O), que recibieron ondansetrón antes de la inyección de propofol. A su ingreso a la sala de operaciones, se procedió al monitoreo estándar tipo II: electrocardiograma continuo en DII y V5, presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso, capnografía (EtCO₂) y espirometría.

Los medicamentos fueron preparados por una enfermera, quien recibió instrucciones contenidas en un sobre en blanco sin marcar y que sólo ella leyó o por el anestesiólogo encargado del procedimiento. Posteriormente, el anestesiólogo investigador (que desconocía el contenido de las jeringas) fue el encargado de la administración de los medicamentos durante la inducción y de la valoración del dolor, mediante la escala visual análoga, inmediatamente y durante la administración del propofol intravenoso.

Los pacientes del grupo (L) recibieron 2 mL de lidocaína (Pisacaína®) al 2% (40 mg) sin diluir. Los pacientes del grupo (O) recibieron 2 mL de ondansetrón (Zofran®) (4 mg) sin diluir. Un minuto después se administró la dosis total de propofol (Diprivan®) al 1%, calculada a 2 mg/kg, preparada en una jeringa de 20 mL sin dilución, a una velocidad aproximada de 1 mL/seg. No se administró ningún analgésico antes de la inyección del propofol. Para la valoración del dolor, se preguntó a los pacientes por la presencia de dolor cada 5 segundos durante la inyección del propofol. Cualquier dato conductual (gesticulación, retiro de la extremidad o la presencia de lágrimas) fue evaluado.

Se valoró la intensidad del dolor utilizando la escala visual análoga sugerida por McRirrick y Hunter,¹⁰ misma que fue utilizada posteriormente por Reddy²¹ (*Cuadro I*).

Finalizada la administración del propofol, el resto de la inducción y el mantenimiento de la anestesia estuvo a cargo del médico anestesiólogo responsable.

Para mantener el doble ciego, los pacientes del grupo (L) recibieron en el transanestésico 4 mL de ondansetrón preparado en una jeringa de 5 mL; los pacientes del grupo (O) recibieron 2 mL de ondansetrón con 2 mL de agua inyectable en una jeringa de 5 mL idéntica. Se desecharon cualquier ampolla sugerente del uso de alguno de los medicamentos en estudio.

Los datos y el registro de cada uno de los casos fueron documentados en una hoja de captura de datos elaborada específicamente para la realización de este estudio.

c) Cálculo de la muestra

El tamaño de la muestra fue calculado con la finalidad de encontrar una diferencia de proporciones de un 10% en la disminución del dolor asociado a la administración de propofol a favor del ondansetrón y teniendo en cuenta la posibilidad de cometer un error Tipo I de 0.05 y un error Tipo II de 0.2, dando un total de 17 pacientes por grupo.

d) Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Se utilizó estadística paramétrica y no paramétrica de acuerdo con la distribución de variables. Para variables continuas se utilizó promedio y desviación estándar (DE). La comparación de promedios se realizó con la prueba T

Cuadro I. Características demográficas de la población.

Variable	Población general (X ± DE)	Grupo control (L) (X ± DE)	Grupo experimental (O) (X ± DE)	p
Edad (años)	45.5 ± 14.9	48.1 ± 15.4	42.9 ± 14.3	0.397
Género				
Masculino	25 (74)	11 (65)	14 (82)	0.388
Femenino	9 (26)	6 (35)	3 (18)	
Peso (kg)	68.9 ± 17.0	72.7 ± 17.8	65.2 ± 15.8	0.639
Talla (m)	1.66 ± 0.10	1.66 ± 0.10	1.66 ± 0.10	0.493
IMC (kg/m ²)	25.4 ± 4.3	26.2 ± 5.0	24.6 ± 3.3	0.975

de Student no pareada. La comparación de medias de más de dos grupos se realizó con ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis dependiendo del caso. Para todas las comparaciones se fijó el nivel de significancia con un valor alfa menor a 0.05 bimarginal.

RESULTADOS

Fueron estudiados 34 pacientes, divididos en dos grupos de 17 pacientes cada uno. El grupo control o grupo (L) que recibió pretratamiento con lidocaína y el grupo experimental o grupo (O) que recibió pretratamiento con ondansetrón.

Las características demográficas de la población estudiada se muestran en el *cuadro I*.

El estado de físico según la ASA y las diferentes comorbilidades se muestran en el *cuadro II*.

El *cuadro III* muestra la medicación con midazolam, el sitio de venopunción y el calibre del catéter venoso periférico utilizado en ambos grupos.

Con relación en la escala de valoración del dolor, un total de seis pacientes refirieron dolor nulo (18%), 13 pacientes refirieron dolor ligero (38%), 11 dolor moderado (32%) y cuatro dolor severo (12%).

La escala de valoración del dolor en el grupo (L) resultó en tres pacientes con un puntaje de 0 (18%), seis

Cuadro II. ASA y comorbilidades.

Variable	Población general (X ± DE)	Grupo control (L) (X ± DE)	Grupo experimental (O) (X ± DE)	p
ASA				
I	21 (62)	10 (58)	11 (64)	1.00
II	13 (38)	7 (42)	6 (36)	
Comorbilidades	13 (38)	7 (42)	6 (36)	
AR	1 (3)	0 (0)	1 (6)	0.660
AB	1 (3)	0 (0)	1 (6)	0.288
Ca de mama	3 (9)	1 (6)	2 (12)	0.331
HC	3 (9)	2 (12)	1 (6)	0.288
Hipotiroidismo	2 (6)	2 (12)	0 (0)	0.628
Obesidad	2 (6)	1 (6)	1 (6)	
OM	1 (3)	1 (6)	0 (0)	

AR: Artritis reumatoide, AB: Asma bronquial, Ca: Cáncer, HC: Hipercolesterolemia, OM: Obesidad mórbida.

Cuadro III. Medicación con midazolam, sitio de venopunción y calibre del catéter.

Variable	Población general (X ± DE)	Grupo control (L) (X ± DE)	Grupo experimental (O) (X ± DE)	p
Medicación con midazolam				0.733
Sí	17 (50)	8 (47)	9 (53)	
No	17 (50)	9 (53)	8 (47)	
Sitio de venopunción				0.821
Dorso mano	28 (80)	13 (76)	15 (88)	
Muñeca	5 (17)	3 (18)	2 (12)	
Antebrazo	1 (3)	1 (6)	0 (0)	
Calibre del catéter				
22 G	3 (9)	2 (12)	1 (6)	
20 G	26 (76)	11 (64)	15 (88)	
18 G	5 (15)	4 (24)	1 (6)	

Cuadro IV. Comparación del dolor entre los grupos según la escala visual análoga.

Variable	Población general n (%)	Grupo control (L) n (%)	Grupo experimental (O) n (%)	p
Escala de dolor				
0	6 (18)	3 (18)	3 (18)	0.388
1	13 (38)	6 (35)	7 (41)	
2	11 (32)	7 (41)	4 (23)	
3	4 (12)	1 (6)	3 (18)	

pacientes con 1 (35%), siete pacientes con 2 (41%) y un paciente con 3 (6%). En el grupo (O) hubo tres pacientes con un puntaje de 0 (18%), siete pacientes con 1 (41%), cuatro pacientes con 2 (23%) y tres pacientes con 3 (18%). No existió diferencia significativa entre los dos grupos (*Cuadro IV* y *Figura 1*).

No se presentó incidente alguno, alergias o reacciones adversas con la administración de los fármacos. Ningún paciente fue excluido del estudio.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demostró que el pretratamiento endovenoso con ondansetrón es tan eficaz como el pretratamiento con lidocaína para disminuir el dolor asociado con la administración de propofol durante la inducción anestésica. Aunque la incidencia de dolor fue alta, no existieron diferencias significativas entre el ondansetrón y la lidocaína. El número de pacientes sin dolor con la administración del propofol fue el mismo para ambos grupos.

La incidencia de dolor en nuestro estudio se encuentra dentro del intervalo de valores previamente reportados (28 al 90%).

Respecto a los métodos de administración, éstos varían considerablemente. En los estudios realizados por Cheong¹³ y Seung-Woo¹⁴ se utilizó lidocaína en dosis iguales a nuestro estudio sin la aplicación de un torniquete manual o neumático. Ellos reportaron que los sitios de venopunción podrían ser el dorso de la mano o la muñeca, sin especificar en donde fueron realizados. Este hecho pudo influir en una incidencia menor de dolor. Apiliogullari y cols.,¹⁷ por su parte, compararon la eficacia de la difenhidramina *versus* la lidocaína para prevenir el dolor con la inyección del propofol y encontraron que el 58% de los pacientes que recibieron 40 mg de lidocaína no presentaron dolor; cabe destacar que todas las venopunciones fueron realizadas en la fosa antecubital. McCulloch²⁶ y McDonald²⁷ encontraron que el dolor con la adminis-

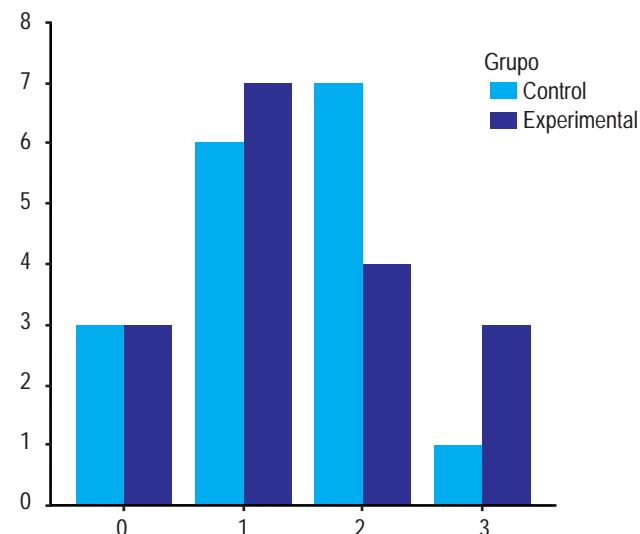


Figura 1. Resultados de la escala visual análoga entre los grupos.

tración del propofol podía reducirse administrando el fármaco en una vena de la fosa antecubital. Resaltando el mismo hecho, Picard y Tramer¹¹ encontraron que en 49 estudios, el 69% de los casos que presentaron dolor con la inyección del propofol, la venopunción fue realizada en el dorso de la mano. Sin tener una relación exacta entre el número de pacientes con dolor y el sitio de venopunción, nuestros resultados se acercan a este porcentaje ya que en la mayoría de los pacientes la venopunción fue realizada en el dorso de la mano.

En nuestros resultados, el porcentaje de pacientes con dolor ligero, moderado y severo coincide con reportes de estudios previos.^{28,29} Sasaki y cols. reportaron una incidencia entre el 20 y el 40% de dolor ligero y severo con la administración de 50 mg de lidocaína al 2% previa a la inyección de propofol, que es similar a nuestros resultados. Aouad y cols. reportaron una incidencia de 12% de dolor severo con la inyec-

ción del propofol con la adición de 40 mg de lidocaína al 2%, la cual también es similar a la encontrada en nuestro estudio.

Por su parte Picard y Tramer¹¹ reportaron que la velocidad de inyección del propofol y el tamaño del catéter periférico no influían en la presentación del dolor. En nuestro estudio, la velocidad de inyección y el calibre del catéter fueron variables y no controladas con una bomba de infusión, sin embargo aparentemente no existió suficiente evidencia de su relación con la presentación del dolor.

Picard y Tramer¹¹ concluyeron que la mejor intervención para disminuir el dolor con la inyección del propofol es la administración de lidocaína IV (0.5 mg/kg) con la aplicación de un torniquete durante 30 a 120 segundos previos a la inyección de propofol. Dicha intervención previno el dolor en el 60% de los pacientes. En nuestro estudio, la dosis de lidocaína fue similar a la que aconsejan estos autores y el tiempo de administración previo al propofol fue también similar; sin embargo, la incidencia del dolor en nuestro estudio fue mayor. Esta diferencia probablemente se deba a la aplicación del torniquete, al uso de diferentes escalas para valorar el dolor y las velocidades variables de administración del propofol.

Ambesh y cols.³⁰ reportaron una disminución del 55 al 25% en la incidencia del dolor con la inyección del propofol con el uso del ondansetrón contra placebo. Sin embargo, hicieron uso de una oclusión manual para disminuir el drenaje venoso mientras se administraba el ondansetrón. Dicha maniobra prolonga el contacto del medicamento con la pared de la vena y puede incrementar la efectividad. La diferencia en la metodología ocasiona esta discrepancia en los resultados. El uso de torniquete, un solo calibre de catéter periférico corto (20 G) y la dosis total de propofol a administrar pudieron disminuir la incidencia del dolor en la población general.

En diversos estudios, algunos ya comentados, se hace uso de un torniquete durante la administración de los fármacos. En nuestra investigación, decidimos no usar torniquete porque consideramos que la utilización del torniquete enlentece la inducción y puede representar una fuente de malestar para el paciente y el equipo quirúrgico.

Los mecanismos por los que se ha propuesto que la lidocaína disminuye el dolor son la estabilización de componentes de la cascada de cininas, disminución del pH del propofol y el efecto propio de anestésico local.⁷ Los mecanismos que se sugieren explican el efecto analgésico del ondansetrón son el bloqueo de canales de sodio, que le otorga un perfil similar al

de los anestésicos locales, el agonismo de receptores opioides μ y el antagonismo de receptores serotonínergicos periféricos.²³ No podemos asegurar que mecanismo es el responsable de la misma eficacia analgésica que la lidocaína en nuestro estudio.

Los resultados de nuestro estudio deben interpretarse con precaución. No podemos recomendar el uso del ondansetrón para la disminución del dolor con la inyección del propofol dada la alta incidencia de dolor presentada en nuestro estudio y porque no demostró ser superior a la lidocaína, la cual tampoco constituye el medicamento ideal para este propósito. Sin embargo, es importante resaltar que en tanto que el ondansetrón es un fármaco que posee una utilidad primaria en el perioperatorio (la profilaxis de la náusea y el vómito en el postoperatorio) y la lidocaína no la tiene.

Nuestra investigación abre la posibilidad de realizar nuevos estudios comparando el ondansetrón y la lidocaína, aplicando distintas metodologías en su administración, similares a los estudios arriba descritos (aplicación de torniquete, control de la infusión, sitio de venopunción, etcétera), particularmente en otras condiciones y en un mayor número de pacientes.

CONCLUSIONES

Utilizar ondansetrón antes de la administración del propofol durante la inducción anestésica, será igual de eficaz que la lidocaína para disminuir el dolor con la inyección de este inductor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker, M. Propofol. The challenges of formulation. *Anesthesiology* 2005; 103: 860-876.
2. White P. Propofol: its role in changing the practice of anesthesia. *Anesthesiology* 2008; 109: 1132-1136.
3. Trapani G, Altomare C, Sanna E et al. Propofol in Anesthesia. Mechanism of action, structure activity relationships, and drug delivery. *Curr Med Chem* 2000; 7: 249-271.
4. Reves J, Glass P, Lubarsky D, Mcevoy M. Intravenous nonopioid anesthetics, In; Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 323-324.
5. Local Anesthetics. En: Stoelting RK, Hillier SC. Editors. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 4a Edición. Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 155-163.
6. Macario A, Weinger M, Truong P et al. Which clinical anesthesia outcomes are both common and important to avoid? The perspective of a panel of expert anesthesiologists. *Anesth Analg* 1999; 88: 1085-1091.
7. Tan C, Onsiong M. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53: 468-476.
8. Nathanson M, Gajraj N, Russell J. Prevention of pain on injection of propofol: A comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996; 82: 469-471.

9. Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol: effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991; 67: 281-284.
10. McCrirkick A, Hunter S. Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45: 443-444.
11. Picard P, Tramer M. Prevention of pain on injection with propofol: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 963-969.
12. Agarwal A, Ansari M, Gupta D et al. Pretreatment with thiopental for prevention of pain associated with propofol injection. *Anesth Analg* 2004; 98: 683-686.
13. Koo SW, Cho SJ, Kim YK et al. Small dose ketamine reduces the pain of propofol injection. *Anesth Analg* 2006; 103: 1444-1447.
14. Cheong M, Kim K, Choi W. Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002; 95: 1293-1296.
15. Liaw W, Pang W, Chang DP et al. Pain on injection of propofol: the mitigating influence of metoclopramide using different techniques. *Acta Anesthesiol Scand* 1999; 43: 24-27.
16. Huang Y, Buerkle H, Lee C et al. Effect of pretreatment with ketorolac on propofol injection pain. *Acta Anesthesiol Scand* 2002; 46: 1021-1024.
17. Apiliogullari S, Keles B, Apiliogullari B et al. Comparison of diphenhydramine and lidocaine for prevention of pain after injection of propofol: a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Eur J Anaesth* 2007; 24: 235-238.
18. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B et al. The use of magnesium sulfate to prevent pain on injection of propofol. *Anesth Analg* 2002; 95: 606-608.
19. Ishiyama T, Kashimoto S, Oguchi T et al. Clonidine-ephedrine combination reduces pain on injection of propofol and blunts hemodynamic stress responses during the induction sequence. *J Clin Anesth* 2006; 18: 211-215.
20. Iyilikci L, Balkan B, Gokel E et al. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. *J Clin Anesth* 2004; 16: 499-502.
21. Reddy M, Chen F, Ng H. Effect of ondansetron pretreatment on pain after rocuronium and propofol injection: A randomized controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2001; 56 (9): 902-905.
22. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B et al. The prevention of propofol injection pain by tramadol or ondansetron. *Eur J Anaesth* 2002; 19: 47-51.
23. Kovac A. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: Controversies in the use of serotonin 5-hydroxytryptamine subtype 3 receptor antagonists. *J Clin Anesth* 2006; 18: 304-318.
24. Thompson A, Lummis S. The 5-HT₃ receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11 (4): 527-540.
25. Spasov A, Chernikov M, Kiabiya S. Analgesic activity of 5-HT₃ receptor antagonists. *Bull Exp Biol Med* 2005; 139 (4): 424-426.
26. McCulloch M, Lees N. Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan). *Anaesthesia* 1985; 40: 1117-1120.
27. McDonald D, Jameson P. Injection pain with propofol: reduction with aspiration of blood. *Anaesthesia* 1996; 51: 878-880.
28. Aouad M, Siddik-Sayyid S, Al-Alami A et al. Multimodal analgesia to prevent propofol induced pain: pretreatment with remifentanil and lidocaine *versus* remifentanil and lidocaine alone. *Anesth Analg* 2007; 104: 1540-1544.
29. Sasaki T, Okamura S, Kisara A et al. Effect of lidocaine on pain caused by injection of propofol. Comparison of three methods at two injection rates. *J Clin Anesth* 1999; 13: 14-16.
30. Ambesh S, Dubey P, Sinha P. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg* 1999; 89: 197-199.