

Original

Metoclopramida, factor de riesgo para hiperglucemia postprandial en diabetes tipo 2

H. Gutiérrez-Hermosillo^{1,2}, E. Díaz de León-González^{1,2}, D. Beltrán Santiago¹, J. Armando Cedillo-Rodríguez¹, V. Gutiérrez Hermosillo³ y H. E. Taméz-Pérez⁴

¹Departamento de Medicina Interna. Unidad Médica de Alta Especialidad n.º 25. IMSS. Monterrey, México. ²Universidad de Monterrey. División de Ciencias de la Salud. ³Universidad Juárez del Estado de Durango. ⁴Estudiante de Médico Cirujano y Partero. Universidad de Guadalajara. ⁵Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Medicina. Subdirección de Investigación Área de Pregrado. México.

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es una patología que ha crecido ampliamente a nivel mundial en las últimas décadas. La hiperglucemia postprandial (HP) ha tomado importancia en los últimos años, ya que se ha visto se relaciona de manera directa con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares. A la fecha, no se ha determinado la asociación entre el empleo de metoclopramida y los niveles de glucemia postprandial.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo cohorte, con objeto de determinar si la metoclopramida es factor de riesgo para hiperglucemia postprandial. Se incluyeron pacientes diabéticos tipo 2, se catalogó a los pacientes en expuestos, aquellos manejados con metoclopramida preprandial 10 mg intravenosa (IV) y no expuestos, se determinó glucemia preprandial y 30, 60, 90 y 120 minutos postprandiales.

Resultados: 80 pacientes por grupo se incluyeron siendo sus características basales similares. La glucemia postprandial fue más elevada en aquellos tratados con metoclopramida que sin esta ($p < 0,001$).

Conclusiones: La metoclopramida IV es un factor de riesgo para hiperglucemia postprandial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

(Nutr Hosp. 2012;27:1267-1271)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5607

Palabras clave: Hiperglucemia postprandial. Diabetes tipo 2. Metoclopramida. Prokinéticos.

Abreviaturas

DM: Diabetes mellitus.

GLP-1: Péptido similar al glucagon-1.

Correspondencia: Hugo Gutiérrez Hermosillo.
Monte Alegre 912.
Col Mitras Poniente Leones.
García Nuevo León. México.
E-mail: hugocus@hotmail.com

Recibido: 11-XI-2011.

1.ª Revisión: 18-III-2012.

Aceptado: 27-III-2012.

METOCLOPRAMIDE AS A RISK FACTOR FOR POSTPRANDIAL HYPERGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETES

Abstract

Diabetes mellitus is a pathology that has widely spread throughout the world in the past decades. Postprandial hyperglycemia plays an important role in the progress of the disease due to the fact that increases the risk for cardiovascular events. This study's aim was to determine if the use of intravenous metoclopramide in patients with Diabetes Mellitus increases the postprandial glycaemia.

Material and methods: A cohort of patients hospitalized with type 2 diabetes mellitus. Patients were classified as exposed (metoclopramide 10 mg IV) and not exposed, and glycaemia preprandial and postprandial at 30, 60 and 120 minutes was measured.

Results: There were 80 patients in each group, and in both groups the general characteristics were homogeneous. The postprandial glycaemia in the exposed group was higher at 30, 60, 90 and 120 minutes, being only statistically significant at 120 minutes postprandial ($p < 0,001$).

Conclusions: In conclusion, the use of intravenous metoclopramide is a risk factor to develop postprandial hyperglycemia in diabetic patients.

(Nutr Hosp. 2012;27:1267-1271)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5607

Key words: Postprandial hyperglycemia. Diabetes mellitus. Metoclopramide. Prokinetic.

GIP: Polipéptido insulínico dependiente de glucosa.

HP: Hiperglucemia postprandial.

IMC: Índice de masa corporal.

IV: Intravenosa.

RR: Riesgo relativo.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una patología que ha crecido ampliamente a nivel mundial en las últimas

décadas¹ y que según algunos reportes alcanza prevalencias tan altas como 20-30% en los grupos de alto riesgo², por lo que se considera un problema de salud pública, ya que se asocia con múltiples complicaciones como nefropatía, retinopatía, neuropatía, y cardiovasculares¹, siendo ésta última la que da cuenta de la mayor morbilidad³. Fisiológicamente los niveles de glucemia se mantienen dentro de rangos estrechos entre otras cosas por un adecuado funcionamiento de la célula pancreática así como por la presencia de hormonas contra reguladoras⁴. Los pacientes con diabetes presentan una disfunción de células pancreáticas los que lleva a la postre a presentar hiperglucemia tanto preprandial como postprandial⁵.

La hiperglucemia postprandial (HP) ha tomado importancia en los últimos años, ya que se ha visto se relaciona de manera directa con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares⁶. Se ha visto en estudios que la elevación aguda de glucemia induce producción de superóxido a nivel mitocondrial de las células endoteliales, lo que conduce a disfunción endotelial y aterosclerosis, ambos asociados con mayor morbilidad cardiovascular². Además de lo anterior, se ha demostrado que la hiperglucemia postprandial condiciona una prolongación del intervalo Qt en el electrocardiograma hasta en un tercio de los pacientes que la presentan⁷.

Recientemente, se ha hecho énfasis en el papel que juegan un grupo de hormonas conocidas como incretinas para el control de la glucemia postprandial. Al respecto se sabe que dos tercios de la insulina secretada en relación a comidas se debe al efecto de las incretinas. Las dos incretinas mejor conocidas son el péptido similar al glucagon-1 (GLP-1) y polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP)⁸. Uno de los efectos de éstas hormonas es que disminuyen la velocidad de vaciamiento gástrico⁹. En lo que atañe a esto último, existen estudios que demuestran que a mayor velocidad de vaciamiento gástrico, mayor serán los niveles de glucemia postprandial^{10,11}. Existen múltiples fármacos que se han empleado para incrementar la velocidad de vaciamiento gástrico en pacientes diabéticos, dentro de los que están la metoclopramida, la cisaprida y eritromicina, entre otros¹².

Existen factores que alteran el vaciamiento gástrico, dentro de los que destaca la hiperglucemia, la cual repercute negativamente en la velocidad del vaciamiento gástrico, y que a menudo reciben manejo con procinéticos¹³. Entre los factores de riesgo asociados a hiperglucemia postprandial se han descrito edad e índice de masa corporal (IMC) elevados¹⁴, así como uso de sulfonilureas. A la fecha, no se ha determinado la asociación entre el empleo de metoclopramida y los niveles de glucemia postprandial.

En base a lo anterior se realizó el presente estudio cuyo objetivo fue determinar si el manejo con metoclopramida intravenosa (IV) en pacientes diabéticos tipo 2 condiciona una hiperglucemia postprandial.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo cohorte en un hospital de concentración en la ciudad de Monterrey, México, de enero 2008 a enero 2010, en el cual se incluyeron pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2 y que no tuvieran diagnóstico asociado a alteraciones de motilidad gástrica (gastroenteritis, alteraciones electrolíticas, embarazo etc.). Se excluyeron, los pacientes que tuvieran glucemia preprandial por encima de 150 mg/dl, aquellos que estuvieran siendo manejados con insulina prandial, dopaminérgicos, analgésicos opioides u opiáceos, eritromicina, corticoides o cualquier otro fármaco asociado a alteraciones de motilidad gástrica o a hiperglucemia postprandial. Se revisó en las indicaciones médicas y se catalogó a los pacientes en expuestos, aquellos manejados con metoclopramida preprandial 10 mg intravenosa (IV) y no expuestos, es decir, aquellos sin manejo con metoclopramida. Se tomó la tensión arterial a cada paciente por medio de la técnica estandarizada. Se incluyeron además para su análisis medidas antropométricas como el peso y la talla a través de auto informe, así como también el tiempo de evolución de la diabetes en años, y variables demográficas como el sexo y la edad. Para el análisis de la glucemia, a todos los participantes se les realizó una toma de muestra de sangre por venopunción periférica, en la vena cefálica del brazo no dominante, previas medidas de higienes aceptadas internacionalmente con alcohol etílico al 95%, obteniendo 5 ml de sangre la cual se envió a laboratorio y determinó la glucemia preprandial. Seguido de lo anterior, a cada participante se le proporcionó el alimento estándar para diabético de acuerdo los lineamientos que sigue el departamento de nutrición del hospital e inmediatamente después del último bocado, inició la cuenta de tiempo en minutos. Finalmente se tomaron nuevas muestras de sangre para determinación glucémica a los 30, 60, 90 y 120 minutos postprandiales. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y en apego con la Declaración de Helsinki, todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva para caracterizar a los participantes. Para las variables cuantitativas se empleó media y desviación estándar y para las categóricas frecuencias absolutas y porcentajes, siendo comparadas con T de Student y χ^2 respectivamente. Se midió asociación con riesgo relativo con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Se realizó análisis multivariado por medio de regresión logística. El tamaño muestral se calculó en base a una frecuencia de 60%, α de 0.05, β de 0.90, con un riesgo relativo de 1.4 dando una muestra de 80 participantes por cada grupo, datos obtenidos por lo reportado por Bonora y Uzu^{15,16,14}.

Tabla I
Características de los pacientes

Variable	Grupo		P
	Metoclopramida n = 80	Sin metoclopramida n = 80	
Edad en años	50 ± 10,8	52 ± 10,9	0,256
Sexo			
Hombre	44 (55%)	41 (51%)	0,635
Mujer	36 (45%)	39 (49%)	
IMC	32 ± 2,5	31 ± 2	0,608
Glucemia preprandial	137 ± 11,6	136 ± 10,4	0,569
30 min	152 ± 13,1	150 ± 11,7	0,179
60 min	171 ± 13,1	167 ± 13,1	0,089
90 min	189 ± 16,1	186 ± 14,6	0,161
120 min	166 ± 18,5	156 ± 14,6	0,000
Tiempo de evol. de diabetes en años	8 ± 2,9	9 ± 2,9	0,028
Presión arterial			
Sistólica	135 ± 11,5	133 ± 12,5	0,212
Diastólica	86 ± 5,9	85 ± 6,1	0,330
Hipertensión			
Sí	50 (63%)	46 (58%)	0,628
No	30 (38%)	34 (43%)	

Fuente: Encuesta directa. La glucemia en mg/dl, tensión arterial en mm/Hg. Los valores están reportados en media con sus respectivas desviaciones estándar, excepto en distribución por géneros y por estatus de hipertensión.

Todos los cálculos fueron realizados con el paquete estadístico Epi Info versión 3.3.2.

Resultados

Características de los participantes

Se incluyeron a 80 pacientes por cada grupo. Respecto a las características generales de los participantes (Tabla I), llama la atención que fueron homogéneos y no hubo diferencia estadísticamente entre los grupos, a excepción del tiempo de evolución de la diabetes, la cual fue significativamente menor en los participantes que recibieron metoclopramida ($p = 0,028$).

Niveles de glucemia postprandial

El comportamiento glucémico a los 30, 60 y 90 minutos tuvo una tendencia a estar más elevado en los participantes expuestos a metoclopramida sin que fuese estadísticamente significativa esta tendencia, aunque sólo a los 120 minutos donde las cifras glucémicas del grupo expuesto fueron de $166 \pm 18,5$ y $156 \pm 14,6$, si hubo una diferencia significativa ($p = < 0,001$) así como la magnitud del cambio de los niveles postprandiales respecto al valor preprandial, solo a los 120 minutos se apreció una diferencia significativa (fig. 1).

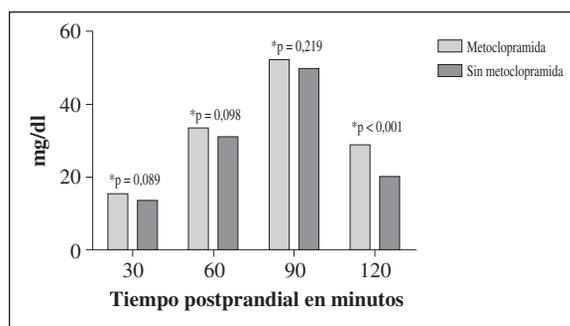


Fig. 1.—Diferencia de glucemia respecto a valores basales por grupo.

Factores asociados a hiperglucemia postprandial

Al realizar el estudio multivariado y calcular el riesgo relativo (RR) se encontró que el índice de masa superior a 31 tiene un RR de 1,4 IC95 1,07-1,84 ($p = 0,012$) y el uso de metoclopramida tuvo un RR de 3,7 IC95 1,24-11,2 ($p = 0,019$). Las variables género, edad, tiempo de evolución con DM, glucemia preprandial, diagnóstico de hipertensión arterial y cifras de tensión arterial sistólica y diastólica no se asociaron a hiperglucemia postprandial.

Discusión

Con los resultados obtenidos se puede apreciar que el uso de metoclopramida preprandial de manera IV es un factor de riesgo para desarrollar hiperglucemia postprandial, y si bien, tan solo fue significativa estadísticamente a las 2 h (tiempo en el que se toma la glucemia habitualmente) posterior a la ingesta de alimentos pudimos ver que la tendencia siempre fue la misma, ya que la diferencia respecto a niveles preprandiales fue mayor en el grupo de metoclopramida (fig. 1), es decir, niveles glucémicos mayores siempre en el grupo manejado con el fármaco en cuestión, ello, a pesar que el grupo manejado con dicho fármaco tuvo una glucemia discretamente más alta que el otro grupo, por supuesto, diferencia mínima y sin significancia estadística, pero que resalta más el efecto del procinético. Cabe mencionar que ya otros autores habían descrito que lentificando el vaciamiento gástrico el control glucémico postprandial es mejor¹⁰, lo cual concuerda con los hallazgos que obtuvimos, donde al aumentar dicha velocidad de vaciamiento hubo una elevación glucémica postprandial. O'Donovan y su grupo de trabajo también ya habían descrito que a mayor velocidad de vaciamiento gástrico las cifras glucémicas son mayores, esto tanto en pacientes sanos como en aquellos con diabetes tipo 2¹¹.

Como se describió *a priori*, el grupo de hormonas conocidas como incretinas actúan mejorando la glucemia postprandial por medio, si bien no como único mecanismo, de una regulación a la baja de la velocidad a la que la cámara gástrica vierte su contenido en el

duodeno^{9,18}, de tal forma, podemos ver que la metoclopramida, si bien, no en el sentido estricto de la palabra, actúa por medio de la antagonización de los efectos de dichas hormonas. Ya autores como Linnebjerg et al., han corroborado la eficacia de los mimetizadores de incretinas como adecuado manejo de la glucemia postprandial en base a la lentificación del vaciamiento gástrico¹⁹.

Hay autores como Bonora et al.¹⁶ quienes reportan que dicha variación glucémica puede ser más pronunciada durante la comida y cena que durante el desayuno, en el caso de los pacientes estudiados por nosotros todos ellos fueron con relación a la comida del mediodía, por lo tanto no podemos descartar que la respuesta encontrada pudiese ser diferente si se realizara posterior al desayuno, en el entendido que la excursión de la cifra de glucemia sería menor. También en el mismo trabajo Bonora describe que la glucemia postprandial fue diferente en hombres que en mujeres, siendo en estas, más elevada, lo cual difiere con lo que se describe en el trabajo de Jones et al.¹⁷ ya que ellos concluyen que las mujeres son más proclives al vaciamiento gástrico lento, lo cual se reflejaría con cifras glucémicas más adecuadas que su contraparte masculina. Sin embargo, nosotros no encontramos dicha diferencia por lo que podemos asumir que la traducción hiperglucémica del manejo con metoclopramida es similar en ambos sexos.

Hay que mencionar que no todos los autores ha encontrado resultados compatibles con los nuestros, hay varios autores que en diferentes contextos y países no pudieron encontrar una diferencia en la glucemia entre aquellos pacientes ,manejados con procinéticos y sin estos^{20,21}, sin embargo dichos trabajos tuvieron tamaños muestrales muy escasos, lo que seguramente afecta las conclusiones finales y por supuesto la generalización de estas, en uno de esos trabajos el tamaño muestral fue aproximadamente un 10% del que estamos reportando.

Hay otro trabajo reportado por Braden et al.²², con seguimiento a un año que tomó en cuenta la hemoglobina glucosilada en pacientes que se habían sometido a cisaprida y otro grupo sin esta. Lo que este grupo de autores reporta es que no encontraron diferencia en el control glucémico a largo plazo entre aquellos pacientes con el procinético y los que no lo recibieron, en este caso, al igual que los dos mencionados previamente, fueron grupos muy pequeños, además que la metoclopramida fue administrada vía oral y no IV como en nuestros pacientes.

La mayoría de los trabajos descritos no utilizan la metoclopramida sino otras opciones de procinéticos, como son la eritromicina, cisaprida, domperidona, etc, sin embargo en el trabajo que reportaron Meier et al., donde sí se utilizó la metoclopramida, tampoco encontraron diferencia en el control glucémico, ello a pesar que las cifras de insulina sí se modificaron²³, una vez más, se trata de un trabajo con un número de pacientes aún menor que los descritos a anteriormente, y en este caso, sanos.

Hay algunas limitaciones de este estudio que no podemos dejar de considerar, por ejemplo el hecho que hay poco trabajos reportados con metoclopramida, sin embargo, cabe mencionar que hay reportes que indican que el vaciamiento gástrico es mejor con metoclopramida que con cisaprida²⁴, por lo tanto, tal vez las excursiones glucémicas sean más pronunciadas con la primera. Otro detalle a considerar es que todos nuestros pacientes fueron manejados con dosis intravenosa de metoclopramida, lo cual en un momento dado podría limitar estos resultados a pacientes hospitalarios, por lo menos hasta que no se realicen trabajos en pacientes ambulatorios y con vía oral y con un tamaño muestral adecuado.

Dentro de las fortalezas de este trabajo hay que destacar que la metodología utilizada fue la adecuada, y que entre otras cosas se maneja un tamaño muestral con representatividad para los pacientes con diabetes tipo 2, y en general, mayor que lo reportado en la bibliografía, por lo menos hasta el momento de este reporte. También se hizo un control previo a la selección de pacientes que dejó fuera a todos aquellos potenciales confusores que nos modificaran la glucemia y/o el vaciamiento gástrico. Hay que mencionar también que dichos resultados se obtuvieron a pesar que los pacientes expuestos estuvieron con un menor tiempo de evolución de la diabetes, y se trató de un grupo más joven ($p = 0,028$) que su contraparte no expuesta, por lo que cabría esperar un mejor control como grupo.

Conclusiones

Con los resultados obtenidos podemos concluir que la metoclopramida intravenosa es un factor de riesgo para desarrollar hiperglucemia postprandial, probablemente ejerciendo un efecto antagónico al de las incretinas. También podemos concluir que a mayor índice de masa corporal la glucemia postprandial es mayor.

Referencias

1. Summary of revisions for the 2007 clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl. 1): S3.
2. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A, Del Prato S, Horton ES, Taskinen MR. What does postprandial hyperglycaemia mean? *Diabet Med* 2004; 21 (3): 208-13.
3. Estadísticas de Mortalidad. Secretaría de Salud. Mexico, 2000. Disponible en: <http://www.ssa.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/estadisticas/motalidad/mortalidad2000.htm>
4. Alexanderson Rosas G, González Chávez A, Rosas Carrasco O, Camacho Aguilera J, Caba Molina D. Estado postprandial. *Med Int Mex* 2002; 18 (3): 137-45.
5. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 1130-9.
6. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22 (2): 233-40.

7. Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Bargero G, D'Errico N, Pagano GF, Cavallo-Perin P. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med* 2002; 251 (4): 317-24.
8. Jens JH, Urskov C. The Incretin Approach for Diabetes Treatment. *Diabetes* 2004; 53 (3): 197-203.
9. Camilleri M. Diabetic gastroparesis. *N Engl J Med* 2007; 356 (8): 820-830.
10. Chaikomin R, Doran S, Jones KL, Feinle-Bisset C, O'Donovan D, Rayner CK, Horowitz M. Initially more rapid small intestinal glucose delivery increases plasma insulin, GIP, and GLP-1 but does not improve overall glycemia in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289 (3): E504-7.
11. O'Donovan DG, Doran S, Feinle-Bisset C, Jones KL, Meyer JH, Wishart JM, Morris HA, Horowitz M. Effect of variations in Small Intestinal Glucose, Insulin, and Incretin Hormones in Healthy Subjects and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89 (7): 3431-3445.
12. Drenth JPH, Engels LGJB: Diabetic gastroparesis: a critical reappraisal of new treatment strategies. *Drugs* 1992; 44: 537-553.
13. Horowitz M, O'Donovan KL, Jones C, Feinle C, Rayner, Samsom. Gastric emptying: in diabetes clinical significance and treatment. *Diabetic Med* 2002; 19 (3): 177-194.
14. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Yamauchi A. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007; 105 (2): c54-7.
15. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, Formentini G, Bonadonna RC, Muggeo M. Plasma glucose Levels throughout the day and HbA (1c) interrelationships in type 2 diabetes. diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabetes Care* 2001; 24 (12): 2023-9.
16. Bonora E, Corrao G, Bagnardi V, Ceriello A, Comaschi M, Montanari P, Meigs JB. Prevalence and correlates of post-prandial hyperglycaemia in a large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49 (5): 846-54.
17. Jones KL, Russo A, Stevens JE, Wishart JM, Berry MK, Horowitz M. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (7): 1264-9.
18. Deane AM, Nguyen NQ, Stevens JE, Fraser RJ, Holloway RH, Besanko LK, Burgstad C, Jones KL, Chapman MJ, Rayner CK, Horowitz M. Endogenous glucagon-like peptide-1 slows gastric emptying in healthy subjects, attenuating postprandial glycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (1): 215-21.
19. Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, Trautmann ME, Mace K, Fineman M, Wilding I, Nauck M, Horowitz M. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Regul Pept* 2008; 151 (1-3): 123-9.
20. Lehmann R, Honegger RA, Feinle C, Fried M, Spinass GA, Schwizer W. Glucose control is not improved by accelerating gastric emptying in patients with type 1 diabetes mellitus and gastroparesis. a pilot study with cisapride as a model drug. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111 (5): 255-61.
21. Horowitz M, Jones KL, Harding PE, Wishart JM. Relationship between the effects of cisapride on gastric emptying and plasma glucose concentration in diabetic gastroparesis. *Digestion* 2002; 65 (1): 41-6.
22. Braden B, Enghofer M, Schaub M, Usadel KH, Caspary WF, Lembcke B. Long-term cisapride treatment improves diabetic gastroparesis but not glycaemic control. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (7): 1341-6.
23. Meier JJ, Kemmeries G, Holst JJ, Nauck MA. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects. *Diabetes* 2005; 54 (7): 2212-2218.
24. MacLaren R, Patrick WD, Hall RI, Rocker GM, Whelan GJ, Lima JJ. Comparison of cisapride and metoclopramide for facilitating gastric emptying and improving tolerance to intragastric enteral nutrition in critically ill, mechanically ventilated adults. *Clin Ther* 2001; 23 (11): 1855-66.