

Artículo de investigación

Perfil de uso y seguridad de metoclopramida en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de segundo nivel

Profile and safety of metoclopramide use in pediatric patients treated at a second level hospital

Viviana Calderón Flórez¹ [Researchgate](#), Manuel E. Machado-Duque¹ [CvLAC](#), Jorge E. Machado-Alba¹ [CvLAC](#)

1. Grupo de investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A. Pereira, Colombia.

Este trabajo cumple con las siguientes características editoriales

Fecha correspondencia:

Recibido: diciembre 22 de 2015.

Revisado: mayo 25 de 2016.

Aceptado: junio 15 de 2016.

Forma de citar:

Calderón-Flórez V, Machado-Duque ME, Machado-Alba JE. Perfil de uso y seguridad de metoclopramida en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de segundo nivel. Rev CES Med 2016. 30(1): 35-45.

Open access

© Derecho de autor

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

ISSN 0129-8705

ISSN-e 2215-9177

Comparte

Resumen

Introducción: la metoclopramida es un procinético con potenciales reacciones adversas medicamentosas peligrosas que son comunes en población pediátrica. Debido a esto se han establecido restricciones para su uso en menores de edad. Se propuso determinar el perfil de uso y seguridad de la metoclopramida en pacientes pediátricos tratados con este medicamento y determinar las variables asociadas con presentar reacciones adversas medicamentosas. **Métodos:** estudio de corte transversal en pacientes menores de 18 años de edad atendidos durante cinco meses entre 2013 y 2014, en los servicios de urgencias y observación de un hospital de segundo nivel de atención de Dosquebradas, Colombia. **Resultados:** se evaluaron 142 pacientes que recibieron metoclopramida. Los diagnósticos más frecuentes, tanto de ingreso como de egreso, fueron diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso (30,9 % y 28,8 %); 59,1 % de los pacientes recibieron una dosis mayor a la recomendada, 4,9 % presentaron una reacción adversa medicamentosa; las comedificaciones más frecuentes fueron dipirone (29,5 %) y ranitidina (22,5 %). *Las variables Tener un peso menor a diez kilogramos y Tres dosis por día* tuvieron una asociación significativa con el riesgo de presentar alguna reacción adversa medicamentosa; recibir una dosis única se asoció con reducir el riesgo de presentar dicho efecto. **Conclusiones:** la metoclopramida es un medicamento frecuentemente utilizado en población pediátrica a pesar de las restricciones actuales relacionadas con problemas de seguridad. Se debe prestar especial atención a dosificación de metoclopramida en pacientes con un peso menor de 10 kilogramos.

Palabras clave: Metoclopramida, Pediatría, Farmacoepidemiología, Toxicidad de medicamentos.

Abstract

Introduction: metoclopramide is a prokinetic drug with potential adverse drug reactions which are common in pediatric population; because of this, restrictions have been established for its use in children. The objective was to determine the use and the safety profile of metoclopramide in pediatric

patients treated with metoclopramide and to determine the variables associated with the presence or not of adverse drug reactions. **Methods:** cross-sectional study in under 18 year old patients who were treated for 5 months between 2013 and 2014, in the emergency department and observation of a second level of attention hospital in Dosquebradas, Colombia. **Results:** 142 patients who received metoclopramide were found. The most frequent diagnosis of both income and discharge was diarrhea and gastroenteritis of presumed infectious origin (30.9 % y 28.8 %), 59.1 % of the patients received a higher dose than recommended, seven patients (4.9 %) presented adverse drug reactions; the most frequent comedication was dipyrone (29.5 %) and ranitidine (22.5 %). The variables *to weigh less than 10 kilograms* ($p=0.025$) and *to get three doses per day* ($p=0.022$) had a statistically significant association with increased risk of some adverse drug reaction, receive a single dose of metoclopramide was associated with reducing the risk of adverse drug reactions ($p = 0.014$). **Conclusions:** the Metoclopramide is a frequently used drug in pediatric population despite the current restrictions. Particular attention should be paid to dosage of metoclopramide in children who weigh less than 10 kilograms.

Keywords: Pediatrics, Pharmaepidemiology, Drug Toxicity.

Se ha identificado a la metoclopramida como la causa más común de trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, aportando hasta un tercio de los casos.

Introducción

La metoclopramida es un medicamento de la familia de las benzamidas que ha sido utilizado desde su desarrollo en la década de los 60 en enfermedades como gastroparesia diabética, reflujo gastroesofágico, dispepsia asociada a trastornos de la motilidad gastrointestinal, prevención y manejo de la náusea y el vómito de pacientes en cuidados paliativos, quimioterapia o postquirúrgico, entre otros ([1-3](#)).

Se reconocen dos principales mecanismos de acción para la metoclopramida, responsables tanto de sus efectos terapéuticos como de las reacciones adversas. El primero es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D_2 en las células de músculo liso postganglionar del intestino, en donde incrementa la liberación de acetilcolina con el consiguiente incremento del peristaltismo, reducción de la fatiga y aumento de la contracción longitudinal de éste. En el sistema nervioso central también bloquea los receptores D_2 en la zona de gatillo previendo así las náuseas y emesis ([4](#)).

El segundo es la actividad como agonista débil de los receptores serotoninérgicos 5-HT₄ de las neuronas intestinales colinérgicas, el cual aumenta la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, generando un incremento en la motilidad intestinal ([4](#)).

Se ha identificado a la metoclopramida como la causa más común de trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, aportando hasta un tercio de los casos ([5](#)). Dentro del espectro de movimientos involuntarios se encuentran las reacciones distónicas agudas que aparecen en las primeras horas de inicio del medicamento, la acatisia, el parkinsonismo (que generalmente se desarrolla dentro de los primeros tres meses de tratamiento y se resuelve en pocos meses si se discontinúa) y las discinesias tardías, que son el trastorno extrapiramidal de mayor preocupación, debido a su carácter irreversible a pesar de la suspensión de la terapia. Se estima que tienen una prevalencia que varía entre el 1 y 15 % en pacientes que la usan crónicamente ([6](#)).

la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) contraindica el uso de metoclopramida en menores de un año y no recomienda su uso en las edades entre 1 y 18 años.

Por sus efectos dopaminérgicos y serotoninérgicos a nivel del sistema nervioso central, la metoclopramida genera importantes reacciones adversas de tipo psiquiátrico, entre las cuales se reportan ansiedad, irritabilidad, agitación, pánico, llanto, insomnio y depresión ([7-9](#)).

Otras reacciones adversas asociadas al uso de metoclopramida son las arritmias tipo prolongación del intervalo QT y bloqueo aurículo-ventricular completo ([10,11](#)) y puede desencadenar crisis hipertensivas en pacientes con feocromocitoma ([12](#)). Además, puede aumentar hasta seis veces los niveles basales de prolactina produciendo amenorrea, ginecomastia y galactorrea ([13,14](#)).

Debido al aumento de reportes de discinesias tardías asociadas al consumo de metoclopramida, la FDA (*U.S Food and Drug Administration*) notifica que los fabricantes de este medicamento deberían añadir un recuadro de advertencia (*black box*) a la etiqueta sobre el riesgo de su uso a largo plazo o en dosis altas ([15](#)).

Basándose en que los efectos adversos neurológicos son más frecuentes en niños y ancianos ([7-9](#)), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) contraindica el uso de metoclopramida en menores de un año y no recomienda su uso en las edades entre 1 y 18 años, donde sería tratamiento de segunda línea y solo en casos de vómito posquirúrgico o postquimioterapia ([16](#)).

En 2013 la Agencia Europea de Medicamentos publicó recomendaciones enfocadas a reducir el riesgo de efectos neurológicos indeseados, restringiendo la dosis máxima, tanto en niños como en adultos a 0,5 mg/kg de peso en 24 horas; además, recomienda una dosis de 0,1 a 0,15 mg/kg tres veces al día y dar en bolos de mínimo tres minutos al utilizarla por vía endovenosa ([17](#)). Una decisión parecida adoptó el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (Invima) restringiendo su uso en menores de 18 años ([18](#)).

Con este trabajo se pretendió determinar el perfil de uso y seguridad en pacientes pediátricos tratados con metoclopramida y determinar las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas asociadas con presentar o no reacciones adversas, en los servicios de urgencias y observación en una institución de segundo nivel de atención en Colombia.

Materiales y métodos

Estudio de corte transversal con recolección prospectiva de la información en pacientes menores de 18 años de edad, de ambos sexos, atendidos en los servicios de urgencias y observación de la Empresa Social del Estado Hospital de Santa Mónica, una institución de segundo nivel de atención en Dosquebradas, Risaralda (Colombia), con un área de influencia de 206 000 habitantes; entre el 20 de septiembre de 2013 y el 21 de febrero de 2014. Se consideró como criterio de inclusión todos los menores de 18 años que fueran ingresados y prescritos con metoclopramida en el servicio de urgencias durante el periodo de estudio.

Se diseñó un formato para registrar toda la información, el cual fue utilizado en una prueba piloto y luego diligenciado por un estudiante de Medicina de último año, entrenado previamente y quien revisó las historias clínicas de cada paciente, con las prescripciones dadas por el médico tratante del hospital, mientras que miembros del equipo de investigación hicieron la validación de calidad y confiabilidad de los datos recogidos.

Una decisión parecida adoptó el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (Invima) restringiendo su uso en menores de 18 años.

En la encuesta se consignaron los siguientes grupos de variables: *socio-demográficas, clínicas y farmacológicas*. Las reacciones adversas fueron definidas según la clasificación de Rawlins y Thompson en tipo A (dependientes del mecanismo de acción) y tipo B (no tienen que ver con su acción ni la dosis) (19). Se empleó el algoritmo de Naranjo *et al.* para estimar el riesgo de asociación con el medicamento (definitivas, probables, posibles y dudosas) (20).

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, en la categoría de "investigación sin riesgo", según la Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

El análisis se hizo con el paquete estadístico SPSS Statistics® versión 21.0 para Windows (IBM EE.UU). Se emplearon pruebas t de Student o ANOVA para la comparación de variables cuantitativas y χ^2 para las categóricas. Se aplicaron modelos de regresión logística binaria usando como variable dependiente el presentar o no reacciones adversas a la metoclopramida. Se determinó como nivel de significancia estadística una $p < 0,05$.

Las reacciones adversas fueron definidas según la clasificación de Rawlins y Thompson en tipo A (dependientes del mecanismo de acción) y tipo B (no tienen que ver con su acción ni la dosis).

Resultados

Se evaluaron un total de 142 menores de edad tratados con metoclopramida. Se recogió la información completa consignada en cada registro clínico. La gran mayoría eran residentes de la ciudad de Dosquebradas y de sexo femenino, con rangos de edad de 0,3 a 18 años y de peso de 7 a 75 kg (cuadro 1).

Cuadro 1. Variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas	%
Sexo masculino	55,6
Edad; media $\pm$ desviación estándar (años)	8,5 $\pm$ 6,1
Grupos de edad	
Menores de un año	10,6
De 1 a 5 años	28,2
De 5 a 12 años	26,1
De 13 a 18 años	35,2
Peso; media $\pm$ desviación estándar (kg)	28,1 $\pm$ 18,1
Grupo según el peso	
Menores de 10 kg	12,7
De 10 a 30 kg	38,7
Mayores de 30 kg	48,6
Vía de administración según grupo de edad	
Menores de 1 año (IV/IM/VO)	20,0/33,4/46,6
De 1 a 5 años (IV/IM/VO)	47,5/15,0/37,5
De 5 a 12 años (IV/IM/VO)	64,8/16,1/16,1
De 13 a 18 años (IV/IM/VO)	66,0/26,0/8,0
Ciudad: Dosquebradas	96,5

IV: intravenosa; IM: intramuscular; VO: vía oral

Se documentaron un total de 42 pacientes (29,6 % de casos) con alguna comorbilidad, siendo las más comunes asma (4,2 %), antecedente de bronquiolitis (4,2 %), y enfermedad ácido-péptica (4,2 %).

Respecto a los diagnósticos de ingreso, el más frecuente fue diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso (30,9 %), seguido de náusea y vómito (21,1 %) e infección viral no especificada (14,7 %). En los diagnósticos de egreso la diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso también fueron los más frecuentes (28,8 %), seguido de infección viral no especificada (17,6 %) y náusea o vómito (16,9 %).

La indicación de uso más frecuente para metoclopramida fue emesis en 88 % de los pacientes, seguido de náuseas (16,6 %), dolor abdominal (4,9 %), gastritis y reflujo gastroesofágico (1,4 %).

La vía endovenosa fue la más usada para la administración de metoclopramida (54,2 % de sujetos), mientras que la vía oral y la intramuscular tuvieron una frecuencia de uso de 22,5 % y 21,8 %; a dos se les administró por vía rectal.

La pauta de administración más empleada fue la dosis única (87,3 %); se indicó tres veces al día en 7 % de los pacientes y dos veces al día en 5,6 % de los pacientes. La metoclopramida se usó por un solo día en la mayoría de pacientes (94,4 %), mientras que sólo en seis y dos casos se les indicó por dos y tres días, respectivamente.

La dosis promedio fue de $0,2 \pm 0,9$ mg/kg de peso, usualmente dividido en dosis tres veces al día. El 59,1 % de los pacientes fue formulado con una dosis mayor a 0,15 mg/kg y cuatro pacientes (2,8 %) superaron la dosis máxima recomendada de 0,5 mg/kg de peso al día.

El 4,9 % de los pacientes presentó reacciones adversas. En los menores de un año se presentó un caso de irritabilidad y uno de aumento de diarrea, mientras que en el grupo de uno a cinco años se dio un caso de irritabilidad y en los de 5 a 18 años se registró un caso de somnolencia, otro de somnolencia y mareo simultáneamente, uno de ansiedad y uno de diarrea. Las siete reacciones adversas fueron clasificadas en la categoría A y se determinaron como probables según el algoritmo de causalidad.

Las comedificaciones más frecuentes, fueron dipirona (29,5 % de los pacientes), ranitidina (22,5 %), acetaminofén (17,6 %) y hioscina N-butil bromuro (16,9 %). No se encontraron potenciales interacciones farmacológicas de la metoclopramida con estos medicamentos.

En el [cuadro 2](#) se presentan los resultados del análisis bivariado en el que se comparó la aparición de reacciones adversas medicamentosas a la metoclopramida con las variables de sexo, edad, vía de administración, peso, dosis por kilo de peso y número de dosis. Las variables: *Tener un peso menor a diez kilogramos* y *Tres dosis por día* tuvieron una asociación estadística con aumentar el riesgo de presentar alguna reacción adversa. Mientras que *Recibir una dosis única* se asoció de manera significativa con reducir el riesgo de presentar reacciones adversas.

El 4,9 % de los pacientes presentó reacciones adversas.

Cuadro 2. Aparición de reacciones adversas con metoclopramida versus variables clínicas y farmacológicas

Variable	Presentó reacción adversa %	Valor de p ¹	OR ²	IC ³ 95 %
Sexo				
Femenino	2,53			
Masculino	7,94	0,139	0,301	0,05-1,60
Edad				
< 1 año	14,29	0,089	4,10	0,71 - 23,44
De 1 a 5 años	2,33	0,345	0,37	0,43 - 3,16
De 5 a 12 años	8,57	0,252	2,41	0,51 - 11,36
> 12 años	2,00	0,235	0,29	0,03 - 2,50
Vía de administración				
Oral	6,25	0,695	1,40	0,26 - 7,58
Intravenosa	5,19	0,874	1,13	0,24 - 5,25
Intramuscular	3,23	0,830		
Peso				
<10 kilogramos	15,00	0,025	5,21	1,07- 25,29
De 10 a 30 kilogramos	3,51	0,522	0,58	0,11 - 3,11
> 30 kilogramos	3,92	0,678	0,70	0,13 - 3,76
Dosis por kilogramo de peso				
< 0 a 1 miligramo	7,69	0,472	1,85	0,34 - 10,11
De 1 a 2 miligramos	4,84	0,965	0,97	0,21 - 4,48
> de 2 miligramos	5,56	0,841	1,18	0,22 - 6,40
Número de dosis				
Una	3,23	0,014	0,16	0,34 - 0,82
Dos	12,50	0,309	3,04	0,32 - 28,90
Tres	20,00	0,022	6,35	1,06 - 37,98

1Valor de p, comparando con los que no tuvieron reacción, según X²; ²OR: Odds Ratio; ³IC95 %: Intervalo de confianza de 95 %

La variable *Tener un peso menor a diez kilogramos* estadísticamente se asoció con presentar reacciones adversas al medicamento (OR: 6,8; IC 95 %:1,2–37,9).

En el análisis multivariado la variable dependiente fue *Presentar alguna reacción adversa a la metoclopramida*, mientras que las variables independientes fueron aquellas que mostraron una asociación significativa en el análisis bivariado. La variable *Tener un peso menor a diez kilogramos* estadísticamente se asoció con presentar reacciones adversas al medicamento (OR: 6,8; IC95 %:1,2–37,9).

Discusión

En el presente estudio se identificaron el perfil de utilización y las reacciones adversas asociadas al empleo de metoclopramida en una población pediátrica, siendo el primer estudio de este tipo realizado en Colombia y un reflejo de la terapia con este fármaco día a día en los pacientes que consultan a un servicio de urgencias.

A pesar de las restricciones sobre el uso de metoclopramida en la población pediátrica, se encontró una importante frecuencia de su prescripción en niños menores de un año, para los que se encuentra contraindicado desde el año 2012 por el Invima (18).

Por sus problemas de seguridad ya no está recomendado el empleo de metoclopramida para detener el vómito en población pediátrica, especialmente en menores de un año.

Una investigación realizada por Castro *et al.* en Cali - Colombia, muestra que la metoclopramida es el tercer medicamento más prescrito en los servicios de hospitalización, luego de la ranitidina y dipirona (21). Un estudio multicéntrico realizado en Italia encuentra que hasta un 20 % de los niños manejados con antieméticos para la gastroenteritis aguda fueron formulados con metoclopramida, a pesar de no contar con la aprobación para este grupo de edad ni para la gastroenteritis en ese país (22).

Por sus problemas de seguridad ya no está recomendado el empleo de metoclopramida para detener el vómito en población pediátrica, especialmente en menores de un año; sin embargo, en esta investigación se halló que se sigue empleando en este grupo etario, en particular por vía endovenosa, lo que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas, especialmente de tipo neurológico, como el extrapiramidalismo (6-9).

En estos pacientes se podrían utilizar otras alternativas terapéuticas como el ondansetrón, que ha sido mejor valorado en casos de gastroenteritis, pues reduce la necesidad de hidratación endovenosa y de hospitalización; ha demostrado ser igualmente efectivo, pero con un mejor perfil de seguridad en pediatría (23).

Las recomendaciones actuales en la terapia sobre el manejo de gastroenteritis aguda en niños menores de cinco años presentan como único antiemético el ondansetrón, en los casos donde el vómito sea un síntoma predominante (24). Así mismo, las guías de práctica clínica del Ministerio de Salud y Protección Social contraindican el uso de metoclopramida como antiemético en la enfermedad diarreica aguda en menores de cinco años (25).

En un estudio desarrollado en Francia sobre prescripciones inapropiadas de antieméticos en gastroenteritis aguda, incluyendo metoclopramida, domperidona y metopimazina, se informa que su formulación contribuye con un sobre costo anual de casi 57 millones de euros al sistema de salud (26).

En este estudio se encontró que a más de la mitad de los pacientes se les prescribió metoclopramida en una dosis mayor a la indicada, dato más alto al mencionado por otros trabajos que reportan un porcentaje de errores de medicación en el departamento de urgencias de pediatría del 6 % al 19,4 % (27,28).

Cerca del 5 % de los pacientes en este estudio presentaron reacciones adversas a la metoclopramida, similar al de un estudio sobre reacciones adversas medicamentosas en población general en la ciudad de Pereira, donde los antieméticos se asociaron con efectos en el sistema nervioso principalmente extrapiramidalismo, en un 4,4 % de los casos (29).

No se encontraron reacciones adversas como distonías y parkinsonismo que tienden a ser las de mayor relevancia clínica por su gravedad; sin embargo, se encontraron eventos de tipo neurológico con relativa frecuencia, los cuales son mediados por la misma vía que los desórdenes del movimiento, evidencia del riesgo al cual está expuesta la población pediátrica (5).

Los pacientes que fueron formulados con metoclopramida, frecuentemente fueron comedificados con antipiréticos como acetaminofén y dipirona, que no tienen interacción medicamentosa potencial con la metoclopramida; sin embargo, la dipirona es un medicamento asociado a múltiples reacciones severas de hipersensibilidad, por lo cual en población pediátrica su uso también está restringido en Colombia (30).

Las recomendaciones actuales en la terapia sobre el manejo de gastroenteritis aguda en niños menores de cinco años presentan como único antiemético el ondansetrón.

Los efectos adversos de la metoclopramida son más frecuentes en quienes reciben altas dosis, en los extremos de la vida, o en pacientes con antecedentes familiares de reacciones adversas al medicamento.

En Brasil reportan el uso de dipirona hasta en 13,3 % de las prescripciones médicas en menores de 14 años (31). Además, se encontró que cerca del 17 % de los pacientes recibieron un antiulceroso como ranitidina, el cual no tiene indicación alguna en este grupo etario para el manejo de la gastroenteritis viral (32).

Al evaluar las variables que se relacionan con presentar una reacción adversa en niños, se encontró que tener un peso menor a 10 kg y recibir tres dosis al día se asociaron con dicho efecto adverso, tal como se ha establecido en otros estudios en los que los efectos adversos de la metoclopramida son más frecuentes en quienes reciben altas dosis, en los extremos de la vida, o en pacientes con antecedentes familiares de reacciones adversas al medicamento (33-35).

Los pacientes que pesaban menos de 10 kg presentaron mayor riesgo de efectos indeseables, siendo el grupo más vulnerable, lo que coincide con la actual prohibición de su uso en menores de un año de edad que en su mayoría tienen un peso inferior a 10 kg (18).

Se reconoce como una limitante de este estudio que no se realizó un seguimiento posterior al alta del servicio de urgencias, por lo cual puede existir un subregistro de reacciones adversas que pudieran aparecer posteriores a la última aplicación de la dosis, pues otros autores los han reportado hasta cinco días después (5).

Conclusiones

La metoclopramida es un medicamento utilizado frecuentemente en población pediátrica que se asoció a reacciones adversas en cerca del 5 % de los pacientes, las cuales fueron más probables en pacientes con menos de 10 kilogramos de peso y en aquellos que recibieron tres o más dosis del medicamento. Esta información muestra la importancia de actualizar y capacitar a los médicos en el uso de medicamentos y abre la puerta para nuevos estudios que evalúen tanto la efectividad como la seguridad de los procinéticos tanto en población pediátrica como adulta

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiación: el trabajo no tuvo una fuente de financiación.

Bibliografía

1. Tang DM, Friedenberg FK. Gastroparesis: approach, diagnostic evaluation, and management. *Dis Mon.* 2011; 57:74-101. [link](#)
2. Dutta U, Moayyedi P. Management of reflux-related symptoms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013; 27(3):387-400. [link](#)
3. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs.* 2013; 15(1):19-27. [link](#)
4. Tonini M, Cipollina L, Poluzz E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. De Ponti. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 379 -390. [link](#)

5. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement--a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3(3):138-48. [link](#)
6. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(1):11-9. [link](#)
7. Anfinson TJ. Akathisia, panic, agoraphobia, and major depression following brief exposure to metoclopramide. *Psychopharmacol Bull*. 2002; 36(1):82-93. [link](#)
8. Kluge M, Schüssler P, Steiger A. Persistent generalized anxiety after brief exposure to the dopamine antagonist metoclopramide. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007; 61(2):193-5. [link](#)
9. Surawski RJ, Quinn DK. Metoclopramide and homicidal ideation: a case report and literature review. *Psychosomatics*. 2011; 52(5):403-9. [link](#)
10. Ellidokuz E, Kaya D. The effect of metoclopramide on QT dynamicity: double-blind, placebo-controlled, cross-over study in healthy male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18(1):151-5. [link](#)
11. Maroto Rodríguez B, Jiménez Martín MJ, Rodríguez Aguirregabiria M, Cabezas Martín MH. Bloqueo auriculoventricular completo tras infusión intravenosa de metoclopramida. *Med Intensiva* 2006; 30(3):124-5. [link](#)
12. Leow MK, Loh KC. Accidental provocation of pheochromocytoma: the forgotten hazard of metoclopramide? *Singapore Med J*. 2005; 46(10):557-60. [link](#)
13. McCallum RW, Sowers JR, Hershman JM, Sturdevant RA. Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 42(6):1148-52. [link](#)
14. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(5):929-51. [link](#)
15. U.S Food and Drug Administration FDA. Maryland: FDA. [Internet: FDA; Feb. 26, 2009 Press Announcements. FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for Metoclopramide-Containing Drugs; [citado 31 agosto de 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm149533.htm>
16. AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. Madrid: AEMPS; 2011. Metoclopramida: restricciones de uso en Niños y adolescentes; [citado 6 de abril de 2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NIMUH_20-2011.htm
17. EMA European Medicines Agency. [internet]. London UK. . [Internet: EMA; Dec. 20, 2013 European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide 2013; [citado 9 octubre de 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metoclopramide_31/WC500146610.pdf

18. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. INVIMA. Colombia. Comisión revisora [internet]. Sala especializada de medicamentos y productos biológicos. Acta No 43 de 2012, [Internet: INVIMA; Ago. 24, 2012 [citado 18 septiembre de 2014]. Disponible en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2012/ACTA %20No. %2043 %20DE %202012.pdf.
19. Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. Br Med J (Clin Res Ed). 1981;282(6268):974-6. [link](#)
20. Naranjo C, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of ad-verse drug reactions. Clin pharmacol Ther 1981;188:7-12. [link](#)
21. Castro EJ. Frecuencia y caracterización de los errores de medicación en un servicio de hospitalización en una clínica de Cali, Colombia. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2013; 42(1): 5-18. [link](#)
22. Zanon D, Gallelli L, Rovere F, Paparazzo R, Maximova N, Lazzerini M, Et al. Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy. Eur J Pediatr. 2013; 172(3):361-7. [link](#)
23. Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (9):CD005506. [link](#)
24. Salazar-Lindo E, Polanco Allué I, Gutiérrez-Castrellón P; Grupolbero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA). An Pediatr (Barc). 2014; 80 Suppl 1:15-22. [link](#)
25. Guía de Práctica Clínica, para prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años. Guía Completa No. 8; 1ª ed. Bogotá, Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. 2013. [citado 18 septiembre de 2014] Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/EDA/GPC_Comple_EDA.pdf
26. Roussel V, Tritz T, Souty C, Turbelin C, Arena C, Lambert B, Lillo-Lelouët A, Kernéis S, Blanchon T, Hanslik T. Estimating the excess of inappropriate prescriptions of anti-dopaminergic anti-emetics during acute gastroenteritis epidemics in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013; 22(10):1080-5. [link](#)
27. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. JAMA. 2001; 285(16):2114-20. [link](#)
28. Rinke ML, Moon M, Clark JS, Mudd S, Miller MR. Prescribing errors in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care. 2008; 24(1):1-8. [link](#)
29. Machado-Alba JE, Moncada-Escobar JC. [Adverse drug reactions in patients attending in emergency service]. Rev Salud Publica. 2006; 8(2): 200-8. [link](#)

30. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. INVIMA. Colombia. Acta N° 17 del 2000, Resolución 259048 del 22 de junio del 2000. [internet]. [Internet: INVIMA; Jun. 22, 2000 [citado 18 septiembre de 2014]. Disponible en: http://www.invima.gov.co:8080/Invima/consultas/docs_actas/medicamentos/2000/ceractaane17-2000.htm
31. Cruz MJ, Dourado LF, Bodevan EC, Andrade RA, Santos DF. Medication use among children 0-14 years old: population baseline study. J Pediatr (Rio J). 2014. pii: S0021-7557(14)00090-4. [link](#)
32. Pieścik-Lech M, Shamir R, Guarino A, Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37(3):289-303. [link](#)
33. Silfeler I, Arica V, Arica S, Dogan M. Development of acute dystonia in three brothers due to metoclopramide. J Res Med Sci. 2012; 17(3):308-9. [link](#)
34. Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. Eur J Emerg Med. 2005; 12(3):117-119. [link](#)
35. Koban Y, Ekinici M, Cagatay HH, Yazar Z. Oculogyric crisis in a patient taking metoclopramide. Clin Ophthalmol. 2014; 8:567-9. [link](#)