



## Consenso de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio para la indicación de veraliprida a pacientes con síntomas vasomotores

Antonia Basavilvazo-Rodríguez,\* Luz María Bravo-Rodríguez,\*\* Sebastián Carranza-Lira,\*\*\* Cuauhtémoc Celis-González,\*\*\*\* Imelda Hernández Marín,<sup>1</sup> Marcelino Hernández-Valencia,<sup>2</sup> María Elena López Navarro,<sup>3</sup> Juan de Dios Maldonado Alvarado,<sup>4</sup> J Armando Montaña U,<sup>5</sup> Álvaro José Moreno Avellán,<sup>6</sup> Gumersindo Vázquez<sup>7</sup>

### RESUMEN

Los síntomas vasomotores son uno de los principales motivos de consulta de la mujer en la etapa de climaterio. El tratamiento de primera elección es el hormonal, pero no en todas las pacientes está indicado. La veraliprida es una opción para quienes no pueden o no desean recibir terapia de reemplazo hormonal. La Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio (AMEC) convocó a un grupo multidisciplinario de médicos experimentados para que revisaran la bibliografía y establecieran un consenso que dejara en claro las indicaciones, dosis, contraindicaciones y seguridad de la veraliprida. Las recomendaciones del Consenso son: 1. Que el médico conozca con suficiencia sus indicaciones, efectos secundarios, farmacocinética y posología. 2. Advertirle a la paciente que existen otras opciones terapéuticas. 3. Evaluar el estado mental y neurológico de la paciente, sobre todo en lo relacionado con trastornos del movimiento o signos extrapiramidales (temblor o distonías), depresión o ansiedad que se confundan con los síntomas del climaterio. 4. Informar cualquier evento adverso asociado con este medicamento. 5. Realizar un estudio multicéntrico, con asignación al azar, para identificar la frecuencia y gravedad de las reacciones secundarias y 6. Incluir un inserto con los posibles riesgos derivados de la ingestión de este medicamento.

**Palabras clave:** veraliprida, efectos secundarios, seguridad, dosis, síntomas extrapiramidales.

### ABSTRACT

Vasomotor symptoms are one of the main reasons for climateric women to consult a physician. Hormone therapy is the first treatment choice, but it is not indicated to all patients. Veralipride is an option for those who cannot or will not try hormone treatment. The Mexican Association for the Study of Climateric (AMEC) assembled an interdisciplinary group of medical experts so that they revised the medical literature on the subject and reached a consensus on veralipride indication, doses, counterindications and safety. The recommendations of the Consensus conference on veralipride are: 1. Physicians must be familiar with its indication, side effects, pharmacokinetics and dosage. 2. Patients must be informed on other therapeutical options. 3. Patients' mental and neurological state must be evaluated, in particular to identify movement disorders, extrapyramidal symptoms (tremor or dystonia), anxiety and depression that can be mistaken for climateric symptoms. 4. Any adverse effect associated with the drug must be reported. 5. A random multicenter trial must be carried out in order to identify the frequency and severity of side effects, and 6. Written information on possible health risks when using the drug must be provided.

**Key words:** veralipride, side effects, safety, dose, extra-pyramidal symptoms.

### RESUMÉ

Les symptômes vasomoteurs sont l'un des principaux sujets de consultation de la femme dans la phase d'enfance. Le traitement de première élection est le hormonal, mais pas dans toutes les patientes est indiqué. La véralipride est une option pour ceux qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas recevoir thérapie de remplacement hormonal. L'Association mexicaine pour l'étude de l'enfance (CAWE) a convoqué un groupe multidisciplinaire des médecins expérimentés pour revoir la bibliographie et d'établir un consensus qui devrait clairement indiquer les indications, dose, contre-indications et la sécurité de la véralipride. Les recommandations du consensus sont: 1. Le médecin connue avec suffisance ses indications, des effets secondaires, de pharmacocinétique et posologie. 2. À la patiente avertir qu'il existe d'autres options thérapeutiques. 3. Évaluer l'état mental et neurologique la patiente, surtout en ce qui concerne troubles du mouvement ou signes extrapyramidaux (tremblement ou se), dépression ou anxiété qui se confondre avec les symptômes du enfance. 4. Informer tout événement indésirable associé avec ce médicament. 5. Réaliser une étude multicentrique, avec attribution au hasard, pour identifier la fréquence et la gravité des réactions secondaires et 6. Inclure un insert avec les risques éventuels résultant de l'ingestion de ce médicament.

**Mots clés:** véralipride, des effets secondaires, de sécurité, la posologie, symptômes extrapyramidaux.

## RESUMO

Os sintomas vasomotores são uma das principais razões para a consulta das mulheres na fase da menopausa. O tratamento de primeira escolha é o hormônio, mas não em todos os pacientes é indicada. Veralipride é uma opção para quem não pode ou não deseja receber terapia de reposição hormonal. O Associação Mexicana para o Estudo do Climatério (AMEC) convocou um grupo multidisciplinar de profissionais experientes médicos para examinar a literatura e estabelecer um consenso claro que as indicações, posologia, contra-indicações e segurança da veralipride. As recomendações do Consenso são: 1. O seu médico sabe suficiência com suas indicações, efeitos colaterais, farmacocinética e dosagem. 2. Avisar o paciente que há outras opções terapêuticas. 3. Avaliação do exame neurológico e estado mental do paciente, especialmente em relação aos distúrbios do movimento ou sinais extrapiramidais (tremores ou distonia), depressão ou ansiedade de ser confundido com os sintomas da menopausa. 4. Relatório quaisquer eventos adversos associados a esta medicação. 5. Efetuar um estudo multicêntrico, com alocação randômica, para identificar a frequência e a gravidade das reações e secundária. 6 Incluir uma plaqueta com os riscos potenciais associados à ingestão do medicamento.

**Palavras-chave:** veralipride, efeitos colaterais, segurança, dosagem, sintomas extrapiramidais.

El climatério es una etapa en la vida de la mujer caracterizada por cambios fisiológicos que se expresan con diversos síntomas, que son la causa por la que se consulta al médico. Diversos estudios europeos y estadounidenses señalan que la prevalencia de bochornos en mujeres de entre 35 y 89 años es de 60 a 88%.<sup>1,2</sup>

Los síntomas vasomotores más sobresalientes y molestos son los bochornos y las sudoraciones nocturnas.<sup>3</sup> El bochorno es una respuesta exagerada de disipación del calor que comprende una extensa vasodilatación cutánea, sudor en la parte superior del cuerpo y taquicardia ligera.<sup>4</sup> La mayor parte de los bochornos son precedidos de un pequeño incremento en la temperatura corporal, seguido por una rápida disminución debida a la pérdida de calor.<sup>5</sup> La temperatura corporal central se regula entre un umbral superior para la sudoración y un umbral inferior para el escalofrío, entre estos hay una zona neutral sin sudor ni escalofrío.<sup>6</sup>

Las variaciones en el flujo sanguíneo periférico condicionan pequeños ajustes termorreguladores en la zona neutral. De acuerdo con esta teoría, las respuestas de disipación del calor de los bochornos (sudor, vasodilatación periférica) se detonan cuando la temperatura central se eleva lo suficiente para cruzar el umbral superior.

La disminución progresiva de la intensidad de los bochornos, hasta llegar a la desaparición de los mismos, sugiere que con el paso del tiempo el cerebro se adapta a las alteraciones neuroquímicas resultantes de la falta de estrógenos. En la actualidad se cuenta con diversas opciones terapéuticas para controlar los síntomas vasomotores; el patrón de referencia es la terapia hormonal, con la que se consigue una reducción cercana al 90%.<sup>7</sup> Otros fármacos, con otras indicaciones terapéuticas, también han demostrado eficacia en la reducción de los síntomas vasomotores, como la clonidina que los disminuye en 80%,<sup>8</sup> gabapentina en 54-71%,<sup>9</sup> paroxetina en 65%,<sup>10</sup> venlafaxina en 61 %, <sup>11</sup> citalopram en 86%<sup>12</sup> y desvenlafaxina en 66%.<sup>13</sup>

Otra opción terapéutica, con 33 años en el mercado mundial, es la veralipride. Esta sal se sintetizó y patentó en Francia, en 1978. Desde entonces está disponible en

\* Médica ginecoobstetra, adscrita a la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, IMSS. México DF.

\*\* Médica ginecoobstetra, Hospital Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE. México DF.

\*\*\* Médico ginecoobstetra, coordinador de Medicina Reproductiva. Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS. México DF.

\*\*\*\* Médico ginecoobstetra, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS. México DF.

<sup>1</sup> Bióloga de la Reproducción, jefa del servicio de Medicina de la Reproducción Humana. Hospital Juárez de México, SS, México DF.

<sup>2</sup> Médico ginecoobstetra. Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México DF.

<sup>3</sup> Médica psiquiatra, Unidad Hospitalaria del Hospital Psiquiátrico La Salud, y ascrita al Hospital de Psiquiatría Samuel Ramírez Moreno, SS, México DF.

<sup>4</sup> Médico ginecoobstetra.

<sup>5</sup> Médico ginecoobstetra, Hospital General, SS. México DF.

<sup>6</sup> Médico neurólogo, adscrito al servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, SS, México DF.

<sup>7</sup> Médico ginecoobstetra, Hospital Star Médica, Mérida, Yucatán.

Correspondencia: Dr. Sebastián Carranza Lira, Puente de piedra 150-422 Torre 1, colonia Toriello Guerra. México 14050 DF. Correo electrónico: scarranzal@mexis.com

Recibido: marzo 2012. Aceptado: junio 2012.

Este artículo debe citarse como: Basavilvazo-Rodríguez A, Bravo-Rodríguez LM, Carranza-Lira S, Celis-González C, Hernández Marín I y col. Consenso de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climatério para la indicación de veralipride a pacientes con síntomas vasomotores. Ginecol Obstet Mex 2012;80(7):467-472.

México y es una opción terapéutica no hormonal para desaparecer los síntomas vasomotores.

La veraliprida es una benzamida con efectos antido-paminérgicos, mediados por el antagonismo selectivo de los receptores hipotalámicos dopaminérgicos tipo 2, que inhibe la actividad de las neuronas dopaminérgicas hipotalámicas y estimula el sistema opioide endógeno. Esas hormonas participan en el control de los síntomas.<sup>14</sup> Al parecer, la deficiencia de serotonina es un detonante para el inicio de los bochornos y la veraliprida un amortiguador que disminuye las concentraciones de triptófano total y libre, lo que hace suponer que también influye en el sistema serotoninérgico, por tanto en el control de los síntomas.<sup>15</sup>

La veraliprida es una de las alternativas más prescritas por los médicos que atienden pacientes con síndrome climatérico, a pesar de que su indicación sea motivo de controversia. En el año 2005, en Argentina y algunos países de Europa, se emitió la recomendación de retirarla del mercado, debido a la posibilidad de efectos secundarios, como signos extrapiramidales y parkinsonianos. Dos años más tarde, la European Medicine Agency (2007) decidió retirar la sal del mercado europeo<sup>16</sup> porque argumentó que sus riesgos superaban sus beneficios. A tal propuesta se unió la Organización Mundial de la Salud;<sup>16</sup> aunque al poco tiempo reconoció que los efectos secundarios se debían a la supresión, más no los inducía. En la mayoría de quienes sufrieron efectos secundarios serios, el fármaco se había prescrito sin tomar en cuenta las contraindicaciones del inserto y, en muchos casos, sin respetar la posología propuesta.

El informe de farmacovigilancia presentado por el laboratorio Carnot, ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia de la COFEPRIS, refiere que en México, entre los años 2005 y 2009 se vendieron 2,265,729 ciclos y se registraron 35 reportes de eventos adversos, de los que 21 se atribuyeron a uso inadecuado: ansiedad (6), depresión (6), movimientos anormales (2), aumento de peso (2), dolor en extremidades inferiores (2), rigidez de cuello (1), galactorrea (1) y debilidad muscular (1). Los 14 reportados después del uso adecuado fueron: insomnio (3), nerviosismo (2), miedo (2), temblor fino (1), irritabilidad (1), falta de apetito (1), mastitis (1), galactorrea (1), dolor (1) y cefalea (1).

El 5 de mayo de 2009, el Centro Nacional de Farmacovigilancia, a través de la COFEPRIS, emitió las siguientes recomendaciones para la prescripción de la

veraliprida: 1) sólo está indicada para crisis vasomotoras y manifestaciones psicofuncionales de la postmenopausia; 2) se sugiere sólo indicarla para esta recomendación; 3) respetar el esquema terapéutico establecido de 20 días de administración continua seguido de 10 días de descanso y 4) hacer un seguimiento estrecho de las pacientes y reportar cualquier sospecha de reacción adversa.<sup>17</sup>

Con base en los elementos previos, la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio (AMEC) convocó a un grupo multidisciplinario de médicos con experiencia en este campo, para revisar la bibliografía y establecer un consenso de lo que se ha publicado en relación con la eficacia, esquemas terapéuticos y seguridad del tratamiento con veraliprida a lo largo de todos estos años y los resultados fueron los siguientes:

## METODOLOGÍA

### Eficacia y esquemas terapéuticos

Para este fin, se buscaron los artículos relacionados con terapia no hormonal indicada para el control del síndrome vasomotor publicados entre 1980 y 2010. Se encontraron 172 artículos. Por sus características (descripción del control de los síntomas, tipo de esquema, descripción de efectos colaterales; se excluyeron los que no contenían lo mencionado) se seleccionaron 28, que fueron los revisados por el grupo convocado por la AMEC. Se evaluó la eficacia terapéutica documentada de los diversos fármacos, y en las pacientes tratadas con veraliprida el porcentaje en quienes los síntomas vasomotores disminuyeron considerablemente<sup>18-22</sup> (Cuadro 1).

Los estudios que evaluaron los efectos de la veraliprida utilizaron distintos esquemas terapéuticos, pero la mayor parte fue de 100 mg al día durante 20 días con 10 días de descanso por periodos no mayores de tres meses.<sup>23-25</sup> En el análisis de esos estudios se observó que la veraliprida tiene un efecto residual que llega a persistir incluso hasta por tres meses, con buen resultado en apego a este esquema terapéutico.<sup>18,21</sup>

### Efectos colaterales

La hiperprolactinemia es el evento adverso más frecuente que desaparece tres semanas después de suspender el tratamiento, lapso en que las concentraciones séricas de prolactina retornan a valores normales. También pueden sobrevenir, con menor frecuencia: aumento en la sensibi-

**Cuadro 1.** Efecto de la veraliprida en la supresión de bochornos, según diversos estudios

	<i>n</i>	<i>Tiempo de tratamiento</i>	<i>Resultados</i>
David A <sup>18</sup>	47	2 meses	Reducción en 80%
Wesel S <sup>19</sup>	40		Semejante disminución en comparación con estrógenos conjugados
Melis GB <sup>20</sup>	40	1 mes	Reducción en 85%
Boukobza G <sup>21</sup>	166	3 meses	Reducción en 89.9%
Vercellini P <sup>22</sup>	36	2 meses	80% en reducción de frecuencia

lidad mamaria, insomnio, sequedad de boca, somnolencia, vértigo, náuseas, cefalea, efectos extra-piramidales, discinesia aguda, discinesia tardía, temblor postural, mioclonía y distonía del tronco<sup>23</sup> (Cuadro 2).

#### Identificación de factores de riesgo

Es importante estar atentos a cualquier alteración que se refleje en síntomas y signos extrapiramidales que supongan el diagnóstico de trastornos del movimiento: tics, distonías, bruxismo, temblor distal en reposo o de intención, movimientos coreicos. También hay que estar alertas ante la pérdida del olfato, que es un signo temprano de enfermedad de Parkinson.

Debe evaluarse el estado de ánimo para identificar: trastornos de ansiedad, depresión, bipolaridad o crisis de pánico.

La veraliprida está contraindicada en pacientes en quienes coexista cualquiera de las siguientes condicio-

nes: feocromocitoma, disfunción tiroidea, enfermedad de Adisson, galactorrea, adenoma hipofisario, parkinsonismo, síndrome de depresión, esquizofrenia e insuficiencia renal; mastalgia y, sobre todo, el antecedente de enfermedad oncológica mamaria.<sup>14</sup>

#### Selección de pacientes para ser tratadas con veraliprida

La indicación certera de un fármaco depende de la correcta selección de pacientes aptas para ser tratadas con una opción determinada. Lo primero es que, efectivamente, la paciente tenga síntomas vasomotores que estén afectando su calidad de vida. Si la terapia de reemplazo hormonal no puede ser la primera elección, por contraindicación o falta de aceptación de la paciente, la veraliprida es una opción para prescribir.

Antes de indicarla debe tenerse la certeza de que la paciente está libre de enfermedades asociadas que la contraindiquen. Debe evitarse asociarla con fármacos inhibidores de la recaptura de serotonina, inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina, bloqueadores de los canales de calcio o antagonistas de los receptores D2. Tampoco debe prescribirse junto con otros neurolépticos: haloperidol, tioridazina, butirofenonas, perfenazina, fenotiazinas, agonistas dopaminérgicos, antihipertensivos como la alfa metil dopa, u otros derivados de la benzamida, como la metoclopramida y sulpirida.

También es importante identificar que la paciente no tenga antecedentes de farmacodependencia. Debe insistirse en la necesidad de apegarse puntualmente a la indicación del fármaco; es decir, no modificar la dosis prescrita ni en cantidad ni en horarios.

La dosis aprobada, y probada, es de 100 mg al día durante 20 días, con 10 días de descanso, con máximo de tres ciclos continuos.

Al término de los tres ciclos de tratamiento consecutivos debe evaluarse la posibilidad de continuidad con base en: *a)* eficacia; *b)* apego (cumplimiento); *c)* manifestaciones de hiperprolactinemia (galactorrea) y *d)* signos o síntomas extrapiramidales.

Deben dejarse pasar tres meses antes de volver a indicar su continuidad.

Previo al reinicio del tratamiento debe realizarse la valoración mencionada.

En caso de prescripción inadecuada en tiempo (más de seis meses) o dosis (más de 100 mg) el retiro debe hacerse en forma paulatina (espaciar la toma cada 48 ho-

**Cuadro 2.** Efectos colaterales de la veraliprida según diversos estudios

	<i>Efecto secundario</i>	<i>n %</i>
David A <sup>19</sup>	Depresión	19 a 47
Boukozoba G <sup>22</sup>	Insomnio	0.6
	Mareo	0.6
	Debilidad	0.6
Masmoudi K <sup>24</sup>	Parkinsonismo	15
	Discinesia aguda	2
	Discinesia tardía	6
	Temblor postural	3
	Mioclonía	1
	Distonía	1

ras durante una semana, luego cada 72 horas por espacio de otra semana y por último cada 96 horas durante otra semana). Este es el esquema recomendado para el retiro de neurolépticos porque la dosis no puede disminuirse de otra manera porque la presentación es en cápsulas.

Si lo anterior se cumple puntualmente, la posibilidad de efectos secundarios será mínima o inexistente.

### Sustentabilidad

Si bien se dispone de múltiples trabajos de investigación publicados, se carece de estudios que sustenten las estadísticas de riesgo-beneficio de la veraliprida; es decir, estudios de los efectos neurológicos adversos en casos aislados o series de casos. Sí existen estudios clínicos controlados, aunque con fallas metodológicas o de bajo poder estadístico, con tamaños de muestra pequeños.<sup>25</sup> Sólo existe un estudio realizado en 1983 que reporta intolerancia en 20% de las pacientes de un grupo de 74.<sup>25</sup> Otros estudios efectuados entre 1995 y 2004 reportan 17 casos de efectos adversos, sin aclarar el número de ciclos de exposición.

### Valoración del riesgo-beneficio

El hecho de que un compuesto no sea estrogénico, no necesariamente significa que es inocuo. Sin embargo, con base en lo hasta ahora registrado en la bibliografía, la veraliprida es efectiva en el tratamiento de los síntomas vasomotores que surgen durante el climaterio.<sup>22</sup>

### RECOMENDACIONES DEL GRUPO MULTIDISCIPLINARIO CONVOCADO POR LA AMEC EN RELACIÓN CON LA PRESCRIPCIÓN DE LA VERALIPRIDA

1. Para poder prescribir el fármaco, el médico debe tener conocimiento de sus reacciones adversas, efecto terapéutico y posología; sólo así se disminuirá la posibilidad de ansiedad previa al inicio del tratamiento.
2. El médico debe mencionar a la paciente las otras opciones terapéuticas existentes.
3. Debe evaluarse adecuadamente el estado mental y neurológico de la paciente orientado a la identificación de trastornos del movimiento o signos extrapiramidales (temblor, distonía), descartar trastornos de depresión o de ansiedad que puedan confundirse con los síntomas del climaterio que se tratan con otros medicamentos.

4. Se invita a la comunidad médica a que reporte los eventos adversos asociados con la veraliprida o cualquier otro fármaco, esto a favor de estimular la cultura de seguimiento de farmacovigilancia.
5. Es necesario emprender un estudio multicéntrico, con asignación al azar, para identificar las reacciones secundarias para, a su vez, identificar los casos por número de ciclos emitidos.
6. La prescripción debe acompañarse de información escrita en donde se señale: *a)* La recomendación estricta de apego al régimen de tratamiento de 20 días de uso por 10 de descanso, *b)* La razón de dejar 10 días de descanso es para disminuir la posibilidad de efectos secundarios, *c)* Acudir al médico en forma inmediata ante cualquier reacción anormal percibida por la usuaria con el uso de la veraliprida, *d)* El uso de este medicamento está contraindicado en mujeres con antecedente o trastornos neurológicos o psiquiátricos.

### REFERENCIAS

1. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Bjorkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002;9:156-161.
2. Feldman BM, Voda A, Gronseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985;8:261-268.
3. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:52-86.
4. Freedman RR. Biochemical metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flushes. *Fertil Steril* 1998;70:332-337.
5. Freedman RR, Norton O, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flushes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2354-2358.
6. Savage MV, Brengelmann GL. Control of skin blood flow in the neutral zone of human body temperature regulation. *J Appl Physiol* 1996;80:1249-1257.
7. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Sys Rev* 2004;(4):CD002978.
8. Carranza-Lira S, Cortés-Fuentes E. Modification of vasomotor symptoms after various treatment modalities in the postmenopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:169-171.
9. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, et al. Gabapentin, estrogen and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:41-48.



10. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827- 2834.
11. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161-166.
12. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005;22:94-97.
13. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:238.e1-238.e10.
14. De Leo V, Morgante G, Musacchio MC, Faldini E, Delia A, Petraglia F. The safety of vernalipride. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:695-701.
15. Carretti N, Florio P, Reis FM, Comai S, Bertazzo A, Petraglia F. Reduction of serum serotonin precursors after vernalipride treatment for postmenopausal hot flushes. *Climacteric* 2010;13:141-146. European Medicines Agency. Doc Ref. EMEA/299873/2007.
16. World Health Organization. More risks than benefits with vernalipride; marketing authorization withdrawn for all medicinal products containing vernalipride. QSM/MC/IEA 11.6. 23 July 2007.
17. <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Farmacovigilancia/Comunicados.aspx>
18. David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Vernalipride: Alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1107-1115.
19. Wesel S, Bourguignon RP, Bosuma WB. Vernalipride versus conjugated oestrogens: a double-blind study in the management of menopausal hot flashes. *Curr Med Res Opin* 1984;8:696-700.
20. Melis GB, Gambacciani M, Cagnacci A, Paoletti AM, Mais V, Fioretti P. Effects of dopamine antagonist vernalipride on hot flashes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988;72:688-692.
21. Boukobza G. Efficacité et tolérance du vernalipride dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause. Étude multicentrique. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1986;81:413- 417.
22. Vercellini P, Vendola N, Colombo A, Passadore C, Trespidi L, Crosignani PG. Vernalipride for hot flashes during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:102-104.
23. Masmoudi K, Gras-Champel V, Lemaire-Hurtel AS, Masson H, Munier A, Geslin JM, et al. Troubles extrapyramidaux sous vernalipride (Agréal®), traitement symptomatique des bouffées de chaleur: à propos de 17 cas. *Rev Med Interne* 2005;26:453-457.
24. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Therapies for menopausal hot flashes systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-2071.
25. Dargent O, Dumont M, Malinas Y. Etude de l'efficacité et de la tolérance clinique et biologique du vernalipride administré au long cours. A propos de soixante-quatorze observations. *Sem Hop* 1983;59:2778-2780.