

administrada a ratones en 2 estudios de 78 semanas a dosis de 3, 10, 30/20 mg/kg/día (equivalente a 0,8-5 veces la dosis humana máxima recomendada diaria en base a mg/m²) y 0,25; 2, 8 mg/kg/día (equivalente a 0,06-2 veces la dosis oral máxima recomendada humana diaria en base a mg/m²). Las ratas fueron dosificadas durante 2 años a dosis de 0,25; 1; 2,5; 4 mg/kg/día (machos) y 0,25; 1; 4; 8 mg/kg/día (hembras) (equivalente a 0,13-2 y 0,13-4 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima en base a mg/m², respectivamente). La incidencia de hemangiomas hepáticos y hemangiosarcomas aumentó significativamente en 1 estudio en ratones en hembras dosificadas a 8 mg/kg/día (2 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada como mg/m²). Estos tumores no aumentaron en otro estudio en hembras de ratones dosificadas a 10 ó 30/20 mg/kg/día (2-5 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²), en este estudio, hubo poca incidencia de mortalidades tempranas en machos del grupo 40/20 mg/kg/día. La incidencia de adenomas en las glándulas mamarias y adenocarcinomas aumentó significativamente en hembras de ratones dosificadas a 2 mg/kg/día y en hembras de ratas dosificadas a 2 a 4 mg/kg/día (0,5 y 2 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada como mg/m², respectivamente). Las drogas antipsicóticas demostraron elevar crónicamente la prolactina en roedores. Los niveles de prolactina sérica no fueron los mismos durante los estudios de carcinogénesis con Olanzapina; sin embargo, las mediciones durante los estudios de toxicidad subcrónica mostraron que Olanzapina elevó los niveles de prolactina sérica hasta 4 veces en ratas a la misma dosis usada en el estudio de carcinogénesis. Se halló un aumento en los neoplasmas de las glándulas mamarias en roedores después de la administración crónica de otros antipsicóticos; ese aumento se considera mediado por la prolactina. Se desconoce la importancia del riesgo en humanos del hallazgo de que la prolactina medie tumores endócrinos en roedores.

Mutagénesis: No se encontró evidencia de genotoxicidad para Olanzapina en el test de Ames, en el test del micronúcleo *in vivo* en ratones, en el test de aberración cromosómica en células de hámster chino, el test de estrés de las hembras programado en hepatocitos de ratas, test de inducción de mutación directa en células de linfoma de ratón, o test de intercambio de cromátidas hermanas *in vivo* en médula ósea de hámsters chinos.

Trastornos en la fertilidad: En un estudio de performance reproductivo y fertilidad en ratas, el desempeño de apareamiento de los machos, pero no la fertilidad, tuvo trastornos a una dosis de 22,4 mg/kg/día y la fertilidad de las hembras disminuyó a las dosis de 3 mg/kg/día (11 y 1,5 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m², respectivamente). La discontinuación del tratamiento con Olanzapina revirtió los efectos del desempeño del apareamiento en los machos. En ratas hembras, el período precoat aumentó y el índice de apareamiento se redujo a 5 mg/kg/día (2,5 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²). La etapa de diestro se prolongó y el estró se retrasó a 1,1 mg/kg/día (0,6 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²), por lo tanto, Olanzapina puede producir un retraso en la ovulación.

Embarazo: Efectos teratogénicos, categoría C. En estudios de reproducción orales en ratas a dosis de hasta 18 mg/kg/día y en conejos en dosis de hasta 30 mg/kg/día (9 a 30 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²), no se halló evidencia de teratogénesis. En un estudio de teratogénesis oral en ratas, las reabsorciones tempranas y el aumento del número de fetos no viables fue observada a la dosis de 18 mg/kg/día (9 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²). Se prolongó la gestación a 10 mg/kg/día (5 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²). En un estudio teratogénico oral en conejos, la toxicidad fetal (manifestada como un aumento de reabsorciones y un descenso en el peso fetal) ocurrió a la dosis tóxica materna de 30 mg/kg/día (30 veces la dosis oral diaria humana recomendada máxima expresada en mg/m²). Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre es predictivo de la respuesta en seres humanos, esta droga debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el potencial riesgo al feto. La transferencia placentaria ocurre en ratas cachorras.

No hay estudios clínicos adecuados o bien controlados con Olanzapina en mujeres embarazadas. 7 embarazos fueron observados durante los ensayos clínicos con Olanzapina, incluyendo 2 que resultaron en nacimientos normales, 1 resultó en una muerte neonatal debida a un defecto cardiovascular, 3 abortos terapéuticos y un aborto espontáneo.

La partición en ratas no fue afectada por Olanzapina.

Lactancia: En un estudio en mujeres sanas lactantes, Olanzapina fue excretada en la leche humana. Por lo tanto no deberá utilizarse durante la lactancia.

Empleo en pediatría: La seguridad y efectividad de Olanzapina por vía oral en el tratamiento de la esquizofrenia y los episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar tipo I fueron establecidas en estudios de corto plazo en adolescentes (edad de 13 a 17 años). El uso de Olanzapina en adolescentes está sostenido por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Olanzapina en donde 268 adolescentes recibieron Olanzapina en un rango de 2,5 a 20 mg/día. La dosis de inicio recomendada para adolescentes es más baja que aquella para adultos. Comparados con pacientes de los ensayos clínicos realizados en adultos, los adolescentes tuvieron más probabilidad de aumentar de peso, experimentar mayor sedación y tener mayores aumentos en el colesterol total, triglicéridos, LDL, colesterol, prolactina y de trastornos en las transaminasas hepáticas. Cuando se debe decidir entre diferentes alternativas terapéuticas para adolescentes, los médicos deben considerar el potencial aumentado (en adolescentes comparado con adultos) para aumento de peso e hiperlipidemia. Los médicos deben considerar los riesgos potenciales a largo plazo cuando se prescriba a adolescentes y en muchos casos esto puede conducirlos a considerar prescribir otras drogas previamente.

No se establecieron la seguridad y efectividad en pacientes menores de 13 años de edad.

Empleo en geriatría: De los 2500 pacientes en estudios clínicos previos a la comercialización con Olanzapina oral, el 11% (2633) tenían 65 años o más. En pacientes con esquizofrenia no hubo indicio de diferente tolerabilidad de Olanzapina en los adultos mayores comparado con pacientes más jóvenes. Los estudios en pacientes ancianos, con psicosis relacionada con demencia sugirieron que puede existir una tolerabilidad diferente en esta población en comparación con los pacientes más jóvenes con esquizofrenia. Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con Olanzapina tienen un riesgo aumentado de muerte comparado con placebo. En estudios controlados contra placebo de Olanzapina en pacientes ancianos con psicosis relacionadas con demencia, no se halló evidencia de efectos adversos cardiovasculares (por ej. stroke, ataque isquémico transitorio) en pacientes tratados con Olanzapina en comparación a los pacientes tratados con placebo. Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. Asimismo, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance farmacocinético de Olanzapina, como la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática y trastornos vasculares (por ej. stroke, ataque isquémico transitorio) en pacientes tratados con Olanzapina en comparación a los pacientes tratados con placebo. Olanzapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. Asimismo, la presencia de factores que puedan disminuir el clearance farmacocinético de Olanzapina, como la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática y trastornos vasculares (por ej. stroke, ataque isquémico transitorio) en pacientes tratados con Olanzapina en comparación a los pacientes tratados con placebo. Olanzapina debe llevar a considerar el uso de una dosis inicial baja para pacientes ancianos.

Los estudios clínicos con Olanzapina y Fluoxetina en combinación no incluyeron suficiente número de pacientes mayores a 65 años de edad para determinar si los mismos responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas: De la experiencia con los ensayos clínicos: Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones ampliamente variables, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar o predecir las frecuencias observadas en la práctica.

Ensayos clínicos en adultos: La información que se encuentra más abajo para Olanzapina deriva de una base de datos de ensayos clínicos para Olanzapina consistente en 4165 años-pacientes de exposición a Olanzapina oral. Las reacciones adversas durante la exposición fueron obtenidas por reportes espontáneos y registrados por los investigadores clínicos usando terminología de su propia elección. Las frecuencias establecidas de las reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa emergente de tratamiento de la clase enumerada. Una reacción fue considerada emergente de tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía la terapia posteriormente a la evaluación basal. Las reacciones reportadas no incluyeron aquellos términos de reacciones que fueron tan generales que no transmitían ninguna información. Es importante enfatizar que, aunque las reacciones ocurrieron durante el tratamiento con Olanzapina, no necesariamente fueron causadas por ella.

Incidencia de reacciones adversas en ensayos clínicos controlados contra placebo, de corto plazo y en combinación: Los siguientes hallazgos están basados en ensayos clínicos previos a la comercialización de Olanzapina oral para esquizofrenia, trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos), un ensayo clínico posterior de pacientes que tenían varios síndromes psiquiátricos en asociación con enfermedad de Alzheimer y ensayos clínicos en combinación previos a la comercialización.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en ensayos clínicos controlados contra placebo de corto plazo:

- **Esquizofrenia:** En general, no hubo diferencia en la incidencia de la discontinuación debido a reacciones adversas (5% para Olanzapina oral vs 6% para placebo). Sin embargo las discontinuaciones debidas a aumentos de la enzima ALT fueron consideradas relacionadas con la combinación de Olanzapina oral y Lítio o Valproato que ocurrieron en más de un paciente fueron: somnolencia (3%) aumento de peso (1%) y edema periférico (1%).

- **Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) en monoterapia:** En general, no hubo diferencias en la incidencia de discontinuación debida a reacciones adversas (2% para Olanzapina oral vs 2% para placebo).

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento en ensayos clínicos de combinación de corto plazo:

- **Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos) como adyuvante al Lítio o al Valproato:** En un estudio de pacientes que estaban ya tolerando tanto Lítio como Valproato como monoterapia, las frecuencias de discontinuación debida a reacciones adversas fueron del 11% para la combinación de Olanzapina oral con Lítio o Valproato comparado con el 2% de los pacientes que permanecieron con Lítio o Valproato en monoterapia. Las causas de discontinuación de tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía la terapia posteriormente a la evaluación basal. Las reacciones reportadas no incluyeron aquellos términos de reacciones que fueron tan generales que no transmitían ninguna información. Es importante enfatizar que, aunque las reacciones ocurrieron durante el tratamiento con Olanzapina, no necesariamente fueron causadas por ella.

- **Esquizofrenia:** En general, no hubo diferencia en la incidencia de la discontinuación debido a reacciones adversas (5% para Olanzapina oral vs 6% para placebo). Sin embargo las discontinuaciones debidas a aumentos de la enzima ALT fueron consideradas relacionadas con la combinación de Olanzapina oral y Lítio o Valproato que ocurrieron en más de un paciente fueron: somnolencia (3%) aumento de peso (1%) y edema periférico (1%).

Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos controlados contra placebo: Las reacciones adversas observadas más frecuentemente con el uso de Olanzapina oral (incidencia del 5% o mayor) y no observadas a una incidencia equivalente entre pacientes tratados con placebo (incidencia de Olanzapina al menos dos veces que aquella con placebo) fueron las enumeradas en la Tabla siguiente:

Tabla 3 - Reacciones adversas frecuentes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de Olanzapina oral en ensayos clínicos de 6 semanas - Esquizofrenia.

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=248)	Placebo (N=118)
Hipotensión postural	5	2
Constipación	9	3
Aumento de peso	6	1
Mareo	11	4
Alteración en la personalidad*	8	4
Acatisia	5	1

*Alteraciones en la personalidad es un término para designar comportamiento objetable no agresivo

de Olanzapina oral en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizofrénico, las diferencias entre los 3 grupos de dosis fueron observadas para los siguientes rasgos de seguridad: aumento de peso, aumento de prolactina, fatiga y mareo. El aumento del peso del estado basal medio hasta el punto límite (10 mg/día; 1,9 kg; 20 mg/día; 2,3 kg; 40 mg/día; 3 kg) fue observado con diferencias significativas entre 10 vs 40 mg/día. La incidencia del aumento de prolactina emergente del tratamiento > 24,2 ng/ml (mujeres) o > 18,77 ng/ml (hombres) en cualquier momento durante el estudio de tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía la terapia posteriormente a la evaluación basal. Las reacciones reportadas no incluyeron aquellos términos de reacciones que fueron tan generales que no transmitían ninguna información. Es importante enfatizar que, aunque las reacciones ocurrieron durante el tratamiento con Olanzapina, no necesariamente fueron causadas por ella.

Tabla 7 - Reacciones adversas de tratamiento: incidencia en ensayos clínicos controlados contra placebo, en el corto plazo, de Olanzapina oral como adyuvante de Lítio o Valproato.

Sistema corporal/reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=532)	Placebo (N=294)
Organismo como un todo		
Astenia	18	13
Dolor de espalda	4	4
Daño accidental	4	2
Dolor de pecho	3	2
Sistema cardiovascular		
Hipertensión	2	1
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	32	9
Aumento de apetito	24	8
Sed	10	6
Constipación	8	4
Salivación aumentada	6	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	26	7
Edema periférico	6	4
Edema	2	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	52	27
Tembor	23	13
Depresión	18	17
Mareo	13	7
Trastorno en el discurso	7	1
Amnesia	5	2
Parestesia	5	2
Apatía	4	3
Confusión	3	2
Euforia	3	2
Incoordinación	2	0
Sistema respiratorio		
Faringitis	4	1
Disnea	3	1
Piel y apéndices		
Sudoración	3	1
Acné	2	0
Sequedad de piel	2	0
Sentidos especiales		
Amblipia	9	5
Visión anormal	2	0
Sistema urogenital		
Dismenorrea	2	0
Vaginitis	2	0

*Denominador usado para mujeres solamente (Olanzapina, N=126; placebo N= 51)

Tabla 8 - Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento en un ensayo clínico controlado contra placebo en un rango de dosis fija de Olanzapina oral en esquizofrenia - fase aguda.

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento			
	Placebo (N=68)	Olanzapina 5 ± 2,5 mg/día (N=65)	Placebo 10 ± 2,5 mg/día (N=64)	Olanzapina 15 ± 2,5 mg/día (N=69)
Eventos distónicos ^a	1	2	1	2
Eventos de parkinsonismo ^b	10	8	14	20
Eventos de acatisia ^c	1	5	11	10
Eventos discinéticos ^d	4	0	2	2
Eventos residuales ^e	1	2	5	2
Cualquier evento extrapiramidal	16	15	25	32

^a Pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: distonía, espasmo generalizado, rigidez de cuello, crisis oculogírica, opistótonos, tortícolis.

^b Pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: aquinesia, rigidez en rueda dentada, síndrome extrapiramidal, hiperfonia, hipokinésia, facies de máscara, temblor.

^c Pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: acatisia, hiperquinésia.

^d Pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: síndrome bulgoalálfico, coreoatetosis, discinesia, discinesia tardía.

^e Pacientes con los siguientes términos fueron enumerados en esta categoría: trastorno del movimiento, miclonos, tics.

Tabla 9 - Síntomas extrapiramidales emergentes del tratamiento evaluados por la incidencia de reacciones adversas en ensayos clínicos controlados contra placebo de Olanzapina oral en esquizofrenia y trastorno bipolar tipo I - Adolescentes

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Placebo (N=89)	Olanzapina (N=179)
Eventos distónicos	0	0
Eventos de parkinsonismo	2	1
Eventos de acatisia	4	6
Eventos discinéticos	0	1
Eventos no específicos	0	4
Cualquier evento extrapiramidal	6	10

Tabla 10 - Porcentaje de pacientes de un ensayo clínico de esquizofrenia con reacciones adversas emergentes de tratamiento de 3 grupos de rango de dosis y placebo

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento			
	Placebo (N=68)	Olanzapina 5 ± 2,5 mg/día (N=65)	Placebo 10 ± 2,5 mg/día (N=64)	Olanzapina 15 ± 2,5 mg/día (N=69)
Astenia	15	8	9	13
Sequedad de boca	4	3	5	20
Náusea	9	0	2	9
Somnolencia	16	20	30	39
Tembor	3	0	5	7

Otras reacciones adversas observadas durante la evaluación de ensayos clínicos de Olanzapina oral:

Las reacciones se clasifican por sistema de órganos usando las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes que ocurren en al menos 1/100 de los pacientes; reacciones adversas infrecuentes que ocurren en 1/100 a 1/1000 de los pacientes; reacciones raras que ocurren en menos de 1/1000 de los pacientes.

- **Cuerpo como un todo:** Infrecuentes: escalofríos, edema facial, reacción de fotosensibilidad, intento de suicidio; raras: escalofríos y fiebre, efecto resaca, muerte súbita.

- **Sistema cardiovascular:** Infrecuentes: accidente cerebrovascular, vasodilatación.

- **Sistema digestivo:** Infrecuentes: Náuseas y vómitos, edema de lengua, varas: íleo, obstrucción intestinal, hígado graso.

- **Sistema hematológico y linfático:** Infrecuentes: Leucopenia, trombocitopenia.

- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** Infrecuentes: aumento de fosfatasa alcalina, bilirrubinemia, hipoproteinemia.

- **Sistema músculo esquelético:** Raras: osteoporosis.

- **Sistema nervioso:** Infrecuentes: ataxia, disartria, disminución de la libido, estupor; raras: coma.

- **Sistema respiratorio:** Infrecuentes: epistaxis; raras: edema pulmonar.

- **Piel y apéndices:** Infrecuentes: alopecia.

- **Sentidos especiales:** Infrecuentes: anomalía de acomodación, ojo seco; Raras: midriasis.

- **Sistema urogenital:** Infrecuentes: amenorrea^a, dolor de pecho, menstruación disminuida, impotencia^b, mención aumentada^c, menorragia^d, poluria^e, frecuencia urinaria, retención urinaria, urgencia urinaria, falla en la orina.

^a Estos términos representan eventos adversos serios pero no cumplen la definición de reacciones adversas.

^b Están incluidas aquí debido a su gravedad.

^c Ajustado para cada sexo.

Ensayos clínicos en pacientes adolescentes (edad 13 a 17 años): Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos controlados contra placebo de Olanzapina oral en esquizofrenia y trastorno bipolar tipo I - Adolescentes

Las reacciones adversas en pacientes adolescentes con Olanzapina oral (dosis ≥ 2,5 mg) reportadas con una incidencia del 5% o más y reportadas al menos dos veces la frecuencia con placebo se enumeran en la Tabla 11.

Tabla 4 - Reacciones adversas frecuentes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de Olanzapina oral en ensayos clínicos de 3 y 4 semanas - Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos).

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=125)	Placebo (N=129)
Astenia	15	6
Sequedad de boca	22	7
Constipación	11	5
Dispepsia	11	5
Aumento del apetito	6	3
Somnolencia	35	13
Mareo	18	6
Tembor	6	2

Reacciones adversas que ocurren con una incidencia del 2% o más entre pacientes tratados con Olanzapina oral en ensayos clínicos de corto plazo controlados contra placebo:

La Tabla siguiente enumera la incidencia de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurren en el 2% o más de los pacientes que participaron en la fase aguda de ensayos clínicos controlados contra placebo tratados con Olanzapina oral (dosis ≥ 2,5 mg/día) y con incidencia mayor que el placebo.

Tabla 5 - Reacciones adversas emergentes de tratamiento: incidencia en ensayos clínicos controlados contra placebo, a corto plazo con Olanzapina oral.

Sistema corporal/reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina (N=532)	Placebo (N=294)
Organismo como un todo		
Daño accidental	12	8
Astenia	18	13
Fiebre	6	2
Dolor de espalda	5	2
Dolor de pecho	3	1
Sistema cardiovascular		
Hipotensión postural	3	1
Taquicardia	3	1
Hipertensión	2	1
Sistema digestivo		
Sequedad bucal	9	5
Constipación	8	4
Dispepsia	7	5
Vómitos	4	3
Sistema hemático y linfático	3	2
Equimosis	3	2
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Aumento de peso	5	3
Edema periférico	3	1
Sistema musculoesquelético		
Dolor de extremidades (que no sean en las articulaciones)	5	3
Sistema nervioso		
Somnolencia	29	13
Insomnio	12	11
Mareo	11	4
Manera de andar anormal	6	1
Tembor	4	3
Acatisia	3	2
Hipertonia	3	2
Falla en las articulaciones	2	1
Sistema respiratorio		
Rinitis	7	6
Aumento de tos	6	3
Faringitis	4	3
Sensaciones especiales		
Ambliopía	3	3
Sistema urogenital		
Incontinencia urinaria	2	1
Infección del tracto urinario	2	1

Reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos a corto plazo de Olanzapina oral como adyuvante de Lítio o Valproato:

En ensayos clínicos controlados de Olanzapina adyuvante de Lítio o Valproato contra placebo en trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos), las reacciones adversas más frecuentemente observadas asociadas con la combinación de Olanzapina y Lítio o Valproato (incidencia de ≥ 5% y al menos dos veces placebo) fueron:

Tabla 6 - Reacciones adversas frecuentes emergentes del tratamiento asociadas con el uso de Olanzapina oral adyuvante a Lítio o Valproato en ensayos clínicos de 6 semanas - Trastorno bipolar tipo I (episodios maníacos o mixtos)

Reacción adversa	Porcentaje de pacientes que reportaron el evento	
	Olanzapina con Lítio o Valproato (N=229)	Placebo con Lítio o Valproato (N=115)
Sequedad de boca	32	9
Aumento de peso	26	7
Aumento de apetito	24	8
Mareo	14	7
Dolor de espalda	8	4
Constipación	8	4
Trastorno en el discurso	7	1
Aumento de salvación	6	2
Amnesia	5	2
Parestesia	5	2