




Curso de Formación en Farmacotecnia de Preparados Estériles



Mezclas Intravenosas elaboradas en el Servicio de Farmacia

Ana María Martín de Rosales Cabrera
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
ammartin@fhalcorcon.es




Definiciones

- Farmacopea Europea: son preparaciones estériles destinadas a ser inyectadas, administradas por perfusión o implantadas en el cuerpo humano o animal
- Preparaciones inyectables, preparaciones inyectables para perfusión, preparaciones concentradas parenteral, polvos para uso parenteral e implantes.
- Deben asegurarse su esterilidad, evitar la presencia de contaminantes y de pirógenos, como el crecimiento de microorganismos.


- Asepsia
 - 1. f. Med. Ausencia de materia séptica, estado libre de infección.
 - 2. f. Med. Conjunto de procedimientos científicos destinados a preservar de gérmenes infecciosos el organismo, aplicados principalmente a la esterilización del material quirúrgico.
- FDA: Estado de control obtenido utilizando un área de trabajo aséptica y procedimientos que impiden la contaminación microbiana del producto estéril en riesgo.

Historia

Sir Christopher Wren




Delinatio Instrumenti Infusorii, cum Applicatione ejus in Brachio Humano





*A. Ligatura prima. B. Secunda.
C. Ligatura applicandi Instrumenti.
D. Puncta Invenitur vena Infundendum sicut
venae Infunduntur spiritibus medicis applicatis
aliquis.*

Jeringa de Pravaz





Ampolla Limousin





Historia

- 1880 preparación de inyecciones a partir de comprimidos triturados y disueltos en cucharilla. Calor previo a la inyección.
- 1890 esterilización de soluciones inyectables + jeringas. Filtros esterilizantes.
- 1923 Florence Seibert Reacción pirética tras cada inyección=agua para inyección estéril y apirógena.
- 1942 USP XII inclusión de los preparados inyectables bajo el nombre de "injections".

Historia

- Años 50: aumento preparaciones inyectables en Servicios de Farmacia (soluciones iv, para irrigación, y otros preparados de pequeño volumen) falta de control de calidad adecuado.
- Años 60 : Industria auge preparados inyectables asegurando calidad precios razonables.


→


Table 1.
Definitions of Compounding from Professional Pharmacy Organizations

| Organization | Publication | Definition Of Compounding |
|--|---|---|
| American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) | ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products | "The mixing of ingredients to prepare a medication for patient use (including dilution, admixture, repackaging, reconstitution, and other manipulations of sterile products." ⁸ |
| National Association of Boards of Pharmacy (NABP) | Model State Pharmacy Act and Model Rules | "The preparation of components into a drug product (1) as the result of a practitioner's prescription drug order based on the practitioner-patient-pharmacist relationship in the course of professional practice, or (2) for the purpose of, or as an incident to, research, teaching, or chemical analysis and not for sale or dispensing. Compounding includes the preparation of limited amounts of drugs or devices in anticipation of receiving prescription drug orders based on routine, regularly observed prescribing patterns." ⁹ |
| United States Pharmacopeia (USP) | The United States Pharmacopeia | Compounding differs from manufacturing through "the existence of specific practitioner-patient-compounder relationships, the quantity of medication prepared in anticipation of receiving a prescription or a prescription order, and the conditions of sale, which are limited to specific prescription orders." ¹⁰ The finished preparation must be dispensed in accordance with compliance with Boards of Pharmacy and other regulatory agency requirements. Sterile compounding requires the maintenance of sterility and suitable products by potential risk for microbial, chemical, and physical contamination. ¹¹ Mixing and reconstitution of products in accordance to manufacturer instructions are subject to USP-sterility requirements. |

Unidades de Mezclas Intravenosas en los Servicios de Farmacia

- área diferenciada dedicada a la preparación, control, dispensación e información sobre terapéutica de administración parenteral.
- manipulación previa de preparaciones inyectables : reconstitución, dilución, fraccionamiento, mezclado, acondicionamiento en nuevo envase.

Ventajas de la Unidad de MIV

- De tipo técnico: mayor garantía de estabilidad físico-química, asepsia, condiciones de administración, conservación y caducidad, así como una reducción en el riesgo de errores de medicación
- De tipo asistencial: la normalización de la preparación de MIV conlleva un menor riesgo de aparición de determinados efectos adversos, aumenta la participación del farmacéutico en la individualización posológica e integración en el equipo asistencial.
- De tipo económico: ya que la centralización de la preparación optimiza la utilización de recursos, tanto materiales como de personal.

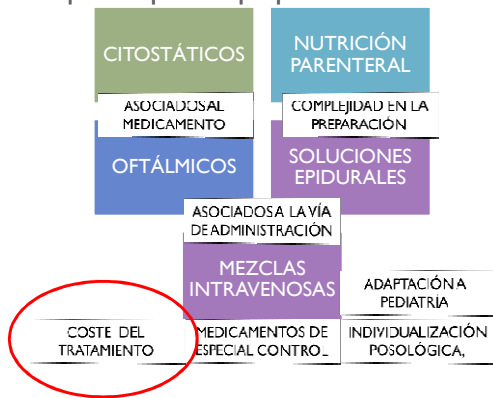
Inconvenientes

- aumento carga asistencial,
- necesidad continua de personal cualificado en la manipulación,
- dotación de un espacio adecuado y controlado (gran inversión económica)



SELECCIÓN DE LAS MEZCLAS ESTÉRILES PREPARADAS EN EL SERVICIO DE FARMACIA

Requisitos para la preparación en farmacia



Actividad de la Unidad de Farmacotecnia Hospitalaria

| Actividad | Europa (%) | España (%) |
|--|------------|------------|
| Preparación como fórmula normalizada de: | | |
| - fórmulas estériles | 67 | 56 |
| - fórmulas no estériles | 92 | 98 |
| - reactivos de laboratorio | 33 | 9 |
| Preparación como prescripción individualizada de: | | |
| - fórmulas estériles | 71 | 82 |
| - fórmulas no estériles | 92 | 97 |
| Existencia de normas de procedimiento | 74 | 80 |

EVOLUCION DE LA PRODUCCION EN HOSPITALES EEUU

- ✓ AÑO 1920: 80% DE LAS PRESCRIPCIONES
- ✓ AÑO 1940: 26% DE LAS PRESCRIPCIONES
- ✓ DECADA DEL 70: MENOS DEL 1%
- ✓ AÑO 1995: <1% DE LAS MEDICACIONES DISPENSADAS
- ✓ EN LA ACTUALIDAD: 12% PRESCRIPCIONES

CAUSAS:
 TERAPIA INDIVIDUALIZADA
 INTERNACION DOMICILIARIA
 PROGRAMAS DE TPN, MEZCLAS INTRAVENOSAS, PCA
 MEDICAMENTOS NO DISPONIBLES COMERCIALMENTE
 ACTA DE MODERNIZACION DE LA FDA

| Mezclas estériles normalizadas de Stock | Mezclas estériles individualizadas |
|---|--|
| Soluciones analgésicas epidurales (post-operatorio, Partos) | Antifúngicos (Anfotericina B, Voriconazol, Caspofungina, Anidulafungina..) |
| Soluciones analgésicas intravenosas | Anticuerpos Monoclonales (Inflixmab, Rituximab, Bevacizumab, Natalizumab) |
| Kit antibióticos iv profilaxis quirúrgica | Antibióticos iv (Daptomicina) |
| Jeringas intravitreas de antibióticos | Soluciones vesicales (DMSO, Ac Hialuronico) |
| Jeringas intravitreas bevacizumab | Enfermedades Raras (eculizumab, Imiglucerasa, Velaglucerasa, alfa 1 antitripsina, |
| Soluciones de electrolitos para reposición ClNa 3%, soluciones concentradas de K, Ca, Mg. | Antivirales (Ganciclovir, Foscarnet) |
| Sueros para hidratación. | |
| Soluciones alcoholes para unidad de Dolor | |
| Fibrinolíticos para desobstrucción de catéteres | |

Legislación/recomendaciones

- Normas de correcta fabricación de la UE (Anexo I)
- RD 75/2001
- ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products
- ISO 14644 (salas limpias)
- Farmacopea americana (USP) capítulo 797

- Walnut Creek, Calif., May 2001
 - prepared batches of betamethasone
 - distributed to a surgical center
 - contaminated with *Serratia* bacteria
 - during two-week period
 - 38 people received spinal injections
 - 5 people developed *Serratia* meningitis
 - 3 of those patients died

- Contra Costa County (Calif.) specialty compounding facility, June 2001
 - During an inspection, observed
 - technicians wearing long-sleeved sweaters and jewelry while compounding
 - poor hand washing technique
 - failure to wear gloves
 - compounding area was not properly segregated
 - environmental locations with *Serratia* bacteria

- Spartanburg, S.C. pharmacy, spring 2002
 - prepared batches of methylprednisolone
 - dispensed to pain management clinics
 - contaminated with *Exophiala* fungus
 - 6 people hospitalized and treated for a fungal infection
 - 1 of those died
 - pharmacy refused to recall other injectables
 - FDA issued a nationwide alert

Lethal Alabama Hospital Infection Outbreak Linked to Pharmacy
Written by Tom Kuntz | April 19, 2011

Tags: hospital-acquired infection | Meds IV

Investigators into infections caused by contaminated intravenous feeding bags at six different Alabama hospitals which resulted in nine deaths in March have announced they found the same bacteria present in the bags at the pharmacy which prepared the bags, according to a news release from the Alabama Department of Public Health.

The investigation by the Centers for Disease Control and Prevention identified total parenteral nutrition (TPN) produced by pharmacy Meds IV of Birmingham, Ala., as a potential common source of the *Serratia marcescens* bacteremia and has determined the Alabama hospitals received TPN from Meds IV, according to the release.

Those with bacteremia occurred in approximately 20 percent of patients receiving the TPN — liquid nutrition fed through an IV using a catheter — from Meds IV.

9 Dead After IV Infections at 6 Ala. Hospitals
Mar 29, 2011 - 9:11 AM

MONTGOMERY, Ala. — Nine Alabama hospital patients who were treated with intravenous feeding bags contaminated with bacteria have died and the maker has pulled the product off the market, state health officials said Tuesday.

Ten others who got the nutrient treatments that are delivered directly from the plastic bags into the bloodstream through IV tubes also were sickened by the outbreak of *Serratia marcescens* bacteria, health officials said. All the patients were critically ill before receiving the IVs and officials have not definitively tied the deaths to the outbreak at six hospitals, State Health Officer Donald Williamson said.

"There is nothing to suggest the deaths were directly related to the bacterial infection," said Williamson who declined to give details on the patients including their ages and illnesses.

The screenshot shows the FDA website with the following content:
U.S. Food and Drug Administration
Drugs
FDA Alerts Health Care Professionals of Infection Risk from Repackaged Avastin Intravitreal Injections
 The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is alerting health care professionals that repackaged intravitreal injections of Avastin (bevacizumab) have caused a cluster of serious eye infections in the Miami, Florida area.
 The Florida Department of Health (DOH) notified FDA of a cluster of seronegative endophthalmitis infections in three clinics following intravitreal injection of repackaged Avastin. Investigators traced the earliest infections to a single pharmacy located in Hollywood, Florida. The pharmacy repackaged single-use vials of injectable 100 mg/mL, single-use, preservative-free vials into individual 1 mL ampules from sterile avastin eye syringes for use in treating patients. To date, FDA is aware of at least twelve patients in at least three of these clinics who had an infection, while all of these patients had visual deficits prior to their reactions with Avastin, some of these patients lost all remaining vision in that eye due to the endophthalmitis.
 The pharmacy that distributed the Avastin to multiple eye clinics for use in treating patients. To date, the agency and Florida health officials continue to investigate the cause of the infection. While the investigation is not yet complete, the common link for the infections is the pharmacy that repackaged the Avastin and the single use ampules used in the re-packaging.
 Health care professionals should be aware that repackaging sterile drugs without aseptic technique can compromise product sterility, potentially putting the patient at risk for microbial infections. Health care professionals should ensure that drug products are obtained from appropriate, reliable sources and properly administered.
 Avastin solution for intravenous infusion is approved for the treatment of various types of cancers.
Drug Safety and Availability • FDA Alerts Health Care Professionals of Infection Risk from Repackaged Avastin Intravitreal Injections

The diagram shows a central circle labeled 'ELABORACION'. It is connected to 'DOBIFICADO' (top) and 'DILUIDO' (right). 'DILUIDO' is also connected to 'MEZCLADO' (bottom-right). 'ASEPISIA' (left) and 'ETIQUETADO' (bottom-left) are also connected to the 'ELABORACION' circle.

- La obligación social y profesional del farmacéutico es contribuir a garantizar el uso seguro y apropiado de los medicamentos.
- Estandarización y protocolización según nivel de riesgo.

Riesgo microbiológico

Pharmacy Compounding—USP <797> Risk Level Assessment

| Classification | Requirements | Yes | No |
|--|---|-----|----|
| Immediate-Use Category | <ul style="list-style-type: none"> For emergent use, or situations where low-risk compounding would add risk due to delays No storage or batch compounding Continuous compounding process lasting less than one hour Aseptic technique utilized Administration less than 1 hour after preparation begins, or discard Single formula of sterile nonhazardous drugs or diagnostic radiopharmaceuticals | | ★ |
| Low-Risk Level | <ul style="list-style-type: none"> Single admixtures compounded using closed system transfer methods Prepared in ISO Class 5 LAFW Located in ISO Class 7 buffer area with ISO Class 8 ante area Examples include reconstitution of single-dose vials of antibiotics or other small-volume parenterals, preparation of hydration solutions | ★ | |
| Low-Risk Level with <12 hour Beyond-Use Date | <ul style="list-style-type: none"> Single admixtures compounded using closed system transfer methods Prepared in ISO Class 5 PEC Compounding area is segregated from non-compounding areas Administration must occur within 12 hours after preparation | ★ | |
| Medium-Risk Level | <ul style="list-style-type: none"> Admixtures compounded using aseptic technique and/or small volumes Batch preparation (e.g., syringes) Complex manipulations (e.g., TPAs) Preparation for use over several days Prepared in ISO Class 5 Located in ISO Class 7 buffer area with ISO Class 8 ante area Examples include pooled admixtures, generalist nutrition solutions using admixed components, batch compounded preparations that do not contain bacteriostatic components | | |
| High-Risk Level | <ul style="list-style-type: none"> Non-sterile bulk powder ingredients Open system transfers Prepared in ISO Class 5 Located in ISO Class 7 buffer area with separate ISO Class 8 ante area Examples include OTCs prepared from bulk, nonsterile components or final containers that are nonsterile and must be terminally sterilized | | |

Preparados de Riesgo Bajo



- Las mezclas se elaboran a partir de componentes estériles. Máximo 3 preparados comerciales estériles. Y no más de 2 pinchazos en un contenedor estéril.
- La preparación implica pocas manipulaciones asépticas: se limita a apertura, penetración de tapones, transferencia y embalaje para almacenamiento o dispensación.
- Se utilizan sistemas de transferencia cerrados.
- **La preparación se realiza en cabina clase ISO (Internacional Organization for Standardization) 5, en zona limpia clase ISO 7.**

Preparados de Riesgo Medio



- Preparaciones de lotes de mezclas de stock, para múltiples pacientes o para un paciente en múltiples ocasiones.
- Más de 3 compuestos estériles o pinchazos en el contenedor estéril.
- Proceso de elaboración complejo y de larga duración larga para obtener una completa disolución o una mezcla homogénea.
- **La preparación se realiza en cabina clase ISO (Internacional Organization for Standardization) 5, en zona limpia clase ISO 7.**

Preparados de Riesgo Alto



- Preparados en cabina a partir de ingredientes no estériles, polvos o soluciones, o en envases no estériles previo a la esterilización final.
- Transferencias en cabina por sistemas abiertos.
- Preparaciones en ambiente no estéril, planta, unidades de enfermería, en los que se expone el medicamento disuelto durante más de 1 hora.
- Personal sin guantes, mascarilla, no técnica aséptica.

Preparados de uso inmediato I-12 h



- Preparaciones SOLO en situaciones de emergencia por no poder retrasar la terapia.
- Preparados de bajo riesgo siguiendo técnica aséptica en ambiente no estéril cuya administración se realizará en menos de 1 hora o menos de 12 horas desde la preparación.
- No almacenar ni preparación de lotes.
- Transferencias simples en sistemas cerrados.

Periodo de caducidad

Publicaciones, Ficha técnica, The Handbook on Injectable Drugs, Micromedex.

| Riesgo | T° ambiente | Refrigerado | Congelado |
|---------------|-------------|-------------|-----------|
| Uso inmediato | 1 h | 1 h | X |
| 12 horas | 12 h | 12 h | X |
| Riesgo bajo | 48 h | 14 d | 45 d |
| Riesgo medio | 30h | 9 d | 45 d |
| Riesgo alto | 24 h | 3d | 45 d |



Analizar las mezclas preparadas en Farmacia y asignar un nivel de riesgo desde el punto de vista microbiológico.

| | Riesgo | T° amb | 2-8°C | -10-30°C |
|--|--------|--------|-------|----------|
| Solución epidural Fentanilo-Bupivacaina lote 12 u preparado en cabina. | | | | |
| Anfotericina B-liposomal 300 mg preparado en cabina. | | | | |
| Voriconazol 300 mg IV preparado en planta. | | | | |
| Solución ACD ácido cítrico dextrosa (farmacotecnia) | | | | |
| Resto de solución de Tocilizumab 80 mg manipulado en cabina | | | | |
| Jeringas de Avastin intravitreo | | | | |
| Colirio autólogo 20% | | | | |

Reconstitución polvos o concentrados

- Seguir instrucciones de preparado comercial.
- Agua Para Inyección, Suero Fisiológico, Disolventes propios del preparado (estabilidad, pH, conservantes)
- Fenómeno de contracción y expansión de Volumen:
 - Romiplostim 250 mcg vial reconstituir con 0,72 ml API
 - Vial con Romiplostim 250 mcg/0,5 ml =500 mcg/ml
- Limpieza con alcohol de la goma previo a la inyección. Dejar secar.
- Introducción de aire previo a la reconstitución.
- Agitación suave, espera, filtro de venteo, evitar espuma.
- Inspección ausencia partículas goma.

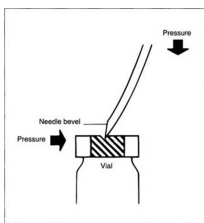
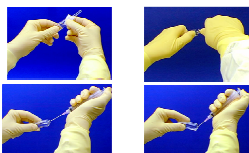
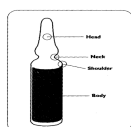


Figure 7-5. A narrowing method of piercing a vial with a needle.

Ampollas

- Apertura por la zona del cuello.
- Manipulación que evite el contacto aguja cristal.
- Filtro de partículas previo a la dilución.
- Desechar cualquier resto de la ampolla si no se utiliza en 1 h (SISTEMA ABIERTO)



Sueros para dilución

MATERIALES
 • Vidrio tipo I (borosilicatado) y tipo II (sódico-cálcico) que poseen características de resistencia, fragilidad y alcalinidad particulares y distintas a las del vidrio ordinario.

- Cloruro de polivinilo (PVC)
- Polipropileno (PP)
- Etilenvinil acetato (EVA)
- Polietileno (PE)

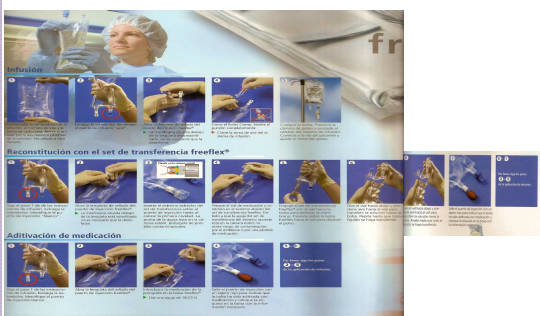
| Diluyente | Osm | pH |
|---------------------------------------|-----|-----|
| S Salino 0,9% | 308 | 6 |
| Glucosado 5% | 278 | 3-5 |
| Glucosalino (NaCl 0,3 % Glucosa 3,6%) | 302 | 3-6 |

| Marca | Material | Laboratorio |
|--------------|---|-------------|
| Contra-Plus® | Polietileno de baja densidad y Etileno PVC/DIEP | BRALN |
| Elmopal® | PVC | GHFOLA |
| Filtrocel® | Polipropileno | GHFOLA |
| Fluoglan® | Polipropileno | GHFOLA |
| Procel® | México de polipropileno (polipropileno) de PVC | PRESENTES |
| Plasmap® | Polietileno de PVC | PRESENTES |
| Vial® | Materiales de plástico con capa externa de polipropileno, capa interna de polietileno y capa interna en contacto con el suero de polietileno. | BAXTER |

Sueros para dilución

- Bolsa plástica externa que evita pérdidas por evaporación. Utilizar la bolsa de suero en las siguientes 24 h de su apertura.
- Selección de Suero compatible en la dilución. Considerar pacientes Diabéticos o intolerantes a la glucosa.
- Considerar Volumen extra añadido en cada preparación. Mantener Rango de concentración apropiado de cada medicamento (Retirar volumen de suero previo a la dilución solo en casos de exceso de volumen o rango de concentración estable.
- Sobrevolumen de cada suero en las bolsas de preparación (importante para cálculos de velocidades de perfusión y en caso de rango de concentración definido (mezclas analgésicas opiáceos)

| Volumen de la bolsa | Volumen mínimo de Adición de Sol. (cc/ml) | Capacidad final |
|---------------------|---|-----------------|
| 50 ml | + 70 ml | + 120 ml |
| 100 ml | + 48 ml | + 148 ml |
| 250 ml | + 72 ml | + 322 ml |
| 500 ml | + 150 ml | + 650 ml |
| 1000 ml | + 150 ml | + 1150 ml |



Sistemas de perfusión y filtros en línea

BOMBAS DE PERFUSIÓN

1. Asena @ CC syringe pump
2. IVAC @ 572 variable pressure volumetric pump
3. Alaris @ SE GOLD Dual channel volumetric pump (Signature edition @) - for TPN
4. IVAC @ PCAM @ Patient Controlled Analgesia Management syringe pump



Control de calidad final de la mezcla elaborada

- Todas las mezclas parenterales elaboradas deben ser analizadas y pasar un control de calidad ara su aprobación final previo a la utilización
- La inspección visual permite asegurar la ausencia de partículas en suspensión, control de calidad del la limpidez del preparado, ausencia de cambios de color.
- La preparación de lotes > 25 unidades de mezclas de Riesgo alto exige la realización de un test de esterilidad y apirogenicidad del preparado en las condiciones que se elabora.



Control de calidad final de la mezcla elaborada

- El etiquetado final de cada mezcla debe estar completo de forma que se identifique:
 - los nombres y cantidades o concentraciones de los componentes,
 - el volumen total,
 - el periodo de validez,
 - la vía adecuada de administración, las condiciones de almacenamiento,
 - y cualquier otra información necesaria para su uso seguro.
- En las mezclas individualizadas deberá figurar también el nombre del paciente.

Control de calidad final de la mezcla elaborada

- El personal elaborador deberá garantizar la correcta conservación y seguridad de los preparados hasta el fin de su periodo de validez o su administración.
- Adecuado empaquetado, manipulación, transporte y almacenamiento de las mezclas parenterales.
- el etiquetado inmediato de las preparaciones, comprensible y en un lugar visible, que incluya claramente los requerimientos de almacenamiento y periodo de validez.

Control de calidad final de la mezcla elaborada

- Las mezclas con medicamentos de especial control (opiáceos) o preparados parenterales para población pediátrica o de alto riesgo pueden ser sometidos a un control de calidad gravimétrico para comprobar la adecuación de las cantidades dentro de un margen de error que para cada mezcla sea excluyente de cualquier error potencialmente grave en la dosificación del medicamento.

INSTRUCCIÓN TÉCNICA: CONTROL DE CALIDAD GRAVIMÉTRICO DE MEZCLAS ANALGÉSICAS ESTÉRILES DE STOCK ELABORADAS EN FARMACIA

MISIÓN/OBJETIVO

- Control gravimétrico: el objetivo es controlar que el peso final de la bolsa de la Mezcla Analgésica estandarizada de stock se encuentra dentro de un margen razonable respecto al peso calculado para cada Mezcla. Este proceso evalúa solo el peso final y no de cada componente y se realiza con los métodos automatizados gravimétricos. El objetivo de la presente instrucción de trabajo es indicar los pasos a seguir para la elaboración del colirio autólogo para los pacientes de Oftalmología con Síndrome de ojo seco o Síndrome de Sjögren, queratopatía neurotrófica, erosiones corneales recurrentes y otras patologías menos frecuentes. Al tratarse de un preparado a partir del suero sanguíneo del paciente es esencial seguir estas instrucciones para evitar riesgo biológico.

AMBITO DE APLICACION

Están sometidos a este procedimiento todos los pacientes con diversas patologías, fundamentalmente los pacientes que presentan Síndrome de ojo seco o Síndrome de Sjögren, seguidos por el Servicio de Oftalmología del Hospital, en los que se valora la necesidad de administración de suero autólogo preparado en farmacia.

DESCRIPCIÓN DE LA ACTIVIDAD

- Mediante venopunción se lleva a cabo la extracción de suero al paciente con tubos amarillos.

CONTROL DE CALIDAD DE MEZCLAS A:
Número de bolsa previo al control de calidad

FECHA: / / ANTES

| | |
|--|-----|
| SUBSTRATO DE | LOD |
| Peso (para 50 ml) en bialta protectora | |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |

DESPUES:

| | |
|--|-----|
| SUBSTRATO DE | LOD |
| Peso (para 50 ml) en bialta protectora | |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |

CONTROL DE CALIDAD DE MEZCLAS ESTERILES B:
Número de bolsa previo al control de calidad

FECHA: / / ANTES

| | |
|--|-----|
| SUBSTRATO DE | LOD |
| Peso (para 50 ml) en bialta protectora | |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |
| 4 | |
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |
| 11 | |
| 12 | |

DESPUES:

| | |
|--|-----|
| SUBSTRATO DE | LOD |
| Peso (para 50 ml) en bialta protectora | |
| 1 | |
| 2 | |
| 3 | |

(Nota: No cambiar con medidas en bialta protectora)





MUCHAS GRACIAS
