

INFORME

EVALUACIÓN DEL POTENCIAL DE IRRITACIÓN PRIMARIA (Patch Test – 48 horas) DEL PRODUCTO SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES

2021/09

TITULO DEL ESTUDIO

Evaluación del potencial de Irritación Primaria (Patch Test – 48 horas) del producto **SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES.**

EQUIPO DEL ESTUDIO

DIRECTORA DE ESTUDIOS CLINICOS:

Ángela Piedad Medina Arango
Química Farmacéutica.
Carrera 48A # 61 Sur – 75, oficina 401
Centro Ejecutivo la Sabana II
Sabaneta-Colombia
PBX: +57 (4) 6049303
angela.medina@deliverytechnologies.com.co

DERMATÓLOGA:

María Paulina Estrada Fernández
Médica Dermatóloga
RM 1128443822
Carrera 48A No. 61 sur – 75 Of. 401
Centro Ejecutivo La Sabana II
Sabaneta - Colombia
PBX +57 (4) 604 93 03
dermapau@gmail.com

ESPECIALISTA ESTUDIOS CLINICOS:

Lizeth Mogollón Medina
Psicóloga
Carrera 48A # 61 Sur – 75, oficina 401
Centro Ejecutivo la Sabana II
Sabaneta-Colombia
PBX: +57 (4) 6049303
lizeth.mogollon@deliverytechnologies.com.co

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN GENERAL.....	4
1.1 Patrocinador del Estudio	4
1.2 Título del Ensayo y Código	4
1.3 Centros en los que se realizó el Estudio	4
2. SINOPSIS.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	8
4. JUSTIFICACIÓN.....	8
5. OBJETIVO.....	8
6. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO BAJO ESTUDIO.....	8
7. PLAN Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	9
8. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO	9
8.1 Datos Demográficos de los Voluntarios.....	9
8.2 Número de Voluntarios Incluidos en el Estudio	9
8.3 Identificación de los Voluntarios.....	10
8.4 Criterios de Inclusión.....	10
8.5 Criterio de Exclusión	11
8.6 Retirada de los Voluntarios.....	11
8.7 Restricciones.....	11
9 APLICACIÓN DEL PRODUCTO BAJO ESTUDIO.....	11
10 EVALUACIÓN Y PARÁMETROS DE EVALUACIÓN.....	12
11 REQUERIMIENTOS ÉTICOS	13
12 PUBLICACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS DATOS ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES	14
13 RESULTADOS.....	14
14 CONCLUSIÓN	15
15 REFERENCIAS	15

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1 Patrocinador del Estudio

Nombre: LIFE HEALTH UNIVERSAL EXPORT S.A.S

Dirección: AV BOLIVAR 18 NORTE 18 - ARMENIA

Teléfono: 3127107276

1.2 Título del Ensayo y Código

Evaluación del potencial de Irritación Primaria (Patch Test – 48 horas) del producto **SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES**

Número de proyecto (código): ECD210823-1127

Fecha: 2021-08-23

1.3 Centros en los que se realizó el Estudio

Dirección y conducción del Estudio:

Delivery Technologies Laboratory S.A.S, Carrera 48A N°61 sur -75 Of. 401, Centro Ejecutivo La Sabana II. Sabaneta – Colombia.

PBX: +57 (4) 604 93 03

e-mail: servicioalcliente@deliverytechnologies.com.co

2. SINOPSIS

PATROCINADOR	LIFE HEALTH UNIVERSAL EXPORT S.A. S
NOMBRE DEL PRODUCTO TERMINADO	SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES
TITULO DEL ESTUDIO	Evaluación del potencial de Irritación Primaria (Patch Test – 48 horas) del producto SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES
INVESTIGADORES	<ul style="list-style-type: none"> • Directora de Estudios Clínicos: Ángela Piedad Medina Arango. • Especialista de Estudios Clínicos: Lizeth Mogollón. • Medica Dermatóloga: María Paulina Estrada Fernández
LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO	Delivery Technologies Laboratory S.A.S
FECHAS ESTUDIO CLINICO	Agosto 31 - septiembre 03 de 2021
OBJETIVO	Determinar el potencial irritante del producto SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES después de una única aplicación durante 48 horas bajo apósito oclusivo a la piel de sujetos humanos.
METODOLOGÍA	El producto SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES , fue aplicado en una única ocasión en la espalda de los voluntarios con apósito oclusivo para determinar las posibles reacciones irritantes inducidas por el producto. Se usó como control negativo solución salina y como control positivo lauril sulfato de sodio al 1%. El apósito fue dejado en contacto con la piel de los voluntarios durante 48 horas; transcurrido este tiempo se realizó la evaluación pertinente de la zona de la piel expuesta (30 minutos después de haber retirado el parche) y se realizó una nueva evaluación 24 horas después de haber retirado el parche.
NÚMERO DE VOLUNTARIOS	20 voluntarios de ambos sexos.
	Voluntarios hombres y mujeres mayores de 18 años,

DIAGNÓSTICO Y PRINCIPALES CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE VOLUNTARIOS	piel normal, con información completa y fidedigna, tal como edad, sexo, origen étnico, tipo de piel y condición de salud. Voluntarios dispuestos a seguir las condiciones especificadas en el documento de información del estudio.
PRODUCTO DE PRUEBA LOTE MODO DE APLICACIÓN	SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES 0721-0568 En un apósito oclusivo de 8mm se depositó aproximadamente 20µL del producto SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES este fue puesto en contacto con la piel de la espalda de los voluntarios.
FRECUENCIA DE APLICACIÓN DEL PRODUCTO	El apósito fue aplicado en una única ocasión durante 48 horas.
TIEMPO DE EVALUACIÓN	La evaluación se realizó visualmente a las 48 horas después de la aplicación del parche y 24 horas después de que el parche fue removido.
EVALUACIÓN Y PARÁMETROS DE EVALUACIÓN	Los parámetros de evaluación fueron: eritema, edema, pápulas, vesículas, y reacciones adversas señaladas por el voluntario. El índice de irritación fue calculado con la sumatoria del puntaje otorgado a cada reacción (eritema y edema) en cada tiempo de evaluación, divide entre el total de voluntarios incluidos en el estudio.

RESULTADOS

SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES						
Evaluación Valor Reacción	Número de voluntarios					ΣReacciones
	(-)	(+/-)	(+)	(++)	(+++)	
T1 (48 h)	16	2	2	0	0	3,0
T2 (72 h)	19	1	0	0	0	0,5

Número total de sujetos	20
Sumatorio puntaje de reacciones irritantes (T1 + T2)	3,5
Promedio del índice de Irritación diario Mdil	0,18
Resultado	“No Irritante”

REACCIONES ADVERSAS

Para la evaluación **T1 (48 horas)** se presentaron dos reacciones positivas (+) y dos reacciones dudosas (+/-), de las cuales, para la evaluación **T2 (72 horas)** una reacción positiva (+) pasó a ser reacción dudosa (+/-), las demás reacciones desaparecieron.

En la tabla 4 se encuentra el registro de la evaluación dermatológica.

CONCLUSIÓN

El producto **SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES** fue ensayado bajo apósitos oclusivos en 20 voluntarios sanos. Las reacciones en la piel fueron evaluadas por una dermatóloga certificada a las 48 y 72 horas de la aplicación oclusiva, obteniéndose un índice de irritación primaria igual a 0.18, es decir, *“No irritante”*.

Con este test se garantiza el claim “No irritante” o “Dermatológicamente comprobado”

ÍNDICE DE IRRITACIÓN	0,18
-----------------------------	-------------

FECHA DEL REPORTE

Septiembre, 2021

3. INTRODUCCIÓN

La irritación cutánea es un fenómeno colectivo, de origen inflamatorio, que puede ser definido como una agresión a la integridad de la piel, con lesiones al nivel de la epidermis y la aparición de una reacción inflamatoria al nivel de la dermis, traduciéndose por fenómenos macroscópicamente visibles, esencialmente de rojez (eritema), que puede ir hasta el edema.

En el hombre, la prueba denominada "Patch Test Simple Único" (aplicación oclusiva de un producto sobre la piel durante 48 horas), permite verificar, en 20 a 30 voluntarios, la buena compatibilidad cutánea (ausencia de irritación primaria cutánea) después de una sola aplicación seguida de un examen macroscópico realizado según una escala numérica establecida.

4. JUSTIFICACIÓN

Debido a que la información más relevante para la evaluación de seguridad y compatibilidad se obtiene de un alto número de exposiciones bajo condiciones reales de usos previstos, es necesario probar el producto bajo estudio en un grupo de voluntarios representativo con un número suficiente de aplicaciones.

Sea cual sea el tipo de producto para ser probado y los procedimientos que se utilizan, debe tenerse mucho cuidado para que cualquier reacción en la piel humana sea lo más baja posible.

5. OBJETIVO

Determinar el potencial irritante del producto **SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES** después de una única aplicación durante 48 horas bajo apósito oclusivo en la piel de sujetos humanos.

6. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO BAJO ESTUDIO

Identificación	Producto de prueba
Nombre	SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES
Patrocinador	LIFE HEALTH UNIVERSAL EXPORT S.A.S
Lote	0721-0568
Control	N.A
Código	ECD210823-1127

7. PLAN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El producto **SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES** fue aplicado en una única ocasión en la espalda con apósito oclusivo para determinar la irritación que producía en la piel de los voluntarios.

8. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizó una convocatoria en las diferentes universidades del área metropolitana, a través de medio electrónico vía e-mail y en la web, de tal forma que las personas que se encontraban interesadas se inscribían en una base de datos.

Posteriormente, se realizó una reunión (en plataforma virtual) donde los voluntarios fueron claramente informados, verbalmente y por escrito, con respecto a la naturaleza del estudio, el calendario, limitaciones y posibles riesgos.

Aquellas personas que decidieron participar en el estudio voluntariamente, diligenciaron un formulario sobre su historia médica, alergias, problemas de la piel, cualquier medicación actual y la participación previa en estudios similares de la piel.

La selección fue realizada por una médica dermatóloga, con evaluación de la zona de la piel que sería expuesta al producto y la información dada por el voluntario en la cual se evaluó que no exhibiera alguna condición física o dermatológica que pudiera imposibilitar la aplicación del producto.

Los voluntarios fueron hombres y mujeres, seleccionados aleatoriamente de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión a partir de un panel de voluntarios, a los cuales se les entregó información acerca del objetivo del estudio y cualquier riesgo potencial asociado con el mismo, además firmaron un consentimiento informado y fueron libres de retirarse en cualquier momento durante el curso del estudio.

8.1 Datos Demográficos de los Voluntarios

Nombre, edad, sexo, origen étnico, tipo de piel y condiciones de salud.

8.2 Número de Voluntarios Incluidos en el Estudio

El número de voluntarios incluidos en este estudio fue de 21 voluntarios sanos seleccionados aleatoriamente de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión; sin embargo, la voluntaria N°17 fue

retirada por presentar reacción positiva (+) en el control negativo. Así pues, el estudio concluyó en un panel de 20 voluntarios sanos (ver tabla 1).

Tabla 1. Voluntarios incluidos en el estudio

# DE VOLUNTARIO	SEXO	EDAD	FOTOTIPO
1	F	23	II
2	F	39	IV
3	F	53	IV
4	F	40	III
5	F	49	III
6	F	21	IV
7	F	46	III
8	F	41	IV
9	F	55	III
10	F	57	III
11	F	27	III
12	F	53	III
14	F	40	IV
15	F	42	II
16	F	60	III
17*	F	47	III
18	F	41	III
19	F	44	III
20	F	41	IV
21	F	37	III
22	F	26	III

* Voluntaria retirada por presentar reacción positiva (+) en el control negativo

8.3 Identificación de los Voluntarios

Durante la admisión, fue asignado un número de forma secuencial a cada voluntario. Esta identificación permaneció durante la ejecución del estudio.

8.4 Criterios de Inclusión

- Información completa y fidedigna de los voluntarios, tal como edad, sexo, origen étnico, tipo de piel y condición de salud.
- Voluntarios mayores de edad (18 – 60 años)

- c. Sexo: femenino y masculino
- d. Estado de salud: ningún evento patológico para el periodo inmediatamente antes del estudio y durante el estudio.
- e. Voluntarios dispuestos a seguir las condiciones especificadas en el documento de información del estudio.

8.5 Criterio de Exclusión

- a. Condición de embarazo o lactancia.
- b. Voluntarios con manchas o marcas (ejm: tatuajes, cicatrices, quemaduras de sol) en el sitio de prueba, que puedan interferir con la evaluación.
- c. Medicamentos que puedan afectar la respuesta de la piel o historia médica pasada.
- d. Irritación de la piel en el sitio de prueba.
- e. Cualquier enfermedad de la piel que pueda interferir con el objetivo del estudio.
- f. Participación en otro estudio simultáneo.
- g. Participación en un estudio previo, sin un periodo de descanso adecuado entre los estudios.

8.6 Retirada de los Voluntarios

Un voluntario sería retirado del estudio si:

- a. No sigue las condiciones especificadas en el documento de información del estudio.
- b. Sufre alguna enfermedad o accidente, o desarrolla cualquier enfermedad durante el estudio que pueda afectar los resultados
- c. Ya no desea participar en el estudio.

8.7 Restricciones

Las siguientes restricciones fueron impuestas al panel de voluntarios durante la duración del estudio:

- a. Utilizar productos o detergentes en el área de prueba
- b. Mojar los parches
- c. Practicar deportes
- d. Exponerse a rayos UVA y UVB.

9 APLICACIÓN DEL PRODUCTO BAJO ESTUDIO

- Dispositivo: apósito oclusivo de 8mm.

- Cantidad de producto aplicado en el apósito de prueba: En un apósito oclusivo de 8mm se depositó aproximadamente 20µL del producto bajo estudio **SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES**
- Sitio de prueba: Espalda y/o parte interna del brazo.
- Frecuencia de aplicación: una única aplicación.

Tiempo de evaluación: El sitio fue evaluado visualmente en los siguientes tiempos:

- 48 horas (T1) después de la aplicación del parche
- 24 horas (T2) después de la remoción del parche.

Antes de la aplicación del producto, se realizó una evaluación visual de la condición de la piel de cada voluntario por parte de una médica dermatóloga certificada.

En un apósito oclusivo de 8mm se depositó aproximadamente 20µL del producto bajo estudio y este fue dejado en contacto con la piel durante 48 horas, transcurrido este tiempo el apósito fue removido, se realizó la evaluación pertinente de la zona de la piel expuesta y se llevó a cabo una nueva evaluación transcurridas 24 horas de haber retirado el parche.

10 EVALUACIÓN Y PARÁMETROS DE EVALUACIÓN

Los parámetros de evaluación fueron: eritema, edema, pápulas, vesículas, y reacciones adversas señaladas por el voluntario.

Tabla 2. Parámetros de evaluación y calificación

0	-	No hay presencia de eritema
0,5	+/-	Reacción dudosa, eritema muy leve sin bordes definidos
1	+	Presencia de eritema homogéneo, edema, posibles pápulas e indicio de vesículas.
2	++	Presencia de eritema y edema, aparición de pápulas y vesículas de mediano tamaño, que posiblemente desborden el área de aplicación.
3	+++	Presencia de eritema y edema, aparición de pápulas y vesículas de tamaño considerable, algunas veces formación de ampollas.

El índice de irritación cutánea, se calculó a partir de los puntajes asignados según las reacciones observadas.

Los resultados individuales obtenidos en los diferentes tiempos de evaluación, se calcularon mediante el índice de irritación diaria individual (Idil). Dicho valor corresponde a la suma de todos los puntajes individuales obtenidos para cada reacción observada.

Para todo el panel de voluntarios en T1 (48h) y T2 (72h), se calculó el promedio del índice de irritación diaria (Mdil), de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Mdil} = \frac{\sum (\text{Idil}) (\text{eritema} + \text{edema})}{\text{N}^\circ \text{ de voluntarios}}$$

El índice de irritación obtenido permite clasificar el producto de acuerdo a la siguiente escala:

Mdil	PRESENCIA DE IRRITACIÓN
Mdil < 0,2	No irritante
0,2 ≤ Mdil < 0,5	Ligeramente irritante
0,5 ≤ Mdil < 1	Moderadamente irritante
≥ Mdil 1	Irritante

11 REQUERIMIENTOS ÉTICOS

- I. Los investigadores que participaron en este estudio cumplieron rigurosamente con los lineamientos descritos en el protocolo.
- II. Se tuvo información relacionada con la edad, sexo, origen étnico de los voluntarios seleccionados después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.
- III. Todos los voluntarios fueron conscientes de la finalidad y naturaleza del estudio y de cualquier riesgo previsible involucrado con la participación en el estudio y firmaron el consentimiento informado antes de comenzar el estudio.
- IV. Antes de exponer a los voluntarios a la sustancia bajo estudio, fue evaluada toda la información pertinente sobre la seguridad del producto y sus componentes.
- V. Se respetaron las normas internacionales médicas en humanos: la declaración de Helsinki, WHO. Normas Científicas Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud. Resolución N° 008430 de 1993.

- VI. Fueron tomadas todas las precauciones razonables para evitar causar reacciones excesivas en la piel de los voluntarios durante el estudio.
- VII. Los procedimientos acordados estuvieron en su lugar en caso de cualquier imprevisto o reacción adversa, incluyendo cobertura médica adecuada.
- VIII. Los voluntarios fueron recompensados por su tiempo, molestias, etc.

12 PUBLICACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LOS DATOS ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES

Estos resultados finales son propiedad de **LIFE HEALTH UNIVERSAL EXPORT S.A.S.** Delivery Technologies Laboratory S.A.S se compromete a guardar la confidencialidad y privacidad de los resultados mediante la firma de un acta de confidencialidad que fue suscrita por todos los investigadores que participaron en el estudio.

13 RESULTADOS

El número de voluntarios incluidos en este estudio fue de 21 voluntarios sanos seleccionados aleatoriamente de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión; sin embargo, la voluntaria N°17 fue retirada por presentar reacción positiva (+) en el control negativo. Así pues, el estudio concluyó en un panel de 20 voluntarios sanos.

En la tabla 3 se encuentra el registro de la evaluación del potencial irritante del producto **SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES** con la puntuación dada a cada reacción, basado en parámetros de eritema, edema, pápulas y vesículas, después de una única aplicación bajo apósitos oclusivos a la piel de sujetos humanos. En la tabla 4 se encuentra el registro de la evaluación dermatológica.

14 CONCLUSIÓN

El producto **SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES**, fue ensayado bajo apósitos oclusivos en 20 voluntarios sanos. Las reacciones en la piel fueron evaluadas por una dermatóloga certificada a las 48 y 72 horas de la aplicación oclusiva, obteniéndose un índice de irritación primaria igual a 0.18, es decir, *“No irritante”*.

Con este test se garantiza el claim “No irritante” o “Dermatológicamente comprobado”

ÍNDICE DE IRRITACIÓN	0,18
-----------------------------	-------------

15 REFERENCIAS

1. European Commission Health and Consumers Cosmetics – Cosing
<http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing>
2. Colipa Guidelines. Product Test Guidelines for the Assessment of Human Skin Compatibility. 1997.
3. Colipa Guidelines. Guidelines for the Assessment of skin tolerance of potentially irritant Cosmetic Ingredients. 1997.
4. Colipa Guidelines. Guidelines for the Evaluation of the Efficacy of Cosmetic Products. Second Edition, 2001.
5. Colipa Guidelines. Guidelines for the Safety Assessment of a Cosmetic Products. Edition of 1997.
6. Guía para la Evaluación de la Seguridad de Productos Cosméticos. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – ANVISA. Brasilia 2003.


**Tabla 3. Evaluación del potencial de Irritación Primaria del producto
“SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES”**

# Voluntario	PARÁMETROS DE EVALUACIÓN Y CALIFICACIÓN				
	T1 (48 h)		T2 (72 h)		Idil
	CALIFICACIÓN	PUNTUACIÓN	CALIFICACIÓN	PUNTUACIÓN	
1	(-)	0	(-)	0	0
2	(-)	0	(-)	0	0
3	(-)	0	(-)	0	0
4	(-)	0	(-)	0	0
5	(-)	0	(-)	0	0
6	(-)	0	(-)	0	0
7	(-)	0	(-)	0	0
8	(-)	0	(-)	0	0
9	(+/-)	0,5	(-)	0	0,5
10	(-)	0	(-)	0	0
11	(-)	0	(-)	0	0
12	(-)	0	(-)	0	0
14	(-)	0	(-)	0	0
15	(-)	0	(-)	0	0
16	(+/-)	0,5	(-)	0	0,5
17	Retirada				
18	(+)	1	(+/-)	0,5	1,5
19	(+)	1	(-)	0	1
20	(-)	0	(-)	0	0
21	(-)	0	(-)	0	0
22	(-)	0	(-)	0	0
				Mdil	0,18

T1 = 48 horas después de la aplicación del parche.

T2 = 24 horas después de la remoción del parche.

Tabla 4. Evaluación dermatológica del producto “SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES”

ECD-014.04/F1		Evaluación Dermatológica - IP					
Nombre de la muestra: SERUM CONTORNO DE OJOS, CON EXTRACTO NATURALES				Fecha del estudio: 2021-08-31 AL 2021-09-03			
Código de la muestra: ECD210823-1127				Observaciones:			
EVALUACIÓN							
48 Horas				72 Horas			
FECHA: 2021-09-02				FECHA: 2021-09-03			
Vol N°	CALIFICACIÓN	Reacciones adversas señaladas por el voluntario	Observaciones realizadas por el dermatólogo	CALIFICACIÓN	Reacciones adversas señaladas por el voluntario	Observaciones realizadas por el dermatólogo	
1	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
2	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
3	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
4	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
5	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
6	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
7	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
8	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
9	+/-	Ninguno	Leve eritema	-	Ninguno	Ninguno	
10	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
11	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
12	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
14	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
15	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
16	+/-	Ninguno	Leve eritema	-	Ninguno	Ninguno	
17	Retirada						
18	+	Ninguno	Eritema	+/-	Ninguno	Leve eritema	
19	+	Ninguno	Eritema	-	Ninguno	Ninguno	
20	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
21	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	
22	-	Ninguno	Ninguno	-	Ninguno	Ninguno	