



imegen

*Bringing
genomics
to health*



Instrucciones de uso

Imegen[®] DM1

REF **IMG-173**

Fabricado por:

Instituto de Medicina Genómica SL

Agustín Escardino 9,

Parc Científic de la Universitat de València

46980 Paterna (Valencia, España)

+34 963 212 340 - info@imegen.es

imegen.es

Rev. 5. 28/04/2020



AE MPS [N° 2019 09 0061 EN]



Página 1 de 18



imegen

Imegen le garantiza que todos sus productos están libres de defectos, tanto en los materiales empleados como en su proceso de fabricación. Esta garantía se hace extensible hasta la fecha de caducidad, siempre que se observen las condiciones de conservación especificadas en este manual.

Nuestros productos están diseñados para diagnóstico *in vitro*. Imegen no le ofrece ninguna otra garantía, expresa o implícita, que se extienda más allá del funcionamiento correcto de los componentes de este kit. La única obligación de imegen, respecto de las garantías precedentes, será la de reemplazar los productos, o bien devolver el precio de la compra de los mismos, a voluntad del cliente, siempre y cuando se pruebe la existencia de un defecto en los materiales, o bien en la elaboración de sus productos.

Imegen no será responsable de ningún daño, directo o indirecto, que resulte en pérdidas económicas o en daños que pudieran producirse por el uso de este producto por parte del comprador o usuario.

Todos los productos comercializados por Imegen son sometidos a un riguroso control de calidad. **imegen-DM1** ha superado todas las pruebas de validación internas, que garantizan la fiabilidad y reproducibilidad de cada ensayo.

Para cualquier consulta sobre las aplicaciones de este producto o sobre sus protocolos, puede contactar con nuestro Departamento Técnico:

Teléfono: 963 212 340

e-Mail: tech.support@imegen.es

imegen[®] es una marca registrada del Instituto de Medicina Genómica en España

Modificaciones de las Instrucciones de Uso (IFU)	
Versión 03	Cambio introducido: Adaptación a los requisitos del Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios para diagnóstico <i>in vitro</i> .
Versión 04	Cambio introducido: Ajuste del volumen del control positivo incluido.
Versión 05	Cambio introducido: Adición de información en apartado 8.1.



imegen

Índice

1. Información general	4
2. Uso previsto	5
3. Características técnicas	5
4. Advertencias y precauciones de seguridad	6
5. Contenido y condiciones de almacenamiento del kit	7
6. Equipos, reactivos y materiales necesarios que no se suministran	8
7. Protocolo de ensayo	10
7.1 Preparación de las reacciones de amplificación	10
7.2 Preparación de los fragmentos amplificados	11
7.3 Electroforesis capilar	12
8. Análisis de los resultados	13
8.1 Resultados control positivo	14
8.2 Resultados TP-PCR	15
9. Troubleshooting	16
10. Limitaciones	18
10.1 Equipos	18
10.2 Reactivos	18
10.3 Estabilidad del producto	18



1. Información general

La Distrofia Miotónica tipo 1 (MIM #160900) se hereda de forma autosómica dominante y es debida en el 100% de los casos a la expansión de la repetición del tri-nucleótido CTG del extremo 3' del gen DMPK (MIM *605377) localizado en la región cromosómica 19q13.3.

El gen DMPK codifica la proteína quinasa de distrofia miotónica, la cual desempeña una función crucial en el correcto funcionamiento de células musculares, cardíacas y cerebrales. La distrofia miotónica de tipo 1 (DM1) resulta de un aumento en el número de copias (expansión) del trinucleótido CTG en el gen DMPK, generando en una versión del ARN mensajero modificada que forma, secuestra y aglomera proteínas interfiriendo en su correcto funcionamiento. La DM1 cursa con debilidad muscular, atrofia de los músculos de la cara, cataratas, alopecia, atrofia gonadal y miocardiopatías.

En la siguiente tabla se pueden observar las expansiones analizadas con el kit **imegen-DM1**.

Alelo	(CTG) ^{n*} Número de Repeticiones	Estabilidad	Fenotipo clínico
Normal	5-36	Estable	No DM
Intermedio	37-50	Puede ser inestable	No DM
Pre-mutado	51-150	Inestable	No DM, mínima, o DM clásica
Patológico	>150	Inestable	Clásica, juvenil, o DM congénita

Tabla 1. Información de las expansiones analizadas en el kit imegen-DM1

Referencias

- Incidence of amplification failure in DMPK allele due to allelic dropout event in a diagnostic laboratory. De Siena C et al. Clin. Chim. Acta. (2018) May 24;484:111-116
- Myotonic dystrophy type 1: role of CCG, CTC and CGG interruptions within DMPK alleles in the pathogenesis and molecular diagnosis. Santoro M et al. Clin Genet. (2017) Oct;92(4):335-364



imegen

2. Uso previsto

Mediante el uso del kit **imegen-DM1** se puede analizar la expansión CTG del extremo 3' del gen DMPK mediante PCR y posterior electroforesis capilar. Además el kit ofrece un sistema de TP-PCR (triplet repeat primed PCR), para los casos con expansiones de mayor tamaño, no detectables por PCR convencional.

El ensayo de TP-PCR emplea un oligonucleótido marcado específico de locus que flanquea la repetición, junto con oligonucleótidos emparejados que amplifican desde múltiples sitios de la expansión, permitiendo por PCR a tiempo final y posterior electroforesis capilar, la detección de los alelos expandidos no detectables por la PCR convencional.

Los productos de PCR serán separados por electroforesis capilar, y tanto la PCR como la TP-PCR serán detectados mediante el marcaje 6-Carboxifluoresceina (6-FAM).

imegen-DM1 es sólo para uso diagnóstico in vitro y está dirigido a profesionales del sector de la biología molecular.

3. Características técnicas

Este kit ha sido validado utilizando muestras objeto de análisis del interlaboratorio de EMQN, 2016, así como muestras analizadas previamente por el servicio de genética médica de imegen, y detecta específicamente las expansiones objeto de este kit, con una capacidad de detección de expansiones en torno a 150 repeticiones.

El material necesario para este estudio es ADN genómico procedente, principalmente, de sangre periférica. La cantidad total de ADN necesario es 500 ng.

Imegen está certificada frente a la norma **UNE-EN ISO 13485:2018 Productos Sanitarios: Sistemas de Gestión de Calidad – Requisitos para fines reglamentarios** por la AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS para el Diseño, desarrollo y producción de productos sanitarios para diagnóstico in vitro:

- Kits de análisis genético
- Software para análisis bioinformático de datos genéticos



imegen

4. Advertencias y precauciones

1. Se recomienda seguir estrictamente las instrucciones de este manual, especialmente en cuanto a las condiciones de manipulación y almacenamiento de los reactivos.
2. No pipetear con la boca.
3. No fumar, comer, beber ni aplicarse cosméticos en las zonas donde se manipulan kits y muestras.
4. Se debe proteger debidamente cualquier afección cutánea, así como cortes, abrasiones y otras lesiones de la piel.
5. No verter los restos de reactivos a la red de agua potable. Se recomienda utilizar los contenedores de residuos establecidos por la normativa legal y gestionar su tratamiento a través de un gestor de residuos autorizado.
6. En caso de un derrame accidental de alguno de los reactivos, evitar el contacto con la piel, los ojos y las membranas mucosas y limpiar con abundante agua.
7. Las hojas de datos de seguridad (MSDS) de todos los componentes peligrosos que contiene este kit están disponibles bajo petición.
8. Este producto requiere la manipulación de muestras y materiales de origen humano. Se recomienda considerar todos los materiales de procedencia humana como potencialmente infecciosos y manipularlos conforme a la norma de la OSHA sobre Bioseguridad de nivel 2 de los patógenos de transmisión sanguínea o se deben utilizar otras prácticas pertinentes de bioseguridad para los materiales que contienen o se sospecha que puedan contener agentes infecciosos.
9. Los reactivos incluidos en este kit no son tóxicos, explosivos, infecciosos, radiactivos, magnéticos, corrosivos ni causantes de contaminación ambiental biológica.
10. Este kit ha sido validado con unos equipos y en unas condiciones específicas que podrían variar sensiblemente en otros laboratorios. Se recomienda por tanto que cada laboratorio realice una validación interna cuando vaya a utilizar por primera vez el kit.
11. El fabricante no responde del mal funcionamiento del ensayo cuando los reactivos incluidos en el kit son sustituidos por otros reactivos no suministrados por imegen.
12. El fabricante no garantiza la reproducibilidad del ensayo cuando el usuario introduce reactivos no validados por imegen, por considerarlos equivalentes a los suministrados en el kit.



imegen

5. Contenido y condiciones de almacenamiento del kit

Este kit contiene reactivos suficientes para la realización de 12 determinaciones. La relación de reactivos incluidos en el kit es la siguiente:

- **DM1 Master Mix:** Master Mix de PCR con las cantidades de nucleótidos, MgCl₂ y tampón necesarios para llevar a cabo las reacciones de amplificación
- **PCR Master Mix:** Master Mix con los oligonucleótidos necesarios para llevar a cabo la amplificación por PCR de la región diana del kit.
- **TP-PCR Master Mix:** Master Mix con los oligonucleótidos necesarios para llevar a cabo la TP-PCR (triplet repeat primed PCR).
- **Taq:** DNA polimerasa necesaria para llevar a cabo las reacciones de amplificación.
- **Positive Control:** Mezcla de ADN genómico y un plásmido circular en los que se encuentran presentes los alelos normales de 5, 12 y 36 repeticiones.

Reactivos	Color	Cantidad	Conservación
DM1 Master Mix	Disco blanco	350 µl	-20°C
PCR Master Mix	Disco rojo	60 µl	-20°C
TP-PCR Master Mix	Disco azul	60 µl	-20°C
Taq	Tapa naranja	18 µl	-20°C
Positive Control	Tapa negra	60 µl	-20°C

Tabla 2. Componentes del kit imegen-DM1



imegen

6. Equipos, reactivos y materiales no suministrados

Equipos:

- Termociclador
- Micropipetas de 10 μ L, 20 μ L, 200 μ L y 1000 μ L
- Vortex
- Centrífuga
- Secuenciador

Reactivos:

- GeneScan™ 500 LIZ® (Applied Biosystems cat. no. 4322682)
- Hi-Di™ formamide

Materiales:

- Puntas de pipetas con filtro (10 μ L, 20 μ L, 200 μ L y 1000 μ L)
- Tubos estériles de 1.5 mL
- Tubos o placas de 96 pocillos de 0.2 mL
- Film para placas de 96 pocillos
- Guantes de látex

Nota: Este kit no incluye los reactivos y materiales necesarios para llevar a cabo la electroforesis capilar.

6.1 Kits complementarios

Para el análisis de expansiones implicadas en otras enfermedades neurodegenerativas, imegen también ofrece los kits imegen-SCAs (ref IMG-152), imegen-SBMA (ref IMG-153), imegen-Huntington (ref IMG-154), imegen-Friedreich (ref IMG-155). Todos ellos junto con el kit imegen-DM1, han sido diseñados usando el mismo programa de PCR, por lo que se pueden analizar conjuntamente.



7. Protocolo de ensayo

7.1 Preparación de las reacciones de amplificación

Para estimar la cantidad de reactivos necesaria, se debe tener en cuenta el número de muestras y controles a analizar simultáneamente. Recomendamos realizar los cálculos, considerando una reacción más, o bien, incrementando un 10% el volumen de cada reactivo.

Se prepararán dos mezclas de PCR distintas por muestra, una para la reacción de PCR y otra para la TP-PCR. A continuación, se muestra el protocolo recomendado para la preparación de las reacciones de amplificación:

1. Descongelar todos los reactivos del kit y el ADN de las muestras. Agitar cada uno de los reactivos en vortex y mantener en frío.
2. En un tubo de 1.5 mL preparar el mix de PCR añadiendo los siguientes reactivos:

Reactivos	Cantidad por reacción
DM1 Master Mix	14.5 μ L
Taq	0.5 μ L
PCR Master Mix	5 μ L

3. En un tubo de 1.5 mL preparar el mix para la TP-PCR añadiendo los siguientes reactivos:

Reactivos	Cantidad por reacción
DM1 Master Mix	14.5 μ L
Taq	0.5 μ L
TP-PCR Master Mix	5 μ L

4. Agitar en vortex y dar spin a los mixes de PCR y TP-PCR. Dispensar 20 μ L a los correspondientes tubos de 0.2 mL.
5. Añadir 5 μ L de las muestras diluidas a una concentración de 50 ng/ μ L. Es conveniente poner un control negativo de PCR y TP-PCR por cada tanda de amplificación para comprobar la ausencia de contaminación de los reactivos, y también controles positivos para verificar el tamaño de los alelos. Ante la posibilidad de no tener controles positivos, el kit incluye un control positivo de 36 repeticiones.
6. Colocar los tubos en el termociclador y ejecutar el siguiente programa de amplificación:



imegen

Campos	Etapa 1 Activación enzimática	Etapa 2 PCR o TP-PCR			Etapa 3	
Nº de Ciclos	1 ciclo inicial	30 ciclos			1 ciclo	
		Desnaturalización	Unión de cebadores	Extensión	Finalización de la PCR o TP-PCR y conservación	
Temperatura	94°C	94°C	60°C	72°C	72°C	4°C
Tiempo	5 minutos	1 minuto	1 minuto	2 minutos	10 minutos	∞

Tabla 3. Programa de PCR y TP PCR, óptimo para los equipos T3 de Biometra, SimpliAmp Thermal Cycler y GENEAMP® PCR System 2720 de Applied Biosystems

Es posible detener el protocolo en este punto. Los productos de PCR pueden almacenarse a 4°C si se va a continuar con el protocolo en las próximas 24 horas o a -20°C para periodos de tiempo superiores.

7.2 Preparación de los fragmentos amplificados

A partir de los productos de PCR y TP-PCR, preparar la placa para el análisis de fragmentos como se indica a continuación:

1. Añadir a un tubo de 1.5 mL los siguientes reactivos:

Reactivos	Cantidad por reacción
Formamida	18 µL
Marcador GeneScan™ 500 LIZ	0.5 µL

Recomendamos realizar los cálculos considerando una reacción más, o bien, incrementando un 10% el volumen de cada reactivo.

Nota: El volumen del marcador de tamaño puede ser aumentado o disminuido para ajustar la intensidad de los picos.

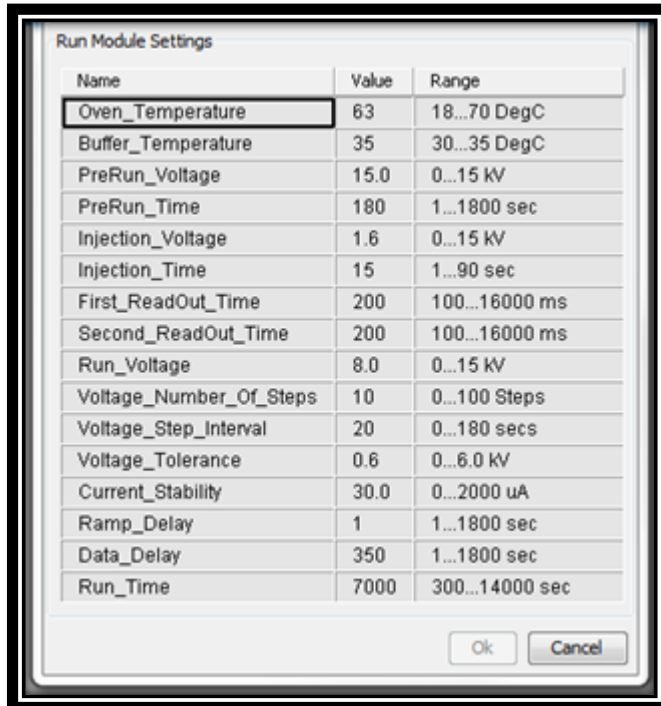
2. Dispensar 18.5 µl de la mezcla anterior en cada pocillo.
3. Añadir 1 µl del ADN obtenido en las reacciones de PCR y TP-PCR.
Nota: El volumen de muestra puede ser aumentado o disminuido (diluyendo las muestras) para ajustar la intensidad de los picos.
4. Tapar la placa, dar un spin y desnaturalizar en un termociclador durante 5 minutos a 98°C.
5. Guardar a 4°C la placa hasta el momento de introducirla en el secuenciador.

7.3 Electroforesis capilar

Una vez preparada la placa de fragmentos, las reacciones deben ser sometidas a electroforesis capilar. Dependiendo del modelo de secuenciador utilizado, se emplearán las condiciones de electroforesis recomendadas por el fabricante.

Para programar las condiciones de electroforesis capilar se debe tener en cuenta que el rango de amplificación varía aproximadamente entre 150-650 pb, que se emplean cebadores marcados con 6-FAM y que el patrón de peso molecular está marcado con GeneScan™ 500 LIZ.

A continuación se muestra una imagen con las condiciones optimizadas para el secuenciador 3730xl DNA Analyzer (ThermoFisher Scientific), usando el polímero POP-7™.



Name	Value	Range
Oven_Temperature	63	18...70 DegC
Buffer_Temperature	35	30...35 DegC
PreRun_Voltage	15.0	0...15 kV
PreRun_Time	180	1...1800 sec
Injection_Voltage	1.6	0...15 kV
Injection_Time	15	1...90 sec
First_ReadOut_Time	200	100...16000 ms
Second_ReadOut_Time	200	100...16000 ms
Run_Voltage	8.0	0...15 kV
Voltage_Number_Of_Steps	10	0...100 Steps
Voltage_Step_Interval	20	0...180 secs
Voltage_Tolerance	0.6	0...6.0 kV
Current_Stability	30.0	0...2000 uA
Ramp_Delay	1	1...1800 sec
Data_Delay	350	1...1800 sec
Run_Time	7000	300...14000 sec

Figura 1. Parámetros optimizados para el secuenciador 3730xl DNA

La intensidad de la detección puede variar entre los distintos equipos, dependiendo del modelo, del estado del sistema óptico del equipo y del tiempo y voltaje de inyección. Por ello, puede ser necesario, aumentar o disminuir la cantidad de marcador de tamaño o de producto de PCR requeridos para llevar a cabo la electroforesis capilar.



8. Análisis de resultados

Una vez con los resultados en el software de análisis, para calcular el número exacto de repeticiones de un alelo desconocido se puede emplear la siguiente fórmula:

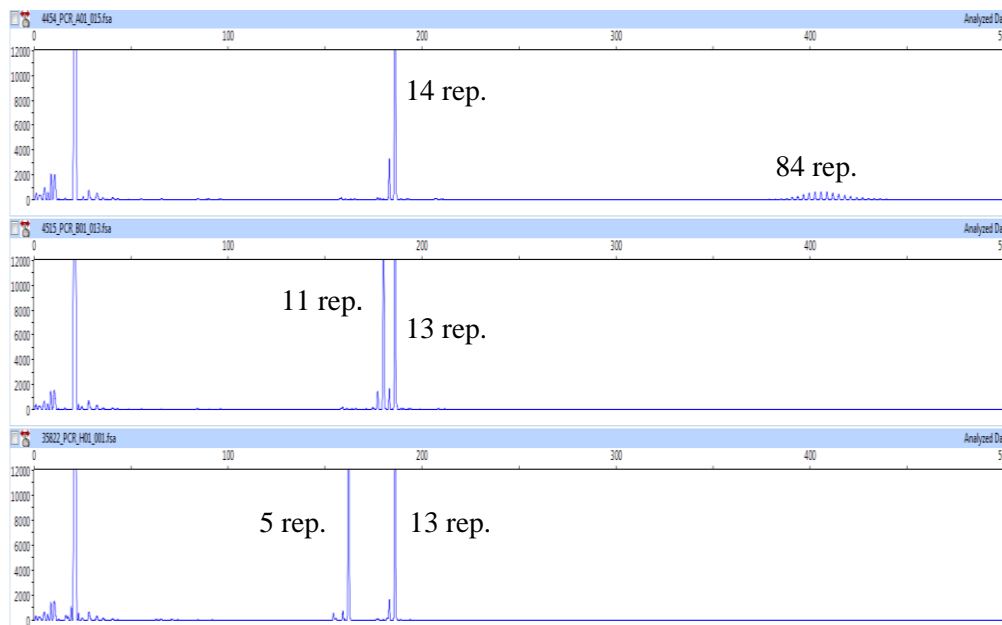
$$\text{Número Repeticiones} = \frac{\text{Tamaño Alelo } x \text{ (pb)} - 147}{3}$$

Nota: El valor 147 de la fórmula procede de una conversión del tamaño de amplicón obtenido con los oligonucleótidos diseñados para este kit, comprobado tanto *in silico*, como en nuestros laboratorios durante la validación del kit.

Debido a las variaciones descritas de una repetición entre distintos laboratorios, desde Imegen recomendamos el uso de una muestra con una repetición de tamaño conocido, y usando la siguiente fórmula (Ejemplo: 36 repeticiones):

$$\text{Número Repeticiones} = \frac{\text{Tamaño Alelo } x \text{ (pb)} - \text{Tamaño Alelo conocido } 36}{3} + 36$$

A continuación se muestran imágenes de diferentes perfiles genéticos de expansión en CTG:



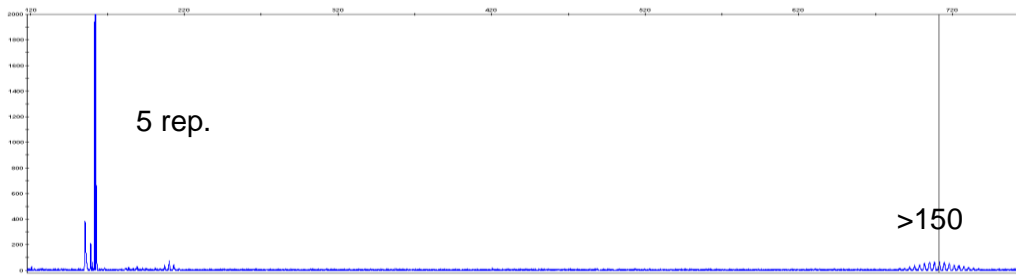


Figura 3. Ejemplos del resultado de PCR de una muestra con una expansión mayor de 150 repeticiones

Nota: Para poder analizar correctamente expansiones mayores de 150 repeticiones con el sistema de PCR, Imegen aconseja utilizar un marcador de tamaño con un rango superior a 600 pares de bases.

Debido a la presencia de restos de cebadores marcados no consumidos durante la PCR y a los dímeros de primers, se pueden detectar picos inespecíficos con tamaño inferior a 150 pb, los cuales no interferirán con el correcto análisis de los resultados.

8.1 Resultados control positivo

A continuación se muestra una imagen como ejemplo del resultado obtenido para el Control-DM1, así como una tabla con las correlaciones entre el número de repeticiones y el tamaño en pares de bases de dicho control.

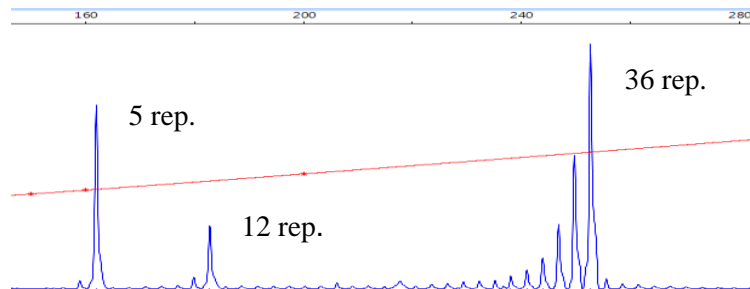


Figura 4. Resultado del Control positivo

Nº de Repeticiones	Tamaño (pb)
5 repeticiones	162
12 repeticiones	183
36 repeticiones	257

Tabla 4: Repeticiones y tamaño del control positivo



imegen

Debido a la naturaleza del control positivo la TP-PCR puede dar un perfil similar al de un alelo expandido:

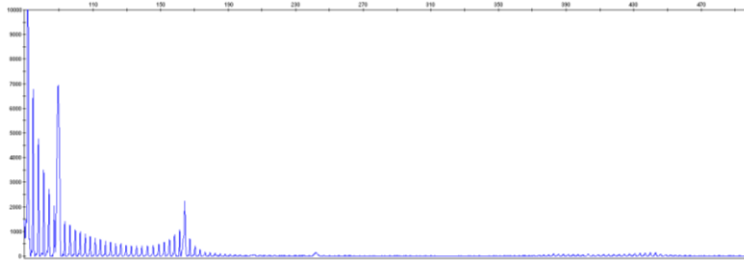


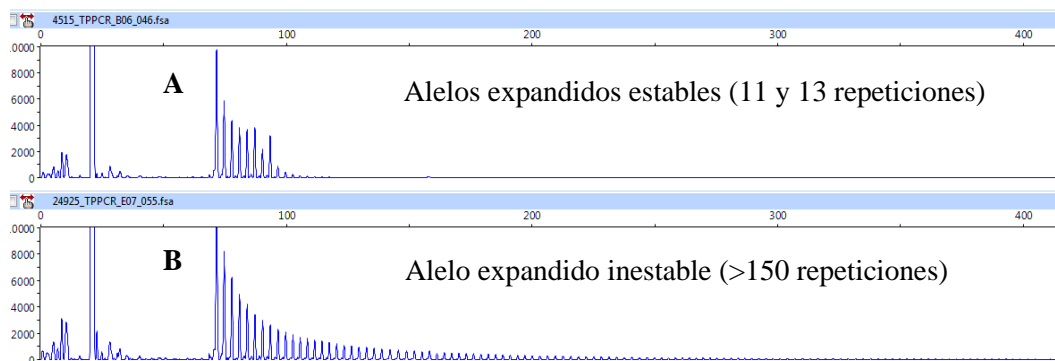
Figura 5. Resultados de TP-PCR del control positivo

8.2 Resultados TP-PCR

En aquellas muestras donde sólo se haya detectado un alelo mediante el uso del sistema de PCR, el genotipo de la muestra podría ser homocigoto para ese alelo o heterocigoto, con un alelo normal, y un alelo expandido, no detectable por PCR convencional.

Para poder diferenciar entre muestras homocigotas y heterocigotas con un alelo expandido no detectable por PCR convencional, ha sido diseñado el sistema de TP-PCR (Triplet Repeat primed Polymerase Chain Reaction) del kit **imegen-DM1**.

Al tratarse de una PCR en la que se emplea un oligonucleótido marcado específico de locus, y oligonucleótidos emparejados que amplifican en cualquier punto de la expansión, mediante esta técnica se podrán detectar expansiones de cualquier tamaño, aunque no permite la determinación del número de repeticiones.





imegen

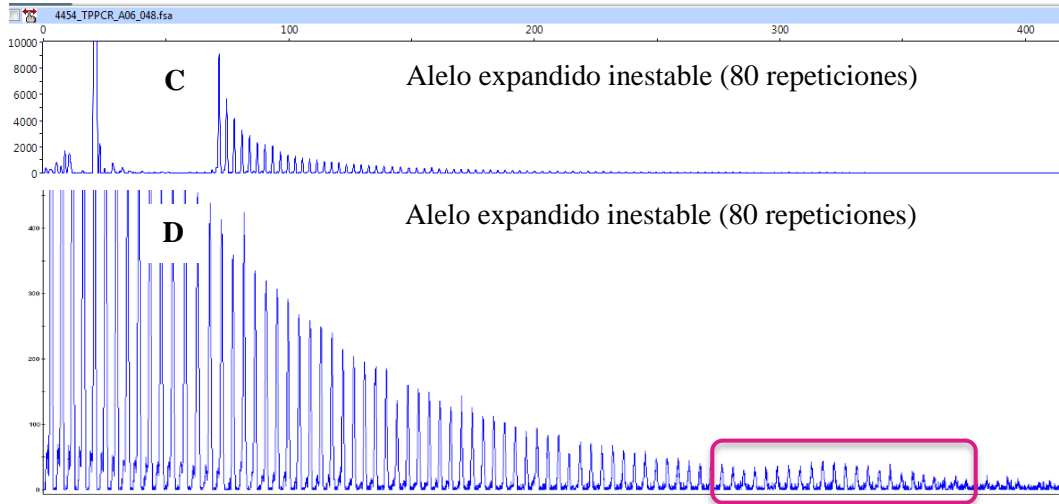


Figura 6. Resultados de TP-PCR. **A** Perfil compatible con la ausencia de un alelo expandido en la muestra. **B** y **C** Perfiles compatibles con alelos expandidos en la muestra. **D** Pequeña subida de la intensidad de fluorescencia, compatible con alelos expandidos de 80 repeticiones.



9. Troubleshooting

La tabla siguiente representa los resultados que podrían ser obtenidos en las muestras analizadas, el control positivo, el marcador de tamaño, y el control negativo. En caso de obtener un resultado inesperado, la interpretación y la razón más probable de dicho resultado se muestran a continuación.

Problema	Muestras analizadas	Control positivo	Marcador de tamaño	Control negativo	Resultados / Interpretación
Señal de fluorescencia débil o nula				√	Resultado esperado
	√			√	Cantidad y/o calidad del ADN molde insuficiente. ¹ ADN molde impuro. ²
	√	√	√	√	Fallo en la electroforesis capilar. ³ Fallo en la desnaturalización. ⁴
	√	√		√	Fallo en la PCR. ⁵
Señal de fluorescencia excesiva	√				Cantidad excesiva de ADN. ⁶
	√	√			
Presencia de más picos de los esperados	√	√		√	Contaminación. ⁷
	√				Contaminación. ⁷ Mosaicismo. ⁹
	√	√			Artefactos característicos de las expansiones. ⁸

Tabla 5. Interpretación de los posibles resultados con el kit imegen-DM1

¹ **Cantidad y/o calidad de ADN molde insuficiente:** Comprobar que el ADN ha sido correctamente cuantificado y usar la cantidad indicada de ADN. En caso de que el ADN haya sido correctamente cuantificado, comprobar su integridad y llevar a cabo una nueva extracción si es necesario.

² **ADN molde impuro:** Altas concentraciones de sales o un pH alterado pueden inhibir la PCR. Si usa un ADN disuelto en un tampón de elución con un pH diferente de 8 o con concentraciones altas de EDTA, el volumen de ADN no debería exceder el 20% del volumen total de la reacción. Restos de los reactivos usados durante la extracción también pueden afectar a la reacción de PCR. Si es así, limpie el ADN o prepare una nueva extracción.

³ **Fallo en la electroforesis capilar:** Revise si los parámetros del equipo son los especificados y reinyecte las muestras.

⁴ **Fallo en la desnaturalización:** Para una correcta desnaturalización las muestras deben ser calentadas el tiempo indicado en el apartado 7 de estas instrucciones de uso, y posteriormente mantener en frío hasta la carga en el secuenciador.



imegen

- ⁵ **Fallo en la PCR:** Compruebe que el programa de PCR es el indicado.
- ⁶ **Cantidad excesiva de ADN:** Asegúrese de estar usando la cantidad adecuada de ADN. Si es así, diluya el producto de PCR en agua estéril desionizada y prepare de nuevo la desnaturalización y carga en el secuenciador.
- ⁷ **Contaminación:** Puede ser producida por otro ADN molde o por un ADN previamente amplificado. La contaminación cruzada puede dar lugar a falsos positivos dando lugar a errores en la interpretación de los resultados. Use puntas de pipeta con filtro y cambie los guantes regularmente.
- ⁸ **Artefactos característicos del análisis de expansiones:** La amplificación de expansiones genera artefactos (picos en el electroferograma) que aparecen como picos menos intensos y de menor tamaño (3 pares de bases menores) que el pico predominante.
- ⁹ **Mosaicismo:** En DM1 han sido descritos casos de mosaicismo, por lo tanto es posible encontrar más de un genotipo en una muestra. En este caso aconsejamos repetir la PCR, y en caso de obtener el mismo patrón, utilizar una nueva muestra del paciente, a ser posible de otro tejido (ej. mucosa bucal).



10. Limitaciones

10.1 Equipos

imegen-DM1 ha sido validado usando los siguientes termocicladores de PCR:

- SimpliAmp Thermal Cycler (ThermoFisher Scientific)
- GeneAmp PCR System 2720 (ThermoFisher Scientific)
- T3000 Thermocycler 48 (Biometra)

Si usa otra marca o modelo de termocicladores, podría necesitar ajustar el programa de amplificación. Por favor, contacte con nuestro servicio técnico para cualquier consulta o aclaración.

imegen-DM1 ha sido validado usando la siguiente plataforma de secuenciación:

- 3730xl DNA Analyzer (ThermoFisher Scientific)

Este kit es válido para los polímeros compatibles con el marcaje 6-Carboxifluoresceína (6-FAM). En caso de utilizar otro equipo diferente al mencionado anteriormente, seguir las especificaciones del protocolo de dichas plataformas.

10.2 Reactivos

imegen-DM1 se ha validado empleando los reactivos incluidos en el kit y los recomendados en el apartado 6 de este manual (Equipos y materiales necesarios que no se suministran).

Para la electroforesis capilar se recomienda emplear los reactivos recomendados por el proveedor del secuenciador: ThermoFisher Scientific.

En caso de duda, por favor contacte con nuestro servicio técnico.

10.3 Estabilidad del producto

El funcionamiento óptimo de este producto está confirmado siempre que se apliquen las condiciones recomendadas de almacenamiento especificadas dentro de la fecha óptima del producto asociada a cada lote de producción.