



LINFOFAST®

Gelatina de colágeno bovino

Industria Argentina - Inyectable. Estéril. Apirógeno.

Clasificación ATC: V09DB02 ^{99m}Tc microcoloidal. Partículas y coloides de tecnecio.

Indicación de uso:

El **LINFOFAST®** es para uso diagnóstico solamente. Después de reconstituirlo con una solución de Pertecnectato de sodio (^{99m}Tc), se obtiene ^{99m}Tc -**LINFOFAST** (^{99m}Tc -LINFO) el cual puede ser administrado con el objeto de realizarse los siguientes estudios:

- Visualización centellográfica de los vasos linfáticos y de las estaciones ganglionares mediante linfocintigrafías ó linfografías radioisotópicas, estáticas ó dinámicas.
- Visualización de Ganglio Centinela en melanoma
- Visualización de Ganglio Centinela en cáncer de mamá
- Visualización de Ganglio Centinela en cáncer de endometrio
- Visualización de Ganglio Centinela en cáncer de vulva
- Visualización de Ganglio Centinela en cáncer de pene
- Visualización de Ganglio Centinela en cáncer de cuello uterino

El estudio morfológico estático permite identificar los vasos linfáticos funcionantes y las estaciones ganglionares. Se utiliza para el estudio de linfedemas primarios y secundarios de miembros superiores e inferiores, linfedemas de miembros post-vaciamiento ganglionar en pacientes oncológicos, en linfangitis bacterianas agudas ó secuelas tardías, para la localización del ganglio centinela en la nueva concepción de la cirugía oncológica y la toma de decisiones en el tratamiento posterior del paciente, sea éste terapia radiante ó administración de citostáticos (terapia química).

Además de los estudios estáticos, es posible realizar estudios dinámicos ó funcionales del sistema linfático, que reflejan la actividad del linfático inicial y del linfangión, midiendo la velocidad de movilización del trazador mediante el uso de cámara gamma y evaluando cuantitativamente incrementos de la radiactividad en determinadas zonas ó miembros del paciente, muchas veces relacionándolos en comparación con los datos e imágenes de la zona ó miembro contralateral. En estos estudios cinéticos, utilizando los sistemas de análisis computarizados de las cámaras gamma, es posible integrar zonas de interés establecidas sobre las imágenes del sistema linfático del paciente y así calcular las velocidades de movilización de la linfa.

También se lo utiliza, previo a la cirugía linfática para la evaluación de las posibilidades de realizar una anastomosis linfovenosa (by pass linfovenoso), para disminuir el linfedema de miembros superiores ó inferiores. Para otros tipos de linfedemas se suele utilizar colgajos derivativos entéricos, mesentéricos ó cutáneos. En estos casos lo que interesa es evaluar la condición de funcionalidad de los linfáticos del miembro en cuestión.

En todas estas evaluaciones se emplea la cámara gamma para la visualización de las imágenes radiactivas y el cálculo de las velocidades de movilización de la linfa.

La elevada captación ganglionar del compuesto, lo hace aprovechable en indicaciones habituales de la centellografía en patologías oncológicas: melanomas, cáncer de mama (cadena mamaria interna) etc.; en los que la linfadenografía es fundamental.

Presentación:

LINFOFAST® se presenta en estuche conteniendo cinco frascos ampollas con un polvo liofilizado estéril y apirógeno envasado bajo atmósfera de nitrógeno.

En cada estuche se incluye (1) prospecto.

Fórmula Cualitativa-Cuantitativa:

Cada frasco ampolla contiene:

Cloruro de Sodio	4.00 mg
Gelatina de colágeno bovino	7.50 mg
Ac. Gentísico	0.35 mg
Cloruro estannoso dihidrato	2.04 mg
Acetato de Sodio	10.00 mg

Forma farmacéutica

Polvo para inyección, liofilizado, estéril, no radiactivo, envasado bajo atmósfera de nitrógeno. La preparación radiofarmacéutica final ^{99m}Tc-LINFOFAST (^{99m}Tc-LINFO) es una suspensión inyectable.

Dosis y vías de administración:

La dosis recomendada para administración endodérmica después de la preparación con Pertecnectato de Sodio (^{99m}Tc) en un paciente de peso promedio (70 kg) es de 740- 1480 MBq (20 – 40 mCi).

El producto marcado se administra por vía endodérmica.

Una vez obtenida la suspensión radiactiva cargar una jeringa con 0,5 – 1 ml, y efectuar con aguja fina (27G x ½) habones intradérmicos en los espacios interdigitales de manos ó pies según sea para estudios de miembros superiores ó inferiores.

Inyectar entre 0,05 y 0,1 ml por habón (la dosis habitual por habón es de 0,5 a 2,0 mCi).

En caso de estudios de patologías localizadas en otras áreas se emplea la misma técnica de administración intradérmica, realizando por lo general 4 habones, en los vértices del cuadrante que enmarca la lesión (Ej. melanoma).

En caso de que el paciente manifieste escozor, se puede aplicar un anestésico local, por Ej.: xilocaína ó novocaína.

Adquisición de imagen

Para estudios dinámicos se pueden realizar imágenes secuenciales, simultánea o inmediatamente después de efectuada la inyección del radiofármaco.

Para las linfografías estáticas, se obtienen las imágenes entre 15' y 30' posterior a la inyección.

Las imágenes linfáticas estáticas convencionales generalmente se toman entre las 2 y 6 hs. posteriores a la inyección.

Características del envase primario:

LINFOFAST ®se presenta en frascos ampolla de vidrio borosilicato tipo I, de 10 mL de capacidad cada uno, tapados con tapón de bromobutilo y asegurados con precinto flip off.

Periodo de vida útil:

LINFOFAST® conservado en las condiciones indicadas en este documento, es estable durante 18 meses.

El período de vida útil del radiofármaco preparado ^{99m}Tc-LINFOFAST es de 6 horas

Condiciones de conservación:

Conservar **LINFOFAST**® a temperatura ambiente. El radiofármaco preparado debe mantenerse en blindaje de plomo y utilizarse dentro de las 6 (seis) horas de preparado.

Farmacología Clínica y toxicología de la preparación radiofarmacéutica indicando vías de eliminación y vida media

Farmacodinamia

A las concentraciones químicas y actividades utilizadas para las exploraciones diagnósticas no parece que el ^{99m}Tc-LINFOFAST tenga actividad farmacodinámica

Propiedades farmacocinéticas y eliminación

El desarrollo de la linfocintigrafía dentro de la Medicina Nuclear estuvo dirigido desde sus comienzos hacia la estadificación y control evolutivo del paciente oncológico, al intentar identificar los ganglios linfáticos comprometidos.

Su aplicación en el estudio de los linfedemas requiere además la visualización confiable y reproducible de los vasos linfáticos.

El sistema linfático, que corre paralelo a venas y arterias, tiene el rol fundamental de colectar y transportar proteínas plasmáticas que han abandonado los capilares sanguíneos a través del tejido intersticial, con el fin de volcarlos nuevamente a la circulación sanguínea.

La elevación de ésta “carga proteica linfática” provoca un aumento compensatorio del débito linfático, que depende esencialmente de las reservas funcionales de los colectores linfáticos. Cuando estas posibilidades compensatorias son sobrepasadas, se instala una linfoestasis en el tejido intersticial, objetivada clínicamente por un edema.

Así, uno de los métodos de elección para estudiar estos fenómenos es hacer el seguimiento, empleando técnicas de Medicina Nuclear de macromoléculas ó partículas radiactivas inyectadas en el intersticio.

Los primeros estudios (entre 1950-1960) utilizaron albúmina humana iodada (¹³¹I) ó coloides de oro (¹⁹⁸Au) protegidos con gelatina.

Estos fueron reemplazados por una serie de nuevos coloides, cuando se pudo utilizar el ^{99m}Tc como trazador, ya que la alta dosis de radiación proporcionada a los tejidos por el (^{131}I) ó el ^{198}Au no los hacían aconsejables.

En la actualidad los compuestos anteriores fueron sustituidos por soluciones coloidales marcadas con ^{99m}Tc .

El **LINFOFAST**® es un compuesto coloidal, a base de gelatina de colágeno bovino, que contiene cloruro estannoso como agente reductor del ^{99m}Tc . Este compuesto tiene una enorme velocidad de distribución linfática y marcado con dicho radioisótopo permite la visualización centellográfica de los vasos linfáticos y de las estaciones ganglionares, al ser absorbido selectivamente por el linfangión, luego de ser administrado por vía endodérmica.

El **LINFOFAST**® no difunde al compartimento sanguíneo y no presenta degradación metabólica, hasta haber alcanzado el hígado, lo cual ocurre cuando la linfa finalmente es volcada en el confluente yugulo subclavio, al sistema circulatorio sanguíneo, o sea luego de haber efectuado el recorrido linfático en la zona en estudio, no presentando de este modo actividad de fondo debida a esporádicas recirculaciones de productos de degradación metabólica y presenta además un porcentaje ínfimo de ^{99m}Tc libre (inferior al 5%).

Este producto asegura:

- Rápida depuración plasmática.
- Mínima excreción urinaria.
- Absorción rápida y selectiva por el sistema linfático.
- Excelente contraste centellográfico de vasos y ganglios linfáticos.

Dosimetría de la radiación

Características Físicas

El ^{99m}Tc decae por transición isomérica con un período de semidesintegración de 6.02 horas¹. Los principales fotones útiles para la detección y el diagnóstico por imágenes se listan en la Tabla 1.

Tabla 1. - Datos principales de emisión de radiación

Radiación	Media % / Desintegración	Energía media (KeV)
Gamma-2	89.07	140.5

¹Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables", DOE/TIC 11026, 108 (1981).

Radiación externa

Dosimetría externa

La constante de rayos gamma específica (Γ) para ^{99m}Tc es de 5.4 microcoulombs / Kg-MBq-hr (0.78R / mCi-hr) a 1 cm. Esta constante permite estimar la exposición (D) a una fuente puntual de ^{99m}Tc de actividad conocida (A), a una distancia conocida (d) y un período de tiempo (t) como;

$$D = \Gamma . A . t / d^2$$

La Tabla 2 muestra una serie de coeficientes de atenuación (A_c) obtenidos a partir de la interposición de diferentes espesores de blindaje de plomo. Estos coeficientes se pueden usar para estimar la exposición a una fuente de actividad conocida con un punto de ^{99m}Tc protegido con plomo, a una distancia y un período de tiempo conocidos como;

$$D = A_c . \Gamma . A . t / d^2$$

La Tabla 3 muestra una serie de factores de desintegración (D_f), que permiten estimar la actividad restante (A_f) de una fuente de ^{99m}Tc conocida después de un período de tiempo particular, a partir de una actividad inicial conocida (A_i) como;

$$A_f = A_i . D_f$$

Tabla 2 – Coeficientes de atenuación del blindaje de Plomo

Espesor del blindaje de plomo (cm)	Coefficiente de atenuación (A_c)
0.025	0.5
0.08	10^{-1}
0.16	10^{-2}
0.25	10^{-3}
0.33	10^{-4}

Tabla 3 – Factores de desintegración física ^{99m}Tc de vida media: 6.02 h

Tiempo (h)	Factor de desintegración (Df)
0*	1.000
1	0.891
2	0.794
3	0.708
4	0.631
5	0.562
6	0.501
7	0.447
8	0.398
9	0.355
10	0.316
11	0.282
12	0.251

*tiempo de calibración

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen.

Contraindicaciones

La administración de $^{99m}\text{Tc-LINFOFAST}$ está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la formulación.

Efectos indeseables

Hasta el momento no han sido detectadas. En algunas ocasiones puede provocar escozor en el sitio de inyección. Puede ser administrado conjuntamente con algún anestésico local (ej. Xilocaína ó Novocaína).

Incompatibilidades

No se conocen.

Advertencias y precauciones de uso

➤ Posibilidad de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, se debe suspender la administración del medicamento inmediatamente e iniciar un tratamiento intravenoso, en caso necesario.

➤ Justificación individual de la relación beneficio/riesgo

La exposición a la radiación de cada paciente debe estar justificada por el posible beneficio. La actividad administrada deberá ser en todos los casos lo más baja posible para poder obtener la información diagnóstica requerida.

Advertencias generales

- Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados por personas autorizadas en centros asistenciales autorizados
- No deberá emplearse si el paciente es alérgico al principio activo o a cualquiera de los componentes del radiofármaco.
- Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las regulaciones del organismo oficial competente.
- Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que satisfaga tanto de seguridad radiológica como a los requisitos de calidad farmacéutica.
- El contenido de cada vial es estéril y apirógeno. Para mantener dichas condiciones, utilizar técnica aséptica durante todas las operaciones de manipulación y administración del radiofármaco.
- Evitar el contacto con el aire durante la marcación.
- Contenido del vial están destinadas solamente para el uso en la preparación de ^{99m}Tc **LINFOFAST** y no son para ser administrados directamente al paciente sin primero someterse al procedimiento de preparación.
- El rendimiento de marcación disminuye si el estaño no se mantiene en el estado reducido (Sn⁺²). La presencia de cualquier oxidante en la solución de Na^{99m}TcO₄ o la entrada de oxígeno en el frasco pueden afectar la preparación.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Los riesgos de irradiación asociados con el uso de radiofármacos marcados con ^{99m}Tc son mayores en niños que en adultos y en general, cuanto más joven es el niño, mayor el riesgo debido a la mayor absorción de la dosis de radiación y mayor esperanza de vida.

Debe tomarse muy en cuenta estos riesgos en toda evaluación riesgo-beneficio cuando se trata de niños.

Igualmente, en el caso de mujeres embarazadas, los radiofármacos marcados con ^{99m}Tc deben administrarse a las mismas, sólo cuando los beneficios que se

espere obtener, sean claramente más importantes que los riesgos potenciales debido a la dosis de radiación que recibirá.

Dado que este producto no es radiactivo pero para su empleo debe ser marcado con un trazador, el mismo podrá ser usado solamente por médicos calificados, mediante entrenamiento especial, en el uso y manejo seguro de radioisótopos, y cuya experiencia y entrenamiento haya sido aprobado por una Institución u Organización previamente autorizada para emitir permisos de radioisótopos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

Instrucciones para la preparación del radiofármaco

- Técnica de marcación

Colocar en un blindaje de plomo adecuado el vial de **LINFOFAST**®, al que previamente se le quita el centro del precinto y se desinfecta el tapón de goma con alcohol etílico ó isopropílico al 70%.

Agregar con jeringa, en condiciones estériles y tras la pantalla blindada, entre 1 y 2 ml de solución fisiológica estéril conteniendo entre 20 y 40 mCi de Pertecnectato (^{99m}Tc).

Agitar el blindaje conteniendo el vial por espacio de 1 minuto.

Observar la correcta resuspensión del coloide. Se deberá obtener una suspensión de aspecto ligeramente lechoso.

Control de calidad

La calidad del marcaje (pureza radioquímica) debe ser verificada conforme al siguiente procedimiento.

Método

Cromatografía ascendente en papel.

Materiales, reactivos y procedimiento

Preparación del radiofármaco: Todas las operaciones deben realizarse evitando la entrada de aire y teniendo la precaución de utilizar un blindaje de plomo cuyo espesor sea de por lo menos 5 mm. Eluir un generador de ^{99m}Tc , tomar 1 mL y medir la actividad. Calcular el volumen a agregar de manera tal que contenga entre 30 y 50 mCi de Pertecnectato de sodio (^{99m}Tc).

Calcular el volumen de Solución Fisiológica de manera tal de obtener un volumen final de 2 mL. Agregar al vial liofilizado el volumen de Solución Fisiológica previamente calculado. Agitar. Agregar el volumen que contiene entre 30 y 50 mCi de Pertecnetato de sodio (^{99m}Tc). Agitar durante aproximadamente 1 minuto y posteriormente dejar reposar la muestra durante 10 a 15 minutos.

Aplicar a 1 cm de la base de una tira de papel para cromatografía Whatman (de 1 de 9 cm de longitud y 2.5 cm de ancho), una alícuota de radiofármaco de manera de obtener alrededor de 20000 cuentas por minuto, dejar secar al aire. Desarrollar el cromatograma mediante una cromatografía ascendente utilizando Metanol:agua (8.5 en 10) como fase móvil, hasta que el frente de solvente haya recorrido la $\frac{3}{4}$ partes de la longitud total de la tira. Retirar la tira, marcar el frente de solvente, dejar secar al aire. Cortar la tira a un Rf de 0.5 y medir la actividad de ^{99m}Tc en cada pieza mediante un detector de radiación adecuado (descontando el fondo). El ^{99m}Tc -**Linfofast** se encuentra localizado en el origen y las impurezas migran cerca del frente de solvente.

No menos del 92 % de la actividad se encuentra en el punto de siembra.

Cálculos

Calcular el porcentaje de pureza radioquímica de la siguiente manera:

$$\% \text{Pureza Radioquímica} = \frac{(\text{Actividad Rf}_{0-0.5} - \text{Actividad fondo}) \times 100}{(\text{Actividad Rf}_{0-0.5} + \text{Actividad Rf}_{0.5-1.0} - \text{Actividad Fondo} \times 2)}$$

Bibliografía

- MEDICINA NUCLEAR TRASLACIONAL - TRAZADOR HÍBRIDO: FASE CLÍNICA San Martín G, Robledo J, Rutty Sola G, Yapura P, Alderete G, Salgueiro J, Casalle G, Lupo E, Cuellar S, Zucchella D, Sanchez A, Zeff N, Lay L, Gianni S, Ostojich M, Zarlenga C. E-Poster presentado en el XXI Congreso Argentino de Medicina Nuclear.
- Comparación entre dos métodos para localización de Ganglio Centinela (GC) en cáncer de mama (CM), mediante imagen Centellográfica (CENT), Azul Patente (AP) y Detección Radiactiva Intraoperatoria (DRI). Alak M del C. *(1), Degrossi OJ.(1), García del Río H.(1), Loza J.(2),

Colo F.(2), Loza M.(2), Nicolini J.(3), Gomez de Castilla S.(4) y Penna M.(1) Year 5, Number 21, July 2003

- Localización del ganglio centinela en cáncer de mama. Inyección periareolar del radiocoloide Sentinel node localization in breast cancer. Periareolar injection of radiocolloid I. Blanco Sáiza, C. Moriyón Entrialgo, R. Gómez Barquína, MA. Díez Estebana, D. Platero García, J. Pelletán Fernández, R. Álvarez Obregón, FJ. Aira Delgado Elsevier. Vol. 23. Núm. 2. Páginas 95-101 (Marzo 2004)
- Ganglio centinela en cáncer de mama: biopsia selectiva comparada con linfadenectomía axilar. Seguimiento a largo plazo Sentinel ganglion in breast cancer: selective biopsy compared with axillary lymphadenectomy. E. Goñi¹, M.E. Martínez Lozano¹, C. Estébanez¹, A. Camarero¹. F. Vicente², M.A. Sanz de Pablo³, J.L. Martínez Rodríguez¹. Anales Sis San Navarra vol.32 no.3 Pamplona sep./dic. 2009.
- Localización del ganglio centinela en cáncer de mama. Inyección periareolar del radiocoloide / Sentinel node localization in breast cancer. Periareolar injection of radiocolloid. Álvarez Obregón, R. Rev. esp. med. nucl. (Ed. impr.) ; 23(2): 95-101, mar. 2004.
- Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer. 1977;39:456-46
- Chakera AH, Hesse B, Burak Z, Ballinger JR, Britten A, Caracò C, Cochran AJ, Cook MG, Drzewiecki KT, Essner R, Even-Sapir E, Eggermont AM, Stopar TG, Ingvar C, Mihm MC Jr, McCarthy SW, Mozzillo N, Nieweg OE, Scolyer RA, Starz H, Thompson JF, Trifirò G, Viale G, Vidal-Sicart S, Uren R, Waddington W, Chiti A, Spatz A, Testori A; General recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Oct; 36(10):1713-42.
- Beyersdorff D, Bahnsen J, Frischbier HJ, Nodal involvement in cancer of the uterine cervix: lymphography and MRI. Eur J Gynecol Oncol 1995;16:274-7.
- Plentl A, Friedman EA. Lymphatic system of the female genitalia. Lymphatics of the cervix uteri. Filadelfia: WB Saunders; 1971;2:75-84.

- Reiffenstul G. The lymphatics of the female genital organs. Filadelfia: J.B. Lippincott Co.; 1964.
- Levenback C, Coleman et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):688-693.
- Beltran Menjon S. Ganglio centinela en ginecología oncológica. En: X Curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología, 2006. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
- Plante M, Renaud MC, Tetu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 91:494-503.
- Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique-preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48(3):305-10.
- Algatssen C, Possover M, Krause N, et al. Establishing a new technique of laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol* 2000 95; 348:352.
- Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, Fontanelli R, Vecchione F, Maccauro M, Solima E. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: A feasibility study. *Am J Obst & Gyn* 2004; 191: 435-9.
- Antonio Opazo M. Ganglio Centinela en Cancer de Cuello Uterino. *Alasbimn Journal* Year 12, Number 46, october 2009
- Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, Bombardieri E. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoral injection of ^{99m}Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med & Molecular Imaging* 2005; 32(5): 569-74.
- Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99(1): 206-14.

- Louis-Sylvestre C, Evangelista E, Leonard F, Itti E, Meignan M, Paniel BJ. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. Gynecol Oncol 2005; 97(1): 151-4
- “El Ganglio Centinela es el primero en recibir el drenaje linfático del Tumor y, por lo tanto, es el primero en recibir células neoplásicas”, Cabañas RM., Cáncer (1977) 39:456-466 1
- “El Ganglio Centinela es cualquier ganglio sobre el que drena un canaliculo linfático que proviene directamente del tumor primario”, Eur J Nucl Med Imaging (2009)36:1713-1742 2

Este producto sólo puede ser adquirido por servicios de Medicina Nuclear autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear correspondiente.

Para uso exclusivo de profesionales médicos autorizados por la ARN.

Medicamento autorizado por la ANMAT - CERTIFICADO N°3569/99

Laboratorios BACON S.A.I.C.

Uruguay 136 (B1603DFD) Villa Martelli

Provincia de Buenos Aires – República Argentina

Teléfono: (54 –11) 2078-1050/4709-017. Fax: 4709 - 2636

Directora Técnica: Dra. Patricia Zubata. Farmacéutica. MN 10965