

Por
Stephen
J. Mather

NUEVOS HORIZONTES EN RADIOFARMACOS

La medicina nuclear tendrá que concentrarse en sus ventajas extraordinarias si se propone continuar demostrando que es clínicamente útil y sobrevivir en el nuevo siglo.

Las personas emprenden investigaciones radiofarmacéuticas por muchas razones diferentes. Los que trabajan en la industria farmacéutica siguen estrategias de desarrollo definidas con el objetivo básico de registrar un producto nuevo y generar dinero para la compañía. El presente artículo se ocupa fundamentalmente del trabajo que se lleva a cabo en instituciones académicas donde la norma es la búsqueda intelectual y no la financiera. Los proyectos de investigación más fructíferos suelen ser los que procuran resolver un problema clínico específico. Esto centra la atención necesaria en el proyecto y brinda a los investigadores la satisfacción fundamental de ver que se da un buen uso a sus esfuerzos. Con las mejoras introducidas en las modalidades concurrentes —tales como la TAC en espiral, la eco-Doppler y la imagenología de resonancia magnética por espectroscopía para determinar la ubicación y la perfusión de la enfermedad— surge una necesidad creciente de que la medicina nuclear se concentre en su capacidad única para realizar la evaluación funcional de los tejidos, y en particular, examinar y evaluar los cambios intracelulares y extracelulares. Los últimos adelantos registrados en el campo de la terapia selectiva con radionucleidos también han dado un nuevo impulso a los trabajos que se realizan en esta esfera.

En la presente reseña se expone la opinión personal de los autores de algunos de los campos más prometedores de la investigación actual de radiofarmacos. Éstos se pueden resumir como:

- Imagenología de la infección;
- Imagenología del cáncer;
- Tratamiento anticanceroso;
- Imagenología de neurorreceptores; y
- Química de radiofarmacos.

La imagenología de la infección quizás sea la esfera más prolifera para el desarrollo de los radiofarmacos y no cabe duda de que un estudio de la literatura resultaría en docenas de nuevos productos potencialmente 'útiles', pero pocos, por no decir ninguno, han resistido la prueba del tiempo. Los principales retos que se plantean en la imagenología de la infección son la capacidad para distinguir la verdadera infección de los procesos inflamatorios estériles y la necesidad de un detector universal de inflamación que reemplace el uso de glóbulos blancos radiomarcados. En el cáncer, las aplicaciones de diagnóstico de la medicina nuclear han pasado de la detección temprana y el diagnóstico primario al estadio secundario y la posterior adecuación individual de las terapias a los pacientes. En la medida en que se disponga de nuevas y costosas posibilidades terapéuticas biológicas, será indispensable precisar las formas para determinar los pacientes que se beneficiarán de ese tratamiento.

Por primera vez en muchos años los nuevos radiofarmacos terapéuticos —tales como los anticuerpos anti-CD20 marcados en el linfoma, los análogos octeotidas radiomarcados en enfermedades de origen neuroendocrino y los fosfonatos radiomarcados en las metástasis óseas— están resultando ser de una verdadera utilidad clínica. Esto ha estimulado más investigaciones en otras aplicaciones terapéuticas y hasta el uso de radionucleidos 'nuevos' como el emisor beta Lu^{177} y los emisores alfa como el Bi^{213} .

El reto en la imagenología de neurorreceptores es traducir los éxitos obtenidos en el campo de la PET en trazadores de la SPECT. Aunque se han

desarrollado diversos ligandos marcados con $\text{Tc}^{99\text{m}}$ que se enlazan con receptores in vitro, sus aplicaciones in vivo continúan siendo limitadas por la poca absorción cerebral causada por las propiedades fisicoquímicas subóptimas de esos compuestos.

Los progresos alcanzados en la química de los radiofarmacos, como es el caso del desarrollo de la vía acuosa para el precursor de tricarbonilo tecnecio 99m, continúan produciendo nuevos complejos con novedosas propiedades que aportarán vías inexploradas para el uso clínico en los próximos años.

Desde sus inicios, hace unos cincuenta años, el desarrollo de los radiofarmacos ha transitado por diversas fases. Los primeros años, desde los cincuenta hasta mediados de los sesenta, se caracterizaron por la aplicación clínica de sales radiactivas naturales como el yoduro I^{131} y el fosfato P^{32} y, después de la introducción del tecnecio 99m, por avances como el pirofosfato $\text{Tc}^{99\text{m}}$ para detecciones en hueso. En el período comprendido hasta principios de los ochenta se tuvo el objetivo de elaborar radiofarmacos que eran absorbidos por los principales órganos del cuerpo humano a través de diferentes mecanismos — los coloides para detecciones en hígado, los macroagregados para detecciones en pulmón, $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -DTPA y DMSA para la imagenología del riñón, etc. Los ochenta fueron años de aplicación de la química coordinada del tecnecio que resultó en diferentes trazadores que miden la perfusión o la función regional de los órganos: la exametazima- $\text{Tc}^{99\text{m}}$ para la perfusión cerebral, la sestamiba y tetrofosmina- $\text{Tc}^{99\text{m}}$ para la perfusión del miocardio y el $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -MAG3 para la secreción tubular renal.

En los noventa ocurrió un cambio orientado hacia la imagenología de las características de grupos de células y no de órganos completos. Se desarrollaron los

anticuerpos monoclonales radiomarcados, que señalan epítomos asociados a tumores y neuropéptidos, como los análogos de la somatostatina para la imagenología de la sobreexpresión de sus receptores en la superficie de células malignas.

Esta tendencia ha continuado en este milenio y es probable que se mantenga en el futuro previsible. La disponibilidad creciente de modalidades de imagenología fuertes y competentes como la resonancia magnética y la TAC en espiral significa que la medicina nuclear tendrá que concentrarse en sus ventajas extraordinarias si se propone continuar demostrando que es clínicamente útil y, por consiguiente, sobrevivir en el nuevo siglo.

Los dos atributos más importantes de la medicina nuclear son i) el uso de trazadores de actividad específica muy elevada que permite la posibilidad de obtener imágenes de mecanismos de poca capacidad in vivo y ii) la aplicación terapéutica de radionucleidos seleccionados. En el futuro, los adelantos radiofarmacéuticos de mayor éxito surgirán de la aplicación de esas ventajas en la solución de problemas clínicos reales. Por tanto, la tendencia de las investigaciones de radiofármacos será pasar de la localización de la enfermedad a la evaluación funcional de los tejidos, de los blancos situados en el exterior de la membrana celular a los ubicados profundamente en el citoplasma y el núcleo celular, de la imagenología 'pasiva' en el departamento de medicina nuclear a la intervención en el salón de operaciones y del diagnóstico de la enfermedad a su tratamiento.

Es probable que esos adelantos se registren en los siguientes campos de investigación:

- Imagenología de la inflamación;
- Imagenología del cáncer;
- Tratamiento anticanceroso;
- Imagenología de neuroreceptores;
- Química de radiofármacos.

Imagenología de la inflamación

Los aspectos de la imagenología de la inflamación radican en la complejidad de la mejor investigación actual — los glóbulos blancos marcados, así como en su incapacidad para distinguir entre la inflamación motivada por la infección subyacente y la originada por otras causas. La práctica generalizada del marcado de sangre consume mucho tiempo, requiere capacidades e instalaciones especiales y entraña el riesgo de contraer, por heridas con agujas, infecciones de transmisión a través de la sangre como la hepatitis y el VIH. Los intentos de

solucionar este problema incluyen el uso de trazadores que marcan los glóbulos blancos in vivo en sangre entera, eliminando así la necesidad de manipular la sangre ex vivo. Quizás el ejemplo más utilizado sea el Leukoscan TM (^{99m}Tc -Sulesomab), fragmento de anticuerpo radiomarcado que enlaza al epítomo NCA-90 en los glóbulos blancos. Aunque se desarrolló con la idea de que el anticuerpo se uniría a los glóbulos blancos circulantes que posteriormente emigrarían al sitio de la infección, parece que este no es su verdadero mecanismo de acción. La absorción se debe en parte a una extravasación "no específica" del anticuerpo marcado en el sitio de la infección seguida (quizás) por la unión con los glóbulos blancos locales en puntos cercanos. Otros ligandos, como las citocinas y los péptidos quimiotácticos, que reconocen diferentes marcadores en distintas poblaciones de glóbulos blancos, se analizan actualmente y pueden encontrar mayor aplicación en el futuro. Sin embargo, el conocimiento de que los mecanismos "no específicos" pueden contribuir a la imagenología de la inflamación ha motivado a diversos grupos de investigación a buscar soluciones del problema sin ninguna presencia de los glóbulos blancos.

Entre los más logrados se encuentra el de las inmunoglobulinas no específicas (IGH) y los liposomas; estos pueden ser marcados con diferentes radioisótopos, en particular el tecnecio ^{99m}Tc y el indio ^{111}In , y de ahí que puedan utilizarse en la imagenología el mismo día o varios días después de la administración. Los ensayos clínicos con esos agentes han demostrado una sensibilidad elevada en la detección de la inflamación, pero ninguno de los dos ha alcanzado un uso generalizado. Quizás ello se deba fundamentalmente a que, por diversas razones, ningún fabricante comercial ha desarrollado el producto, obtenido autorización para comercializarlo ni lo ha puesto a la disposición de todos. Sin este desarrollo comercial cualquier radiofármaco, por "bueno" que sea, probablemente quedará sólo como un artículo de interés puramente académico.

El segundo aspecto importante en la imagenología de la inflamación es la identificación de la causa de la inflamación. La pregunta importante es si continuar con el uso de antibióticos o no. Por consiguiente, se hacen esfuerzos para elaborar radiofármacos que interactúen no con los propios mecanismos de defensa del organismo sino con los mismos microorganismos invasores. Entre los candidatos de interés actuales se encuentran las defensinas, péptidos naturales que se enlazan con un amplio espectro de bacterias. Aunque se ha demostrado

que poseen un cierto grado de especificidad para la infección y no para la inflamación estéril, los resultados obtenidos a partir de la relación blanco-fondo han sido relativamente modestos y los antibióticos aún no se han utilizado en la clínica. En comparación, el uso de ciprofloxacina marcada ^{99m}Tc , un antibiótico de fluoroquinolona, ha sido estudiado en casi 1000 pacientes con resultados alentadores. De hecho, la ciprofloxacina es sólo uno de muchos antibióticos que han sido marcados a los fines de la imagenología de la infección. Cabe esperar que en este campo se alcancen más logros a medida que se identifiquen antibióticos con interacciones bacterianas más específicas y patrones de distribución biológica más favorables. El uso de esos medicamentos resulta de especial interés para la imagenología de las infecciones no bacterianas. Los antibióticos para el tratamiento específico de las infecciones micóticas o por parásitos pueden ser muy valiosos en el contexto de las infecciones adventicias en pacientes inmunocomprometidos o en los países en desarrollo.

Imagenología del cáncer

Entre las esferas de posible aplicación de radiofármacos en el tratamiento de pacientes con cáncer se incluyen:

- Preselección de la población;
- Diagnóstico primario;
- Estadios de la enfermedad;
- Medición de la respuesta a la terapia;
- Adaptación e identificación de las terapias óptimas.

La realidad es que las cuestiones socioeconómicas, al igual que las realidades clínicas, significan que la medicina nuclear probablemente no desempeñe un papel protagónico en la preselección o el diagnóstico primario. Sin embargo, puede desempeñar un papel cada vez más importante en las tres esferas subsiguientes de tratamiento.

La determinación de las etapas del cáncer requiere una investigación de imagenología que brinde un procesamiento rápido, imágenes de cuerpo entero, una elevada sensibilidad y mucha especificidad. En los últimos años se ha reconocido que el FDG 18 puede proporcionar al menos los dos primeros de esos atributos y el desarrollo del centro de PET clínico es ahora la aplicación de desarrollo más rápido de la medicina nuclear en el mundo desarrollado. En estos momentos no se vislumbra otro radiofármaco capaz de competir con el FDG en esta esfera. Por tanto, es probable que los nuevos adelantos se orienten hacia la

producción de trazadores complementarios que puedan contribuir a superar la especificidad potencialmente limitada del FDG. Entre los enfoques más ampliamente analizados figuran los usos de los neuropéptidos radiomarcados. Aunque su aplicación suele limitarse a aquellas enfermedades específicas donde la expresión de los receptores es elevada, esos radiofármacos sí tienen la posibilidad de corregir esta deficiencia actual en las etapas del cáncer. Hasta la fecha, la esfera más ampliamente explorada de la imagenología de neuroreceptores periféricos sigue siendo la familia de receptores de somatostatina. Sin embargo, debido a su éxito, esta aplicación también está alentando el desarrollo de una nueva tecnología de radiomarcado que no solo mejora la presentación de las imágenes del receptor de somatostatina, sino que tendrá una utilidad más amplia en el campo de la selección de receptores de neuropéptidos. Entre los ejemplos se incluye el desarrollo de métodos perfeccionados para marcar los péptidos con tecnecio 99m. Así, se ha demostrado que la combinación del uso de la hidrazinonicotinamida (HYNIC) con una diversidad de coligandos para la coordinación del tecnecio tiene una profunda influencia en el comportamiento de esos trazadores en la imagenología y la elaboración de un método sencillo de producir el tricarbonilo, un intermediario del tecnecio tri-acua reactivo, brinda la oportunidad de producir nuevos complejos, péptidos con características de imagenología novedosas. En el futuro se verá la aplicación de esta nueva química a una diversidad de ligandos que se enlazan a otros receptores de neuropéptidos como los de neurotensina, gastrina, péptidos que liberan gastrina y péptido intestinal vasoactivo.

Muchos tratamientos bien establecidos para el cáncer son muy tóxicos y una de las principales deficiencias en el tratamiento actual de los pacientes es nuestra incapacidad para determinar si los pacientes individuales se beneficiarán de una combinación específica de medicamentos. El criterio clásico para reducir tumores sólo suele producir información un tiempo después que el paciente ha recibido una terapia a menudo debilitante. Una investigación que pueda proporcionar información sobre la eficacia de una terapia específica, incluso después de una dosis, podría ser muy valiosa y ahorrar no sólo muchísimo dinero sino también una gran cantidad de toxicidad innecesaria para los pacientes que no se benefician significativamente de su tratamiento. Uno de los criterios más valiosos para determinar la

respuesta al medicamento sería su efecto en la proliferación de las células tumorales. Con el fin de hacer un esfuerzo por lograr imágenes de este proceso, los investigadores han marcado diversos sustratos del metabolismo celular, incluidos diferentes nucleótidos y aminoácidos. Uno de los más ampliamente estudiados es el F18-3'-dioxi-3'-fluorotimidina (FLT). La imagenología de la PET con el FLT define los principales sitios de la proliferación celular normal, sobre todo en la médula ósea, y el FLT también puede formar eficazmente imágenes de muchos tumores aunque con valores de SUV algo más bajos que la FDG. Es probable que el FLT sea sólo uno de los precursores de una nueva familia de radiofármacos para la imagenología de la proliferación que, cuando se aplicara antes y después de un medicamento citotóxico, podría proporcionar un criterio cuantitativo sobre la respuesta al medicamento. Sin embargo, para justificar el uso clínico de esos trazadores, es importante validar su mecanismo de absorción y retención y el FLT constituye un buen modelo para esos estudios. El FLT atraviesa la membrana celular y llega al citosol, donde queda atrapado después de la fosforilación por la timidina quinasa. Por consiguiente, la absorción de FLT por un tejido dependerá del nivel de actividad de TK1 en el segundo. Con el fin de determinar si la actividad de TK1 está relacionada con la proliferación, Rasey y coautores (Rasey J.S, Grierson J.R., Wiens L.W., Kolb P.D., Schwarz J.L., documento publicado en el *Journal of Nuclear Medicine*, 2002; 43: 1210-7), compararon la absorción celular de FLT con el número de células en proceso de división y el nivel de TK1 y observaron una relación lineal con ambos parámetros. A partir de esto se podría llegar a la conclusión de que la absorción de FLT es realmente un criterio de la proliferación. No obstante, en una célula transformada con un aumento del apetito de sustratos metabólicos como la timidina también pueden surgir situaciones en que los niveles de TK1 sean elevados independientemente de la proliferación, ya que esto proporcionaría un beneficio de supervivencia. Wagner y coautores (Seitz U., Wagner M., Neumaier B., Wawra E., Glatting G., Leder G., y otros, documento que figura en el *European Journal of Nuclear Medicine Molecular Imaging*, 2002; 29: 1174-81) estudiaron los niveles de la actividad de TK1 (y otra enzima) en diversas líneas celulares del páncreas y observaron que los niveles de TK1 variaron independientemente de la proliferación celular. Durante los próximos años se realizarán muchos de esos estudios para validar el uso de los marcadores de proliferación antes de que

pueda establecerse su aplicación clínica corriente.

Uno de los mecanismos por los que los tratamientos del cáncer logran su efecto es la muerte celular programada o apoptosis. Eso surge cuando los sistemas de vigilancia de las células detectan altos niveles de daño del ADN que, si a la célula se le permite dividirse normalmente, conducirían a un riesgo de mutaciones heredadas en el código genético. Uno de los efectos de la apoptosis es un repliegue de la membrana celular que motiva la exposición en la parte exterior de la célula de los elementos que normalmente están en la superficie interna. Esos elementos pueden usarse como blancos de los radiofármacos que se proponen reflejar el proceso apoptótico como un criterio de la respuesta del tumor a la terapia. El enfoque mejor elaborado es el uso de la anexina-V radiomarcada. La anexina-V se vincula con la fosfatidilserina, que es uno de los componentes de la membrana celular expuestos durante las etapas iniciales de la apoptosis. La anexina-V ha sido marcada con tecnecio 99m y se ha estudiado en diversos ensayos clínicos en lo que se espera que ocurra la apoptosis. Aunque originalmente fue desarrollada como un marcador de la respuesta del tumor y validada en modelos de animales, de hecho, algunas de las imágenes más impresionantes se han obtenido en la apoptosis "natural", como en el caso del infarto del miocardio. Si bien se ha observado la absorción de Tc^{99m}-anexina-V en tumores después de la terapia citotóxica o radioterapia, el nivel de absorción es muy variable y la calidad de las imágenes no es impresionante. Sin duda, existen muchas razones para esto y el hecho de que la apoptosis sea un fenómeno transitorio cuya sincronización es variable e impredecible no es la menos importante. Sin embargo, un factor que influye es que la anexina-V como tal no es un sustrato ideal para la aplicación radiofarmacéutica. Es una proteína relativamente grande que desaparece sólo lentamente de la sangre y, como otras proteínas, es sólo lentamente que penetra los tumores. Por tanto, los resultados obtenidos a partir de la relación blanco – fondo no llegan a ser óptimos. Parece probable que la anexina-V será un paradigma de una nueva generación de radiofármacos para la imagenología de la apoptosis que tengan características farmacocinéticas más ideales.

Aunque esos marcadores de respuesta se relacionan fundamentalmente con los tratamientos anticancerosos convencionales establecidos, los radiofármacos también tienen un uso posible al definir el papel de las terapias incipientes. Por ejemplo, las terapias

antiangiogénicas surten poco efecto inmediato sobre el tamaño del tumor y su eficacia no puede medirse utilizando la imagenología estructural convencional. Los trazadores, que tienen como blanco al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y a otros marcadores expresados durante la angiogénesis, se podrían utilizar como marcadores sustitutos de la eficacia del medicamento en los ensayos clínicos de estos compuestos.

Además de indicar las respuestas al tratamiento anticanceroso, los radiofármacos también pueden ayudar a determinar los pacientes que se beneficiarán de un tipo específico de terapia. Desde hace mucho tiempo se sabe que los tumores hipóxicos son menos sensibles a la radioterapia de haz externo que los que tienen niveles normales de oxígeno. Esto ha motivado una búsqueda de radiofármacos, cuya absorción está determinada por los niveles de oxígeno en los tejidos. Los nitroimidazoles son el tipo de compuestos que más se ha analizado. Son preferencialmente reducidos y, por consiguiente, están enlazados en tejidos hipóxicos y, si están radiomarcados, es posible que puedan utilizarse para la imagenología de la distribución de la tensión del oxígeno en tumores y otros órganos importantes como el corazón. Los nitroimidazoles han sido marcados con diversos radionucleidos, incluido el flúor 18 (F-MISO) y el yodo 123 (IAZA), así como con tecnecio 99m. Varios de ellos aparecen en los ensayos clínicos, aunque su función y las relaciones entre la absorción y otros marcadores de la tensión de oxígeno aún están por definir. Hace poco surgió un nuevo tipo de radiofármacos derivados del cobre que muestran diversos grados de retención en tejidos hipóxicos o normóxicos. El mecanismo de retención de esos trazadores de semitiocarbazona N4 es la reducción de Cu(II) a Cu(I), seguida de la pérdida del radiometal del complejo. Se ha demostrado que al variar los sustitutos de la periferia del complejo se puede cambiar el potencial de reducción del núcleo de cobre y mediante un reajuste adecuado se puede, por tanto, diseñar un complejo que sea retenido por todas las células normóxicas como, por ejemplo, el Cu-ATSM, o sólo por las células hipóxicas como, por ejemplo, el Cu-PTSM.

Tratamiento anticanceroso

Como se dijo al comienzo de la presente reseña, una de las ventajas extraordinarias de la medicina nuclear es la posibilidad de la terapia especializada con radionucleidos y en los últimos años se ha observado un interés renovado en esta esfera. Esto se ha visto estimulado por el

desarrollo de dos nuevas indicaciones acerca de la terapia selectiva: los anticuerpos anti-CD20 radiomarcados para la terapia del linfoma y los análogos octreotidos radiomarcados para el tratamiento del cáncer de origen neuroendocrino. Una dificultad importante en esta esfera de investigación es la ausencia de conocimientos básicos sobre cuáles son los factores determinantes fundamentales de la terapia eficaz. Empleamos diversos radionucleidos con distintas propiedades físicas de desintegración sin una comprensión real sobre el período de semidesintegración, el tipo y la energía óptimos de la emisión de partículas. Tampoco sabemos mucho acerca del mecanismo de acción de la radioterapia especializada de dosis baja. ¿Sucede lo mismo con la terapia de haz externo de dosis alta, es decir, la fragmentación del ADN primordialmente de doble hebra, o predominan mecanismos diferentes? Se necesita realizar más investigación básica con el fin de definir esos parámetros. Al mismo tiempo, se ha aducido que independientemente de los mecanismos subyacentes, el tipo más importante de estudios es el ensayo in vivo de la eficacia, ya sea en pacientes o en modelos animales. A los efectos de esos estudios, la preocupación más esencial suele ser la disponibilidad del radioisótopo y no su modo de desintegración. En los últimos años ha aumentado el número de radionucleidos comercialmente disponibles con varias fuentes de itrio 90 y, en fecha más reciente, ha aparecido el lutecio 177. Es probable que esto conduzca a un aumento significativo en la capacidad de los investigadores para realizar ensayos clínicos en este sentido.

Imagenología de neurorreceptores

Durante muchos años, la elaboración de radiofármacos para la imagenología de neurorreceptores en el cerebro ha sido el dominio exclusivo de los químicos especialistas en PET. Como resultado de su trabajo, se ha desarrollado un gran número de radioligandos con una afinidad para diversos tipos y subtipos de receptores, pero la aplicación de esos trazadores se ha limitado a un número relativamente pequeño de centros especializados. Para que este tipo de radiofármacos lleguen a utilizarse de forma más generalizada será necesario que más centros logren el acceso a la tecnología (una probabilidad real con el desarrollo de la PET clínica) o que se desarrollen análogos de esos trazadores marcados con radionucleidos de emisión de fotón único. Ya se ha establecido un número significativo de compuestos marcados de yodo 123 y al menos

uno (el I¹²³-FP-CIT o el DatScamTM) ha sido aprobado ahora para el uso general, pero el gasto y la disponibilidad limitada del yodo 123 sigue siendo un problema. El desarrollo de ligandos receptores marcados con tecnecio 99m sigue siendo la meta de varios grupos de investigación, pero su culminación sigue siendo difícil de lograr. Un radiofármaco útil para la imagenología de neurorreceptores debe mostrar una alta estabilidad (en solución, en suero e *in vitro*), una elevada afinidad de enlace *in vitro*, buena selectividad de enlace *in vitro*, absorción cerebral aceptable y absorción del receptor específica *in vivo*. Si bien es posible satisfacer los primeros tres requisitos, la combinación de éstos con un nivel suficiente de absorción cerebral constituye un verdadero problema. Hasta la fecha, sólo se han elaborado trazadores eficaces para un blanco: el transportador de dopamina. Se espera que se obtengan otros en el futuro.

Resumen

La tecnología de apoyo, que vincula todas las aplicaciones clínicas descritas en la presente reseña, es la química radiofarmacéutica. Para que continúen los avances en el diseño de los radiofármacos es necesario comprender la química de coordinación, que permite la preparación de complejos estables, y un discernimiento de las relaciones entre esta química y el comportamiento de los radiotrazadores en los entornos biológicos. La capacidad para manipular la estabilidad, carga, tamaño y lipofilia de los quelados bifuncionales en particular nos permitirá generar nuevos complejos con propiedades fisicoquímicas novedosas que se traduzcan en modalidades nuevas de distribuciones biológicas y proporcionen, por tanto, una nueva generación de radiofármacos en el futuro.

Desde 2001, el Dr. Stephen Mather es profesor de Radiofarmacia en los hospitales de St Bartholomew y Royal London de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Londres. Es también Jefe del Laboratorio de Investigaciones de Medicina Nuclear ICRF del hospital de St Bartholomew. Es autor de más de 100 publicaciones revisadas por homólogos, reseñas por encargo y de más de 150 resúmenes de conferencias publicados; también es editor de dos libros. Para obtener una lista completa de referencias, sírvase ponerse en contacto con el autor. Correo electrónico: stephen.mather@cancer.org.uk