



**"Una manera de hacer Europa"**

Este proyecto ha sido cofinanciado por FEDER

**PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS PARA EL CONTRATO DE SERVICIOS PARA LA EVALUACIÓN DE NUEVO TRATAMIENTO EN UN MODELO PORCINO DE INFARTO DE MIOCARDIO, PARA EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PI16/01123, REGENERACIÓN CARDIACA DE INFARTO CRÓNICO PORCINO MEDIANTE INYECCIONES INTRAMIOCARDIACAS DE CÉLULAS PROGENITORAS EMBEBIDAS EN HIDROGELES DE MATRIZ DESCELULARIZADA (RECOVER), A ADJUDICAR POR FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN, MEDIANTE PROCEDIMIENTO ABIERTO CON PLURALIDAD DE CRITERIOS.**

**EXPEDIENTE: FIBHGM PA 02/2019**

## **1. OBJETO DE LA CONTRATACIÓN:**

El objetivo del Proyecto es analizar de forma comparativa el potencial terapéutico de las inyecciones intramiocárdicas de un nuevo producto regenerativo compuesto por la combinación de (1) productos derivados de células progenitoras e (2) hidrogel generado a partir de matriz cardíaca descelularizada.

A estos efectos, es necesaria la contratación de un servicio para el análisis comparativo de tres grupos de tratamiento y un grupo control sano, siendo el número total de cerdos treinta (30), sin ajustar por la mortalidad relacionada con el procedimiento de inducción de infarto de miocardio. Se utilizará la raza de minipig, con una edad comprendida entre 6-12 meses.

La realización del servicio incluirá los siguientes procedimientos:

- Los animales se aleatorizarán a uno de cuatro grupos.
  - GRUPO 1: DE CONTROL SANO
  - GRUPO 2: DE CONTROL DE TRATAMIENTO/"SHAM", el infarto de miocardio + inyección intramiocárdica de vehículo.

**Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón**

- GRUPO 3: Infarto + Inyecciones de producto derivado de células.
- GRUPO 4: Infarto + Inyecciones de producto derivado de células embebidas en hidrogel.
- **PROCEDIMIENTO 1. PRODUCCIÓN DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO:**

Los animales serán anestesiados y monitorizados mediante registro electrocardiográfico (ECG) y de presión arterial.

Tras ello se producirá un infarto agudo de miocardio:

Se realizará acceso vascular a una arteria femoral (derecha o izquierda indistintamente) mediante la técnica de Seldinger utilizando una vaina introductora de 6 Fr (Terumo Corporation, Japan).

Heparinización sistémica (100UI/kg). Se introduce un cateter guía Judkins Left (Cook Inc. USA) sobre guía hidrofílica de 0.038" (Terumo Corporation, Japan) a través de la vaina femoral, avanzándolo hasta introducirlo de forma selectiva en el ostium de la arteria coronaria izquierda, realizándose una coronariografía selectiva mediante la inyección manual de medio de contraste diluido al 50% (Urografin 76%, Schering, Inc. Germany) en proyección OAI-30° y OAD-25°. De forma coaxial se avanza un catéter balón de dilatación de 2-3 mm de diámetro (en función del diámetro de la zona diana) y 10 mm de longitud (Boston Scientific Inc. USA) sobre guía de 0.014" (Boston Scientific Inc. USA), situándolo distal al origen de la primera rama diagonal. Mediante el inflado de este balón coaxial se interrumpirá el flujo coronario epicárdico desde el punto donde se encuentre abocado.

La expansión del balón de angioplastia se realiza a 4 atm con mantenimiento de la interrupción del flujo vascular durante 150 minutos. Transcurrido este tiempo se desinfla y retira el balón y se comprueba la permeabilidad del vaso mediante la inyección manual de medio de contraste diluido al 50% a través del catéter guía. Se retira la vaina femoral, realizándose la hemostasia del punto de punción arterial.

Se mantendrán los animales monitorizados bajo anestesia general durante 60 minutos tras la inducción del infarto, con el objetivo de tratar posibles arritmias ventriculares.



**Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón**

Medicación intra- y postoperatoria: Excenel (Ceftiofur Clorhidrato) 3 mg / kg PV / IM, durante 5 días. Durogesic® Matrix (Parche transdérmicos de Fentanilo) Cada parche libera 25 µg / h de Fentanilo. Buprex® Inyectable 0.3 mg (Buprenorfina) 1 ampolla IM a las 20.00h del día de la cirugía y repetir a las 8.00h del día siguiente. Así como el tratamiento antiarrítmico necesario (ej. Amiodarona)

Se administrará antibioterapia profiláctica, la que se continuará durante la semana posterior a la creación del infarto.

- **PROCEDIMIENTO 2. RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) PARA EVALUAR EL TAMAÑO DEL INFARTO, ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO CORRESPONDIENTE SEGÚN GRUPO Y SEGUIMIENTO.**

Después de 7 días en los cerdos infartados y los controles sanos, los animales serán anestesiados de nuevo y se realizará una resonancia magnética con realce tardío de gadolinio, y el tratamiento oportuno en función del grupo en el que cada animal hubiese sido aleatorizado.

Para la resonancia magnética:

Bajo anestesia general, se realizarán dos estudios de RM, en los que se incluirá la adquisición de imágenes de realce tardío de gadolinio, adquiriéndose las siguientes secuencias:

1. Secuencias en modo cine con estado estacionario de precesión libre para analizar la función ventricular (SENSE x 2, TR 2.4 ms, TE 1.2 ms, resolución espacial de 1.6 x 2 mm, 30 fases por ciclo, grosor de corte de 8 mm sin espaciado).
2. Realce tardío de la escara miocárdica (secuencia 3D de eco de gradiente potenciado en T1, inversión-recuperación; retraso del pulso optimizado para la máxima supresión de la señal miocárdica mediante secuencia looklocker; TR 3.4 ms, TE 1.3 ms, resolución espacial 1.4 x 1.7 mm, grosor de corte de 5 mm, tiempo de inversión 200-300 ms).

Tanto las imágenes en modo cine como el realce tardío se obtendrán en los mismos planos: eje corto de VI (10-14 cortes consecutivos, cubriendo ambos ventrículos desde las válvulas aurículo-ventriculares hasta el apex). Las imágenes de realce tardío se obtendrán 6-10' tras la administración de 0.2 mmol/kg de gadobutrol (Gadovist, Bayer).

En cuanto a los tratamientos, serán los siguientes: el grupo de animales previamente infartados tras completar el estudio de

**Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón**

imagen y encontrándose bajo anestesia se transportarán al quirófano.

La administración del producto (vehículo, derivado de células o derivado de células+hidrogel) se realizará mediante infusión intramiocárdica por vía percutánea con catéteres MYOSTAR tras procedimientos de navegación electroanatómica (NOGA XP), utilizadas en estudios previos y siguiendo la misma metodología que en la práctica clínica. Se administrará la dosis total de producto mediante 15 inyecciones de 0.2 mL cada una en la periferia del infarto.

Después de los procedimientos los animales serán trasladados a la sala de recuperación (UCI) para monitorización durante 24-48 horas. Se les administrará buprenorfina (0.005-0.10 mg/kg, IM) durante 2-3 días y parches de fentanilo (100 µg/h) o pasta de nitroglicerina (1/2"~Q12 horas, dos veces al día) en caso de dolor. Se utilizará baytril (2.5-5.0 mg/kg, VO) y zantac (150 mg, VO) durante 8-14 días. Se utilizará aspirina (100 mg/día VO). El cuidado y seguimiento de los animales incluirá una exploración física diaria.

Se seguirán todas las indicaciones necesarias por el protocolo de punto final para este modelo disponible en el centro.

Todos los eventos observados durante el seguimiento y las medicaciones administradas se anotarán en la historia clínica de cada cerdo. Tras anestesiarse a los animales y antes de realizar el estudio de RM se tomarán muestras de 10 mL de sangre venosa para análisis de hemograma y bioquímica básica. El remanente se centrifugará a 2000g x 15 min a 4°C para separar el suero que se congelará a -80°C para análisis posterior. Las muestras se recogerán tanto durante el estudio de RM inicial como final.

- **PROCEDIMIENTO 3. RESONANCIA MAGNÉTICA Y REEVALUACIÓN. EUTANASIA.**

A las 5 semanas del infarto los animales del grupo de tratamiento se estudiarán de nuevo con el mismo protocolo de RM descrito previamente.

Eutanasia: se procederá al sacrificio humanitario de los animales mediante toracotomía y disección aortica, siempre bajo anestesia general, siguiendo las recomendaciones del American Veterinary Medical Association Panel on Eutanasia (J Am Vet Med Ass 2001;218(5):669-96). Inmediatamente se procederá a la extracción del corazón para posteriores estudios..

Posteriormente se realizará la extracción de biopsias para estudio genético y proteómico y se realizará el proceso de fijación para su procesamiento histológico.



## 2. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS.

Los requerimientos de equipamiento y de espacio que permitan realizar la preclínica de este proyecto se detallan a continuación:

- Animalario con las instalaciones adecuadas para el manejo de grandes animales (cerdos) y con posibilidad de supervivencia de al menos 12 meses.
- Quirófano con sistema de radiología intervencionista para la realización de infarto y administración de la terapia regenerativa a través de microcatéter.
- Sistema de intubación y anestesia.
- Equipo de registro de ritmo cardíaco, saturación de oxígeno, presión sanguínea y electrocardiograma y de angiografía coronaria.
- Sistema de Resonancia Magnética Nuclear.
- Sala y equipamiento para procesamiento de muestras biológicas (sangre, tejidos).
- Centro con Certificado de Calidad de AENOR (ER-0430/2002) conforme a la UNE-EN-ISO 9001:08.
- Centro con Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPLI 16.02/003 MSSSI) para poder llevar a cabo estudios encaminados a la aplicación humana.

La totalidad de los requisitos y especificaciones previstos en este Pliego de Prescripciones Técnicas, se considerarán de carácter esencial salvo cuando otra cosa se prevea en el mismo y la falta de cualquiera de ellos determinará la exclusión de este procedimiento de la oferta correspondiente.

## 3. OTRAS ESPECIFICACIONES.

Deberá aportarse una descripción de las instalaciones y del servicio a realizar, indicativa del cumplimiento de los requisitos y especificaciones de carácter técnico, previstas en este Pliego de Prescripciones Técnicas.

## 4. PLAZO DE EJECUCIÓN.

**Total:** la vigencia del contrato comenzará al día siguiente de su formalización y finalizará el 31 de diciembre de 2019, fecha de finalización



**Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón**

del Proyecto de Investigación para el que se contrata, a salvo las posibles prórrogas.

**Parciales:** conforme al programa de trabajo acordado por las partes.

**Prórroga:** en el supuesto en el que se produzca la prórroga del Proyecto de Investigación para el que se contrata, autorizada por el ente financiador, el contrato quedará también prorrogado por la misma duración, dentro de los límites legales.

La prórroga será obligatoria para el contratista, siempre que su preaviso se produzca con, al menos, DOS (2) meses de antelación a la finalización del plazo de duración del contrato o de la prórroga en curso.

**Duración máxima del contrato incluidas las prórrogas:** CINCO (5) años.

## **5. LUGAR DE EJECUCIÓN DE LA PRESTACIÓN.**

Los estudios se llevarán a cabo en las instalaciones del contratista que resulte adjudicatario.

Madrid, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019