

Eficacia de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes (AGTP II trial).

Efficacy of the Adipose Graft Transposition Procedure (AGTP) in patients with a myocardial scar: The AGTP II trial.

Confidencial



iCor.cat INSTITUT DEL COR DEL GERMANS TRIAS I PUJOL

Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protoco:	Octubre 10, 2019

Resumen

Antecedentes: Estudios pre-clínicos en el modelo porcino de infarto de miocardio han demostrado que la transposición de un pedículo adiposo pericárdico (AGTP) reduce el área de infarto. Un primer estudio fase I-II ha sido positivo en pacientes con infarto de miocardio crónico.

Objetivo: Evaluar la eficacia del AGTP para la mejora de la función cardiaca en el infarto de miocardio en humanos.

Métodos: Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado de eficacia. Se incluirán pacientes candidatos a revascularización quirúrgica de una o más zonas del miocardio con onda Q negativa en el ECG y una zona con retención de gadolinio por resonancia de $\geq 50\%$ no revascularizable. Los pacientes se randomizarán en 2 ramas: pacientes control en los que se revascularizarán las zonas candidatas; y pacientes tratamiento o AGTP en los que se revascularizarán las zonas candidatas y la zona no revascularizable se cubrirá con el pedículo. La variable principal de estudio es la reducción de la zona necrótica en la zona del AGTP por RMN. Se analizarán otras variables de seguridad y eficacia incluyendo parámetros de RMN y biomarcadores. El seguimiento será de un año y los pacientes serán monitorizados de forma estrecha, vigilando la aparición de cualquier evento adverso a la semana y al año de la fecha de la intervención quirúrgica.

Importancia potencial: Se trata de una novedosa aproximación a la regeneración cardiaca que podría suponer una opción terapéutica para pacientes que no tienen otra alternativa.

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protoco:	Octubre 10, 2019

Índice

1. Introducción
2. Objetivos del estudio
 - 2.1 Endpoint primario
 - 2.2 Endpoints secundarios
3. Diseño del estudio
4. Sujetos de estudio
 - 4.1 Selección de pacientes y criterios de inclusión
 - 4.2 Criterios de exclusión
5. Procedimientos
6. Riesgos y Beneficios
7. Abandono del estudio
8. Manejo y análisis de los datos
 - 8.1 Gestión de datos y monitorización
 - 8.2 Análisis estadístico
 - 8.3 Potencia y cálculo de la muestra
9. Fechas previstas
10. Consideraciones regulatorias y éticas
 - 10.1 Consideraciones regulatorias
 - 10.2 Revisión ética
 - 10.3 Confidencialidad
 - 10.4 Consentimiento informado
 - 10.5 Responsabilidad
 - 10.6 Definición y presentación de informes sobre eventos adversos
 - 10.6.1 Definición de eventos adversos de acuerdo a la Conferencia de Armonización Internacional (ICH)
 - 10.6.2 Presentación de informes sobre eventos adversos
11. Referencias

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protoco:	Octubre 10, 2019

1. Introducción

El infarto de miocardio causa necrosis de las células miocárdicas y reduce la función cardiaca. Hoy en día existen tratamientos como la angioplastia primaria y la trombolisis que son eficaces para limitar la muerte celular tras el infarto agudo de miocardio (IAM) (1-3). Sin embargo, la cicatriz post-infarto a menudo condiciona un remodelado ventricular global que puede evolucionar clínicamente hacia la insuficiencia cardiaca y, en los estadios más avanzados, la única terapia que restaura completamente la función cardiaca es el trasplante cardiaco.

En la actualidad, tanto la investigación básica como las primeras aproximaciones a la clínica realizadas en el campo de la regeneración cardiaca, se están centrando en la terapia celular, en la que una solución que contiene células madre se libera en el miocardio infartado por diversas rutas (administración intracoronaria, inyección epicárdica directa durante una cirugía a corazón abierto, o inyección endomiocárdica utilizando catéteres especialmente diseñados). Los resultados de los primeros ensayos clínicos han demostrado que esta terapia es segura. El beneficio medido como un aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ha sido de ~5%. Las limitaciones de esta opción terapéutica son: 1) la dificultad para reparar una cicatriz miocárdica extensa; 2) la bio-retención y anidado celular en el tejido cicatricial es bajo; y 3) la mortalidad de las células implantadas en el miocardio isquémico es alta.

Por ello, cada vez más estudios experimentales están evaluando nuevos enfoques terapéuticos basados en la ingeniería de tejidos para la regeneración miocárdica. La ingeniería de tejidos cardiaca intenta crear constructos de tejido funcional que puedan restablecer la estructura y la función del miocardio dañado (4). Este tipo de investigación demuestra la importancia de la terapia con células madre junto con la fijación de matrices con características biomiméticas en el miocardio infartado. El propósito principal de estas matrices es conseguir una estructura tridimensional y propiedades similares a la matriz extracelular (5,6). Como resultado, estos enfoques de ingeniería parecen ofrecer un efecto beneficioso en pequeños roedores, a pesar de que la mayoría de las células implantadas tienen una supervivencia corta post-administración, dando lugar a una recuperación parcial. Por ello, la función cardiaca y la regeneración del órgano no se consiguen óptimamente. En resumen, se necesitan enfoques terapéuticos nuevos y audaces para tratar a estos pacientes. Las modalidades de ingeniería de tejidos que actualmente están siendo investigadas son la implantación de un injerto 1) al que se le inyecten células, 2) que porte células o 3) que movilice las células residentes del tejido dañado. La movilización de células cardiacas residentes podría ser un camino alternativo para la regeneración cardiaca (4).

En este contexto, nuestro equipo de investigación ha desarrollado un nuevo concepto de terapia cardiomioplástica utilizando un pedículo adiposo autólogo como biomembrana para aplicar directamente sobre el miocardio dañado (7). Este enfoque terapéutico combina muchas ventajas como la utilización de un tejido autólogo y la potencial migración de células madre residentes en el tejido adiposo, sin la necesidad de aislarlas y expandirlas previamente ex vivo. Para un funcionamiento "normal", las células reparadoras necesitarían

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

una matriz fisiológica, con la composición molecular, propiedades y estructura típicas del corazón. Uno de los mayores retos de la ingeniería de tejidos cardíaca, es la conexión del injerto con el suministro de sangre del receptor, y hasta ahora no había sido hallada una solución (4).

Específicamente, hemos desarrollado un nuevo método terapéutico basado en la colocación de un pedículo adiposo pericárdico (AGTP) sobre una cicatriz de infarto de miocardio. Esta técnica ha sido concebida por nuestro grupo y desarrollada en el modelo porcino tras un IAM (Figura 1). Los pasos de la intervención se resumen en:

- 1- Toracotomía lateral izquierda: realizada mediante una incisión de 15 cm de longitud en el cuarto espacio intercostal para exponer el corazón e identificar la capa de tejido adiposo pericárdico.
- 2- Disección del tejido adiposo pericárdico: desde la capa pericárdica preservando su vascularización para garantizar la viabilidad del tejido.
- 3- Pericardiectomía: se realiza mediante una incisión en cruz y las cuatro porciones resultantes se extirpan para permitir la exposición del corazón.
- 4- Infarto de miocardio: se induce mediante la ligadura de la primera rama marginal de la arteria circunfleja a 1,5 cm del surco atrioventricular.
- 5- Transposición del tejido adiposo pericárdico: se localiza la extensión del área infartada y el tejido adiposo pericárdico se coloca sobre dicha área como un autoinjerto para cubrir por completo el miocardio dañado.
- 6- Acoplamiento del pedículo: se fija a los bordes sanos del área infartada con cola quirúrgica sintética.
- 7- Cierre de la toracotomía: reducción de la herida quirúrgica por sutura.

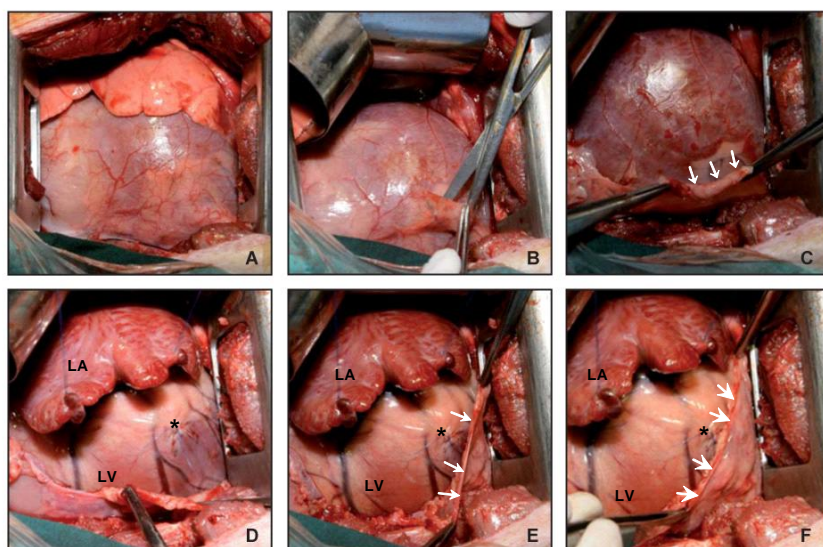


Figura 1. Pasos principales del procedimiento quirúrgico para realizar el AGTP en el modelo experimental porcino. Se realiza una toracotomía lateral para exponer el corazón (A) y, tras su localización, se disecciona (B) el pedículo adiposo pericárdico (AGTP) y se reserva (C), manteniendo su vascularización para conservar su viabilidad. El pericardio se abre mediante una incisión en cruz y se liga la primera rama marginal de la

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

arteria circunfleja (D) para provocar el infarto de miocardio (se puede apreciar el cambio en la coloración del tejido infartado). Se coloca el pedículo sobre la zona infartada (E), que se fija mediante cola quirúrgica sintética (F).

LA: left atrium, aurícula izquierda; LV: left ventricle, ventrículo izquierdo; *: ligadura. Las flechas blancas señalan el pedículo adiposo pericárdico.

Utilizando este nuevo enfoque para limitar el tamaño del infarto, hemos realizado sendos estudios en el modelo porcino de infarto agudo e infarto crónico de miocardio.

En el modelo de infarto agudo se realizó la intervención en 33 cerdos juveniles (16 controles y 17 tratados) (7). A todos los animales se les provocó un infarto de miocardio y, tras 30 minutos, se realizó el AGTP en el grupo tratado. Todos los animales sobrevivieron hasta el momento del sacrificio programado sin complicaciones. Además, todos los AGTP permanecieron colocados correctamente cubriendo por entero la zona infartada hasta el final de los experimentos. Cabe destacar que este autoinjerto permite el correcto movimiento del corazón y no conlleva ningún tipo de restricción funcional. No hubo cambios en el electrocardiograma ni arritmias asociadas al procedimiento.

Los resultados demuestran que los animales tratados tuvieron una marcada disminución del tamaño del infarto en comparación con los controles, al mes de la realización del AGTP (Figura 2). Además, encontramos que la apoptosis celular en la zona peri-infarto fue significativamente menor en el miocardio de los animales tratados, según ensayos de TUNEL.

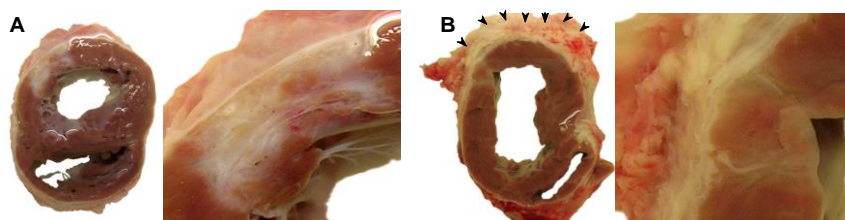


Figura 2. Imágenes representativas del tamaño del infarto al mes en el corazón de un cerdo control (A) y uno tratado (B) con su correspondiente aumento a su derecha, mostrando una reducción significativa en el área del infarto. Se puede observar el pedículo marcado con flechas negras.

Además, se observaron microvasos que conectaban el pedículo con el miocardio ya a los 6 días de la intervención (Figura 3).

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

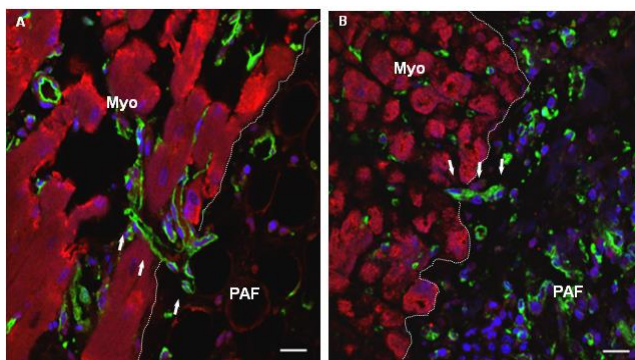


Figura 3. Conexiones vasculares en la interfaz pedículo-miocardio a los 6 días de la intervención observados por inmunofluorescencia (A y B).

El análisis mediante resonancia magnética permitió apreciar una recuperación funcional muy significativa en los animales tratados al mes post-cirugía ($p < 0,007$) (Figura 4). La variación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (entre las 2 horas post infarto y 1 mes) fue de un 4% en el grupo control y de un \square 19% en los animales tratados.

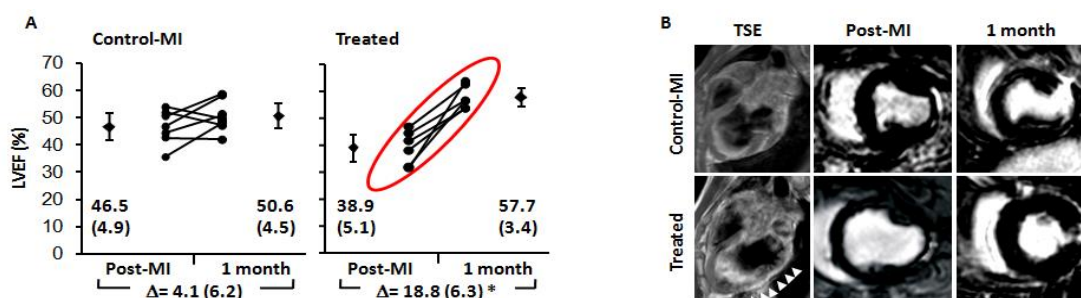


Figura 4. (A) FEVI medida mediante RMN a las 2 horas y al mes tras el infarto de miocardio en los animales control y los tratados. Los datos de los animales individuales están representados por puntos y las medias (\pm SEM) por rombos. (B) Imágenes representativas de la proyección en turbospin-eco (TSE) e imágenes en eje corto y proyección T1 con realce tardío de cada grupo (2 horas post-infarto y al mes). TSE muestra en blanco brillante la posición del pedículo fijado (flechas blancas).

El estudio se completó mediante un análisis genético exhaustivo utilizando tecnología de microarrays para identificar las principales vías involucradas.

En el modelo de infarto crónico se realizó la intervención en 16 cerdos juveniles (8 controles y 8 tratados) (8). A todos los animales se les provocó un infarto de miocardio (en este caso mediante embolización percutánea con un coil) y, tras 2 semanas, se realizó la toracotomía lateral para transponer el pedículo en el grupo tratado. Todos los animales sobrevivieron hasta el momento del sacrificio programado sin complicaciones. Además, todos los AGTP permanecieron correctamente colocados cubriendo por entero la zona infartada hasta el final de los experimentos. Igual que en el modelo agudo no se detectaron cambios en el ECG ni arritmias.

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

Los resultados demuestran que los animales tratados tuvieron una disminución del tamaño del infarto del 34% en comparación con los controles ($p=0,04$), al mes de la realización del AGTP (Figura 5).

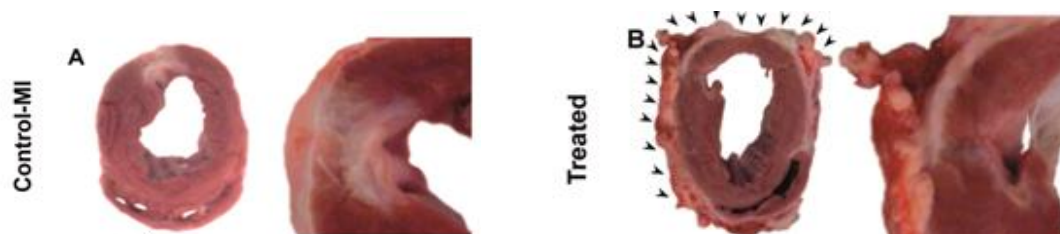


Figura 5. Imágenes representativas del tamaño de infarto en el corazón de un cerdo control (A) y uno tratado (B) con su correspondiente aumento a su derecha, mostrando una reducción significativa en el área del infarto al mes de la realización del AGTP. Se puede observar el pedículo marcado con flechas negras.

Nuevamente, se observaron microvasos que conectaban el pedículo con el miocardio al mes de la intervención (Figura 6) y la migración de células progenitoras derivadas de la grasa desde el pedículo al miocardio.

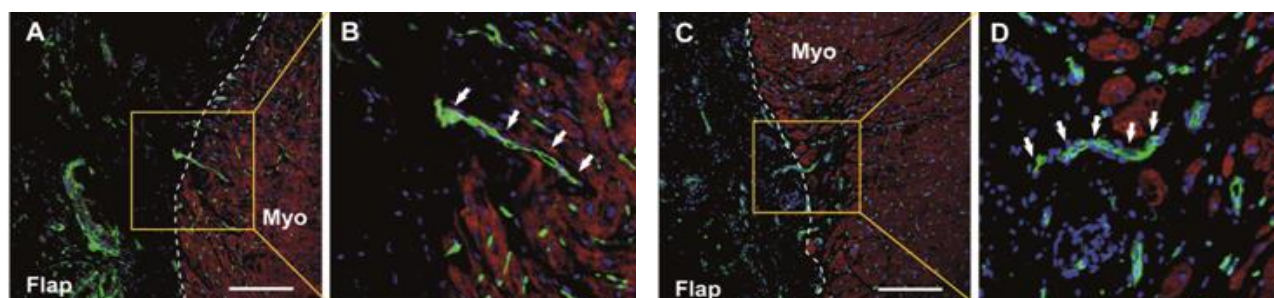


Figura 6. Conexiones vasculares en la interfaz pedículo-infarto de miocardio al mes de la intervención observados por inmunofluorescencia (A y C). Las imágenes B y D corresponden a aumentos de los vasos observados en A y C, respectivamente.

Estos estudios pre-clínicos tanto en el modelo agudo como en el crónico han sido recientemente aceptados para su publicación en revistas del primer decil del área cardiovascular (7,8).

En base a estos prometedores resultados, se realizó un primer estudio clínico fase I-II para evaluar la seguridad y la eficacia de este procedimiento como una innovación biológica regenerativa en pacientes con una escara miocárdica crónica (ClinicalTrials.org NCT01473433, AdiFlap Trial). Este estudio incluyó 10 pacientes con una escara transmural establecida que debían ser intervenidos para tratar por medio de un bypass otra zona del corazón (9). Se randomizaron a dos grupos, control en el que los pacientes se les realizaba

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

el bypass para tratar la zona de isquemia reciente y la zona crónica permanecía sin tratar (práctica clínica habitual), y el grupo tratamiento en el que se realizaba el bypass para tratar la zona de isquemia reciente y la zona crónica se cubría con el pedículo adiposo.

Los resultados fueron muy prometedores ya que no se encontraron diferencias en la seguridad, ni en cuanto a eventos clínicos (muerte y/u hospitalización) ni en cuanto a eventos arrítmicos. Además, se observó en los pacientes tratados menor volumen ventricular izquierdo ($p=0.09$) y menor ratio de necrosis ($p=0.06$) que en los controles.

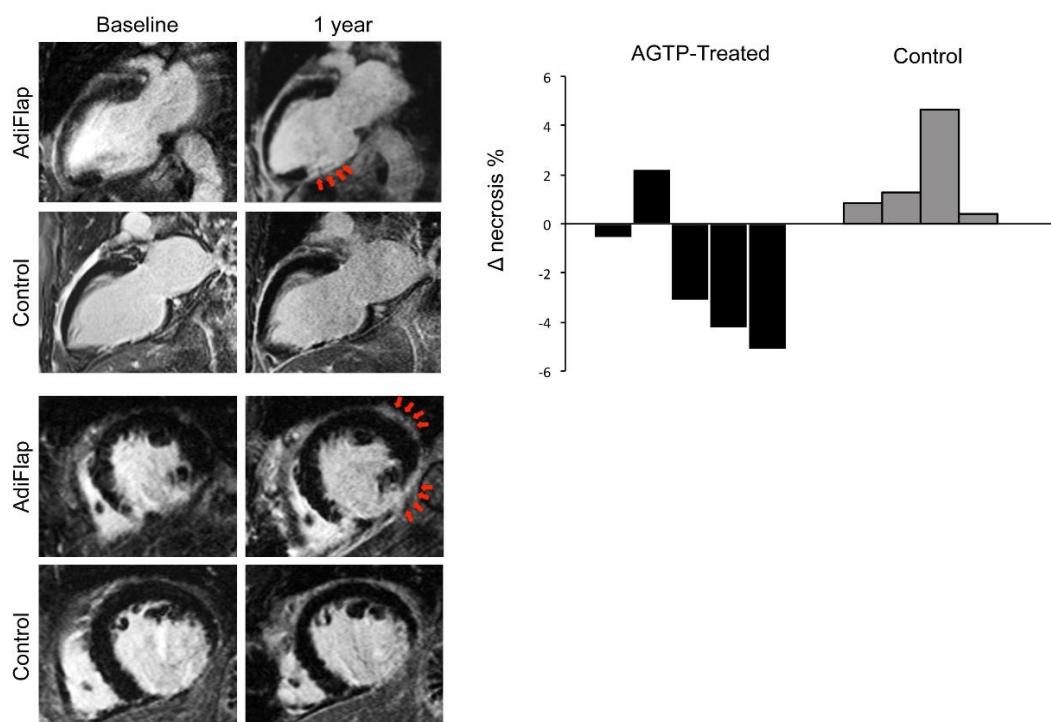


Figura 7. El análisis por resonancia cardiaca muestra imágenes representativas en eje corto y proyección T1 con realce tardío el miocardio sano (negro) e infartado (blanco) del grupo tratado y el grupo control a la inclusión y los 12 meses. Las flechas señalan la posición del adiFLAP fijado en los pacientes tratados. Los histogramas representan los cambios en el porcentaje de tejido necrótico desde la inclusión a los 3 meses de seguimiento en los pacientes tratados y los pacientes control.

En base a los resultados de este estudio clínico, se hace necesario probar la seguridad de este procedimiento en otro grupo de pacientes que se podrían beneficiar también de esta nueva técnica: aquellos pacientes subagudos en los que una de las zonas isquémicas no tiene opción terapéutica disponible.

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protoco:	Octubre 10, 2019

2. Objetivos

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico (AGTP de sus siglas en inglés) para la reducción del infarto de miocardio no revascularizable en humanos.

1.1. Endpoint primario

- Cambios en el ratio de masa miocárdica necrótica por retención de gadolinio a 91 días y 365 días.

1.2. Endpoints secundarios

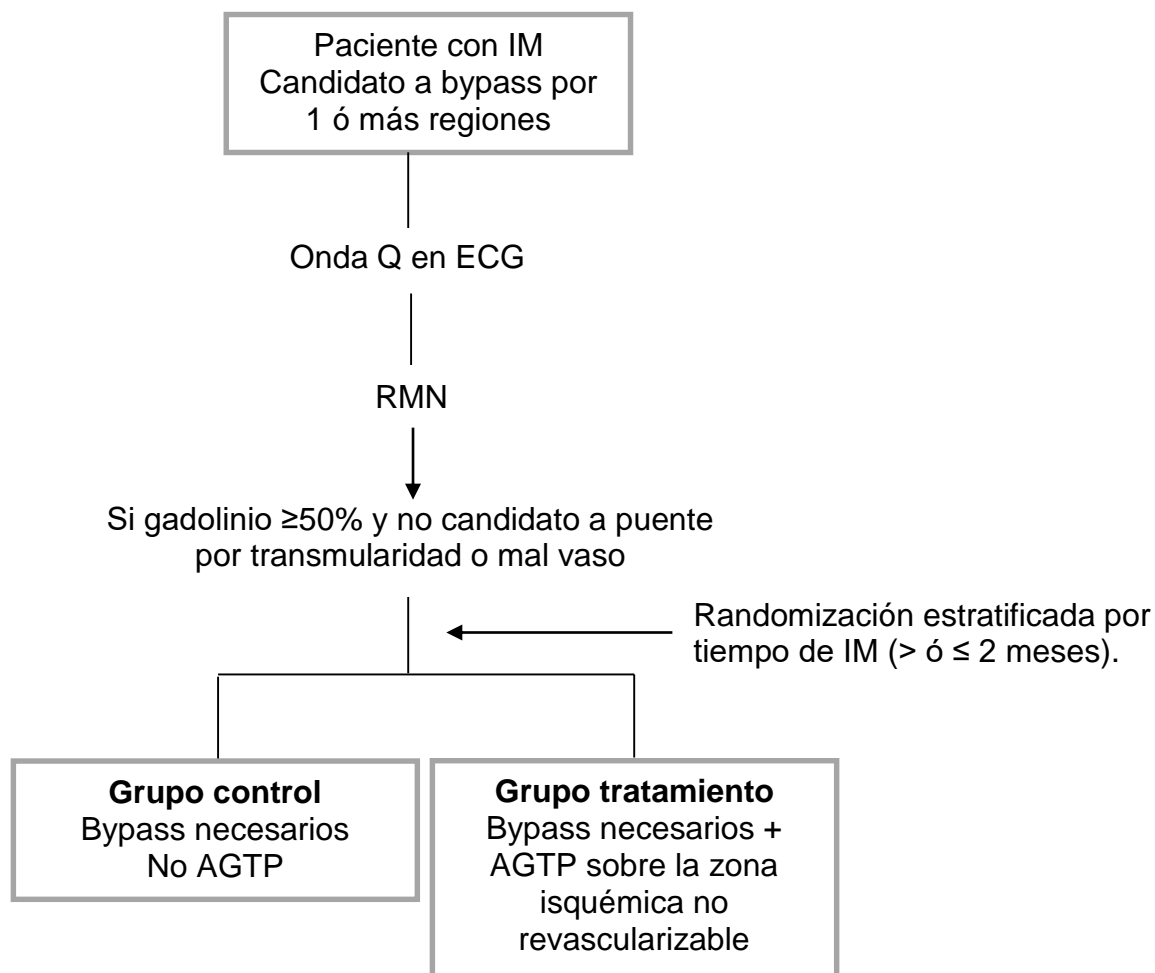
- Mejoría de la contractilidad regional por RMN a 91 días y 365 días. .
- Cambios en los parámetros funcionales evaluados mediante RMN: FEVI, remodelado geométrico ventricular izquierdo y derecho a 91 días y 365 días.
- Niveles de péptido natriurético del tipoB a los 7 días, 91 días y 365 días.
- Aparición de arritmias por Holter de 24h a los 91 días y 365 días.
- Muerte o rehospitalización por cualquier causa a 365 días.
- Muerte o rehospitalización por causa cardiovascular a 365 días.

3. Diseño del estudio

Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de seguridad y eficacia, comparando 2 ramas de pacientes, de la colocación de un pedículo de tejido adiposo autólogo de origen pericárdico en pacientes con un infarto de miocardio. Los pacientes serán incluidos en diversos centros nacionales. Figura 8.

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

Figura 8. Esquema del estudio



4. Sujetos de estudio

Los pacientes para ser incluidos deben cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión que se detallan a continuación.

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protoco:	Octubre 10, 2019

4.1. Selección de pacientes y criterios de inclusión

Se incluirán pacientes candidatos a revascularización quirúrgica de una o más zonas del miocardio, que cumplan los siguientes criterios:

- Edad mayor de 18 años
- Firma del consentimiento informado
- Onda Q presente en el ECG
- Infarto de miocardio $\geq 50\%$ de transmuralidad por RMN no revascularizable (por transmuralidad o por mal vaso), de mínimo 15 días (proceso de cicatrización establecido) y sin límite de antigüedad.
- Candidato a by-pass coronario por otros territorios del miocardio

4.2. Criterios de exclusión

- Enfermedad valvular severa con indicación de reparación quirúrgica
- Candidato a remodelación ventricular
- Contraindicación para RMN (aclaramiento creatinina inferior a 30 ml/min/1.73m², portadores implantes metálicos, claustrofobia)
- Enfermedad extracardiaca con pronóstico vital estimado menor de 1 año
- Insuficiencia renal o hepática graves
- Valores anormales de laboratorio, no explicables en el momento de la inclusión
- Pacientes con una intervención cardiaca previa
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

5. Procedimiento

El procedimiento a estudio, AGTP, será enseñado a los cirujanos cardiacos de los distintos centros participantes por un cirujano cardiaco experto en dicho procedimiento, que ha realizado todas las intervenciones del ensayo clínico first-in-man (ClinicalTrials.org NCT01473433, AdiFlap Trial).

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).			
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3	
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019	

El esquema de las visitas es el siguiente:

	Selección	Cirugía	Seguimiento		
Visita	1	2	3	4	5
Tiempo	0	0	1 semana post-alta (+5 días)	3 meses post-alta (+ 7 días)	1 año post-alta (+15 días)
Consentimiento Informado	x				
Criterios Inclusión/Exclusión	x				
Signos Vitales	x	x	x	x	x
Examen físico ¹	x		x	x	x
Medicación concomitante	x		x	x	x
Test embarazo ²	x		x	x	x
Analítica completa ³	x		x	x	x
ECG	x		x	x	x
Holter	x			x	x
Ecocardiografía transtorácica	x			x	x
RMN Cardiaca con Gadolinio	x			x	x
Signos y síntomas IC	x		x	x	x
Acontecimientos adversos	x	x	x	x	x
Procedimiento quirúrgico ⁴		x			

Tabla 1. Visitas del estudio (Cronograma). ¹Examen físico completo requerido en la visita inicial y en las visitas de seguimiento (3, 4 y 5). ²Sólo en mujeres en edad fértil. Se realizará en las muestras de suero en la visita 1. Se realizará un test de embarazo en orina en las visitas de seguimiento. En caso de un resultado positivo para embarazo, se realizará una prueba confirmatoria en plasma. ³Se realizarán evaluaciones completas de laboratorio para analizar la seguridad del estudio en las visitas 1, 3 y 4. Incluyendo péptidos natriuréticos (NTproBNP) y troponina (hsTnT). ⁴El procedimiento quirúrgico consistirá en la revascularización quirúrgica (by-pass) de las arterias candidatas. En función de la rama a la que pertenezca el paciente, además se le realizará la disección, la eliminación del pericardio parietal y la fijación del pedículo a la zona cicatrizal no candidata a revascularización.

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protoco:	Octubre 10, 2019

Inclusión en el estudio y randomización

Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión serán informados sobre el protocolo del estudio y se obtendrá su consentimiento informado. Se randomizarán mediante un sistema informático en ratio 1:1. Los pacientes serán randomizados bien al grupo de tratamiento-AGTP o al grupo control. La aleatorización se realizará exclusivamente por los investigadores del centro coordinador, el Hospital Germans Trias i Pujol, la asignación a un grupo u otro será aleatoria según orden de inclusión y será ciega para el equipo investigador con excepción de cirujanos y coordinador del estudio. Se incluirán 108 pacientes divididos en 2 ramas de manera estratificada según la antigüedad de la escara 54 pacientes control, y 54 pacientes AGTP.

A. Grupo de tratamiento AGTP

El procedimiento consistirá en los siguientes procesos: Se realizará una esternotomía para la realización de la revascularización quirúrgica (by-pass) de las arterias candidatas a revascularizar. El tejido pericárdico se diseccionará (tal y como se ha descrito en el modelo porcino), se eliminará el pericardio parietal y se fijará utilizando cola quirúrgica alrededor del área de cicatriz no revascularizable. (NOTA: Los pacientes aleatorizados al grupo AGTP que no tengan suficiente grasa, serán excluidos del estudio y se analizarán en un subgrupo.)

B. Grupo control

El paciente será intervenido por esternotomía para la realización de la revascularización quirúrgica de las arterias candidatas a revascularizar. No se realizará procedimiento extra.

Duración de la estancia hospitalaria

Los pacientes estarán ingresados el tiempo habitual tras una operación de bypass coronario. La realización del AGTP no debería aumentar los días de hospitalización.

Procedimientos comunes en ambos grupos antes de la intervención

Se realizará un electrocardiograma y una resonancia magnética nuclear a la inclusión en el estudio para poder analizar la seguridad y la eficacia en el seguimiento. También se tomará una muestra de sangre para evaluar los niveles de biomarcadores.

Seguimiento

Las visitas de seguimiento serán realizadas por un cardiólogo clínico en cada centro. Desconocerá el grupo al que pertenece el paciente. Los pacientes serán visitados en cualquier momento durante el estudio, además de las visitas fijadas por el protocolo, si son necesarias según el investigador. Los pacientes serán monitorizados de forma estrecha, vigilando la aparición de cualquier evento adverso en visitas a los 3 meses y un año de la

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

fecha de la intervención quirúrgica con la realización de un electrocardiograma y un Holter de 24h. Para el seguimiento de la efectividad, se realizará una resonancia magnética nuclear y se extraerá una muestra de sangre del paciente.

6. Riesgos y Beneficios

En base a los estudios preclínicos y especialmente al primer ensayo clínico fase I-II realizado con este procedimiento en pacientes con una escara de miocardio crónica, no se esperan problemas de seguridad en los pacientes tratados. Durante la intervención, se realizará una curva de troponina T de alta sensibilidad para evaluar el estado del paciente. Se evaluará la aparición de infarto perioperatorio, según las III Guía de la Definición Universal de Infarto de Miocardio (10) donde se define IM relacionado con la intervención de bypass a la elevación de valores de biomarcadores cardíacos ($>10 \times P99$ URL) en pacientes con valores basales normales de cTn ($\leq P99$ URL). Además, una nueva onda Q patológica, o bloqueo de rama izquierda u oclusión de arteria coronaria nativa o de nuevo bypass documentado por angiografía, o evidencia de imagen de nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía de movimiento de pared regional. Durante la hospitalización, los pacientes son monitorizados clínicamente por el equipo de cardiología y tras el alta, la primera visita es a la semana con la realización de un Holter de 24h para valorar que no se están instaurando arritmias anómalas de ningún tipo. El paciente tendrá instrucciones de contactar con el equipo asistencial si tiene cualquier problema y el seguimiento se extenderá a lo largo de un año, con la realización de otro Holter de 24h a al año.

La disección del pericardio y manipulación de la grasa pericárdica son procesos normales en las cirugías de bypass, ya que se necesita un acceso directo al miocardio. La utilización de la cola quirúrgica es frecuente en distintos tipos de cirugías en la práctica clínica habitual.

7. Abandono del estudio

A) Abandono del estudio de un paciente porque retira su consentimiento.

B) Abandono del estudio debido a:

- a) se revelan criterios de exclusión tras la inclusión en el estudio
- b) aparece un nuevo evento clínico grave durante la participación en el estudio que contraindique la realización de resonancias u otras pruebas necesarias
- c) el equipo médico decide la necesidad de incluir al paciente en cuidado paliativos

8. Manejo y análisis de los datos

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

8.1. Gestión de datos y monitorización

Para describir adecuadamente la población de pacientes, se completará un cuaderno de recogida de datos incluyendo la historia detallada del paciente, el examen físico, los parámetros vitales durante la hospitalización y los eventos adversos. Todos los datos relevantes serán introducidos en una base de datos y su uso será restringido a fines científicos. La gestión de datos se realizará en la Fundació Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol.

8.2. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará con el paquete de software SPSS (SPSS Inc., EE.UU). Se utilizará un nivel de significación estadística (p - valor) de 0,05.

Se realizará un análisis de un subgrupo predefinido de pacientes en los que un infarto de miocardio no candidato a revascularización haya sucedido en el plazo ≤ 2 meses previos a la intervención. Se pretende analizar si en este subgrupo de pacientes el beneficio sobre el remodelado, el tamaño de la cicatriz y/o funcionalidad regional es mayor que en el caso de infartos más antiguos cronificados.

Nota: si no se obtiene una cantidad de pacientes suficiente con infarto de menos de ≥ 2 meses de evolución, no se analizará dicho subgrupo.

8.3 Potencia y cálculo de muestra

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta inferior a 0,2 en un contraste bilateral, se necesitan 54 sujetos por rama para detectar una diferencia igual o superior a 2 unidades (10% del tamaño estimado del infarto). Se asume que la desviación estándar común es de 3,5. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 10%.

9. Fechas previstas

- Inclusión del primer paciente: Junio, 2016
- Inclusión del último paciente: Al alcanzar la $n = 108$
- Fin del seguimiento a 360 días: $n = 108 + 360$ días (última visita del último paciente)
- Envío del artículo: $n = 108 + 540$ días

10. Consideraciones regulatorias y éticas

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protocolo:	Octubre 10, 2019

10.1. Consideraciones regulatorias

Este estudio se llevará a cabo de conformidad con los principios éticos establecidos en la versión más reciente de la Declaración de Helsinki y las guías de buenas prácticas clínicas, lo que representa la mayor protección del individuo.

10.2. Revisión ética

Este protocolo será evaluado para obtener la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitari Germans Trias I Pujol como CEIC coordinador, y por los CEIC de cada centro participante.

10.3. Confidencialidad

Todos los registros y datos médicos están bajo discreción profesional y se mantendrán de forma confidencial. Los datos se organizarán, gestionarán y almacenarán en una base de datos y sólo los miembros del equipo de estudio y el comité de ética podrán acceder a ellos. Los datos no serán enviados a través de Internet a menos que se anonimicen.

10.4. Consentimiento Informado

Para participar en el estudio, los pacientes deberán dar un consentimiento informado por escrito. En él, se especifica el uso de sus datos para fines científicos. El documento de consentimiento informado se utilizará para explicar en términos simples, el objetivo del estudio y sus procedimientos. El documento de consentimiento informado contiene una declaración de que el consentimiento se da libremente, y especifica que el paciente es libre de retirarse del estudio en cualquier momento.

10.5. Responsabilidad

Los pacientes incluidos en este estudio estarán cubiertos por una póliza de Zurich®.

10.6. Definición y presentación de informes sobre eventos adversos

Se registrarán e informarán los siguientes eventos predefinidos que ocurran durante el estudio:

- Eventos adversos (AE)
- Eventos adversos graves (SAE)

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protoco:	Octubre 10, 2019

10.6.1. Definición de eventos adversos de acuerdo a la Conferencia de Armonización Internacional (ICH)

Un **evento adverso (AE)** es cualquier incidencia perjudicial en un paciente o sujeto de investigación clínica, al que se le ha administrado un producto farmacéutico o realizado un procedimiento, que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociado temporalmente con el uso de un medicamento o procedimiento en investigación, estén o no relacionados con el producto médico.

Un **evento adverso grave (SAE)** significa un evento adverso que requiere ya sea hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización existente, cause una anomalía/defecto congénito, ocasione una discapacidad o incapacidad persistente o significativa, sea peligroso para la vida, o resulte en la muerte.

10.6.2. Presentación de informes sobre eventos adversos

Los EA deben ser registrados por el investigador clínico utilizando la sección predefinida del cuaderno de recogida de datos. En caso de un SAE de peligro de vida, el investigador debe informar al comité de ética institucional y al investigador principal de forma escrita en un plazo de 7 días. Todos los demás eventos adversos graves deben ser informados al comité de ética y al investigador principal por el investigador clínico en el plazo de 15 días.

Título del estudio:	Eficacia y seguridad de la transposición de un pedículo adiposo pericárdico sobre el infarto de miocardio en pacientes subagudos (AGTP II trial).		
Código protocolo:	ICOR-2016-01	Versión protocolo:	2.3
EudraCT Number:	N/A	Fecha protoco:	Octubre 10, 2019

11. Referencias

1. Boersma H, Califf R, Collins R, Deckers JW, Simoons ML. Selection of reperfusion therapy for individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1371-1381.
2. Favalaro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:178-185.
3. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
4. Vunjak-Novakovic G, Tandon N, Godier A, Maidhof R, Marsano A, Martens TP, Radisic M. Challenges in Cardiac Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16:169-87.
5. Garreta E, Genové E, Borrós S, Semino CE. Osteogenic differentiation of mouse embryonic stem cells and mouse embryonic fibroblasts in a three-dimensional self-assembling peptide scaffold. *Tissue Engineering* 12 (8): 1-13, 2006.
6. Semino CE, Kamm RD, Lauffenburger DA. Autocrine EGF receptor activation mediates endothelial cell migration and vascular morphogenesis induced by VEGF under interstitial flow. *Exp. Cell. Res.* 312, 289, 2006.
7. Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, Roura S, Farré J, Soler-Botija C, Llucà-Valldeperas A, Díaz-Güemes I, Sánchez-Margallo FM, Arís A, Bayes-Genis A. Transposition of a pericardial-derived vascular adipose flap for myocardial salvage after infarct. *Cardiovasc Res.* 2011;91:659-67.
8. Gálvez-Montón C, Prat-Vidal C, Roura S, Soler-Botija C, Llucà-Valldeperas A, Díaz-Güemes I, Sánchez-Margallo FM, Bayes-Genis A. Post-infarction scar coverage using a pericardial-derived vascular adipose flap. Pre-clinical results. *Int J Cardiol* 2013;166:469-74.
9. Bayes-Genis A, Gastelurrutia P, Cámara ML, Teis A, Lupón J, Llibre C, Zamora E, Alomar X, Ruyra X, Roura S, Revilla A, San Román JA, Gálvez-Montón C. First-in-man Safety and Efficacy of the Adipose Graft Transposition Procedure (AGTP) in Patients with a Myocardial Scar. *EBioMed* 2016;7:248-54.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 2551-67.