

		N	AUC	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
OWLiver® Care OWLiver®	Discovery ⁷	467 (90 No NAFLD)	0,95	0,83	0,94	0,89	0,90
	Validation ⁸	192	0,90	0,98	0,78	0,89	0,88
OWLiver® DM2	Discovery ⁹	682	0,80	0,73	0,74	0,71	0,77
	Validation ⁹	202	0,81	0,76	0,78	0,66	0,85
OWLiver® F2+	Discovery ¹⁰	790	0,81	0,36	0,96	0,86	0,62
	Validation ¹⁰	118	0,82	0,20	0,95	0,62	0,75

- Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Alonso C, Muntané J, et al. Obesity-Dependent Metabolic Signatures Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. J Proteome Res. 2012 Apr 6;11(4):2521-32.
- Barr J, Vázquez-Chantada M, Alonso C, Pérez-Cormenzana M, Mayo R, Galán A, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry-based parallel metabolic profiling of human and mouse model serum reveals putative biomarkers associated with the progression of nonalcoholic fatty liver disease. J Proteome Res 2010 Sep 3;9(9):4501-12.
- Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I, Banales JM, Arias M, Mincholé I, et al. Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. Hepatol Commun. 2018 Jul;2(7):807-20.
- Bril F, Millán L, Kalavalapalli S, McPhaul MJ, Caulfield MP, Martínez-Arranz I, et al. Use of a metabolomic approach to non-invasively diagnose non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obes Metab. 2018 Jul 1;20(7):1702-9.
- Martínez-Arranz I, Mayo R, Banales J, Mincholé I, Ortiz P, Bril F, et al. Non-Invasive serum lipidomic approach to discriminate non-alcoholic steatohepatitis in multiethnic patients with type 2 diabetes mellitus. Hepatology. 2019;70:1030A.
- Noureddin M, Mayo R, Martínez-Arranz I, Mincholé I, Banales JM, Rodríguez PM, et al. Serum-based Metabolomics-Advanced StEatohepatitis Fibrosis Score (MASEF) for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant fibrosis. J Hepatol. 2020 Aug;73:5136.
- Barr J, et al. J Proteome Res. 2012; 11(4):2521-32 & Expediente técnico OWLiver®Care.
- Mayo R, et al. Hepatol Commun. 2018;2(7):807-20.
- Ortiz P, et al. Hepatol. 2021;75(1):5574 (PO-1518) & Expediente técnico OWLiver®DM2.
- Noureddin AM, et al. J Hepatol. 2020;73(1):5136(LBP21) & Expediente técnico OWLiver® F2+

OWLiver® es un procedimiento no invasivo sin riesgo de complicaciones y que únicamente necesita para su determinación una **mínima cantidad de suero (100-200 µl)**. Los tres algoritmos que conforman el **Panel OWLiver®** se determinan al mismo tiempo y con la misma muestra de suero.

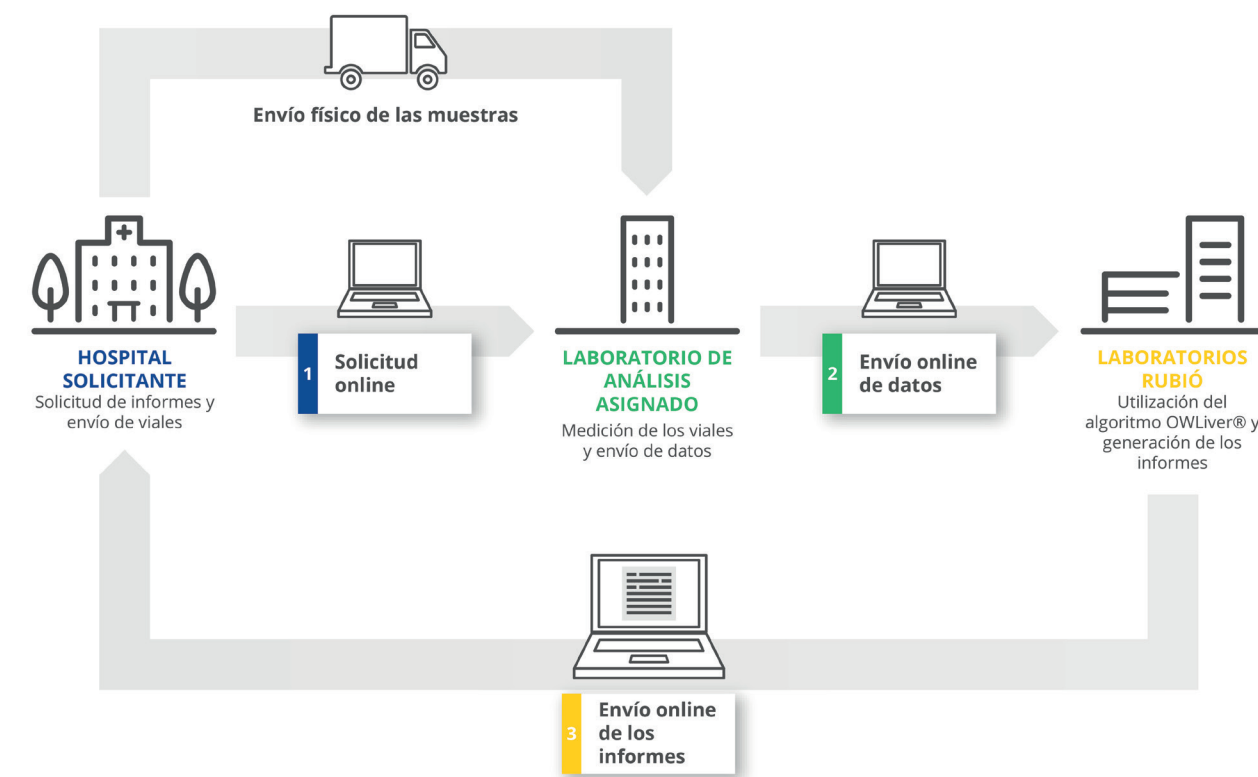
El médico que desee solicitar la realización de esta prueba solo debe rellenar el formulario de solicitud disponible en la página web <https://www.owlivertest.com>, incluyendo una serie de datos clínicos y analíticos básicos de los pacientes. En ningún caso se pedirá el nombre del paciente u otros datos personales para su identificación. Para poder cursar la petición deberá estar registrado en la web. El registro solo se deberá cursar una vez.

La toma de muestras debe seguir las mismas recomendaciones que las que se prescriben habitualmente para cualquier otra analítica. En cualquier caso, usted puede ver las condiciones generales para el envío de muestras haciendo click en el enlace <https://www.owlivertest.com/condiciones/>.

Los resultados estarán disponibles en un plazo máximo de 15 días. Para consultar los resultados del análisis deberá acceder con sus claves personales a la web www.owlivertest.com. El informe de resultados estará disponible en pdf y se podrá descargar.

Mediante la plataforma online se garantiza la gestión del envío y su trazabilidad desde la introducción de los viales en el sistema hasta la recepción del informe (**figura 4**).

Figura 4. Circuito muestra OWLiver®



Bibliografía

- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014.e1.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73(1):202-209.
- Lazarus JV, Mark HE, Anstee QM, Arab JP, Batterham RL, Castera L, et al. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;19(1).
- Alonso C, Noureddin M, Lu SC, Mato JM. Biomarkers and subtypes of deranged lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2019;25(24):3009-20.
- Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Alonso C, Muntané J, et al. Obesity-Dependent Metabolic Signatures Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. J Proteome Res. 2012;11(4):2521-32.
- Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I, Banales JM, Arias M, Mincholé I, et al. Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. Hepatol Commun. 2018;2(7):807-20.
- Noureddin M, Mayo R, Martínez-Arranz I, Mincholé I, Banales JM, Rodríguez PM, et al. Serum-based Metabolomics-Advanced StEatohepatitis Fibrosis Score (MASEF) for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant fibrosis. J Hepatol. 2020;73:5136.
- Ortiz P, Mincholé I, Mayo R, Martínez-Arranz I, Banales JM, Arrese M, et al. Serum metabolomics-based steatohepatitis score for the noninvasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in multiethnic, including type 2 diabetes mellitus population J Hepatol. 2021;75 Suppl. 2.
- Bril F, Millán L, Kalavalapalli S, McPhaul MJ, Caulfield MP, Martínez-Arranz I, et al. Use of a metabolomic approach to non-invasively diagnose non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obes Metab. 2018;20(7):1702-9.
- Martínez-Arranz I, Mayo R, Banales J, Mincholé I, Ortiz P, Bril F, et al. Non-Invasive serum lipidomic approach to discriminate non-alcoholic steatohepatitis in multiethnic patients with type 2 diabetes mellitus. Hepatology. 2019;70:1030A.
- McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015;62(5):1148-55.
- Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2017;65(5):1557-65.
- Fraile JM, Palliyil S, Barelle C, Porter AJ, Koraleva M. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) – A Review of a Crowded Clinical Landscape, Driven by a Complex Disease. Drug Des Devel Ther. 2021;15:3997-4009.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64(6):1388-402.14.
- Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. Journal of Hepatology. 2021;75:659-689.
- Boon-Bee Goh G, McCullough AJ. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Digestive Diseases and Sciences 2016;61:1226-33.
- Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2019;71(4):793-801.
- Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol. 2006;45(4):600-6.
- Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. Gastroenterol Hepatol 2018;41(5):328.
- Iruzubieta P, González M, Cabezas J, Arias-Loste MT, Crespo J. Diagnosis and Characterization of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In: Liver Research and Clinical Management. InTech; 2018.
- Romero Gómez M, et al. Consenso sobre Métodos de Detección y Derivación de Enfermedades Hepáticas Prevalentes Ocultas. AEEH, 2021.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;67(1):328-57.17
- Crespo J, Iruzubieta P, Lazarus JV. Can NAFLD overwhelm the Spanish healthcare system in the years to come? Rev Esp Enferm Dig. 2022;114(1):5-9.
- Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. Lancet. 2021;S0140-6736(21)01701-3.
- Ramos-Molina B, Castellano-Castillo D, Pastor O, Ocaña-Wilhelmi L, Fernández-García D, Romero-Gómez M, et al. A pilot study of serum sphingomyelin dynamics in subjects with severe obesity and non-alcoholic steatohepatitis after sleeve gastrectomy. Obes Surg. 2019;29(3):983-9.



Autora:

Paula Iruzubieta Coz

Médico adjunto Aparato Digestivo

Grupo de Investigación Clínica y Traslacional de Enfermedades Digestivas, IDIVAL

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

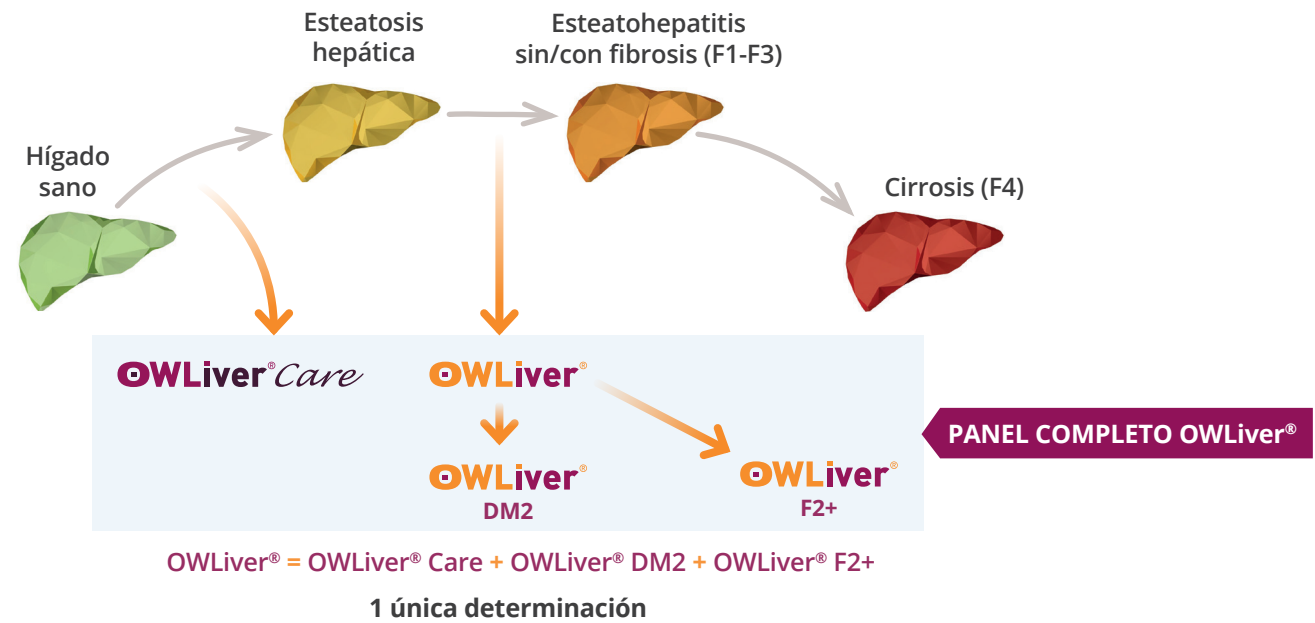
1 WHAT

Qué

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (en inglés, *non-alcoholic fatty liver disease* –NAFLD–, aunque un consenso internacional de expertos recomienda cambiar esta nomenclatura a enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica –MAFLD–^{1,2}) es la hepatopatía crónica más frecuente a nivel mundial³. Además, la NAFLD es una enfermedad multisistémica con amplias implicaciones sociales y económicas y representa, por tanto, un gran desafío para la salud pública mundial³.

El sello distintivo de la NAFLD es la acumulación de triglicéridos y ácidos grasos en el hígado como consecuencia de una alteración en el metabolismo de los lípidos, lo cual también se asocia con la progresión de la enfermedad⁴. Por lo tanto, alteraciones en las firmas de lípidos (composiciones de especies moleculares de lípidos) del hígado y del suero nos podrían indicar el desarrollo y progresión de la enfermedad hepática. Esta es la base del **Panel OWLiver®**, que es capaz de identificar **firmas específicas de metabolitos lipídicos en suero** asociados con los diferentes espectros de afectación hepática de la NAFLD, siendo el único método no invasivo que permite identificar la presencia de esteatohepatitis/NASH y fibrosis significativa con una única muestra de sangre.

❖ **Figura 1.** Algoritmos del Panel OWLiver®⁵⁻⁸



5. Barr J, Caballería J, Martínez-Arranz I, Domínguez-Díez A, Alonso C, Muntané J, et al. Obesity-dependent metabolic signatures associated with nonalcoholic fatty liver disease progression. *J Proteome Res.* 2012;11(4):2521-32.
6. Mayo R, Crespo J, Martínez-Arranz I, Bañales JM, Arias M, Mincholé I, et al. Metabolomic-based noninvasive serum test to diagnose nonalcoholic steatohepatitis: Results from discovery and validation cohorts. *Hepatol Commun.* 2018;2(7):807-20.
7. Noureddin M, Mayo R, Martínez-Arranz I, Mincholé I, Cusi K, Bril F, et al. Serum-based Metabolomics Advanced StEatohepatitis Fibrosis Score (MASEF) for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant fibrosis. *J Hepatol.* 2020; 73(1): S136.
8. Ortiz P, Mincholé I, Mayo R, Martínez-Arranz I, Bañales JM, Arrese M, et al. Serum metabolomics-based steatohepatitis score for the noninvasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in multiethnic, including type 2 diabetes mellitus population *J Hepatol.* 2021;75 Suppl. 2.

Los algoritmos para el diagnóstico de pacientes con hígado graso y NASH fueron desarrollados y validados usando sueros de más de 400 pacientes adultos con biopsia hepática^{5,6}. En un segundo tiempo, fueron perfeccionados con la incorporación en el panel de un nuevo algoritmo para el diagnóstico de NASH en pacientes sin diabetes y con diabetes controlada o sin controlar^{9,10}. Para el desarrollo y validación del algoritmo^{6,9} de identificación de pacientes con NASH y fibrosis F2-F3 se empleó suero de una cohorte internacional con más de 700 pacientes diagnosticados de NAFLD mediante biopsia hepática^{7,10}. En general, la precisión diagnóstica de los tres test fue superior al 80 %, con un valor predictivo negativo del 75 % y superior.

2 WHY

Por qué

Los pacientes con NASH y fibrosis son los que presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas y enfermedades cardiovasculares, por lo que es esencial detectarlos precozmente para mejorar su pronóstico^{11,12}. Además, la aparición en un futuro próximo de terapias farmacológicas para esta patología hepática resalta la importancia de la identificación de pacientes con NASH y fibrosis significativa o avanzada, que serán los candidatos a estas terapias¹³.

La biopsia hepática es el método *gold standard* para diagnosticar los diferentes estadios de la enfermedad. Permite distinguir entre esteatosis simple y NASH en base a la presencia conjunta de esteatosis, balonización e inflamación lobulillar, así como evaluar el grado de fibrosis¹⁴. Sin embargo, se trata de una técnica invasiva y costosa, no exenta de complicaciones, y dada la alta prevalencia de NAFLD, su realización en grandes grupos poblacionales es inviable¹⁵. Por este motivo, la aparición de marcadores no invasivos predictores de enfermedad hepática progresiva ha supuesto un gran avance.

El **Panel de OWLiver®** está **basado en la tecnología metabolómica** y determina la actividad del hígado a través de la evaluación de metabolitos en suero, en este caso lipídicos. A diferencia de otras “ómicas”, como la genómica y la proteómica, que nos dicen lo que “puede pasar”, la metabolómica nos traduce lo que “realmente está pasando” y, por tanto, es la ciencia que puede caracterizar mejor los fenotipos de los organismos vivos. Las ventajas de la realización del **Panel de OWLiver®** se resumen en la **tabla 1**.

❖ **Tabla 1.** Por qué usar OWLiver® en la práctica clínica diaria

1. Es un procedimiento no invasivo, que solo requiere una mínima extracción de sangre.
2. Test rápido, con resultados disponibles en un plazo máximo de 15 días desde la recepción de la muestra.
3. Método reproducible, con una técnica estandarizada.
4. Identifica a los pacientes con NAFLD en cualquier fase de la enfermedad para realizar un manejo personalizado.
5. Permite la caracterización de la enfermedad evitando la biopsia hepática.
6. Identifica a pacientes candidatos a ensayos clínicos de NASH.
7. Permite el seguimiento o monitorización de la enfermedad en caso de realizar una intervención terapéutica.

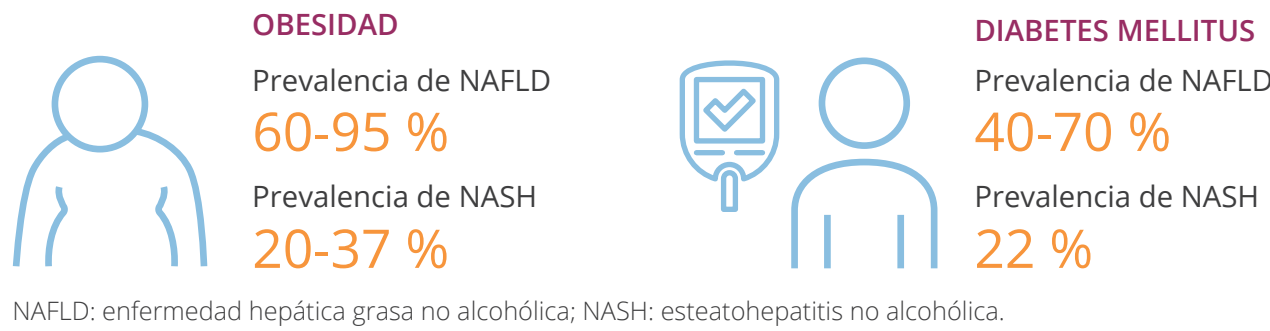
NAFLD: enfermedad hepática grasa no alcohólica; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

3 WHO

Para quién

Actualmente, la NAFLD es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en los países occidentales, con una prevalencia en torno al 24 % en la población general, y la principal causa de elevación persistente de las enzimas hepáticas. Del total de pacientes diagnosticados de NAFLD, se ha estimado que un 10-20 % presenta una histología compatible con NASH, la cual puede conducir a cirrosis en un 10-25 % de los casos en 8-14 años y a carcinoma hepatocelular en un 0,16 % en 6 años, ascendiendo este último porcentaje a 2-13 % en 3-7 años ante la presencia de fibrosis avanzada¹⁶. Todos estos porcentajes ascienden considerablemente ante la presencia de factores metabólicos, especialmente de obesidad y/o diabetes mellitus (**figura 2**). Además, estos factores se han asociado con un riesgo elevado de progresión de la enfermedad hepática^{17,18}.

❖ **Figura 2.** Prevalencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) en sujetos con obesidad^{18,19} y diabetes mellitus¹⁹



NAFLD: enfermedad hepática grasa no alcohólica; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

Por otro lado, hay una serie de condiciones y entidades que se han asociado con NAFLD y sus formas más avanzadas, como el síndrome de apneas-hipopneas del sueño, el síndrome del ovario poliquístico, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo o varias enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Aunque todas estas entidades se presentan con frecuencia en el paciente obeso, su asociación con NAFLD se ha demostrado de manera independiente a la presencia de obesidad y resistencia a la insulina²⁰.

Por todo ello, el **Panel OWLiver®** tendrá un mayor rendimiento aplicado a los sujetos con alguna de las características que se muestran en la **tabla 2**.

❖ **Tabla 2.** Perfiles de pacientes para OWLiver®^{2,19-22}

- > **Elevación persistente de transaminasas tras descartarse otras causas de enfermedad hepática crónica** (alcohólica, vírica, autoinmune, enfermedad colestásica, enfermedad de Wilson, déficit de α1AT, hemocromatosis).
- > **Presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgo metabólico:** obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, síndrome metabólico.
- > **Presencia de alguna de las siguientes condiciones asociadas a NAFLD:** SAHOS, SOP, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipogonadismo, IMID (psoriasis, hidrosadenitis, EII y/o artritis reumatoide).

NAFLD: enfermedad hepática grasa no alcohólica; SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño; SOP: síndrome de ovario poliquístico; IMID: enfermedad inflamatoria inmunomediada; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

4 WHEN

Cuándo

Con lo mencionado hasta ahora, podemos definir tres escenarios de aplicación del **Panel OWLiver®** (**figura 3**):

❖ **Figura 3.** Escenarios de aplicación del Panel OWLiver®

CARACTERIZACIÓN	CRIBADO	MONITORIZACIÓN
Pacientes diagnosticados de NAFLD	Mayores de 50 años con obesidad y/o diabetes y/o dislipemia y/o síndrome metabólico	Pacientes NAFLD en los que valorar medida/s terapéutica/s

NAFLD: enfermedad hepática grasa no alcohólica; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

1. **Caracterización de NAFLD.** Cuando un paciente es diagnosticado de esteatosis, ayuda a caracterizar la enfermedad hepática sin necesidad de una biopsia hepática, identificando a los sujetos con NASH y fibrosis significativa y, por tanto, con un mayor riesgo cardiovascular y de desarrollo de cirrosis hepática. Esta identificación permitirá dirigir los recursos disponibles a esta población en riesgo para prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia²³.
2. **Cribado de NAFLD significativa.** Cuando nos hallamos ante un sujeto con alto riesgo de NAFLD avanzada, puede utilizarse como una herramienta de cribado, ya que estos pacientes rara vez presentan síntomas y muy frecuentemente no se observan alteraciones de las transaminasas. La búsqueda activa de pacientes con NAFLD progresiva nos brinda la oportunidad de reducir la carga de enfermedad hepática por NAFLD a nivel mundial²⁴.
3. **Monitorización de la enfermedad hepática.** Cuando aplicamos una medida terapéutica a nuestros pacientes con NAFLD, permite monitorizar la progresión de la enfermedad a través de mediciones seriadas. Los test son suficientemente sensibles a los cambios de la enfermedad, bien inducidos por la medicación o espontáneos (progresión/regresión), y de esta forma permiten una adecuada valoración de los tratamientos²⁵.