

OWLIVER TEST

TEST NO INVASIVO PARA LA DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO DE ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

ESTUDIO DE VALIDACIÓN DIAGNÓSTICA EN EL PAÍS VASCO

Raquel González Monasterio
*Médico Adjunto Unidad de Gastroenterología, Hospital San Eloy,
Barakaldo, Bizkaia*

ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

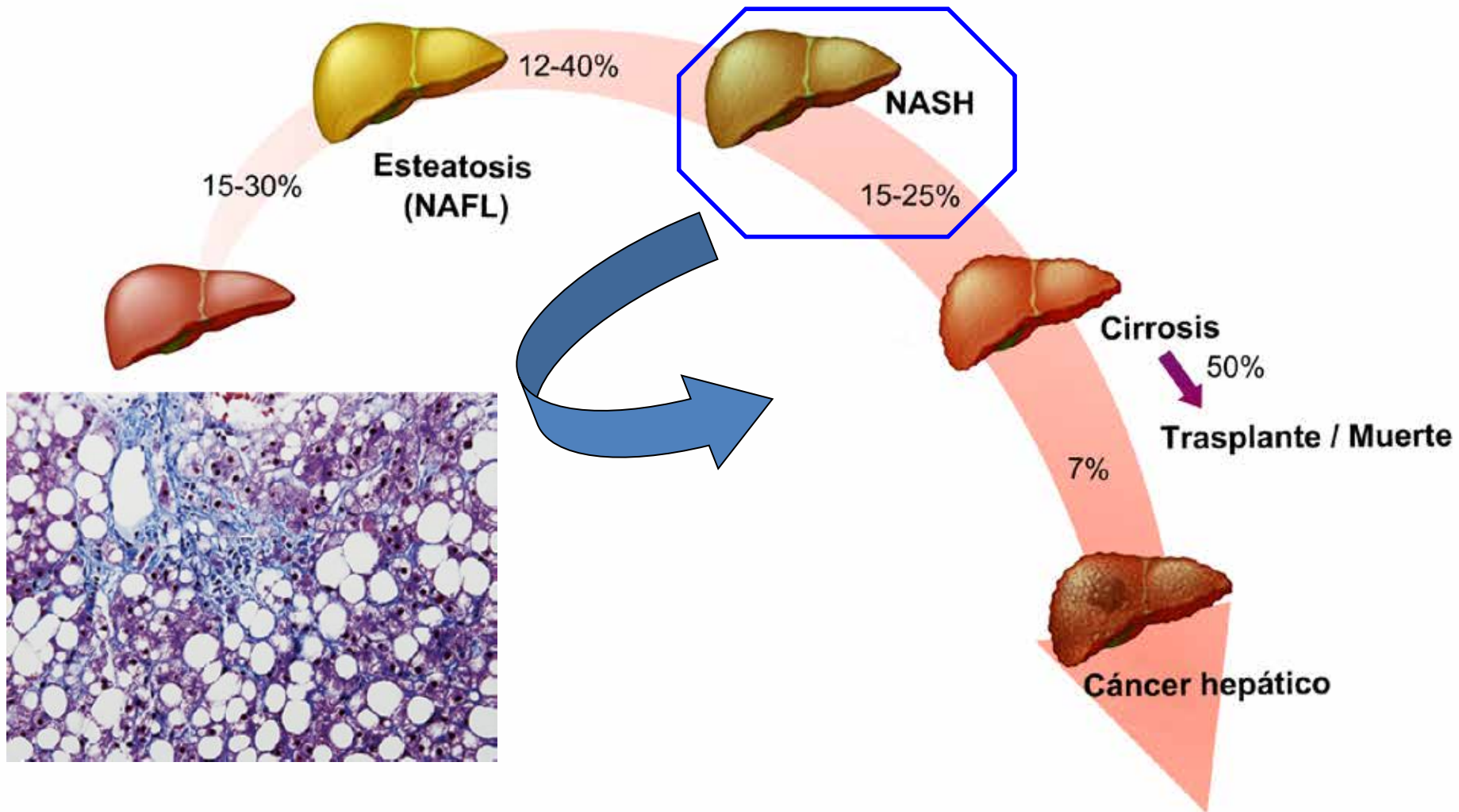
Acumulación de AGL en forma de TG en el citoplasma de los hepatocitos



en pacientes sin consumo tóxico de alcohol (<30 g /d ♂ , <20 g /d ♀) y no asociado a otras enfermedades hepáticas

La prevalencia varía 10-24% , puede llegar hasta 74%
en la población obesa

ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

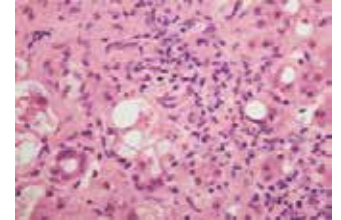


DIAGNÓSTICO

Invasivo

Biopsia hepática

- Hemorragia + infección
- Coste
- Variación

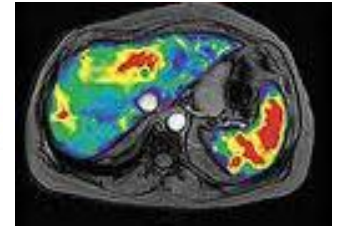


Alternativas
Non-Invasivas

Imagen: Elastografía, MRI
Sangre: Proteínas, Enzimas

Falla en

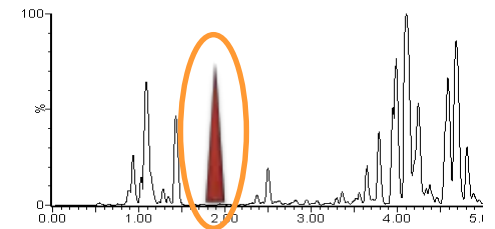
- Estadios precoces
- IMC elevado



Técnicas
serológicas

Metabolómica

- No invasivo
- Alta precisión



ESTUDIO MULTICÉNTRICO: 12 HOSPITALES

Keck Hospital
of USC



467 pacientes
biopsiados



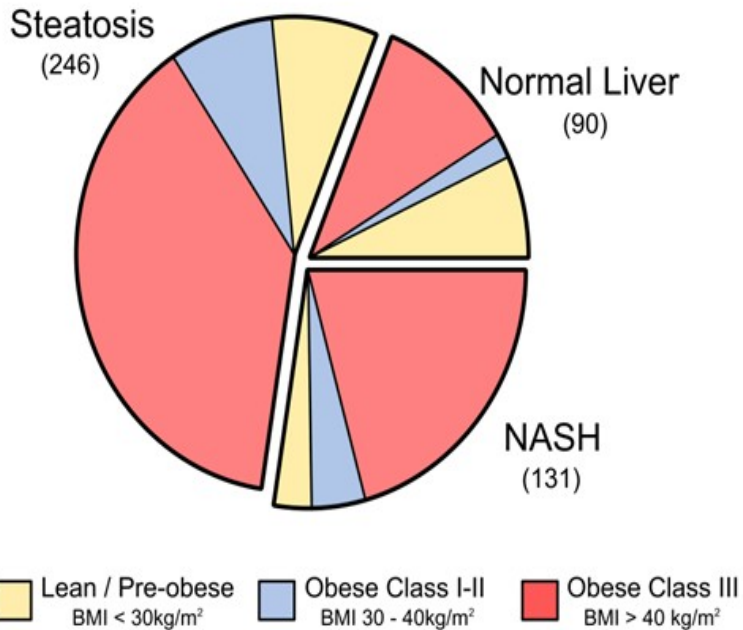
Hospital Universitario Reina Sofía

Área Hospitalaria de Valme

Hospital Universitario
Virgen de la Victoria

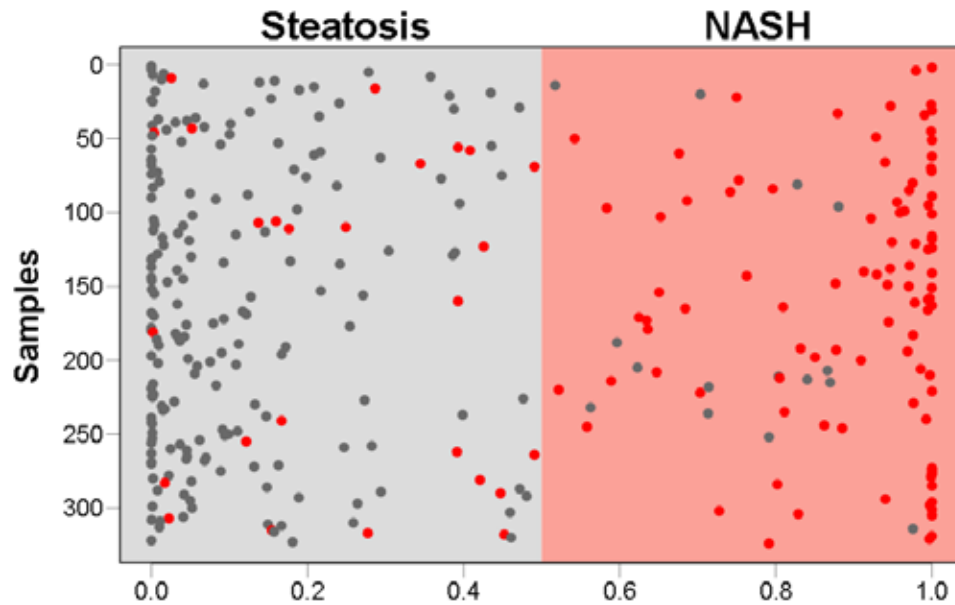


OWLiver[®] : el origen



	Histología	N	IMC (kg/m ²)	Mujeres (%)
Delgados-Preobesos (IMC <30 kg/m ²)	Normal	33	25.8	88
	Esteatosis	37	26.7	54
	NASH	13	26.9	38
Obesos (IMC 30-40 kg/m ²)	Normal	8	36.4	75
	Esteatosis	37	36.5	65
	NASH	19	34.4	68
Obesos mórbidos (IMC >40 kg/m ²)	Normal	49	49.6	90
	Esteatosis	172	49.6	76
	NASH	99	51.0	82

OWLIVER TEST



PARAMETER	LEAN / PREOBESE	OBESE / MORBID OBESE
AUC ± se	0.994 ± 0.010	0.946 ± 0.012
Sensitivity	0.925	0.831
Specificity	0.941	0.935
Positive Predictive Value	0.963	0.888
Negative Predictive Value	0.769	0.899

AUC = Area under the curve se = standard error

PROYECTO PILOTO: BIOEF/OSAKIDETZA

Producto en Estudio: OWLiver Test

Duración : 2012-2015

OBJETIVO PRINCIPAL

Diagnosticar la esteatosis y esteatohepatitis en pacientes remitidos, por presentar alteración mantenida de perfil hepático no ligada a ingesta alcohólica ni etiología conocida y con evidencia de infiltración grasa hepática y realizar monitorización de éstos pacientes

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Valorar el uso en la práctica clínica, impacto en las decisiones terapéuticas, evaluación económica

PROYECTO PILOTO: BIOEF/OSAKIDETZA

CENTROS

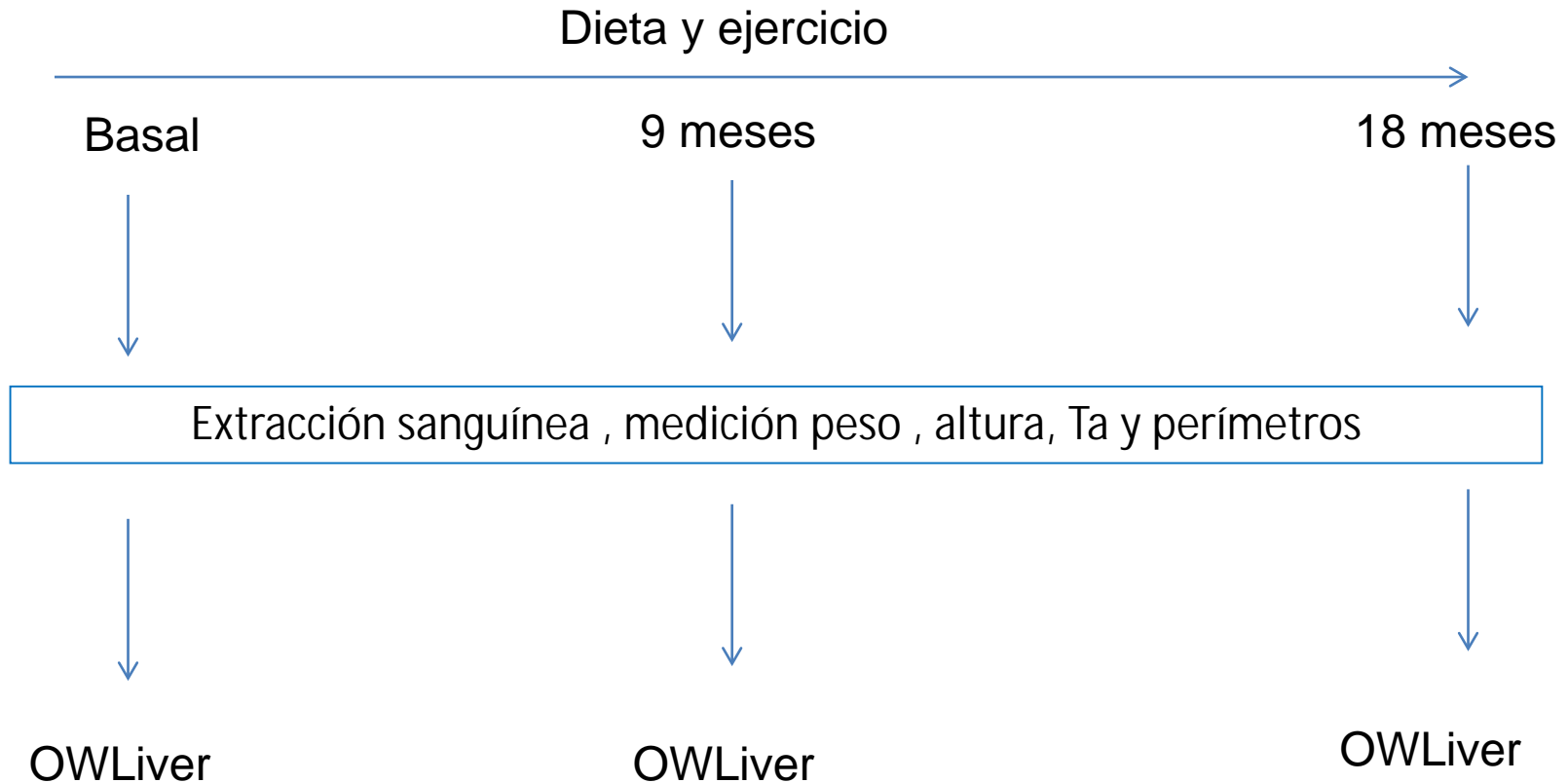
6 hospitales y un centro de atención primaria

TRATAMIENTO

dieta y ejercicio

	Pacientes
N	77
Mujeres(%)	52
Edad (M/DE)	50 /10
BMI (M/DE)	30 /11

METODOLOGIA



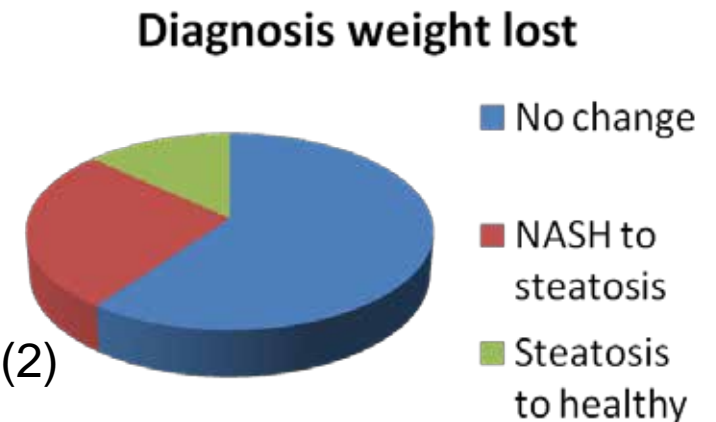
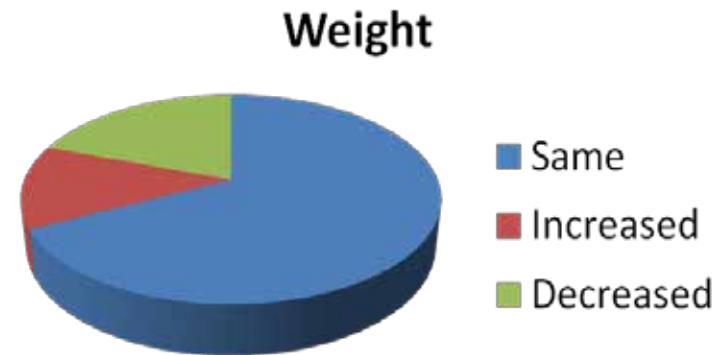
RESULTADOS

52 pacientes mantienen peso sin cambio en el diagnóstico

10 pacientes aumentan de peso sin cambio en el diagnóstico

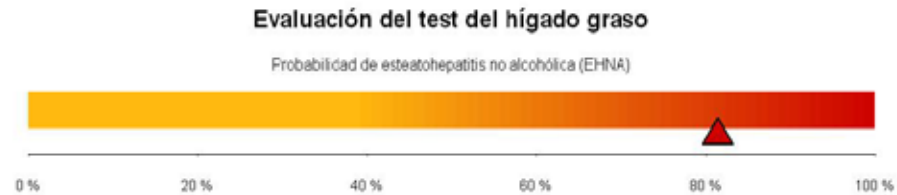
15 pacientes bajan de peso (1 pto IMC)

- no cambios en el diagnóstico (9)
- cambian de NASH a esteatosis (4)
- cambian de esteatosis a hígado normal (2)



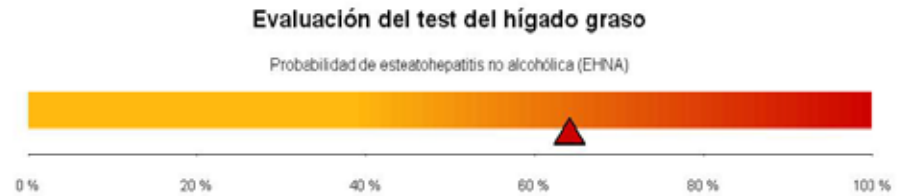
RESULTADOS

01OWL005
NASH
BMI 31.20



Baseline

01OWL005a
NASH
BMI 22.78



9 Months

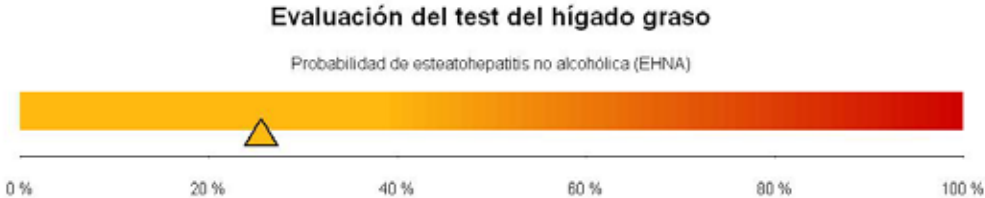
01OWL005b
Steatosis
BMI 21.35



18 Months

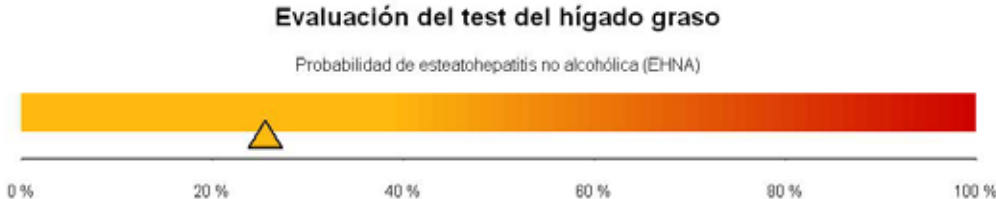
RESULTADOS

02OWL004
Steatosis
BMI 27.31



Baseline

02OWL004a
Steatosis
BMI 27.13



9 Months

02OWL004b
Healthy liver
BMI 25.8



18 Months

CONCLUSIONES

El OLT permite diferenciar entre esteatosis y esteatohepatitis a partir del análisis del perfil lipídico de los pacientes y de manera no invasiva, en una muestra de sangre.

En aquellos pacientes que cambian significativamente su índice de masa corporal de una visita a la siguiente, los resultados parecen indicar que 9 meses es poco tiempo para que el perfil metabólico se estabilice.

El seguimiento de 18 meses en algunos de los pacientes de este tipo permite apreciar un cambio en el perfil metabólico.

CONCLUSIONES

Se revela como una herramienta útil en casos no extremos, para diferenciar esteatosis de esteatohepatitis.

Su principal aplicación es para pacientes con IMC >25 y fibrosis ≤ 3 .

Para detectar pacientes que presenten esteatosis o hígado sano y puedan ser derivados a atención primaria, manteniendo el seguimiento únicamente de los que están realmente en riesgo de padecer o padezcan esteatohepatitis.



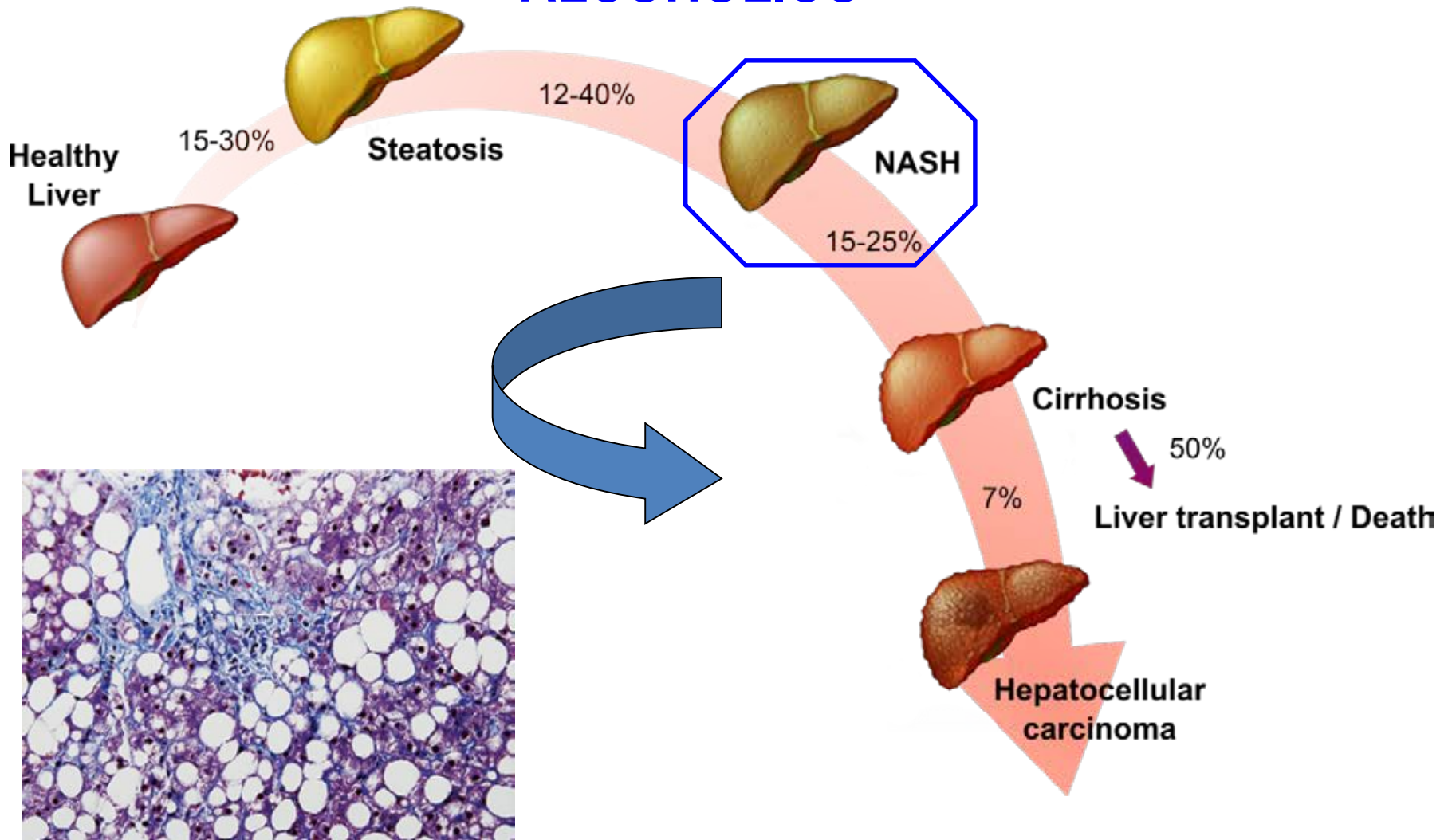
MOLTES GRACIES

INFORMACIÓN ADICIONAL

Will García, Tlfno. 688 684 343

Raquel González, email: raquel.gonzalezmonasterio@osakidetza.net

ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO



Metabolómica y Medicina Personalizada

Análisis bioquímicos

Informe de Analítica

Fecha Extracción: 29/01/2010

HEMATOLOGIA

DETERMINACION	RESULTADO	UNIDADES	VAL. REF.
Hemates	4.68	X millon	[4.00 - 5.00]
Hemoglobina	13.10	g/dl	[12.00 - 16.00]
Hematocrito	39.70	%	[36.00 - 50.00]
Volumen Corpuscular Medio	84.80	fl.	[80.00 - 94.00]
Hemoglobina Corpuscular Media	28.00	pg	[27.00 - 32.00]
Concentración Hemoglobina Corpuscular Me	33.00	g/dl	[32.00 - 36.00]
Area de distribucion eritrocitaria	12.90	%	[11.50 - 15.00]
Plaquetas	221.00	mil	[135.00 - 450.00]
Leucocitos	4.74	X mil	[4.00 - 11.00]
Neutrófilos %	60.80	%	[43.00 - 65.00]
Linfocitos %	28.50	%	[20.50 - 45.50]
Monocitos %	8.00	%	[0.00 - 15.00]
Eosinófilos %	2.50	%	[0.00 - 5.00]
Basófilos %	0.20	%	[0.00 - 1.50]
V.S.G.	4.00	mm/h	[2.00 - 35.00]

BIOQUIMICA

DETERMINACION	RESULTADO	UNIDADES	VAL. REF.
Glucosa	86.00	mg/dl	[65.00 - 110.00]
Creatinina	0.76	mg/dl	[0.40 - 1.10]
Acido Úrico	4.30	mg/dl	[2.00 - 6.50]
Triglicéridos	58.00	mg/dl	[30.00 - 200.00]
Colesterol total	200.00	mg/dl	[110.00 - 200.00]
HDL Colesterol	80.00	mg/dl	[35.00 - 110.00]
LDL colesterol	109.00	mg/dl	[0.00 - 130.00]
Colesterol VLDL	11.00	mg/dl	[15.00 - 35.00]
GOt	19.00	U/l	[7.00 - 47.00]

Lipidómica

110
Triglicéridos

TG(42.0)
TG(44.0)
TG(44.1)
TG(44.2)
TG(45.0)
TG(45.0)
TG(46.0)
TG(46.1)
TG(46.2)
TG(46.3)
TG(47.0)
TG(47.0)
TG(47.1)
TG(48.0)
TG(48.1)
TG(48.2)
TG(48.3)
TG(48.4)
TG(48.5)
TG(49.0)
TG(49.1)
TG(49.2)
TG(49.3)
TG(50.0)
TG(50.1)
TG(50.3)
TG(50.4)
TG(51.5)
TG(51.1)
TG(51.2)
TG(51.3)
TG(51.4)
TG(52.0)
TG(52.1)
TG(52.2)
TG(52.3)
TG(52.4)
TG(52.5)
TG(53.0)
TG(53.1)
TG(53.2)
TG(53.3)
TG(54.0)
TG(54.1)
TG(54.2)
TG(54.3)
TG(54.4)
TG(54.5)
TG(54.5)
TG(54.6)
TG(54.7)
TG(54.7)
TG(55.0)
TG(55.1)
TG(55.2)
TG(55.3)
TG(55.5)
TG(56.5)
TG(56.6)
TG(56.7)
TG(56.7)
TG(56.8)
TG(56.8)
TG(58.1)
TG(58.2)
TG(58.3)
TG(58.4)
TG(58.6)
TG(58.7)
TG(58.8)
TG(58.9)
TG(59.10)
TG(59.1)
TG(60.1)
TG(60.2)
TG(61.3)
TG(62.1)
TG(63.4)
TG(65.1)
TG(65.0)
TG(66.0)
TG(66.0)
TG(66.1)
TG(66.2)
TG(66.2)
TG(66.3)
TG(66.3)
TG(66.4)
TG(66.4)
TG(66.5)
TG(67.3)
TG(68.0)
TG(68.4)
TG(68.4)
TG(68.5)
TG(68.5)
TG(68.6)
TG(68.6)
TG(68.7)
TG(68.7)
TG(68.8)
TG(68.8)
TG(68.9)
TG(69.0)
TG(69.0)
TG(69.1)
TG(69.1)
TG(69.2)
TG(69.2)
TG(69.3)
TG(69.3)
TG(69.4)
TG(69.4)
TG(69.5)
TG(69.5)
TG(69.6)
TG(69.6)
TG(69.7)
TG(69.7)
TG(69.8)
TG(69.8)
TG(69.9)
TG(69.9)
TG(70.0)
TG(70.0)
TG(70.1)
TG(70.1)
TG(70.2)
TG(70.2)
TG(70.3)
TG(70.3)
TG(70.4)
TG(70.4)
TG(70.5)
TG(70.5)
TG(70.6)
TG(70.6)
TG(70.7)
TG(70.7)
TG(70.8)
TG(70.8)
TG(70.9)
TG(70.9)
TG(71.0)
TG(71.0)
TG(71.1)
TG(71.1)
TG(71.2)
TG(71.2)
TG(71.3)
TG(71.3)
TG(71.4)
TG(71.4)
TG(71.5)
TG(71.5)
TG(71.6)
TG(71.6)
TG(71.7)
TG(71.7)
TG(71.8)
TG(71.8)
TG(71.9)
TG(71.9)
TG(72.0)
TG(72.0)
TG(72.1)
TG(72.1)
TG(72.2)
TG(72.2)
TG(72.3)
TG(72.3)
TG(72.4)
TG(72.4)
TG(72.5)
TG(72.5)
TG(72.6)
TG(72.6)
TG(72.7)
TG(72.7)
TG(72.8)
TG(72.8)
TG(72.9)
TG(72.9)
TG(73.0)
TG(73.0)
TG(73.1)
TG(73.1)
TG(73.2)
TG(73.2)
TG(73.3)
TG(73.3)
TG(73.4)
TG(73.4)
TG(73.5)
TG(73.5)
TG(73.6)
TG(73.6)
TG(73.7)
TG(73.7)
TG(73.8)
TG(73.8)
TG(73.9)
TG(73.9)
TG(74.0)
TG(74.0)
TG(74.1)
TG(74.1)
TG(74.2)
TG(74.2)
TG(74.3)
TG(74.3)
TG(74.4)
TG(74.4)
TG(74.5)
TG(74.5)
TG(74.6)
TG(74.6)
TG(74.7)
TG(74.7)
TG(74.8)
TG(74.8)
TG(74.9)
TG(74.9)
TG(75.0)
TG(75.0)
TG(75.1)
TG(75.1)
TG(75.2)
TG(75.2)
TG(75.3)
TG(75.3)
TG(75.4)
TG(75.4)

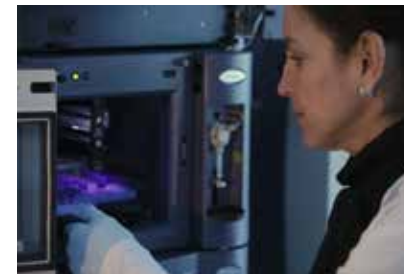
OWLiver[®] Care & OWLiver[®]



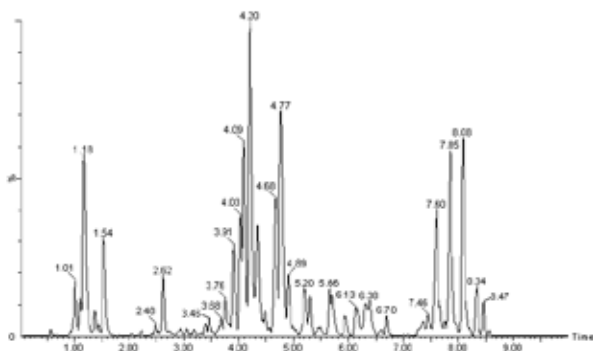
200 µl suero del paciente



Extracción de los metabolitos



Detección de metabolitos LC/MS



Obtención del perfil metabolómico



Generación del informe: No NAFLD, esteatosis o NASH



Envío del informe

INFORME ESTEATOHEPATITIS



INFORME DE RESULTADOS

DATOS DE CONTACTO DEL SOLICITANTE

Nombre del prescriptor: Colegiado:
 Centro médico / Hospitalario: Departamento:
 Dirección: Población:
 E-mail: C.P.: Teléfono: Fax:

Datos de identificación del paciente

Núm. de Referencia: Sexo: Edad:
 Fecha de recogida de la muestra:

Se ha informado y solicitado consentimiento informado del paciente:

Datos clínicos del paciente

Peso: Altura: IMC:
 Perímetro Abdominal: Glucosa: Colesterol Total:
 Colesterol HDL: Triglicéridos: ALT:
 AST: GGT: Ferritina:
 Insulina: HOMA-IR: Bilirrubina:

Medicación habitual:
 Intervenciones anteriores:

Patologías previas:
 Diabetes: Hipercolesterolemia: Hepatitis: Alcoholismo: Otras:
 Especificar:

Motivo de la consulta / Sintomatología:
 Observaciones:

En base a la muestra y datos aportados¹, el análisis OWLiver determina un resultado²:

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (NASH)

¹La aportación de datos clínicos es relevante para establecer el resultado. Nota: La muestra será destruida en tres meses salvo notificación contraria.
²Sólo resultado debe ser valorado por su médico.

13 de marzo de 2015

Firma del responsable de Laboratorio

Le informamos que los datos que figuran en el presente documento, así como los que se recaban relativos a su persona, pasan a formar parte de un fichero propiedad de OWLIVER LIVER GENOMICS, S.L., domiciliado en Dársena del Mar (Vizcaya), Parque Tecnológico y Científico de Vizcaya, edificio 800 Planta 0, que tiene como finalidad la gestión y administración de la relación establecida. Asimismo le informamos que puede ejercer sus derechos en la dirección indicada.

Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia - Edificio 800, planta 0 - 48940 Derio (Bizkaia) - Tel: +34 94 601 66 48 - Fax: +34 94 601 71 48 - contacto@owlivergenomics.com



ANEXO I - Resultado del perfil metabólico

Datos de identificación del paciente

Núm. de Referencia: Sexo: Edad:

Resultados del análisis OWLiver

Evaluación del test de hígado graso



Representación gráfica del resultado del test, que refleja la aproximación del estado del hígado del paciente a:

▲ no NAFLD ▲ Esteatosis ▲ NASH

NOTAS: Sólo los colores relevantes al resultado del test son visibles en la gráfica
 NAFLD: Enfermedad de hígado graso no alcohólico (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
 NASH: Esteatohepatitis no alcohólica (Non-Alcoholic SteatoHepatitis)

Observaciones

Bibliografía:

Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-Based Parallel Metabolic Profiling of Human and Mouse Model Serum Reveals Putative Biomarkers Associated with the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
 J. Barr, M. Vázquez-Chantada, C. Alonso, M. Pérez-Cormenzana, R. Mayo, A. Galina, J. Caballería, A. Martín-Duce, A. Tran, C. Wagner, Z. Lukic, S. C. Lu, A. Castro, Y. Le Marchand-Brustel, M.L. Martínez-Chantar, N. Veyrie, K. Clément, J. Torrijman, P. Gual, J.M. Mato. *Journal of Proteome Research* 2010, 9, 4501-4512

Obesity-Dependent Metabolic Signatures Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression
 J. Barr, J. Caballería, I. Martínez-Arranz, A. Domínguez-Díez, C. Alonso, J. Muntané, M. Pérez-Cormenzana, C. García-Monzón, R. Mayo, A. Martín-Duce, M. Romero-Gómez, O. Lo Iacono, J. Torrijman, R. J. Andrade, M. Pérez-Carreras, Y. Le Marchand-Brustel, A. Tran, C. Fernández-Escalante, E. Arevalo, M. García-Uznuzeta, K. Clément, J. Crespo, P. Gual, M. Gómez-Fleitas, M. L. Martínez-Chantar, A. Castro, S.C. Lu, M. Vázquez-Chantada, J.M. Mato. *Journal of Proteome Research* 2012, 11, 2521-2532

INFORME ESTEATOHEPATITIS



INFORME DE RESULTADOS

DATOS DE CONTACTO DEL SOLICITANTE

Nombre del prescriptor: Colegado:
Centro médico / Hospitalario: Departamento:
Dirección: Población:
E-mail: C.P.: Teléfono: Fax:

Datos de identificación del paciente

Núm. de Referencia: **OL-15-0428** Sexo: **Mujer** Edad: **29 años**
Fecha de recogida de la muestra:

Se ha informado y solicitado consentimiento informado del paciente:

Datos clínicos del paciente

Peso: **134,1 kg** Altura: **1,61 m** IMC: **51,86 kg/m²**
Perímetro Abdominal: **143 cm** Glucosa: **54 mg/dl** Colesterol Total: **203 mg/dl**
Colesterol HDL: **30 mg/dl** Triglicéridos: **54 mg/dl** ALT: **28 U/L**
AST: **27 U/L** GGT: **13 U/L** Ferritina: **697 ng/ml**
Insulina: **14,1 U/L** HOMA-IR: Bilirrubina: **0,10 mg/dl**

Medicación habitual: **No toma medicación**

Intervenciones anteriores:

Patologías previas:

Diabetes: Hipercolesterolemia: Hepatitis: Alcoholismo: Otras:

Específico:

Motivo de la consulta / Simptomatología:

Observaciones:

En base a la muestra y datos aportados, el análisis OWLiver determina un resultado¹:

ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA (NASH)

La aparición de datos clínicos es relevante para establecer el resultado. Nota: La muestra será destruida tres meses salvo notificación contraria.
Este resultado debe ser validado por un médico.

11 de noviembre de 2015


Firma del responsable de Laboratorio

1. El laboratorio que nos envía sus datos no es el responsable de los resultados, sino el que los genera, por lo que no podemos responder de su precisión, validez y fiabilidad. El resultado que se muestra en esta página es el resultado obtenido por el laboratorio OWLiver (S.L.), S.L., desarrollado en el laboratorio OWLiver, Madrid (España) y controlado por OWLiver (S.L.) para asegurar la fiabilidad y precisión de los resultados obtenidos. Cualquier información que pueda ser de interés para el paciente debe ser comunicada directamente al laboratorio OWLiver (S.L.).

Parque Científico y Tecnológico de Arzobispo (CITA) S.L. parcela 11-01101 (zona B) - Toledo - Tel: +34 910 45 45 - Fax: +34 910 45 11 - www.cita.es/informacion/cita



ANEXO I - Resultado del perfil metabolómico

Datos de identificación del paciente

Núm. de Referencia: **OL-15-0428** Sexo: **Mujer** Edad: **29 años**

Resultados del análisis OWLiver

Evaluación del test de hígado graso



Representación gráfica del resultado del test, que refleja la aproximación del estado del hígado del paciente a:

▲ no NAFLD ▲ Esteatosis ▲ NASH

NOTAS: Sólo los colores relevantes al resultado del test son visibles en la gráfica.
NAFLD: Enfermedad de Hígado graso no alcohólico (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NASH: Esteatohepatitis no alcohólica (Non-Alcoholic Steatohepatitis)

Observaciones

Bibliografía:

Liquid Chromatography-Mass Spectrometry-Based Parallel Metabolic Profiling of Human and Mouse Model Serum Reveals Putative Biomarkers Associated with the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
J. Barr, M. Vázquez-Chantada, C. Alonso, M. Pérez-Carreras, R. Mayo, A. Galán, J. Caballero, A. Martín-Duce, A. Tena, C. Wagner, Z. Liska, S.-C. Lu, A. Castro, Y. Le Marchand-Brossier, M.L. Martínez-Chantar, N. Veyrie, K. Clément, J. Torriján, P. Guál, J.M. Mato, *Journal of Proteome Research* 2010, 9, 4501-4512

Obesity-Dependent Metabolic Signatures Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression
J. Barr, J. Caballero, I. Martínez-Ayres, A. Domínguez-Biez, C. Alonso, J. Mantán, M. Pérez-Carreras, C. García-Monrín, R. Mayo, A. Martín-Duce, M. Romero-Gómez, O. Lo Jacono, J. Torriján, R. J. Andrade, M. Pérez-Carreras, Y. Le Marchand-Brossier, A. Tena, C. Fernández-Escalante, E. Arzobado, M. García-Duranta, K. Clément, J. Cropps, P. Guál, M. Gómez-Fleitas, M. L. Martínez-Chantar, A. Castro, S.C. Lu, M. Vázquez-Chantada, J.M. Mato, *Journal of Proteome Research* 2012, 11, 2521-2532