



CITOQUERATINA 18 COMO UN BIOMARCADOR EMERGENTE PARA EL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO DE LA ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

CYTOKERATIN 18 AS AN EMERGING BIOMARKER FOR THE NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Adela Fernanda García Chonata ^{1*}

¹ Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato 180105, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8075-898X>. Correo: agarcia7133@uta.edu.ec

Daniela Alexandra Rosero Freire ²

² Nutrigenx. Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato 180105, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3212-2710>. Correo: da.roserof@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: agarcia7133@uta.edu.ec

Resumen

La citoqueratina 18 (CK-18) es una proteína del citoesqueleto presente en los hepatocitos, cuyo estudio ha cobrado relevancia clínica como posible biomarcador no invasivo para el diagnóstico de la esteatohepatitis no alcohólica. Se realizó una revisión bibliográfica cuyo objetivo fue analizar el valor diagnóstico de la citoqueratina 18 como un biomarcador no invasivo para la esteatohepatitis no alcohólica. La variedad de estudios revisados evidencia que la CK-18 tiene utilidad diagnóstica para la detección de EHNA, al analizarla en conjunto con otros biomarcadores inflamatorios; sin embargo, no existen valores estandarizados de referencia de la CK-18, lo que dificulta su interpretación clínica. Se concluye que la CK-18 adquiere un valor diagnóstico superior cuando se emplea como parte de paneles no invasivos, contribuyendo a un diagnóstico más preciso y temprano de la esteatohepatitis no alcohólica.

Palabras clave: Enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, queratina-18, biomarcadores

Abstract

Cytokeratin 18 (CK-18) is a cytoskeletal protein present in hepatocytes, whose study has gained clinical relevance as a potential non-invasive biomarker for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). A literature review was conducted with the objective of analyzing the diagnostic value of cytokeratin 18 as a



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



non-invasive biomarker for non-alcoholic steatohepatitis. The variety of studies reviewed shows that CK-18 has diagnostic utility for detecting NASH when analyzed in conjunction with other inflammatory biomarkers; however, standardized reference values for CK-18 are lacking, which makes its clinical interpretation challenging. It is concluded that CK-18 acquires greater diagnostic value when used as part of non-invasive panels, contributing to a more accurate and early diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis.

Keywords *Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, Keratin-18, Biomarkers*

Fecha de recibido: 24/07/2025

Fecha de aceptado: 13/11/2025

Fecha de publicado: 18/11/2025

Introducción

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) y es una enfermedad que está caracterizada por la presencia de inflamación y muerte hepatocelular, los factores predisponentes que se asocian a la enfermedad son diabetes obesidad y síndrome metabólico (1).

Esta enfermedad representa un gran problema de salud pública estimando que la EHGNA puede afectar al 25% de la población adulta, de ese porcentaje entre el 3 y 5% desarrollan EHNA. El continente con más prevalencia de esta enfermedad es América del Sur con un 31,8%, a nivel de Ecuador no existen datos epidemiológicos sobre la enfermedad, pero un estudio refiere que el 30% de la población puede llegar a desarrollar la enfermedad (2–4).

Actualmente el diagnóstico clínico de la enfermedad es la biopsia hepática, esta práctica es un procedimiento invasivo y doloroso para el paciente, además de que presenta varias limitaciones como pueden ser, el costo, error en el muestreo, la variabilidad de criterios diagnósticos y otros riesgos que conllevan este procedimiento. Asimismo, el uso de pruebas bioquímicas convencionales, como la medición de las enzimas hepáticas, resulta poco específico, ya que su elevación puede observarse en múltiples patologías, lo que impide considerarlas biomarcadores definitivos de la enfermedad (5).

Esto ha llevado al estudio de un nuevo analito, la Citoqueratina 18, una proteína específica que se libera en el torrente sanguíneo en procesos inflamatorios y de apoptosis a nivel hepatocelular, considerándolo como biomarcador prometedor para dar un diagnóstico oportuno de EHNA. Esta proteína, si bien puede estar presente en otros estadios de la EGNHA, pierde sensibilidad y especificidad debido a que en procesos graves como la fibrosis y carcinoma hepatocelular destacan otros mecanismos celulares. Por esta razón, es que estudiar la citoqueratina 18 tiene más importancia clínica para identificar EHNA de manera oportuna previniendo así el avance de la enfermedad. En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo analizar la evidencia científica existente sobre el uso de la citoqueratina 18 como biomarcador no invasivo para el diagnóstico de la EHNA, destacando su relevancia a nivel de laboratorio y su aplicación actual en la práctica clínica.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Material es y métodos

La presente investigación es de tipo documental; se basó en la revisión bibliográfica exhaustiva de información sobre la citoqueratina 18. Abarca el análisis de artículos originales, metaanálisis y revisiones sistemáticas, que aportaron evidencia actual y científica para comprender el papel de la citoqueratina 18 como un biomarcador emergente para el diagnóstico oportuno de la EHNA.

Se utilizaron bases de datos científicas como PubMed, BVS salud, Web of Science, Scielo, Elsevier, Scopus. Los artículos fueron considerados tanto en inglés como en español, publicados dentro de los últimos seis años, con el fin de garantizar la validez y actualidad de los datos. Para la búsqueda bibliográfica fueron útiles los descriptores DeCS/MeSH tales como:

("Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[MeSH] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[All Fields] OR "NAFLD") AND ("Nonalcoholic Steatohepatitis"[MeSH] OR "Nonalcoholic Steatohepatitis"[All Fields] OR "NASH") AND ("Cytokeratin 18"[MeSH] OR "Cytokeratin 18"[All Fields] OR "CK-18" OR "K18") AND ("Biomarkers"[MeSH] OR "Biomarkers"[All Fields]).

Se utilizó una búsqueda estructurada con la ayuda de operadores booleanos (AND, OR) con el fin de ampliar y especificar la búsqueda. Como gestor bibliográfico se utilizó Mendeley con el formato de citas Vancouver.

Se descartaron artículos que no eran de libre acceso, de igual manera se excluyeron artículos que no aporten información específica del tema estudiado y aquellos que hayan sido realizados en animales o modelos experimentales no humanos, ayudando a obtener una información confiable y sólida para la redacción del artículo.

Resultados y discusión

Esteatohepatitis no alcohólica

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una fase más grave de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), en el último consenso internacional en el año 2023 se propuso la actualización de la nomenclatura de esta enfermedad reemplazando esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) por esteatohepatitis asociada a la disfunción metabólica (MASH), dicho consenso buscaba actualizar la definición de la enfermedad centrándola en una de sus principales causas que es la disfunción metabólica (1)(6).

Esta enfermedad está caracterizada por la presencia de daño hepatocelular como la inflamación y en algunas ocasiones graves por procesos de fibrosis. Se da por acúmulos de grasa más concentrados en los hepatocitos, lo que conlleva a procesos apoptóticos. Esta enfermedad está relacionada con dietas o hábitos poco saludables, siendo factores de riesgo: la obesidad y el síndrome metabólico (1).

En las primeras etapas de la enfermedad, los pacientes pueden presentar poca sintomatología o sintomatología inespecífica para EHNA. Al ser una enfermedad asintomática, su diagnóstico por lo general se da en etapas muy avanzadas, llegando a ocasionar carcinoma hepatocelular o cirrosis hepática (1,2).

Epidemiología

Estudios estiman que la EHGNA afecta aproximadamente entre el 25% de la población adulta a nivel mundial, por ende, se considera que una de sus complicaciones como la EHNA constituye un gran problema de salud



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



pública, teniendo en cuenta que entre el 3 y 5% de la población global desarrollan la enfermedad(2,3). A nivel continental es más prevalente en América del Sur con un 31,8 % en comparación con América del Norte con un 24,7% y Asia con un 30,5 %, esta prevalencia depende de factores como la región o la población (7). En Ecuador no existen datos oficiales que registren la prevalencia, pero en un estudio realizado en Guayaquil refiere que el 30% de adultos pueden tener la enfermedad (4) . Este porcentaje puede variar según el método de diagnóstico o características demográficas, de igual manera es más común que esta patología se presente en hombres que en mujeres y aumente de manera relevante en personas con obesidad, diabetes o trastornos metabólicos (8,9).

Fisiopatología

El proceso para que una persona desarrolle esteatohepatitis no alcohólica es complejo. Estudios han comprobado que inicia con la resistencia a la insulina que conlleva a una acumulación de grasa en el hígado específicamente a nivel del parénquima hepático aumentando la lipólisis del tejido adiposo y elevando la producción de ácidos grasos en el hígado generando un ambiente lipotóxico (10).

Luego continua con los cambios a nivel celular y molecular en donde está involucrado el estrés oxidativo a nivel mitocondrial y la lipotoxicidad; de igual manera se pueden producir especies reactivas de oxígeno que dañan lípidos, proteínas y también el ADN. Esta lipotoxicidad va a activar las vías inflamatorias en los lobulillos y vías proapoptóticas, por factores como: lluvia de citocinas, hiperinsulinemia, peroxidación hepática de hierro y/o lípidos, variación de la matriz extracelular (5).

A continuación, inicia el proceso inflamatorio por el daño oxidativo, se activan factores de transcripción inflamatorios (NF- κ B, JNK) y citocinas (TNF- α , IL-6) produciendo un infiltrado de células inflamatorias, en donde los hepatocitos entran en el proceso apoptótico liberando fragmentos de citoqueratina 18 tanto M30 y M65 (5).

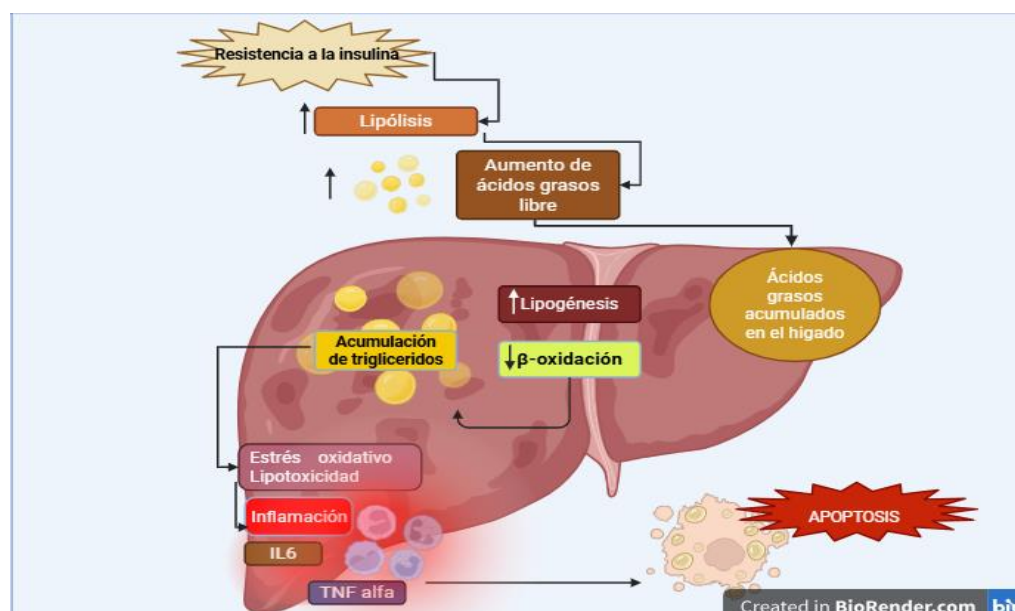


Figura 1. Fisiopatología de la EHNA.





Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de EHNA es la biopsia hepática, sin embargo, como pruebas de screening pueden ser útiles las enzimas hepáticas como la ALT (alanina aminotransferasa), AST (aspartato aminotransferasa), GGT (gamma glutamil transferasa), FA (fosfatasa alcalina), teniendo en cuenta que estas se pueden elevar en el 90% de los pacientes y que esta elevación puede ser 2 o 3 veces más que el valor límite establecido o simplemente no pueden elevarse. Dado que en la EHNA se produce un estado inflamatorio, se ha propuesto que citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6 se van a encontrar en un límite superior al establecido. En cuanto a la evolución a fibrosis se ha establecido que la relación AST/ALT debe ser ≤ 1 , sugestiva a un posible daño hepático crónico (7)

Biopsia

El diagnóstico de EHNA se basa en criterios histológicos como la presencia de esteatosis, lesión de los hepatocitos, inflamación y en ocasiones fibrosis. Este método además de diagnosticar con precisión la EHNA, también ayuda a diferenciarla de sus complicaciones como, cirrosis y carcinoma hepático (5).

Tabla 1. Clasificación histológica de la actividad del Hígado Graso no Alcohólico (HGNA), sus estadios y fibrosis

Escala de puntuación para la enfermedad del hígado graso no alcohólico	
Criterio	Puntuación para esteatosis
Hepatocitos comprometidos 5%	0
Hepatocitos comprometidos 5-33%	1
Hepatocitos comprometidos 33-66%	2
Hepatocitos comprometidos >66%	3
Inflamación lobular	
Ninguna	0
Focos por campo óptico x200 <2	1
Focos por campo óptico x200 2-4	2
Focos por campo óptico x200 >4	3
Balonización de los hepatocitos	
Ninguno	0
Pocas células balonizadas	1
Muchas células/balonización prominente	2
Correlación total del puntaje para el diagnóstico de ENHA	
EHNA probable o definitiva	≥ 5
Indeterminado	3-4
No EHNA	≤ 2
Puntuación para casos de fibrosis	
1	Fibrosis perisinusoidal o periportal
1A	Fibrosis leve perisinusoidal en zona 3
1B	Fibrosis moderada perisinusoidal en zona 3
1C	Fibrosis portal o periportal





2	Fibrosis perisinusoidal en zona tres más fibrosis
3	portal o periportal
4	Puentes de fibrosis
	Cirrosis

Fuente: Adaptado de (11).

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio.

Pruebas hepáticas	
ALT	Levemente elevado
AST	Levemente elevado
GGT	Levemente elevado
FA	Levemente elevado
Pruebas inflamatorias	
IL-6	Elevada
TNF	Elevado

Fuente: Elaboración propia.

Citoqueratina 18

La citoqueratina 18 (CK-18) es una proteína o queratina ácida de tipo I que tiene un peso de 45 kDa y un diámetro de 7 a 11 nm que se encuentra principalmente en el filamento intermedio de las células hepáticas y en otros tejidos epiteliales de una sola capa en donde forma parte de su citoesqueleto(12,13).

Esta CK-18 se va a liberar al torrente sanguíneo cuando existan procesos de muerte e inflamación celular, su forma completa se libera de las células necróticas mientras que sus fragmentos son el resultado de los distintos cambios que se están produciendo durante la apoptosis (12,14).

Además, esta proteína se encuentra formada por dos fragmentos de longitudes distintas M30 y M65 producidos por un proceso de hidrólisis enzimática que van a medir diferentes mecanismos celulares siendo estos apoptosis y necrosis(13):

- El fragmento M30 de la CK-18 es el escindido por caspasa y es un marcador únicamente de las células que se encuentran pasando por apoptosis(15).
- El fragmento M65 va a cuantificar la CK-18 incluyendo el fragmento escindido por caspasa como la intacta, es decir que detecta a las células que están pasando por apoptosis y aquellas que hayan sufrido necrosis(15,16).

Tanto la citoqueratina 18 soluble como sus fragmentos se pueden detectar a en el suero humano mediante el inmunoensayo ligado a enzima (ELISA) (14).



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com


Tabla 3. Relación entre la citoqueratina 18 y la esteatohepatitis no alcohólica.

Autor/ Año	Población	Tipo de CK-18	Método	Umbral para la detección de EHNA	Sensibilidad	Especificidad	Ref.
Alaa Habib et al. (2019)	46 pacientes con EHNA	Fragmentos de CK-18 M30	ELISA	487 U/L AUC= 0,81	69 %	84,5 %	(2)
Zhang et al. (2023)	1008 pacientes con EGHNA de los cuales 855 tenían EHNA	Fragmentos de CK-18 M30	ELISA	275,7 U/L AUC= 0,750	55%	87%	(1)
Al- Beltaji et al. (2024)	33 pacientes con esteatosis 28 pacientes con EHNA	Fragmentos de CK-18	ELISA	161 U/L AUC= 0,921	77,1 %	96,6%	(7)
Lee J, et al. (2020)	3505 pacientes de los cuales 2010 tenían EHNA	Fragmentos de CK-18 M30	ELISA	304 U/L AUC= 0,75	61 %	81%	(16)
	414 pacientes entre ellos 220 con EHNA	Fragmentos de CK-18M65		478 U/L AUC= 0,82	75 %	76 %	
Eguchi Akiko, et al. (2022)	n=54 EHNA: 49 pacientes EGHNA: 5 pacientes	Fragmentos de CK-18	ECLIA	5,2 ng/ml AUC= 0,763	63,3%	87,5%	(17)
Choi et al. (2024)	116 pacientes	Fragmentos de CK-18	ELISA	160,9 U/L AUC= 0,903	90,9%	80,9%	(18)
Zheng KI, et al. (2020)	53 pacientes con ALT n y EHNA confirmada	Fragmentos de CK-18 M30	ELISA	200 U/L AUC= 0,516	10%	97,8%	(19)

Fuente: Elaboración propia.


Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com

**Tabla 4.** Panel de marcadores combinados con citoqueratina 18

Autor/Año	Población	Panel de biomarcadores Marcadores combinados	Resultados	Conclusión	Ref.
Zhang X, et al (2025)	183 pacientes incluidos 112 con EHNA (62 con EHNA)	N3- MASH CK-18 CXCL10 IMC	N3-MASH pudo discriminar a los pacientes con EHNA de aquellos con EHNA, dando un AUC=0,807, una sensibilidad del 62,9% y especificidad de 90,0 %	El panel de biomarcadores analizados N3-MASH mostró un buen rendimiento para el diagnóstico de EHNA.	(20)
Alshaima Alhinai, et al. (2021)	40 adultos con trasplante de hígado de los cuales 48,5% desarrollaron EHNA.	CAP CK-18	En el estudio se estableció un punto de corte para CK-18 de > 130.5 U/L y de CAP de ≥ 270 dB/m para el diagnóstico de EHNA, mostrando una precisión diagnóstica de 82% con una sensibilidad del 75% y especificidad del 83%	Se podría considerar a la CAP más CK-18 como herramientas no invasivas para el diagnóstico tanto de EHNA como de EHNA en pacientes con trasplante de hígado.	(21)
Seung Joon Choi et al. (2024)	116 pacientes	AKR1B10 CK-18 AST ALT	La combinación de los dos biomarcadores juntamente con AST y ALT mostró un rendimiento casi excelente para el diagnóstico de EHNA con un AUC de 0,934, una sensibilidad de 97,7% y especificidad de 80,9%	El biomarcador compuesto por AKR1B10 CK-18 tuvo un excelente rendimiento como método de diagnóstico inicial para pacientes con EHNA y EHNA de alto riesgo.	(18)

Nota: CK-18: citoqueratina 18; CXCL10: proteína inducida por interferón gamma 10 (IP-10); IMC: índice de masa corporal; CAP: parámetro de atenuación controlada; AKR1B10: aldo-ceto reductasa 1B10

Discusión

La citoqueratina 18 se está perfilando como un biomarcador de interés clínico para el diagnóstico oportuno de la EHNA en aquellos pacientes que se encuentran atravesando la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Esta proteína forma parte del filamento intermedio del citoesqueleto de los hepatocitos, es por esto que al encontrarse en el suero del paciente refleja que existe un proceso inflamatorio activo y apoptosis hepatocelular, mecanismos clave en la fisiopatología de la enfermedad. Su hallazgo a nivel clínico ofrece una visión precisa y temprana de daño hepático que permite evitar la progresión de la enfermedad a carcinoma hepatocelular o cirrosis hepática, disminuyendo la necesidad de utilizar métodos invasivos (12).

Dentro de los distintos estudios revisados, resalta entre los demás el de Zheng, et.al. (19) quienes obtuvieron una sensibilidad notablemente baja (10%) de la CK-18 en la EHNA, diferenciándose significativamente de



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



los demás resultados que oscilaban entre 55% y 90,9%. Esta discrepancia podría atribuirse a las características de la población incluida, ya que Zheng y colaboradores seleccionaron pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que presentaban niveles normales de ALT, mientras que los estudios (1,2,7,16–18) consideraron pacientes con EHNA y elevación concomitante de ALT, AST y CK-18. Este hallazgo, sugiere que los pacientes con ALT normal se encontraban en etapas tempranas de la enfermedad, en las cuales el grado de inflamación y muerte celular aún es limitado. Por tanto, los resultados evidencian que la CK-18 presenta una correlación positiva con la ALT, lo que refuerza la necesidad de considerar ambos marcadores de manera conjunta para una interpretación más precisa del diagnóstico de EHNA.

El estudio de Choi y colaboradores (18) reporta una sensibilidad del 90,9% y una especificidad del 80,9% del rendimiento de la CK-18, valores superiores en comparación con otras investigaciones. Esta alta precisión podría explicarse porque, además de incluir parámetros bioquímicos tradicionales como ALT y AST, el autor incorpora los factores del complemento C3 y C4 en su análisis. Los niveles elevados de estos factores indican la presencia de procesos inflamatorios, los cuales inducen la activación del sistema del complemento. En este proceso, la C3 activada puede depositarse en el hígado y contribuir a la formación del complejo de ataque a la membrana, capaz de dañar las células hepáticas y agravar la inflamación, lo que explicaría la severidad de la enfermedad. Además, el valor del área bajo la curva (AUC) obtenido fue de 0,903, lo que demuestra la utilidad de esta prueba para detectar pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Adicionalmente, en el mismo estudio, Choi y colaboradores (18) proponen un panel de biomarcadores (Tabla 4) que combina la CK-18 con la AKR1B10, una aldo-ceto reductasa involucrada en el metabolismo lipídico y en procesos de estrés oxidativo. Los niveles elevados de AKR1B10 se asocian con inflamación y daño hepático grave. También incluyen los marcadores bioquímicos tradicionales ALT y AST, que se encuentran aumentados en casos de lesión hepática, tal como se observó en los resultados del estudio. Este panel de biomarcadores propuesto por Choi y colaboradores alcanzó una sensibilidad del 97,7% y una especificidad del 80,9%, mejorando de manera significativa la capacidad diagnóstica. En consecuencia, el uso combinado de estos biomarcadores permite una detección más precisa de pacientes con EHNA.

En relación con lo expuesto anteriormente, Zhang, et al. (20) también proponen un panel de biomarcadores denominados N3-MASH compuesto por CK-18, CXCL10 e IMC. Probablemente la inclusión de la CXCL10 se fundamenta en que es una quimiocina proinflamatoria que atrae a células del sistema inmunitario hacia el sitio donde exista inflamación, su sobreexpresión o niveles elevados en sangre refleja un proceso inflamatorio activo mientras que el IMC va indicar el nivel de obesidad o posibles riesgos metabólicos.

El panel N3-MASH mostró una sensibilidad moderada del 62,9%, con una AUC de 0,807; inferior a la del estudio de Choi (18), que alcanzó el 90,7%. Esta diferencia puede estar relacionada en que Choi (18) combina marcadores que reflejan tanto daño hepático como alteraciones metabólicas, lo que brinda una mayor precisión diagnóstica. En el estudio de Zhang, et al. consideran el IMC, sin embargo, este parámetro no siempre influye significativamente, ya que no todos los pacientes con EHNA presentan obesidad. Sin embargo, su especificidad del 90% sugiere que podría ser útil para descartar a personas que no padecen la enfermedad.

Por otro lado, el estudio de Alhinai y colaboradores (21) no se limita al estudio de la CK-18, sino que incorpora la elastografía transitoria CAP, mediante el equipo FibroScan, para medir la cantidad de grasa presente en el





hígado junto con la CK-18. La sensibilidad obtenida fue del 75%, un valor aceptable pero menor al de Choi y colaboradores. Esta diferencia podría deberse a la ausencia de marcadores metabólicos y a las limitaciones de la técnica de imagen. El método CAP mide la esteatosis mediante ondas de ultrasonido, por lo que cualquier factor que interfiera en la penetración de la onda puede generar resultados erróneos, lo que afectaría la exactitud del diagnóstico, ya que, aunque los niveles de CK-18 estén elevados, si el CAP no supera los valores de detección establecidos, el paciente podría no ser diagnosticado con EHNA (22).

Por último, las investigaciones de Lee J. et al.(16) y Al Beltaji et al. (7) reportan valores moderados en sensibilidad al analizar la CK-18 de forma aislada, lo que refuerza la importancia de evaluar la CK-18 dentro de un panel de biomarcadores, ya que, en estas combinaciones, la sensibilidad obtenida es significativamente superior a la observada cuando se analiza esta proteína por sí sola.

Al tratarse de un método diagnóstico relativamente nuevo, las investigaciones reportan diferentes puntos de corte para asociar los niveles de CK-18 con la presencia de EHNA, con valores que oscilan entre 160,9 U/L y 487 U/L. Además, la utilización de diversas técnicas de detección, como ELISA y ECLIA, dificulta la comparación precisa de los resultados entre los distintos estudios.

En este contexto, se considera fundamental avanzar hacia la estandarización de los métodos analíticos y la definición de valores de referencia que permitan una detección más precisa y reproducible de este biomarcador. A pesar de sus limitaciones, la CK-18 mantiene un valor clínico significativo, especialmente cuando se evalúa en conjunto con otros biomarcadores no invasivos, como la AKR1B10, asociada al estrés oxidativo. De igual manera, la incorporación de enzimas hepáticas convencionales, como ALT y AST, contribuye a mejorar la sensibilidad diagnóstica, facilitando la identificación temprana de pacientes con EHNA.

Conclusiones

La CK-18 adquiere un valor diagnóstico superior cuando se analiza en combinación con otros marcadores, conformando paneles no invasivos. Entre ellos, el que integra CK-18, AKR1B10, ALT y AST ha mostrado la mayor sensibilidad para identificar pacientes con EHNA.

Aunque la CK-18 representa un biomarcador con resultados prometedores, su aplicación clínica aún se encuentra limitada por la falta de estandarización en los métodos de análisis y la variabilidad en los valores de referencia propuestos en diferentes estudios. Esto dificulta definir un umbral diagnóstico confiable, razón por la cual la biopsia hepática continúa siendo el Gold estándar para la detección de EHNA.

Futuras investigaciones deberían enfocarse en analizar esta proteína en poblaciones homogéneas, empleando métodos de detección estandarizados que permitan establecer valores de referencia clínicamente válidos y avanzar hacia un diagnóstico no invasivo más preciso. Asimismo, sería pertinente explorar otros biomarcadores complementarios que, en conjunto con la CK-18, contribuyan a mejorar la exactitud y sensibilidad en la detección de la EHNA.

Referencias

1. Zhang H, Rios RS, Boursier J, Anty R, Chan WK, George J, et al. Hepatocyte apoptosis fragment product cytokeratin-18 M30 level and non-Alcoholic steatohepatitis risk diagnosis: An international registry



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



- study. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2023 Feb 5 [cited 2025 Sep 1];136(3):341–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36848175/>
2. Alaa H, Mahmoud A, Dalia S, Somaia SE, Sheren Y, Esmat M. Value of Cytokeratin-18 as a non-invasive diagnostic biomarker of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Medical Journal of Viral Hepatitis [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Sep 1];3.2(2):65–74. Available from: https://mjvh.journals.ekb.eg/article_55732.html
 3. Rojas YAO, Cuellar CLV, Barrón KMA, Arab JP, Miranda AL. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Sep 1];27(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427804/>
 4. Cabrera D, Moncayo-Rizzo J, Cevallos K, Alvarado-Villa G. Waist Circumference as a Risk Factor for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Older Adults in Guayaquil, Ecuador. Geriatrics 2023, Vol 8, Page 42 [Internet]. 2023 Apr 14 [cited 2025 Sep 10];8(2):42. Available from: <https://www.mdpi.com/2308-3417/8/2/42/htm>
 5. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. BMC Endocr Disord [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Sep 1];22(1):1–9. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-022-00980-1>
 6. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 10];79:1542–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
 7. Al-Beltaji Ali, Al-qatati Abeer, Alzaharna Mazen. View of Serum Cytokeratin-18 as a Non-invasive Biomarker and its Association with Biochemical Parameters in the Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 8]. Available from: <https://journals.ju.edu.jo/index.php/JMJ/article/view/245/1062>
 8. Cañarte Murillo JR, López López LY, Lascano Garcés MO, Guiracocha Franco KN, Morales Toapanta MS. Insuficiencia hepática relacionada con la esteatosis en jóvenes de Ecuador. Arandu UTIC. 2024 Oct 1;11(2):660–77.
 9. Coello Viñán JE, Sánchez-De la Torre ME, Coronel Parra AM, Caicedo Mosquera DS, Sócola Macas RY, Escobar Bautista AR, et al. Factores asociados a esteatosis hepática no alcohólica en pacientes del área rural del cantón Chambo. Revista Eugenio Espejo [Internet]. 2022 Jan 11 [cited 2025 Sep 1];16(1):39–49. Available from: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422022000100039&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 10. López-Sánchez GN, Montalvo-Javé E, Domínguez-Perez M, Antuna-Puente B, Beltrán-Anaya FO, Hidalgo-Miranda A, et al. Hepatic mir-122-3p, mir-140-5p and mir-148b-5p expressions are correlated with cytokeratin-18 serum levels in MAFLD. Ann Hepatol [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Oct 10];27(6):100756. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268122000989?via%3Dihub>





11. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2025 Sep 10];41(6):1313–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.20701>
12. Kawanaka M, Kamada Y, Takahashi H, Iwaki M, Nishino K, Zhao W, et al. Serum Cytokeratin 18 Fragment Is an Indicator for Treating Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Gastro Hep Advances* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Oct 9];3(8):1120–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39533978/>
13. Liu Z, Ren Q, Mu H, Zeng Y, An Z, He H. Preliminary study on the diagnostic value of LEAP-2 and CK18 in biopsy-proven MAFLD. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Oct 10];24(1):1–10. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-024-03258-z>
14. Pagano S, Bakker SJL, Juillard C, Dullaart RPF, Vuilleumier N. Serum Level of Cytokeratin 18 (M65) as a Prognostic Marker of High Cardiovascular Disease Risk in Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 2023 [cited 2025 Oct 8]; Available from: <https://doi.org/10.3390/biom13071128>
15. de Alteriis G, Pugliese G, Di Sarno A, Muscogiuri G, Barrea L, Cossiga V, et al. Visceral Obesity and Cytokeratin-18 Antigens as Early Biomarkers of Liver Damage. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2025 Oct 10];24(13):10885. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/13/10885/html>
16. Lee J, Vali Y, Boursier J, Duffin K, Verheij J, Julia Brosnan M, et al. Accuracy of cytokeratin 18 (M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Sep 20];15(9):e0238717. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0238717>
17. Eguchi A, Iwasa M, Yamada M, Tamai Y, Shigefuku R, Hasegawa H, et al. A new detection system for serum fragmented cytokeratin 18 as a biomarker reflecting histologic activities of human nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Commun* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2025 Sep 21];6(8):1987–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35485207/>
18. Choi SJ, Yoon S, Kim KK, Kim D, Lee HE, Kim KG, et al. A Composite Blood Biomarker Including AKR1B10 and Cytokeratin 18 for Progressive Types of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Sep 22];48(4):740–51. Available from: <http://e-dmj.org/journal/view.php?doi=10.4093/dmj.2023.0189>
19. Zheng KI, Liu WY, Pan XY, Ma HL, Zhu PW, Wu XX, et al. Combined and sequential non-invasive approach to diagnosing non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and persistently normal alanine aminotransferase levels. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2020 Mar 4 [cited 2025 Sep 24];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139603/>
20. Zhang X, Zheng MH, Liu D, Lin Y, Song SJ, Chu ESH, et al. A blood-based biomarker panel for non-invasive diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Cell Metab* [Internet]. 2025 Jan 7 [cited 2025 Sep 22];37(1):59-68.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39500327/>





21. Alhinai A, Qayyum-Khan A, Zhang X, Samaha P, Metrakos P, Deschenes M, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in liver transplant recipients diagnosed by serum cytokeratin 18 and transient elastography: A prospective study. *World J Hepatol* [Internet]. 2021 Dec 27 [cited 2025 Sep 22];13(12):2179–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35070018>
22. Karlas T, Petroff D, Garnov N, Böhm S, Tenckhoff H, Wittekind C, et al. Non-Invasive Assessment of Hepatic Steatosis in Patients with NAFLD Using Controlled Attenuation Parameter and 1H-MR Spectroscopy. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 17 [cited 2025 Nov 6];9(3):e91987. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091987>

