

Maestría en

**NUTRICIÓN Y DIETÉTICA CON MENCIÓN EN ENFERMEDADES
METABÓLICAS, OBESIDAD Y DIABETES**

**Tesis previa a la obtención de título de
Magister en Nutrición y dietética con
mención en enfermedades metabólicas,
obesidad y diabetes**

AUTORA: Ligia Vanessa Castillo Sánchez

TUTOR: Mgtr. Ricardo Checa

Eficacia de la suplementación con vitamina D3 > 2000
UI/día sobre los marcadores hepáticos en adultos con
MASLD y rasgos metabólicos asociados: revisión
bibliográfica con características de sistemática.

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Ligia Vanessa Castillo Sánchez declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, Reglamento y Leyes.

FIRMA AUTOR

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo Mg. Ricardo Checa Cabrera certifico que conozco a la autora del presente trabajo de titulación “Eficacia de la suplementación con vitamina D3 > 2000 UI/día sobre los marcadores hepáticos en adultos con MASLD y rasgos metabólicos asociados: revisión bibliográfica con características de sistemática.”, Ligia Vanessa Castillo Sánchez, siendo la responsable exclusiva tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

.....

Mg. Ricardo Checa Cabrera

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DEDICATORIA

Dedico este trabajo, en primer lugar, a Dios, por ser fortaleza y darme la sabiduría necesaria para transformar cada obstáculo en una oportunidad de aprendizaje y crecimiento. A mis padres, pilar esencial de mi vida, gracias por sostenerme con su amor incondicional cuando las fuerzas parecían agotarse; su ejemplo constante de perseverancia, me enseñaron que rendirse nunca es una opción cuando los sueños nacen del corazón, y por ello este logro también les pertenece. A Erick, por impulsarme a iniciar esta maestría y por caminar a mi lado durante todo el proceso; gracias por tu respaldo incondicional y por creer en mí incluso cuando yo misma dudaba. A mis pequeñas felinas, Pochita y Bella, quienes con sus ronroneos fueron refugio en las largas noches de estudio y cuya compañía me recordó que el amor se manifiesta también en los detalles más sencillos.

Este trabajo no representa únicamente un logro académico, sino el resultado de la fe, el amor y la compañía de quienes hicieron posible que este sueño se convirtiera en realidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a Dios por permitirme culminar esta etapa tan significativa en mi vida profesional y por concederme la fortaleza, la constancia y la sabiduría necesarias para superar cada desafío que se presentó a lo largo de este camino. Expreso mi sincera gratitud a mi tutor, Mgtr. Ricardo Checa, por su orientación académica, su criterio profesional y su acompañamiento, los cuales fueron fundamentales para el desarrollo y consolidación de este trabajo de titulación. Extiendo mi reconocimiento a la Universidad Internacional del Ecuador por brindarme la oportunidad de formarme en un entorno académico de calidad, rodeada de grandes profesionales que aportaron de manera significativa a mi crecimiento intelectual y fortalecimiento profesional. Finalmente, agradezco a mi familia, a mi novio y a todas las personas que estuvieron presentes durante este proceso, por su comprensión, apoyo incondicional y palabras de aliento en los momentos de mayor exigencia, siendo un pilar esencial para alcanzar esta meta.

ÍNDICE GENERAL

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA	2
APROBACIÓN DEL TUTOR	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE GENERAL	6
Índice de tablas	8
Índice de figuras	8
Resumen	9
Abstract.....	10
INTRODUCCIÓN	11
JUSTIFICACIÓN	13
MARCO TEÓRICO	15
Estado del arte.....	15
Suplementación con vitamina D3 >2000 UI/día.....	18
Marcadores hepáticos.....	19
Instrumentos de medición	19
Evaluación de MASLD.....	20
Ensayos clínicos.....	20
Fisiología Hepática.....	21
Enfermedades hepáticas: enfoque general	25
Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD)	29
Vitamina D: bases fisiológicas y metabólicas.....	33
Suplementación con vitamina d3 en enfermedades metabólicas	36
Relación dosis–respuesta en vitamina D y MASLD	39
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
OBJETIVOS	46

Objetivo general.....	46
Objetivos específicos	46
HIPÓTESIS	47
METODOLOGÍA.....	48
Enfoque, tipo y diseño de la investigación	48
Aspectos éticos de la investigación.....	52
Variables de investigación	52
RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	56
Artículos seleccionados.....	57
Comparativa de estudios.....	72
Respuestas a los objetivos planteados.....	74
DISCUSIÓN.....	78
CONCLUSIONES	81
RECOMENDACIONES	82
BIBLIOGRAFÍA	83

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de los artículos seleccionados.....	58
Tabla 2. Comparativa simplificada de los estudios incluidos	73
Tabla 3. Sistematización de los resultados para el objetivo 1	74
Tabla 4. Sistematización de los resultados para el objetivo 2	75
Tabla 5. Sistematización de los resultados para el objetivo 3	76

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de cajas de PRISMA.....	51
Figura 2. Diagrama de flujo de selección de artículos (PRISMA).....	55

Resumen

La presente investigación analiza la eficacia de la suplementación con vitamina D3 en dosis superiores a 2000 UI/día sobre marcadores hepáticos en adultos con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica y rasgos metabólicos relacionados, considerando que esta condición representa una de las principales manifestaciones clínicas del riesgo cardiometabólico actual. El objetivo general fue evaluar si la administración de colecalciferol en dosis altas produce cambios significativos en enzimas hepáticas como ALT y AST y en parámetros vinculados con actividad o esteatosis hepática. Se desarrolló una revisión bibliográfica con características sistemáticas bajo criterios definidos de inclusión y exclusión, priorizando ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos en población adulta, con intervención claramente atribuible a vitamina D3, seguimiento mínimo de ocho semanas y evaluación del riesgo de sesgo mediante herramientas metodológicas reconocidas, además de aplicar un proceso de selección estructurado tipo PRISMA. La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, Scopus, Web of Science y ScienceDirect, considerando artículos científicos publicados entre 2021 y 2025. Tras la identificación se incluyeron 18 estudios que cumplieron los criterios de inclusión establecidos. Los resultados indican que la mayoría de estudios reporta descensos modestos en ALT y, en algunos casos, en AST, especialmente en participantes con déficit basal de vitamina D, aunque los cambios estructurales hepáticos no resultan concluyentes en periodos cortos de seguimiento. Se identificó heterogeneidad en dosis, duración y características clínicas de las muestras. En conclusión, la evidencia sugiere un efecto bioquímico favorable pero no definitivo, con consistencia moderada y necesidad de estudios prolongados que permitan establecer impacto clínico sostenido e implicaciones terapéuticas en el manejo integral de MASLD.

Palabras claves: Suplementación con vitamina D3, Marcadores hepáticos, actividad de MASLD, Rasgos metabólicos asociados, Actividad hepática

Abstract

This study examines the effect of vitamin D3 supplementation at doses exceeding 2000 IU/day on liver markers in adults with liver disease associated with metabolic dysfunction and related metabolic features, given that this condition represents one of the primary clinical manifestations of current cardiometabolic risk. The overall objective was to evaluate whether the administration of high-dose cholecalciferol produces significant changes in liver enzymes such as ALT and AST and in parameters linked to liver activity or steatosis. A systematic literature review was conducted using defined inclusion and exclusion criteria, prioritizing randomized clinical trials and prospective studies in adult populations, with an intervention clearly attributable to vitamin D3, a minimum follow-up of eight weeks, and an assessment of risk of bias using recognized methodological tools, in addition to applying a structured selection process following the PRISMA guidelines. The literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect, considering scientific articles published between 2021 and 2025. Following the screening, 18 studies that met the established inclusion criteria were included. The results indicate that most studies report modest decreases in ALT and, in some cases, in AST, particularly among participants with baseline vitamin D deficiency; however, changes in liver structure are not conclusive over short follow-up periods. Heterogeneity was identified in terms of dosage, duration, and clinical characteristics of the samples. In conclusion, the evidence suggests a favorable but not definitive biochemical effect, with moderate consistency and a need for long-term studies to establish sustained clinical impact and therapeutic implications in the comprehensive management of NAFLD.

Keywords: Vitamin D3 supplementation, Liver markers, MASLD activity, Associated metabolic traits, Liver activity

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica, actualmente denominada MASLD (*Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), constituye una de las afecciones hepáticas crónicas más frecuentes a escala mundial y mantiene una relación estrecha con alteraciones metabólicas como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y dislipidemia (Tibanlombo Poaquiza et al., 2025). El aumento sostenido de estos factores en la población adulta ha favorecido que la MASLD se consolide como un problema relevante de salud pública, debido a la posibilidad de progresar hacia formas más severas de enfermedad hepática, entre ellas esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular. Además de sus efectos sobre el hígado, esta condición se vincula con mayor riesgo cardiovascular y con diversas complicaciones metabólicas sistémicas (Tholey, 2025).

Desde una perspectiva fisiopatológica, la MASLD se caracteriza por acumulación de grasa hepática en presencia de alteraciones metabólicas que favorecen procesos de inflamación, estrés oxidativo y disfunción celular. Estos mecanismos participan en la progresión de la enfermedad y suelen reflejarse en cambios de marcadores hepáticos como las transaminasas, utilizadas con frecuencia como indicadores clínicos de actividad hepática (Santos et al., 2025). En este escenario, las intervenciones nutricionales y metabólicas han adquirido importancia dentro del manejo clínico, debido a su capacidad para influir en los procesos metabólicos que acompañan a la enfermedad.

Entre los factores nutricionales que han despertado atención creciente en años recientes se encuentra la vitamina D y trabajos como el de Ruilova Núñez et al. (2025) han observado que los pacientes con MASLD presentan con frecuencia concentraciones reducidas de esta vitamina, lo que ha llevado a considerar su posible participación en mecanismos relacionados con la regulación del metabolismo lipídico, la sensibilidad a la insulina y la modulación de procesos inflamatorios. Por ello, la suplementación con vitamina D3 ha sido estudiada como estrategia complementaria orientada a mejorar parámetros metabólicos y hepáticos en personas con trastornos metabólicos asociados.

No obstante, los resultados reportados en la literatura científica muestran cierta heterogeneidad respecto al efecto de la suplementación con vitamina D sobre los marcadores hepáticos en pacientes con MASLD, las diferencias en las dosis administradas, la duración de las intervenciones y las características de las poblaciones

estudiadas han producido resultados variables, lo que dificulta establecer conclusiones claras acerca de su eficacia clínica (Javed et al., 2019).

Aunque varios estudios han explorado la relación entre el estado de vitamina D y la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica, la evidencia disponible sobre la eficacia de la suplementación con vitamina D3 para mejorar los marcadores hepáticos en adultos con MASLD sigue siendo limitada y heterogénea. Las investigaciones publicadas muestran diferencias en las dosis administradas, la duración de las intervenciones y las características metabólicas de las poblaciones analizadas, situación que dificulta establecer conclusiones firmes sobre su impacto en la actividad de la enfermedad y refuerza la necesidad de sintetizar la evidencia científica disponible mediante una revisión sistemática.

JUSTIFICACIÓN

El desarrollo de este estudio se inscribe en un escenario clínico donde la enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica ha dejado de ser un hallazgo incidental para convertirse en una carga progresiva dentro del conjunto de enfermedades crónicas no transmisibles, especialmente en poblaciones con obesidad, diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina. MASLD no solo se relaciona con alteraciones metabólicas ya conocidas, sino que actúa como indicador de riesgo cardiovascular y de progresión hepática hacia estadios más avanzados como fibrosis, lo que obliga a reconsiderar la suficiencia de intervenciones limitadas a recomendaciones generales de estilo de vida cuando la prevalencia de estos trastornos continúa en aumento.

En este contexto, la suplementación con vitamina D3 se ha vuelto una práctica frecuente debido a la elevada proporción de pacientes con niveles séricos insuficientes dentro de este grupo. Sin embargo, la indicación de dosis elevadas suele fundamentarse en la corrección bioquímica más que en una evaluación estructurada de su impacto específico sobre la actividad hepática. La ausencia de una síntesis delimitada que analice de forma diferenciada el efecto de dosis superiores a 2000 UI/día introduce un espacio de ambigüedad en la toma de decisiones clínicas. Este estudio pretende reducir esa incertidumbre, examinando si tales dosis se asocian con modificaciones observables en marcadores hepáticos y en parámetros relacionados con la actividad de MASLD o si, por el contrario, su efecto resulta clínicamente irrelevante.

Desde la práctica profesional en Nutrición y Dietética, la relevancia radica en disponer de evidencia organizada que permita fundamentar intervenciones más precisas. Una revisión sistemática centrada en una dosis específica contribuye a evitar recomendaciones basadas en extrapolaciones generales, fortalece la argumentación clínica y facilita el trabajo interdisciplinario con médicos internistas, endocrinólogos y hepatólogos. Asimismo, ayuda a delimitar con mayor claridad en qué situaciones la suplementación puede considerarse un complemento razonable y cuándo no aporta beneficios medibles, promoviendo decisiones ajustadas al contexto clínico individual.

En términos sanitarios, la identificación de intervenciones complementarias que puedan influir en marcadores de daño hepático adquiere relevancia en una enfermedad que con frecuencia progresa de manera silenciosa hasta etapas avanzadas. Si la administración de vitamina D3 en dosis elevadas demuestra efectos consistentes, podría

integrarse como estrategia coadyuvante dentro de un abordaje integral. En caso contrario, la evidencia contribuirá a optimizar recursos y evitar intervenciones innecesarias, lo que también tiene implicaciones para la sostenibilidad del sistema de salud.

Desde la perspectiva académica, el estudio refuerza la producción científica en un campo de creciente interés dentro de las enfermedades metabólicas y la nutrición clínica. Para la Universidad Internacional del Ecuador y su Facultad, representa una oportunidad de consolidar investigaciones que aborden problemas clínicos reales mediante metodología rigurosa y análisis crítico, fortaleciendo el posicionamiento institucional y la formación investigativa de posgrado mediante la articulación entre práctica profesional y evidencia científica actualizada.

Además, la revisión permite identificar vacíos de conocimiento, limitaciones metodológicas recurrentes y necesidades de estandarización en la medición de desenlaces hepáticos, lo que puede orientar futuras investigaciones más focalizadas y con mayor precisión en el diseño. Así, el trabajo no solo organiza la información existente, sino que también contribuye a estructurar nuevas preguntas clínicas dentro del campo de la nutrición aplicada a enfermedades metabólicas.

En este sentido, el estudio busca aportar mayor claridad en la aplicación clínica de la vitamina D3 en MASLD, fortalecer el criterio profesional y contribuir al desarrollo académico e institucional en un contexto sanitario donde la integración entre investigación, práctica clínica y evidencia resulta cada vez más necesaria.

MARCO TEÓRICO

Estado del arte

La enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica se ha instalado como problema transversal en el escenario cardiometabólico actual, acompañando el incremento sostenido de obesidad, diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina, y desplazando la idea de un daño hepático aislado hacia un cuadro sistémico donde el hígado actúa como órgano diana de un desorden metabólico más amplio. Younossi et al. (2023) estimaron una prevalencia global cercana al 25%, con variaciones regionales y fuerte asociación con síndrome metabólico, sugiriendo que incluso efectos terapéuticos moderados podrían tener impacto poblacional relevante. En este contexto, la búsqueda de intervenciones complementarias adquiere sentido práctico, aunque la evidencia disponible no siempre ofrece respuestas lineales ni homogéneas.

La transición conceptual hacia MASLD propuesta por Eslam et al. (2020) implicó más que un cambio terminológico, ya que desplazó el enfoque por exclusión hacia criterios metabólicos positivos, incorporando obesidad, alteraciones glucémicas y dislipidemia como ejes diagnósticos y ubicando la esteatosis dentro de un continuo cardiometabólico. Esta redefinición introduce una tensión metodológica en el análisis de estudios previos diseñados bajo NAFLD o MAFLD, obligando a reconocer equivalencias operativas sin perder coherencia clínica cuando se examinan adultos con rasgos metabólicos asociados.

La vitamina D ha sido considerada candidata por su participación en procesos inflamatorios y metabólicos, aunque la asociación entre deficiencia y severidad hepática no garantiza un beneficio clínico tras suplementación. Barchetta et al. (2020) describieron correlaciones entre niveles bajos de 25(OH)D y mayor esteatosis junto con perfil metabólico adverso, pero subrayaron que la evidencia observacional no equivale a eficacia terapéutica directa. Esta distinción es relevante en práctica clínica, donde la corrección bioquímica puede confundirse con intervención modificadora de enfermedad.

En el ámbito de síntesis cuantitativa, Narváez Ramos, et al. (2024) encontraron efectos favorables sobre control glucémico e insulinoresistencia, mientras que AST y varios parámetros lipídicos no mostraron mejoras consistentes, lo que sugiere un impacto más metabólico que hepático en sentido estricto. Rezaei et al. (2021) observaron reducciones en ALT y HOMA-IR, aunque AST no replicó el mismo patrón, señalando

que los desenlaces no responden de manera uniforme. Estas divergencias invitan a jerarquizar resultados en lugar de forzar conclusiones categóricas.

Li et al. (2023) actualizaron la evidencia y reportaron mejora en 25(OH)D y LDL-C sin superioridad clara en AST u otros componentes metabólicos agregados, resaltando nuevamente el peso de la heterogeneidad. La hipótesis de un efecto dosis-respuesta emergió al observar que muchos ensayos utilizaron dosis moderadas. Alarfaj et al. (2023) administraron dosis de carga elevadas y describieron cambios en biomarcadores inflamatorios y de estrés oxidativo, aunque las enzimas hepáticas no siempre reflejaron la misma magnitud de respuesta. Este contraste amplía el espectro interpretativo hacia marcadores intermedios.

Estudios con administración intramuscular, como el de Chafloque Capuñay et al. (2025), sugirieron posibles mejoras en parámetros hepáticos tras seguimiento prolongado, aunque la coexistencia de cambios en estilo de vida dificulta aislar el efecto puro del micronutriente. Lukenda Zanko et al. (2020) observaron reducción en índices instrumentales como CAP y LSM tras 12 meses de intervención, planteando que la duración podría influir tanto como la dosis diaria. Este hallazgo tensiona la noción simplificada de relación directa entre cantidad ingerida y respuesta hepática inmediata.

Taheri et al. (2026) mostraron en metaanálisis mejoras en ALT, AST y CAP con heterogeneidad elevada, describiendo un efecto promedio existente pero disperso según estudio y contexto. En paralelo, Reda et al. (2023) demostraron en modelos animales modulación de vías como SREBP-1c, PPAR α y NF- κ B por vitamina D3, aportando plausibilidad biológica aunque sin traducción automática a resultados clínicos humanos. Álvarez et al. (2021) sugirieron que la microbiota podría mediar parte del efecto, ampliando la interpretación hacia el eje intestino – hígado.

En cuanto a insulinoresistencia, Ibarra Sánchez et al. (2024) en su estudio publican que HOMA-IR ha mostrado reducciones modestas en varios metaanálisis, reforzando la idea de que el beneficio podría situarse más en la modulación metabólica que en la regresión estructural hepática inmediata. La seguridad de dosis elevadas ha sido considerada aceptable hasta 4000 UI/día en adultos sin riesgo de hipercalcemia, aunque requiere monitorización clínica individualizada.

El artículo de Cerda-Reyes et al. (2026) describen un campo con señales de beneficio modesto en ALT y parámetros metabólicos bajo condiciones específicas de

dosis, duración y estado basal, mientras que AST y desenlaces estructurales no muestran uniformidad transversal. La heterogeneidad metodológica, la coexistencia de definiciones NAFLD, MAFLD y MASLD y la variabilidad en control de dieta y cointervenciones impiden afirmaciones categóricas. Este escenario no invalida la hipótesis de intervención, pero sí obliga a delimitar con precisión población, rango de dosis y desenlaces seleccionados si se busca reducir dispersión interpretativa.

Cequera y García De León Méndez (2014) afirman que un punto que suele quedar subestimado es la diferencia entre cambios bioquímicos transitorios y modificaciones estructurales hepáticas sostenidas. Varios ensayos reportan descensos en ALT tras suplementación, pero no todos acompañan estos resultados con mejoras consistentes en esteatosis medida por imagen o en marcadores de fibrosis. Esta discrepancia sugiere que la vitamina D podría influir primero en componentes inflamatorios o metabólicos sin que ello implique necesariamente reversión histológica inmediata. La interpretación clínica de pequeñas reducciones en enzimas debe hacerse con cautela, especialmente en poblaciones con variabilidad basal amplia.

Otro elemento relevante es el estado inicial de vitamina D es la publicación de Maldonado-Hernández et al. (2024) que han observado que los efectos tienden a ser más notorios en subgrupos con deficiencia basal marcada, lo que introduce la posibilidad de que la suplementación actúe más como corrección de terreno metabólico alterado que como intervención específica sobre la esteatosis en sí misma. Esta distinción es metodológicamente importante, porque no todos los ensayos estratifican por niveles iniciales ni realizan análisis por subgrupos, lo que puede diluir efectos potenciales en análisis agregados.

Asimismo, los autores Contreras-Macías et al. (2024) afirman que la duración del tratamiento emerge como variable moderadora, intervenciones breves de 8 a 12 semanas muestran con frecuencia resultados discretos, mientras que esquemas prolongados parecen asociarse con cambios más consistentes en ciertos marcadores. Esto plantea la necesidad de considerar no solo la dosis diaria sino la exposición acumulada y el tiempo requerido para que procesos inflamatorios crónicos o alteraciones metabólicas muestren modificación detectable.

En relación con el componente fibrogénico, la evidencia es todavía limitada, como lo confirman Maroto-García et al. (2024) que han explorado marcadores indirectos de

fibrosis o factores relacionados con activación estrellada hepática, pero los tamaños muestrales pequeños y la ausencia de desenlaces histológicos impiden establecer conclusiones firmes. La posible influencia sobre progresión fibrosa permanece como hipótesis plausible desde el punto de vista mecanístico, aunque aun insuficientemente corroborada en población adulta con MASLD.

La heterogeneidad diagnóstica constituye otro desafío, para Tibanlombo Poaquiza et al. (2025) la transición de NAFLD a MASLD implica que estudios previos no siempre documentaron criterios metabólicos explícitos, lo que dificulta asegurar homogeneidad poblacional. Al analizar evidencia acumulada, se vuelve necesario reconocer equivalencias operativas, pero también admitir que la definición contemporánea exige integración explícita de disfunción metabólica, lo que puede modificar la interpretación de resultados pasados.

Desde la perspectiva metodológica, también influye el tipo de evaluación hepática utilizada, Ferrando et al. (2023) en su estudio basado exclusivamente en enzimas séricas ofrecen una aproximación indirecta, mientras que aquellos que incorporan elastografía, CAP o resonancia magnética proporcionan una lectura más estructural. Sin embargo, estas técnicas no están disponibles en todos los ensayos y presentan variabilidad en estandarización, lo que complica la comparación directa entre estudios.

En la publicación de Delgado Astudillo et al. (2024) no muestra ausencia total de efecto, pero tampoco evidencia uniforme ni contundente, ya que la suplementación con vitamina D3 parece asociarse a mejoras modestas en ALT y, en algunos contextos, en parámetros de insulinoresistencia o inflamación, mientras que la respuesta en AST, esteatosis estructural y fibrosis permanece inconsistente. La hipótesis de que dosis superiores a 2000 UI/día puedan producir efectos diferenciados continúa siendo plausible, aunque depende de variables como estado basal, duración, control dietético y definición diagnóstica empleada.

Suplementación con vitamina D3 >2000 UI/día

La vitamina D3 (colecalfierol) es una vitamina liposoluble que interviene en diversos procesos metabólicos y que ha sido vinculada con la regulación de la homeostasis glucídica, el metabolismo lipídico y la modulación de procesos inflamatorios. En el organismo, la vitamina D3 se absorbe principalmente en el intestino delgado y después es transportada hacia el hígado, donde se convierte en 25-

hidroxivitamina D mediante procesos de hidroxilación. Más adelante, en el riñón se transforma en su forma activa, 1,25-dihidroxivitamina D, la cual ejerce sus efectos biológicos mediante la interacción con el receptor de vitamina D presente en distintos tejidos, incluido el hígado (Reda et al., 2023).

Desde una perspectiva terapéutica, la suplementación con vitamina D3 se emplea para corregir estados de deficiencia o insuficiencia y en ciertos contextos clínicos se han evaluado dosis superiores a 2000 UI/día con la finalidad de alcanzar concentraciones séricas adecuadas. En el marco de la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica, se ha planteado que la vitamina D podría influir en mecanismos relacionados con la inflamación hepática, la acumulación de grasa en el hígado y la sensibilidad a la insulina, situación que ha impulsado el interés por examinar su posible efecto sobre los marcadores bioquímicos de daño hepático (Javed et al., 2019).

Marcadores hepáticos

Los marcadores hepáticos corresponden a parámetros bioquímicos utilizados para valorar la integridad y el funcionamiento del tejido hepático. Entre los más empleados en la práctica clínica se encuentran las aminotransferasas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), junto con la gamma-glutamil transferasa (GGT), los cuales permiten identificar daño hepatocelular o alteraciones en la función hepática. En el contexto de la MASLD, estos marcadores se utilizan con frecuencia para seguir la actividad de la enfermedad y valorar la respuesta frente a intervenciones terapéuticas (Cequera y García De León Méndez, 2014).

Además de los marcadores bioquímicos, la evaluación de la enfermedad hepática puede incorporar herramientas no invasivas destinadas a estimar la presencia de esteatosis y fibrosis hepática. Entre ellas se incluyen el parámetro de atenuación controlada (CAP), empleado para cuantificar la acumulación de grasa hepática mediante elastografía transitoria, el índice de rigidez hepática (LSM), que permite aproximarse al grado de fibrosis, y escalas clínicas como FIB-4, que integran variables bioquímicas y clínicas para valorar el riesgo de fibrosis avanzada (Papapostoli et al., 2016).

Instrumentos de medición

La medición de las aminotransferasas ALT y AST suele realizarse mediante métodos bioquímicos automatizados utilizados en laboratorios clínicos, los cuales permiten

cuantificar la actividad enzimática presente en suero o plasma, estas enzimas pasan al torrente sanguíneo cuando ocurre daño hepatocelular, por lo que su incremento puede indicar alteraciones en la integridad de los hepatocitos (Maroto-García et al., 2024).

En la evaluación no invasiva de la enfermedad hepática también se emplean técnicas de imagen como la elastografía hepática, especialmente la elastografía transitoria, este procedimiento permite estimar la rigidez del tejido hepático mediante ondas elásticas, fenómeno que se relaciona con el grado de fibrosis. A través de esta misma tecnología puede medirse el parámetro de atenuación controlada (CAP), utilizado para estimar la cantidad de grasa presente en el hígado. De manera complementaria, scores clínicos como FIB-4 combinan variables bioquímicas y demográficas con el fin de estimar el riesgo de fibrosis hepática avanzada (Ferrando et al., 2023).

Evaluación de MASLD

La enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica se identifica cuando existe evidencia de esteatosis hepática junto con factores de riesgo metabólicos como obesidad, diabetes tipo 2, resistencia a la insulina o alteraciones del perfil lipídico y, durante los últimos años, la conceptualización de esta patología ha evolucionado hacia el término MASLD, denominación que resalta el papel central de las alteraciones metabólicas en su desarrollo (Ebrahimpour-Koujan et al., 2024).

El diagnóstico puede establecerse mediante diferentes métodos, entre ellos estudios de imagen, pruebas bioquímicas y herramientas no invasivas destinadas a estimar fibrosis hepática, la clasificación clínica de la enfermedad incluye distintos estadios que abarcan desde la esteatosis simple hasta etapas más avanzadas caracterizadas por inflamación hepática, fibrosis progresiva y cirrosis (Zhang et al., 2020).

Ensayos clínicos

En el ensayo clínico de Küçükazman et al. (2024) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se analizó el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica. En este trabajo participaron adultos diagnosticados con NAFLD y deficiencia de vitamina D, quienes recibieron colecalciferol durante el periodo de intervención establecido. Los resultados indicaron que la administración de vitamina D aumentó de manera significativa las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y se relacionó con mejoras en algunos parámetros

metabólicos, además de una disminución en los niveles de transaminasas hepáticas en comparación con el grupo control. Los autores señalaron que la corrección de la deficiencia de vitamina D podría contribuir a mejorar ciertos marcadores bioquímicos vinculados con la enfermedad hepática grasa, aunque destacaron la necesidad de investigaciones adicionales para confirmar su impacto clínico en el largo plazo.

En el ensayo clínico aleatorizado realizado en adultos con enfermedad hepática grasa no alcohólica realizado por Mani et al. (2021) se examinó el efecto de la suplementación con vitamina D3 sobre marcadores hepáticos y metabólicos en pacientes con alteraciones metabólicas asociadas. Los participantes fueron asignados para recibir vitamina D3 o placebo durante el periodo de intervención, mientras se registraron parámetros bioquímicos como ALT, AST y otros indicadores metabólicos. Los resultados indicaron que la suplementación elevó de forma significativa las concentraciones séricas de vitamina D y mostró mejoras moderadas en algunos marcadores hepáticos y metabólicos; no obstante, los autores señalaron que los efectos sobre la progresión de la enfermedad hepática no fueron concluyentes debido a la variabilidad entre participantes y a la duración del estudio.

Fisiología Hepática

- Anatomía funcional del hígado

El hígado es el órgano interno más voluminoso del cuerpo humano y cumple funciones metabólicas, sintéticas y regulatorias esenciales para la vida. Anatómicamente se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen y recibe doble irrigación sanguínea a través de la vena porta y la arteria hepática, lo que le permite integrar nutrientes absorbidos en el intestino con oxígeno proveniente de la circulación sistémica. Esta doble fuente vascular explica su rol estratégico en la regulación metabólica y en la depuración de compuestos potencialmente tóxicos (Sibulesky, 2013).

Desde el punto de vista histológico (Tholey, 2025), el hígado está organizado en lobulillos hepáticos compuestos por cordones de hepatocitos dispuestos alrededor de una vena central, delimitados por espacios porta que contienen ramas de la vena porta, arteria hepática y conductos biliares. Los hepatocitos representan aproximadamente el 70–80 % del volumen celular hepático y constituyen la unidad funcional básica responsable de la mayoría de los procesos metabólicos. Las células de Kupffer, células estrelladas y células endoteliales sinusoidales complementan esta arquitectura, participando en funciones

inmunológicas, regulación fibrogénica y mantenimiento de la microcirculación intrahepática.

Ríos-López et al. (2020) destacan que la organización sinusoidal permite un contacto directo entre hepatocitos y nutrientes derivados de la circulación portal, lo que convierte al hígado en un sensor metabólico central que responde rápidamente a cambios en el estado nutricional y hormonal. Esta disposición estructural es particularmente relevante en enfermedades metabólicas, donde la sobrecarga lipídica y la inflamación alteran la homeostasis hepática desde etapas tempranas.

- **Funciones metabólicas**

El hígado actúa como un centro integrador del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, además de desempeñar funciones de detoxificación y síntesis de proteínas plasmáticas (Hariri y Zohdi, 2019). Sus principales funciones son:

a. Metabolismo de carbohidratos

En condiciones postprandiales, el hígado capta glucosa a través de transportadores GLUT2 y la convierte en glucógeno mediante glucogénesis, durante el ayuno, activa glucogenólisis y gluconeogénesis para mantener niveles plasmáticos estables de glucosa. Este equilibrio depende de señales hormonales, principalmente insulina y glucagón, Tibanlombo Poaquizza et al. (2025), describen además que en estados de resistencia a la insulina la supresión hepática de gluconeogénesis se ve comprometida, lo que conduce a producción excesiva de glucosa y contribuye a hiperglucemia sostenida. Esta alteración es un componente central en el desarrollo de síndrome metabólico y MASLD, donde la acumulación de grasa intrahepática interfiere con la señalización insulínica.

b. Metabolismo lipídico

El hígado sintetiza ácidos grasos de novo a partir de exceso de carbohidratos, proceso regulado por factores como SREBP-1c y ChREBP, también participa en β -oxidación de ácidos grasos, síntesis de lipoproteínas y producción de cuerpos cetónicos en ayuno prolongado, cuando existe desequilibrio entre lipogénesis y oxidación, se favorece la acumulación de triglicéridos en hepatocitos. Green et al. (2015) explican que en MASLD la lipotoxicidad resulta no solo del exceso de triglicéridos, sino de intermediarios lipídicos que inducen estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Desde la perspectiva nutricional, el hígado responde a exceso calórico, composición de

macronutrientes y perfil lipídico dietético, lo que lo convierte en un órgano particularmente sensible a intervenciones dietéticas.

c. Metabolismo proteico

El hígado sintetiza la mayoría de las proteínas plasmáticas, incluyendo albúmina, factores de coagulación y proteínas transportadoras, además, participa en desaminación de aminoácidos y en el ciclo de la urea, proceso que convierte amoníaco en urea para su excreción renal. Alteraciones en función hepatocelular afectan directamente síntesis proteica y metabolismo nitrogenado y en estados de inflamación crónica de bajo grado, como ocurre en enfermedades metabólicas, la producción de proteínas de fase aguda puede modificarse, alterando el equilibrio sistémico y contribuyendo a disfunción metabólica persistente (Ríos-López et al., 2020).

d. Detoxificación

El hígado transforma compuestos lipofílicos en metabolitos hidrosolubles mediante reacciones de fase I y fase II, principalmente catalizadas por el sistema citocromo P450. Esta función es crucial para metabolizar fármacos, hormonas y toxinas ambientales. La sobrecarga metabólica y el estrés oxidativo pueden comprometer esta capacidad, generando mayor vulnerabilidad celular (Mayo Clinic, 2025).

e. Síntesis de proteínas plasmáticas

La albúmina, producida exclusivamente en hepatocitos, mantiene presión oncótica y actúa como transportador de hormonas y micronutrientes. Los factores de coagulación dependen también de síntesis hepática adecuada. En fases avanzadas de enfermedad hepática se observan alteraciones en estas funciones, aunque en etapas tempranas de MASLD los cambios suelen ser sutiles (Clínica Universidad de Navarra, 2025).

Regulación hormonal hepática

El hígado responde a un delicado equilibrio hormonal, la insulina estimula glucogénesis y lipogénesis mientras inhibe gluconeogénesis, en tanto que el glucagón ejerce efectos opuestos. Hormonas tiroideas, cortisol y hormonas sexuales también modulan el metabolismo hepático, Ampudia-Blasco (2022) destacan además que la resistencia a la insulina hepática altera la supresión normal de producción de glucosa y favorece acumulación lipídica, generando un ciclo donde la grasa intrahepática perpetúa

la disfunción metabólica. Esta interacción es clave para comprender cómo intervenciones nutricionales pueden influir indirectamente en actividad hepática. La vitamina D también interactúa con señalización hormonal. Receptores de vitamina D se expresan en hepatocitos y células inmunes hepáticas, lo que sugiere un papel modulador en inflamación y sensibilidad a insulina, aunque la magnitud clínica de este efecto continúa en evaluación.

Papel del hígado en homeostasis energética

El hígado actúa como un regulador central del balance energético corporal. Tras la ingesta de alimentos, almacena energía en forma de glucógeno y triglicéridos; en ayuno, moviliza reservas para mantener suministro constante de glucosa y cuerpos cetónicos. Esta alternancia depende de señales hormonales y disponibilidad de sustratos, Dimitriadis et al. (2021) señalan que la disfunción metabólica crónica altera la comunicación entre tejido adiposo, músculo e hígado, generando inflamación sistémica y desregulación energética que favorece acumulación grasa hepática. En este escenario, el hígado deja de ser solo un órgano regulador y se convierte en un potenciador de alteraciones metabólicas.

La integración de estas funciones explica por qué el hígado es particularmente vulnerable en contextos de sobrealimentación crónica, dieta rica en azúcares simples y grasas saturadas, y baja actividad física. La alteración progresiva de homeostasis energética puede manifestarse inicialmente como esteatosis simple y evolucionar hacia inflamación y fibrosis cuando la carga lipídica supera la capacidad adaptativa hepatocelular (Cañarte Murillo et al., 2024).

Desde la perspectiva de la Nutrición y Dietética, ASSCAT (2022) afirman que comprender la fisiología hepática no se limita a una descripción aislada, sino es una base conceptual necesaria para interpretar cómo intervenciones alimentarias y suplementación específica pueden influir en procesos metabólicos interconectados, el hígado no responde únicamente a un nutriente, sino a un patrón dietético global y a un entorno hormonal determinado.

En consecuencia, cualquier intervención orientada a modificar marcadores hepáticos, como la suplementación con vitamina D3, debe analizarse dentro de este entramado fisiológico complejo donde metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas convergen en una red regulada por señales hormonales e inflamatorias.

Enfermedades hepáticas: enfoque general

El hígado puede verse comprometido por procesos patológicos de naturaleza diversa que, aunque difieren en su origen, mecanismos y trayectoria clínica, convergen en un punto común: la alteración de la función hepatocelular y la modificación progresiva de su arquitectura interna. Las enfermedades hepáticas suelen agruparse en categorías amplias como infecciosas, autoinmunes, tóxicas, hereditarias y metabólicas, clasificación que no responde únicamente a un orden didáctico, sino que orienta la aproximación diagnóstica, la selección terapéutica y las estrategias preventivas. Comprender esta organización general resulta necesario para ubicar la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica dentro de un espectro más amplio donde conviven entidades con dinámicas fisiopatológicas distintas pero con desenlaces potencialmente convergentes (Gan et al., 2025).

Clasificación general de enfermedades hepáticas

La categorización etiológica continúa siendo una de las formas más utilizadas para ordenar las hepatopatías en la práctica clínica, dentro de las infecciosas se incluyen principalmente las hepatitis virales; en el grupo autoinmune se encuentran la hepatitis autoinmune, la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria; las tóxicas comprenden el daño inducido por alcohol y por fármacos; las hereditarias abarcan entidades como hemocromatosis y enfermedad de Wilson; mientras que las metabólicas incorporan trastornos vinculados a obesidad, insulinoresistencia y alteraciones lipídicas, entre ellos MASLD (Martínez-Marín et al., 2021).

Poo (2023) indica que la carga mundial de enfermedad hepática crónica mantiene una tendencia ascendente y que la transición epidemiológica ha desplazado progresivamente la relevancia relativa desde hepatitis virales hacia causas metabólicas y relacionadas con estilo de vida. Este desplazamiento no es un simple cambio estadístico, sino que obliga a reconsiderar el enfoque preventivo y terapéutico, porque el eje etiológico dominante ya no se concentra exclusivamente en agentes infecciosos sino en determinantes metabólicos y conductuales que requieren abordajes diferentes.

Hepatopatías infecciosas

Las hepatitis virales, especialmente las producidas por los virus B y C, han constituido durante décadas causas principales de cirrosis y carcinoma hepatocelular. La

persistencia del virus en el tejido hepático induce inflamación crónica, necrosis y activación de mecanismos fibrogénicos que, en ausencia de tratamiento, pueden culminar en insuficiencia hepática o transformación maligna. Los avances terapéuticos, en particular los antivirales de acción directa para hepatitis C, han modificado de manera sustancial el pronóstico en numerosos países, aunque no han eliminado completamente la carga global (NIH, 2025).

La Organización Mundial de la Salud (2025) estimaron que más de 250 millones de personas viven con infección crónica por hepatitis B, con diferencias regionales marcadas. Sin embargo, en varias regiones el peso relativo de estas infecciones ha comenzado a ser superado por etiologías metabólicas, fenómeno que explica el creciente protagonismo de MASLD como causa emergente de cirrosis en escenarios donde la obesidad y la diabetes tipo 2 muestran expansión sostenida.

Hepatopatías autoinmunes

Para Aguilar-Nájera et al. (2015) las enfermedades hepáticas autoinmunes se caracterizan por una respuesta inmunitaria desregulada dirigida contra componentes propios del hígado. En la hepatitis autoinmune, la elevación significativa de transaminasas suele acompañarse de autoanticuerpos específicos y requiere tratamiento inmunosupresor para evitar progresión a fibrosis. Las colangitis autoinmunes afectan principalmente la vía biliar intrahepática o extrahepática y pueden evolucionar hacia cirrosis si no se identifican y manejan de manera oportuna.

Díaz-González et al. (2025) señalaron que, aunque estas entidades representan una proporción menor en comparación con causas metabólicas o virales, su diagnóstico precoz resulta determinante para prevenir daño hepático irreversible. Desde el punto de vista epidemiológico, su impacto poblacional es inferior al observado en MASLD, pero su estudio aporta elementos relevantes para comprender mecanismos inflamatorios y autoinmunes que también pueden interactuar, en distinta magnitud, con procesos metabólicos subyacentes.

Hepatopatías tóxicas y relación con el alcohol

Clínica Mayo (2026) dice que el consumo excesivo de alcohol continúa siendo una causa relevante de enfermedad hepática en numerosos países, el daño hepático inducido por alcohol comparte con MASLD algunos mecanismos fisiopatológicos, como

estrés oxidativo y acumulación lipídica, aunque su etiología primaria difiere. La hepatopatía alcohólica puede evolucionar desde esteatosis simple hacia esteatohepatitis alcohólica, fibrosis y cirrosis.

Cevallos Choez et al. (2025) destacaron que el daño hepático alcohólico se ve influenciado por factores genéticos y nutricionales, lo que sugiere interacción entre exposición tóxica y susceptibilidad metabólica. Esta interacción resalta que las vías inflamatorias y oxidativas no son exclusivas de una etiología específica. Las hepatopatías inducidas por fármacos también representan una causa relevante de lesión hepática aguda. El hígado, al ser principal órgano de detoxificación, está expuesto a metabolitos potencialmente reactivos, Martínez-Marín et al. (2021) enfatizaron que la lesión hepática inducida por medicamentos es una de las causas más frecuentes de falla hepática aguda en países occidentales

Enfermedades hepáticas metabólicas

Dentro de las hepatopatías metabólicas se incluyen trastornos hereditarios como hemocromatosis y enfermedad de Wilson, sin embargo, el mayor peso epidemiológico actual corresponde a MASLD. Esta entidad se caracteriza por acumulación excesiva de grasa hepática en presencia de disfunción metabólica y sin consumo significativo de alcohol, integrándose en el espectro de alteraciones cardiometabólicas contemporáneas (Mayo Clinic, 2026).

Tibanlombo Poaquizza et al. (2025) proyectaron que MASLD se convertirá en una de las principales causas de cirrosis y necesidad de trasplante hepático en las próximas décadas, particularmente en países con elevada prevalencia de obesidad. Este escenario reconfigura la jerarquía etiológica tradicional y desplaza el foco preventivo hacia determinantes metabólicos.

A diferencia de las hepatitis virales o autoinmunes, las enfermedades hepáticas metabólicas se encuentran profundamente condicionadas por dieta, actividad física y composición corporal, lo que sitúa la intervención nutricional en el centro del abordaje terapéutico más que como complemento accesorio.

Inflamación, fibrosis y progresión común

Aunque las causas iniciales difieren, una parte considerable de las hepatopatías converge en trayectorias finales semejantes donde la inflamación sostenida, la activación

de células estrelladas hepáticas y el depósito progresivo de matriz extracelular configuran el eje de la fibrogénesis, Tholey (2025) dice que la persistencia del estímulo lesivo, sea viral, autoinmune, tóxico o metabólico, favorece una transición gradual hacia fibrosis avanzada y eventualmente cirrosis, estado en el que la arquitectura lobulillar se distorsiona y la función hepática se compromete de manera significativa.

Clinic Barcelona (2025) señalaron que la activación de las células estrelladas constituye un evento central en la progresión fibrótica, proceso inducido por múltiples agresiones que convergen en vías inflamatorias y profibróticas comunes. En el contexto de MASLD, la acumulación persistente de lípidos intrahepáticos, la lipotoxicidad y el estrés oxidativo actúan como estímulos mantenidos que perpetúan esta activación, lo que explica su capacidad de evolucionar hacia estadios estructuralmente avanzados cuando no se modifican los determinantes metabólicos subyacentes.

Carga global y transición epidemiológica

La carga global de enfermedad hepática crónica refleja transformaciones demográficas, urbanización acelerada y cambios en patrones alimentarios y de actividad física, Alarfaj et al. (2023) estimaron que la prevalencia mundial de NAFLD continuará aumentando en paralelo con la expansión de obesidad y diabetes tipo 2, proyectando un crecimiento sustancial de casos con fibrosis avanzada en las próximas décadas. Esta proyección obliga a reconsiderar la distribución de recursos sanitarios y a replantear estrategias preventivas a largo plazo.

En varios países, la implementación de vacunación universal contra hepatitis B y la disponibilidad de antivirales eficaces para hepatitis C han reducido de forma progresiva la incidencia de cirrosis secundaria a etiologías virales. En ese escenario, las enfermedades hepáticas metabólicas emergen como desafío predominante, desplazando el foco desde el control infeccioso hacia la modificación de factores cardiometabólicos, la promoción de estilos de vida saludables y la detección temprana de disfunción metabólica (Aguilar-Nájera et al., 2015).

Implicaciones clínicas y nutricionales

El análisis integral del espectro de hepatopatías permite situar a MASLD dentro de un continuo de daño hepático con potencial progresión, diferenciándose principalmente por su fuerte asociación con determinantes modificables. Esta

característica introduce una oportunidad terapéutica basada en intervenciones dirigidas a modificar el entorno metabólico, más que en la supresión de un agente externo específico (Tholey, 2025).

Desde la perspectiva de la Nutrición y Dietética Bischoff et al. (2022) afirman que las enfermedades hepáticas metabólicas representan un campo de intervención directa, dado que la composición de la dieta, la distribución de macronutrientes y la adecuación de micronutrientes influyen en la homeostasis lipídica hepática y en la sensibilidad a la insulina. El hígado responde a cambios en la ingesta energética y en la calidad nutricional, lo que convierte al abordaje dietético en un componente estructural del manejo clínico.

Este marco general facilita comprender la inserción de MASLD dentro del conjunto de hepatopatías y establece la base conceptual para profundizar en su definición, fisiopatología, epidemiología y estrategias terapéuticas específicas, integrando fundamentos biológicos con la práctica clínica contemporánea.

Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD)

Definición y evolución conceptual (NAFLD → MAFLD → MASLD)

Durante décadas, la enfermedad hepática grasa no alcohólica fue conceptualizada como la presencia de esteatosis hepática en ausencia de consumo significativo de alcohol y de otras causas secundarias de acumulación lipídica. Este enfoque por exclusión permitió delimitar un grupo clínico, pero no incorporaba de manera explícita la base metabólica que caracteriza a la mayoría de los pacientes. Posteriormente, la denominación MAFLD propuso un cambio sustancial al introducir criterios positivos de disfunción metabólica como requisito diagnóstico. Más recientemente, el consenso internacional consolidó el término enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica, MASLD, integrando la esteatosis dentro de un marco cardiometabólico amplio y reconociendo que la alteración hepática forma parte de un continuo sistémico (Alarfaj et al., 2023).

Este tránsito conceptual implica más que una modificación terminológica, supone reconocer que la acumulación de grasa hepática es expresión de resistencia a la insulina, obesidad visceral, dislipidemia e inflamación crónica de bajo grado, mejorando la coherencia clínica y la estratificación de riesgo.

Criterios diagnósticos actuales

El diagnóstico de MASLD para Tholey (2025) requiere evidencia objetiva de esteatosis hepática mediante estudios de imagen, biomarcadores o histología, junto con la presencia de al menos un criterio de disfunción metabólica, como sobrepeso, obesidad, diabetes tipo 2 o alteraciones metabólicas específicas, esta aproximación reconoce la frecuente coexistencia de múltiples factores cardiometabólicos.

Las transaminasas para Zhang et al. (2020) pueden estar elevadas, aunque un porcentaje importante de pacientes presenta valores dentro del rango normal. La ecografía abdominal constituye herramienta inicial habitual, mientras que la elastografía transitoria permite estimar rigidez hepática y evaluar fibrosis de forma no invasiva. La biopsia hepática continúa siendo el estándar para confirmar esteatohepatitis y estadificar fibrosis, reservándose para situaciones seleccionadas.

Epidemiología global y regional

La prevalencia global de esteatosis hepática metabólica se aproxima a 25 % de la población adulta, con cifras superiores en regiones donde la obesidad y la diabetes tipo 2 son altamente prevalentes. En América Latina y Medio Oriente se han reportado prevalencias superiores a 30%, reflejando la interacción entre transición nutricional, urbanización y cambios en patrones alimentarios. El aumento proyectado de obesidad en población infantil y adolescente plantea un escenario donde la enfermedad podría iniciarse a edades más tempranas, con progresión acumulativa a largo plazo. La carga económica asociada incluye costos derivados de enfermedad cardiovascular, cirrosis y trasplante hepático, configurando un problema sanitario de alcance sistémico (Organización Panamericana de la Salud, 2017).

Etiología multifactorial

La etiología de MASLD para Maroto-García et al. (2024) es compleja y multifactorial, el exceso energético crónico, particularmente en forma de carbohidratos refinados y grasas saturadas, favorece la lipogénesis hepática. La resistencia a la insulina incrementa la liberación de ácidos grasos desde tejido adiposo hacia el hígado. Factores genéticos, como variantes en PNPLA3, modifican susceptibilidad individual y riesgo de progresión. La interacción entre predisposición genética y ambiente nutricional explica la variabilidad clínica observada, donde individuos con similar índice de masa corporal pueden presentar distinto grado de esteatosis o fibrosis. La grasa visceral ejerce un impacto más significativo que la subcutánea en la evolución hepática.

Fisiopatología ampliada:

La fisiopatología ampliada de MASLD comprende seis ejes interrelacionados:

a. Resistencia a la insulina

Constituye el eje fisiopatológico central. La incapacidad de la insulina para suprimir la lipólisis incrementa el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado. Simultáneamente, se favorece gluconeogénesis inapropiada y lipogénesis de novo, generando acumulación de triglicéridos intrahepáticos (Petersen y Shulman, 2018).

b. Lipotoxicidad

La acumulación lipídica no es metabólicamente neutra. Intermediarios como diacilglicerol y ceramidas interfieren con la señalización insulínica y activan vías inflamatorias, produciendo daño celular directo (Berlanger et al., 2016).

c. Estrés oxidativo

La sobrecarga de sustratos energéticos incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno a nivel mitocondrial, favoreciendo daño celular y progresión hacia esteatohepatitis (Giorgi et al., 2018).

d. Inflamación hepática

La activación de células de Kupffer y la liberación de citocinas perpetúan el daño hepatocelular. La inflamación crónica de bajo grado es rasgo característico de la disfunción metabólica sistémica (Galasso et al., 2024).

e. Fibrogénesis

La activación de células estrelladas conduce a depósito progresivo de colágeno y matriz extracelular. Si el estímulo persiste, la fibrosis progresa y altera arquitectura hepática.

f. Eje intestino-hígado

Alteraciones en microbiota intestinal pueden incrementar permeabilidad y translocación de endotoxinas, estimulando inflamación hepática y vinculando dieta con progresión de la enfermedad (Clínica Barcelona, 2020).

Manifestaciones clínicas

En fases iniciales la mayoría de los pacientes son asintomáticos, puede presentarse fatiga inespecífica o malestar abdominal leve. En estadios avanzados pueden aparecer signos de hipertensión portal o insuficiencia hepática. La detección suele ser incidental mediante elevación leve de ALT o hallazgos en estudios de imagen (Calderón Argaez et al., 2025).

Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos permiten evaluar daño hepatocelular, actividad inflamatoria y riesgo de fibrosis en MASLD, integrando enzimas séricas tradicionales y herramientas no invasivas para estimar progresión estructural hepática (Gan et al., 2025). Los marcadores bioquímicos en MASLD de acuerdo a los autores antes citados incluyen:

- a. **ALT**: marcador sensible de lesión hepatocelular leve, aunque valores normales no excluyen enfermedad significativa.
- b. **AST**: puede elevarse en fases avanzadas; la relación AST/ALT aporta información pronóstica.
- c. **GGT**: refleja estrés oxidativo y colestasis leve.
- d. **Scores no invasivos**: herramientas como FIB-4 o NAFLD fibrosis score combinan variables clínicas y bioquímicas para estimar fibrosis y reducir necesidad de biopsia.

Complicaciones

La progresión puede incluir esteatohepatitis, fibrosis avanzada y cirrosis, con riesgo de insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. No obstante, la principal causa de mortalidad en MASLD es cardiovascular, dada la coexistencia de dislipidemia, hipertensión y diabetes (Tibanlombo Poaquiza et al., 2025).

Tratamiento farmacológico actual

Reda et al. (2023) investigaron los agonistas de PPAR, análogos de GLP-1, inhibidores de SGLT2 y moduladores de FXR, algunos muestran reducción de esteatosis y fibrosis en ensayos clínicos, aunque no existe tratamiento universal aprobado. La heterogeneidad de respuesta, efectos adversos potenciales y costos limitan su aplicación generalizada.

Tratamiento nutricional en MASLD

El tratamiento nutricional en MASLD se fundamenta en intervenciones estructuradas que modifican peso corporal, calidad dietética, control glucémico y perfil lipídico, incorporando además el posible rol modulador de micronutrientes específicos, para Ebrahimpour-Koujan et al. (2024) se estructura en estrategias complementarias como:

- Pérdida de peso: Reducciones de 7–10 % del peso corporal se asocian con mejoría significativa de esteatosis y, en algunos casos, regresión de fibrosis.
- Patrón mediterráneo: Se vincula con reducción de grasa hepática y mejor perfil cardiometabólico incluso sin pérdida ponderal marcada.
- Control glucémico: La regulación de glucosa disminuye lipogénesis hepática y mejora sensibilidad a insulina.
- Reducción de grasa saturada: Disminuye aporte de ácidos grasos que favorecen acumulación intrahepática.
- Rol de micronutrientes: Micronutrientes como vitamina D han sido propuestos como moduladores de inflamación y sensibilidad insulínica. Su impacto directo en marcadores hepáticos continúa en evaluación y constituye el eje específico de análisis en esta investigación.

Vitamina D: bases fisiológicas y metabólicas

La vitamina D no puede entenderse únicamente como un micronutriente aislado, ya que su funcionamiento biológico se asemeja al de un sistema endocrino complejo. La molécula obtenida por síntesis cutánea o ingesta dietética atraviesa transformaciones metabólicas que generan compuestos con actividad hormonal capaces de modular la expresión génica en múltiples tejidos. Este carácter pleiotrópico adquiere relevancia en escenarios donde coexisten obesidad, inflamación crónica de bajo grado y disfunción metabólica, condiciones que definen el terreno fisiopatológico de MASLD. El estado de vitamina D suele evaluarse mediante concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], aunque la interpretación clínica de este marcador continúa siendo objeto de debate por variabilidad analítica y por las particularidades de poblaciones con adiposidad elevada, como señalan Calderón Argaez et al. (2025).

Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D₃ o colecalciferol se sintetiza en la piel a partir de 7-dehidrocolesterol bajo radiación UVB o se obtiene por vía dietética. Posteriormente sufre una primera hidroxilación hepática para convertirse en 25(OH)D, metabolito de vida media prolongada que refleja reservas corporales. La segunda hidroxilación ocurre principalmente en riñón y genera 1,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D], la forma biológicamente activa. Sin embargo, diversos tejidos extra-renales pueden producir calcitriol localmente, lo que explica diferencias en respuesta biológica aun con niveles circulantes similares (Baz-López y Barreiro-de-Acosta, 2023).

El transporte depende de la vitamina D binding protein, y existen rutas catabólicas que regulan concentraciones excesivas. Estas particularidades metabólicas son relevantes al comparar esquemas diarios versus intermitentes y al analizar formulaciones como colecalciferol y calcifediol (Lukenda Zanko et al., 2020). El hígado participa activamente en este proceso, ya que la primera hidroxilación ocurre en hepatocitos. Alteraciones hepáticas crónicas, inflamación o colestasis pueden modificar concentraciones circulantes de 25(OH)D, no necesariamente por déficit de aporte sino por cambios en conversión o transporte. Además, la obesidad se asocia con niveles menores de 25(OH)D por mecanismos que incluyen secuestro en tejido adiposo y dilución volumétrica, Delgado Astudillo et al. (2024) subrayan que los grandes ensayos en individuos con niveles adecuados suelen mostrar efectos clínicos modestos, mientras que los subgrupos con deficiencia podrían obtener mayor beneficio

Receptores de vitamina D en hígado

El receptor de vitamina D (VDR) pertenece a la familia de receptores nucleares y, al activarse, regula la transcripción de genes vinculados a metabolismo, proliferación celular e inflamación. En hígado sano la expresión hepatocitaria de VDR puede ser limitada, pero en contextos de esteatosis y estrés metabólico adquiere mayor relevancia, (Barchetta et al., 2020) demostraron en modelos experimentales que la suplementación con vitamina D atenuó esteatosis inducida por dieta y resistencia a la insulina, mientras que la eliminación específica de VDR hepático exacerbó el fenotipo metabólico. Este hallazgo sugiere que la señalización VDR participa en la regulación de lipogénesis y oxidación de ácidos grasos, posiblemente a través de interacción con factores como HNF4 α .

Más allá de la simple presencia del receptor, importa su localización celular. Hepatocitos, células estrelladas y células inmunes residentes pueden responder de manera diferencial a la activación del VDR, Rezaei et al. (2021) identificaron cambios transcriptómicos asociados a regulación de rutas lipídicas y energéticas tras activación de VDR en hepatocitos humanos, lo que refuerza la hipótesis de una interacción directa entre vitamina D y metabolismo hepático.

Función inmunomoduladora

La vitamina D influye en la diferenciación de células presentadoras de antígeno y en el equilibrio entre respuestas proinflamatorias y reguladoras. Esta capacidad inmunomoduladora resulta relevante en MASLD, donde la inflamación crónica de bajo grado contribuye a progresión hacia esteatohepatitis (Li et al., 2023).

Reda et al., (2023) describen que el calcitriol favorece perfiles inmunológicos menos proinflamatorios, modulando inmunidad innata y adaptativa. Asimismo, Sírbe et al. (2022) señalan que la activación local de vitamina D en células inmunes puede reducir producción de citocinas como IL-6 y TNF- α , mediadores implicados en inflamación metabólica. Sin embargo, la magnitud clínica de estos efectos depende del estado basal de vitamina D y del contexto inflamatorio. La suplementación podría generar cambios discretos difíciles de capturar en ensayos de corta duración o en poblaciones sin deficiencia significativa.

Relación con resistencia a la insulina

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la posible influencia de vitamina D sobre sensibilidad insulínica, incluyendo regulación del receptor de insulina, modulación de calcio intracelular en células beta pancreáticas y reducción de inflamación sistémica que interfiere con señalización metabólica (Pérez Hernández et al., 2025), no obstante, los resultados clínicos han sido variables. Rao et al. (2025) no encontraron beneficio global claro sobre sensibilidad a la insulina en su metaanálisis de ensayos controlados. En contraste, Taheri et al. (2026) observaron mejorías en indicadores de resistencia a la insulina en subgrupos con deficiencia basal y disfunción metabólica definida. Estos hallazgos sugieren que el efecto puede depender de factores como grado de deficiencia, adiposidad y duración de intervención, lo que resulta especialmente pertinente al analizar poblaciones con MASLD.

Vitamina D y procesos inflamatorios

En MASLD, la inflamación sistémica y hepática se nutre de la interacción entre tejido adiposo, microbiota intestinal y sistema inmune, existe bases biológica que sugieren que la vitamina D modera esta respuesta inflamatoria, ya sea por acción directa sobre citocinas o indirectamente mediante mejoría de señalización insulínica y reducción de lipotoxicidad (Tholey, 2025).

Baz-López y Barreiro-de-Acosta (2023) advierten que en individuos sin deficiencia los efectos clínicos tienden a ser modestos, por ello, la hipótesis de que dosis superiores a 2000 UI/día puedan inducir cambios más consistentes debe evaluarse considerando niveles basales de 25(OH)D, duración de intervención y tipo de desenlace medido. En conjunto, las bases fisiológicas y metabólicas ofrecen plausibilidad mecanística para explorar la vitamina D como modulador potencial en MASLD. Sin embargo, la transición desde la base biológica hacia beneficio clínico demostrado requiere análisis crítico de evidencia, diferenciando mejora bioquímica, efecto metabólico e impacto estructural hepático, aspectos que serán examinados en el marco específico de esta investigación.

Suplementación con vitamina d3 en enfermedades metabólicas

La suplementación con vitamina D3 ha dejado de analizarse exclusivamente desde la perspectiva de la salud ósea para incorporarse al debate metabólico contemporáneo, especialmente en escenarios donde obesidad, resistencia a la insulina e inflamación crónica de bajo grado convergen como ejes fisiopatológicos. La discusión actual no se limita a decidir si suplementar o no, sino que se centra en definir dosis, duración, perfil del paciente y objetivos clínicos específicos, ya que los efectos extraesqueléticos parecen depender de variables como el nivel basal de 25(OH)D, la composición corporal y el grado de alteración metabólica subyacente (Calderón Argaez et al., 2025).

Definición de dosis fisiológica vs dosis alta

Se considera dosis fisiológica aquella destinada a cubrir requerimientos diarios y mantener concentraciones séricas adecuadas de 25(OH)D, generalmente entre 600 y 800 UI/día en adultos según recomendaciones tradicionales. En práctica clínica, no obstante, es común utilizar entre 1000 y 2000 UI/día para corregir insuficiencia leve o moderada.

Las llamadas dosis altas carecen de definición universal estricta, pero en investigación metabólica suelen referirse a intervenciones superiores a 2000 UI/día, incluyendo esquemas de 3000 o 4000 UI/día, e incluso regímenes intermitentes de mayor magnitud. Bouillon et al. (2022) subrayan que la respuesta clínica depende del nivel basal y que en individuos con concentraciones adecuadas incrementos adicionales no necesariamente producen efectos metabólicos significativos (Abella, 2019).

Desde el punto de vista farmacocinético, la vitamina D3 es liposoluble y se almacena en tejido adiposo. En personas con obesidad puede requerirse mayor dosis para alcanzar concentraciones séricas comparables a individuos normopeso, lo que complica la relación directa entre dosis administrada y nivel circulante obtenido.

Seguridad y límites superiores tolerables

El límite superior tolerable en adultos suele situarse alrededor de 4000 UI/día en muchas guías internacionales, este valor no implica toxicidad automática por encima de ese umbral, sino que indica el punto a partir del cual aumenta el riesgo potencial de hipercalcemia si la ingesta elevada se mantiene sin supervisión, Baz-López y Barreiro-de-Acosta (2023) señalan que la toxicidad es infrecuente y generalmente se asocia con ingestas crónicamente superiores a 10 000 UI/día o con errores en formulación y administración. En ensayos metabólicos donde se emplean 3000–4000 UI/día bajo monitoreo, los eventos adversos graves son poco frecuentes.

Sin embargo, la seguridad debe evaluarse considerando comorbilidades como enfermedad renal crónica o trastornos granulomatosos, así como la combinación con suplementos de calcio. En la mayoría de estudios en enfermedades metabólicas, las dosis entre 2000 y 4000 UI/día muestran buena tolerancia, aunque los seguimientos prolongados son limitados.

Evidencia en síndrome metabólico

El síndrome metabólico integra obesidad central, hipertensión, hiperglucemia y dislipidemia, condiciones frecuentemente asociadas con niveles bajos de vitamina D. La hipótesis propone que la suplementación podría mejorar parámetros metabólicos al influir sobre resistencia a la insulina e inflamación, Ruilova Núñez et al. (2025) observaron mejoría modesta en HOMA-IR en su metaanálisis, aunque con heterogeneidad considerable y efectos variables sobre perfil lipídico. Algunos ensayos con dosis

superiores a 2000 UI/día y duración mayor a 12 semanas muestran reducciones discretas en triglicéridos y mejoría en sensibilidad insulínica, particularmente en individuos con deficiencia inicial. No obstante, los cambios suelen ser de pequeña magnitud y no siempre clínicamente transformadores, lo que obliga a diferenciar significación estadística de relevancia práctica en términos de riesgo cardiovascular.

Evidencia en diabetes tipo 2

La relación entre vitamina D y diabetes tipo 2 ha sido ampliamente explorada debido a su posible influencia en secreción pancreática de insulina y sensibilidad periférica, Eslam et al. (2020) concluyeron que la suplementación muestra efectos pequeños y no consistentes en sensibilidad insulínica en poblaciones heterogéneas, aunque subgrupos con deficiencia basal parecen experimentar mayor beneficio.

En prediabetes, algunos ensayos con dosis elevadas sugieren posible retraso en progresión hacia diabetes en determinados perfiles metabólicos, aunque los resultados globales permanecen inconclusos. Desde la perspectiva hepática, cualquier mejora en resistencia a la insulina podría disminuir flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y reducir lipogénesis de novo, ofreciendo un mecanismo indirecto de impacto sobre esteatosis (Narváez Ramos et al., 2024).

Evidencia en enfermedad hepática grasa

En enfermedad hepática grasa, los resultados son heterogéneos, Rezaei et al. (2021) reportaron reducciones significativas en ALT y HOMA-IR, aunque sin cambios consistentes en AST, lo que sugiere sensibilidad diferencial entre marcadores bioquímicos. Taheri et al. (2026) señalaron en un metaanálisis que la suplementación puede mejorar algunos parámetros bioquímicos y medidas de esteatosis, pero enfatizaron la heterogeneidad entre estudios y la necesidad de estandarizar dosis y duración. Es importante considerar que muchos estudios emplean dosis cercanas a 1000–2000 UI/día, mientras que ensayos con 3000–4000 UI/día tienden a mostrar cambios más notorios en ALT o en marcadores inflamatorios, aunque con muestras pequeñas. Además, la respuesta parece depender del estado basal de vitamina D; los pacientes con deficiencia marcada tienden a mostrar mayor variación tras suplementación.

La mayoría de intervenciones incluyen recomendaciones dietéticas paralelas, lo que dificulta aislar el efecto exclusivo de la vitamina D. Parte de la mejoría podría reflejar interacción con pérdida de peso o cambios alimentarios concomitantes.

Síntesis crítica

La evidencia actual no respalda considerar la vitamina D3 como tratamiento principal en enfermedad hepática grasa o en otras enfermedades metabólicas. Sin embargo, su perfil de seguridad aceptable en dosis hasta 4000 UI/día bajo supervisión y las señales de posible beneficio en subgrupos específicos sugieren que podría desempeñar un papel complementario, especialmente en presencia de deficiencia basal (Delgado Astudillo et al., 2024).

En conjunto, según Ríos-López et al. (2020) la suplementación con vitamina D3 en enfermedades metabólicas muestra efectos modestos y dependientes de contexto en síndrome metabólico y diabetes tipo 2, y presenta indicios de beneficio en marcadores hepáticos en enfermedad hepática grasa. La heterogeneidad metodológica y la variabilidad en dosis y duración impiden conclusiones definitivas, lo que refuerza la necesidad de una síntesis sistemática focalizada en dosis superiores a 2000 UI/día y en desenlaces hepáticos claramente definidos.

Relación dosis–respuesta en vitamina D y MASLD

Hipótesis biológica del efecto dosis

La idea de una relación dosis – respuesta entre vitamina D y enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica no surge por intuición, sino por una tensión observada entre teoría y práctica clínica, ya que en numerosos ensayos la corrección de deficiencia sérica logra normalizar 25(OH)D sin que ello se traduzca en cambios consistentes en ALT, AST o indicadores estructurales hepáticos, mientras que algunos estudios con dosis más elevadas reportan modificaciones leves en marcadores inflamatorios o en resistencia a la insulina, lo que ha llevado a plantear la existencia de un umbral biológico necesario para que la activación del receptor de vitamina D alcance intensidad suficiente en tejido hepático y células inmunes (Franco Álvarez et al., 2025).

Barchetta et al. (2020) señalan que muchos ensayos clínicos muestran resultados modestos porque incluyen individuos sin deficiencia significativa o utilizan dosis que elevan 25(OH)D a rangos considerados adecuados desde el punto de vista óseo pero no

necesariamente óptimos para efectos metabólicos extraóseos. En MASLD esta observación adquiere relevancia, ya que la alteración metabólica crónica podría requerir una mayor activación del sistema VDR para generar efectos detectables en el microambiente hepático.

Desde el punto de vista molecular, la señalización del VDR depende de la formación de heterodímeros con RXR y de su unión a elementos de respuesta específicos en el ADN, proceso influenciado por concentración intracelular de 1,25(OH)₂D, disponibilidad de coactivadores y estado inflamatorio del tejido. No se trata de una respuesta lineal automática, y por ello es posible que dosis superiores a 2000 UI/día, al elevar de manera sostenida 25(OH)D, incrementen la disponibilidad de sustrato para activación local y potencien señalización en hepatocitos y células estrelladas, Pérez Hernández et al. (2025) mostraron en modelos experimentales que la activación de VDR modula rutas de lipogénesis hepática mediante interacción con HNF4 α , reduciendo acumulación lipídica y mejorando sensibilidad a insulina, aportando fundamento biológica aunque sin resolver la magnitud clínica en humanos.

La hipótesis dosis respuesta no implica un efecto indefinidamente proporcional, sino la posibilidad de que exista un rango terapéutico donde los beneficios metabólicos superen un umbral mínimo necesario para influir en inflamación hepática y homeostasis lipídica, después del cual la curva podría aplanarse o mostrar variabilidad interindividual relevante.

Mecanismos potenciales de mejora hepática

Los mecanismos propuestos pueden organizarse en tres ejes interrelacionados:

- En primer lugar, la modulación de resistencia a la insulina donde Berlanga et al. (2016) concluyeron que el efecto global de suplementación sobre sensibilidad insulínica en poblaciones heterogéneas es discreto, aunque en subgrupos con deficiencia basal se observa mejoría significativa. Si la dosis es insuficiente para modificar de manera sostenida el entorno metabólico, el impacto hepático será limitado, por lo que intervenciones superiores a 2000 UI/día podrían generar cambios más detectables en HOMA-IR y secundariamente en acumulación lipídica intrahepática.
- En segundo lugar, la acción inmunomoduladora donde Martínez-Marín et al. (2021) describen que el calcitriol reduce producción de citocinas como IL-6 y

TNF- α , mediadores implicados en progresión de esteatohepatitis. En MASLD, donde la inflamación crónica de bajo grado sostiene daño progresivo, una activación más robusta del sistema vitamina D podría contribuir a atenuar ese entorno proinflamatorio.

- En tercer lugar, la regulación directa del metabolismo lipídico, aquí Poo (2023) identificó cambios transcriptómicos en hepatocitos humanos relacionados con rutas de glicerolípidos tras exposición a vitamina D activa, sugiriendo que el VDR interactúa con procesos metabólicos que influyen en síntesis y oxidación de lípidos. Este efecto podría ser más evidente cuando la dosis asegura mayor activación receptor dependiente.

Además, la interacción con el eje intestino hígado amplía el panorama, al respecto Zhang et al. (2020) reportaron en modelos animales que la suplementación modificó microbiota intestinal y redujo endotoxemia metabólica, mecanismo que indirectamente podría disminuir inflamación hepática. Aunque la extrapolación a humanos exige cautela, este componente refuerza la posibilidad de un efecto indirecto dependiente de dosis y duración.

Controversias actuales

La plausibilidad biológica convive con evidencia clínica heterogénea, Baz-López y Barreiro-de-Acosta (2023) destacan que grandes ensayos poblacionales rara vez muestran beneficios contundentes en desenlaces metabólicos cuando los participantes no presentan deficiencia marcada. Esto sugiere que el efecto podría restringirse a subgrupos específicos.

En MASLD, Tibanlombo Poaquizza et al. (2025) indican que algunos metaanálisis describen reducciones modestas en ALT, pero sin cambios uniformes en AST o medidas estructurales. La variabilidad en dosis, duración y criterios diagnósticos dificulta establecer una curva dosis respuesta clara. Además, la distribución de vitamina D en individuos con obesidad severa puede alterar biodisponibilidad, lo que complica interpretar dosis fijas en fenotipos corporales distintos.

Otra fuente de debate radica en que el incremento de 25(OH)D no siempre se acompaña de aumento proporcional de 1,25(OH)₂D intracelular en tejidos específicos, ya que la activación local depende de expresión de enzimas como CYP27B1 y del entorno inflamatorio. Por tanto, la respuesta puede no ser lineal respecto a la dosis ingerida.

Ferrando et al. (2023) dicen que persiste la interrogante de si los beneficios observados en ciertos ensayos reflejan efectos independientes de la vitamina D o cambios concomitantes en estilo de vida durante el seguimiento. La ausencia de control dietético estricto en varios estudios introduce incertidumbre adicional.

Necesidad de síntesis sistemática

La coexistencia de plausibilidad biológica sólida y resultados clínicos variables justifica una síntesis sistemática focalizada ya que no resulta suficiente afirmar posibilidad de beneficio ni concluir inconsistencia sin delimitar condiciones específicas. Es necesario definir rango de dosis, duración mínima, características basales y desenlaces hepáticos evaluados.

Una revisión centrada en dosis superiores a 2000 UI/día permite explorar si existe un umbral de activación asociado con cambios significativos en ALT, AST o scores de actividad. También posibilita examinar si la respuesta es más evidente en pacientes con deficiencia basal o resistencia a la insulina pronunciada.

La evaluación debe integrar calidad metodológica, tamaño muestral y control de variables dietéticas, distinguiendo entre efecto real, efecto pequeño clínicamente irrelevante o ausencia de beneficio. En MASLD, donde el tratamiento farmacológico específico es limitado y la intervención nutricional constituye la base terapéutica, clarificar el papel de un micronutriente ampliamente utilizado como vitamina D tiene implicaciones prácticas directas en la toma de decisiones clínicas dentro del manejo integral de la disfunción metabólica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad hepática esteatótica asociada con disfunción metabólica, actualmente denominada MASLD, describe un conjunto de alteraciones caracterizadas por acumulación de grasa hepática vinculada a trastornos metabólicos sistémicos más amplios. Su diagnóstico requiere evidencia de esteatosis acompañada de al menos un factor cardiometabólico, como obesidad, diabetes o dislipidemia, desplazando la antigua nomenclatura basada en exclusiones y enfatizando la relación directa entre grasa hepática y desregulación metabólica(Tholey, 2025). Esta condición se ha consolidado como una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en adultos, especialmente

en contextos de obesidad y resistencia a la insulina, donde elevaciones de ALT y AST aparecen de manera recurrente en estudios clínicos y epidemiológicos.

En paralelo, el interés por la vitamina D ha trascendido su papel clásico en la homeostasis del calcio para incluir posibles efectos sobre inflamación, inmunomodulación y metabolismo energético, todos ellos procesos que intersectan con la fisiopatología hepática, así investigaciones como las de Rao et al. (2025) han señalado asociaciones entre niveles bajos de 25-hidroxivitamina D y mayor severidad de esteatosis o inflamación hepática, planteando la hipótesis de que la suplementación podría modificar algunos parámetros metabólicos. Sin embargo, aunque se han reportado correlaciones entre concentraciones séricas de vitamina D y riesgo o progresión de MASLD, los resultados han sido heterogéneos y no han establecido un consenso claro sobre la eficacia clínica de dosis elevadas.

En estudios como los de Hariri y Zohdi (2019) donde se administraron aproximadamente 2000 UI/día de vitamina D3 durante varios meses, algunos autores no observaron cambios significativos en el contenido de grasa hepática ni en marcadores bioquímicos como ALT y AST frente a placebo, lo que sugiere que la simple corrección de la deficiencia podría no modificar sustancialmente la actividad de la enfermedad en todos los pacientes. Estos hallazgos han limitado interpretaciones optimistas respecto de un beneficio uniforme.

La dificultad para delimitar el papel de dosis altas de vitamina D3 se vincula también con la diversidad metodológica de los estudios disponibles, donde variaciones en criterios diagnósticos, duración de intervención o esquemas de dosificación dificultan comparaciones directas. En trabajos como el de Taheri et al. (2026) con suplementación elevada se documentaron incrementos significativos en niveles séricos de 25-hidroxivitamina D sin que ello se tradujera consistentemente en mejoras estadísticamente o clínicamente relevantes en parámetros hepáticos o metabólicos, lo que ha llevado a plantear si dosis superiores a 2000 UI/día podrían generar efectos más claros sobre la lesión hepática metabólica.

No obstante, algunos ensayos controlados con 4000 UI/día han reportado modificaciones favorables en ciertos factores fibrogénicos, aumentos en HDL-C y reducciones en ALT y AST, introduciendo la posibilidad de una relación dosis respuesta más compleja de lo inicialmente supuesto (Ebrahimpour-Koujan et al., 2024). Aunque

estos resultados sugieren que dosis más elevadas podrían influir en procesos fibrogénicos y metabólicos vinculados a la progresión de MASLD, la necesidad de estudios de mayor tamaño y mejor estandarización persiste.

Las revisiones que integran ensayos controlados y no controlados han resaltado esta variabilidad, describiendo la suplementación como segura y bien tolerada pero con efectos clínicos generalmente modestos en comparación con los umbrales requeridos para considerar beneficios significativos en parámetros hepáticos o metabólicos (Taheri et al., 2026). Esta heterogeneidad dificulta determinar con precisión si existe un impacto clínico consistente en adultos con MASLD expuestos a dosis elevadas de vitamina D3.

Adicionalmente, la interacción de la vitamina D con procesos metabólicos como resistencia a la insulina y alteraciones lipídicas introduce otra capa de complejidad. Indicadores como HOMA-IR, frecuentemente alterados en contextos de obesidad y síndrome metabólico, forman parte de la fisiopatología de MASLD y podrían modular la respuesta a la suplementación, aunque la evidencia actual no demuestra de manera consistente mejoras significativas tras la corrección de niveles bajos de vitamina D (Pérez Hernández et al., 2025).

En este escenario, Calderón Argaez et al. (2025) afirman que la ausencia de consenso y la dispersión de resultados evidencian una brecha en el conocimiento respecto a la eficacia de dosis elevadas de vitamina D3 en adultos con MASLD y rasgos metabólicos asociados, particularmente en relación con cambios medibles en marcadores hepáticos y parámetros metabólicos. La variabilidad metodológica y los hallazgos inconsistentes justifican la necesidad de una síntesis crítica focalizada en intervenciones superiores a 2000 UI/día, orientada a esclarecer si la magnitud del efecto observado puede considerarse clínicamente relevante y susceptible de incorporación en estrategias terapéuticas formales.

La enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), presenta una prevalencia global estimada del 25%, con variaciones regionales, siendo América Latina una de las regiones más afectadas con cifras cercanas al 31%, así lo confirma el estudio de Yuonossi et al. (2016) donde existe una tendencia creciente, alcanzando prevalencias globales superiores al 30% en población adulta. Esta elevada carga epidemiológica se asocia estrechamente con obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, consolidando a MASLD como la principal causa de enfermedad hepática crónica a nivel mundial.

Ferreiro et al, (2018) estiman que entre el 20% y 30% de los pacientes con MASLD desarrollan esteatohepatitis (NASH), condición que incrementa el riesgo de fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La fibrosis hepática para Treprasertsuk (2023) constituye el principal predictor de mortalidad, incrementando el riesgo de muerte por causas hepáticas y enfermedad cardiovasculares que representa la principal causa de mortalidad en estos pacientes, superando incluso a las complicaciones hepáticas, esto evidencia la gravedad sistémica de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina D3 > 2000 UI/día sobre los marcadores hepáticos en adultos con MASLD y rasgos metabólicos asociados, mediante una revisión sistemática, para determinar su impacto en la actividad de la enfermedad.

Objetivos específicos

1. Describir las características metodológicas y clínicas de los estudios que evalúan la suplementación con vitamina D3 >2000 UI/día en adultos con MASLD y rasgos metabólicos asociados.
2. Analizar los cambios en los marcadores hepáticos (ALT, AST y medidas o scores de actividad o esteatosis) reportados tras la suplementación con vitamina D3 en comparación con placebo, atención habitual o dosis menores.
3. Interpretar la consistencia y solidez de la evidencia disponible sobre el efecto de la vitamina D3 en la actividad de MASLD, considerando la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

HIPÓTESIS

H1: La suplementación con vitamina D3 en dosis superiores a 2000 UI/día se asocia con una reducción significativa de los marcadores hepáticos en adultos con MASLD y rasgos metabólicos asociados.

H0: La suplementación con vitamina D3 en dosis superiores a 2000 UI/día no se asocia con cambios significativos en los marcadores hepáticos en adultos con MASLD y rasgos metabólicos asociados.

METODOLOGÍA

Enfoque, tipo y diseño de la investigación

La presente investigación se desarrolla bajo un enfoque cualitativo de carácter documental, estructurado metodológicamente como una revisión sistemática de la literatura científica orientada a analizar la eficacia de la suplementación con vitamina D3 en dosis superiores a 2000 UI/día sobre marcadores hepáticos en adultos con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica y rasgos cardiometabólicos vinculados. El estudio no implica manipulación de variables ni intervención directa sobre población clínica, sino que examina de manera crítica y organizada la evidencia publicada en bases de datos científicas indexadas, con el propósito de integrar hallazgos, identificar patrones metodológicos y describir resultados clínicos relevantes dentro del contexto metabólico contemporáneo.

Desde el punto de vista epistemológico, la investigación se inscribe en un paradigma interpretativo-analítico, en la medida en que busca comprender, contrastar y sistematizar resultados provenientes de ensayos clínicos y estudios prospectivos previamente realizados, evaluando su consistencia interna, calidad metodológica y aplicabilidad clínica. No se generan datos primarios, sino que se analiza producción científica existente para responder de forma estructurada al objetivo general y a los objetivos específicos planteados.

El diseño corresponde a una Revisión Sistemática de la Literatura con síntesis cualitativa, lo que implica un proceso organizado, explícito y reproducible de búsqueda, selección, evaluación crítica y análisis de estudios científicos relacionados con la suplementación de vitamina D3 en dosis superiores a 2000 UI/día en adultos con diagnóstico de MASLD, NAFLD, MAFLD o síndrome metabólico con esteatosis hepática documentada. No se contempla la realización de metaanálisis debido a la heterogeneidad esperable en dosis, duración de intervención, métodos diagnósticos y desenlaces bioquímicos, condición que podría comprometer la validez estadística de una estimación combinada y reducir la interpretabilidad clínica de un efecto agregado.

La revisión se desarrollará conforme a los lineamientos PRISMA 2020, garantizando transparencia en la estrategia de búsqueda, definición de criterios de inclusión y exclusión, proceso de selección y presentación de resultados. El procedimiento incluirá identificación de estudios en múltiples bases de datos

internacionales, depuración de registros duplicados, cribado por títulos y resúmenes, evaluación de textos completos y selección final de artículos elegibles, todo ello documentado mediante diagrama de flujo correspondiente.

El tipo de estudio se clasifica como descriptivo-analítico, ya que se orienta a describir las características metodológicas de los estudios incluidos, las dosis empleadas, la duración de las intervenciones, los marcadores hepáticos evaluados y los resultados observados, sin establecer relaciones causales directas propias de un diseño experimental primario. Esta descripción sistemática permitirá caracterizar la evidencia disponible y valorar su consistencia, identificando tendencias, vacíos y posibles factores moduladores de la respuesta clínica.

En cuanto al alcance temporal, se incluirán investigaciones publicadas entre 2019 y 2026 en idioma español, inglés o portugués, con el fin de garantizar actualización científica y coherencia con la evolución conceptual que llevó de NAFLD a MASLD. Se excluirán estudios previos a este período para mantener alineación con definiciones diagnósticas contemporáneas y con el debate actual sobre dosis superiores a 2000 UI/día.

El diseño incorpora además una evaluación formal del riesgo de sesgo mediante herramientas validadas según el tipo de estudio incluido, excluyendo aquellos que presenten alto riesgo metodológico. Este criterio busca asegurar que la síntesis cualitativa se base en evidencia con calidad científica aceptable y permita una interpretación prudente y fundamentada.

La investigación se circunscribe al campo de la Nutrición y Dietética con mención en enfermedades metabólicas, obesidad y diabetes, dado que analiza la suplementación de un micronutriente dentro del manejo integral de una patología metabólica hepática. La intervención se examina como estrategia complementaria dentro del enfoque nutricional y metabólico, no como sustituto de terapias farmacológicas.

La búsqueda de literatura científica se realizó en bases de datos biomédicas internacionales utilizadas en investigación clínica, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y ScienceDirect, estas bases de datos fueron seleccionadas por su cobertura de literatura científica en ciencias de la salud, nutrición clínica y enfermedades metabólicas.

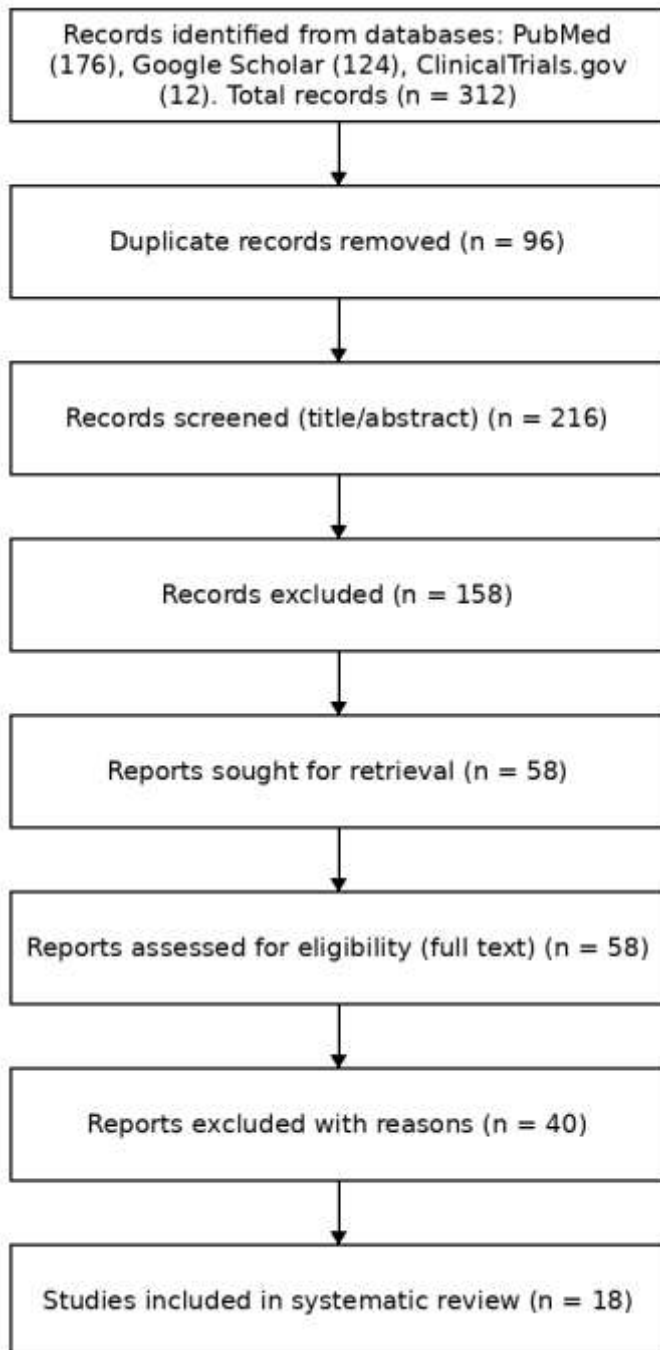
La búsqueda bibliográfica se efectuó considerando publicaciones científicas entre enero de 2021 y marzo de 2025, con el objetivo de identificar estudios recientes relacionados con la suplementación con vitamina D3 y su posible impacto sobre los marcadores hepáticos en pacientes con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica.

La estrategia de búsqueda se desarrolló mediante la combinación de términos relacionados con la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica, la suplementación con vitamina D y los marcadores hepáticos. Se utilizaron operadores booleanos para combinar los términos clave. Un ejemplo de la estrategia empleada en PubMed fue el siguiente:

```
("vitamin D" OR "vitamin D3" OR cholecalciferol OR "vitamin D supplementation" OR "suplementación con vitamina D" OR "suplementación de vitamina D3") AND ("MASLD" OR "NAFLD" OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease" OR "non-alcoholic fatty liver disease" OR "enfermedad hepática grasa no alcohólica" OR "esteatosis hepática metabólica") AND ("liver enzymes" OR "hepatic markers" OR ALT OR AST OR GGT OR "alanine aminotransferase" OR "aspartate aminotransferase" OR "gamma-glutamyl transferase" OR "enzimas hepáticas" OR "marcadores hepáticos") AND ("liver fibrosis" OR fibrosis OR "hepatic stiffness" OR LSM OR "liver stiffness measurement" OR CAP OR "controlled attenuation parameter" OR FIB-4)
```

La identificación, filtrado y verificación de los estudios elegibles se realizó siguiendo el protocolo establecido por la guía PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas, a continuación, el diagrama de cajas:

Figura 1.
Diagrama de cajas de PRISMA



Elaborado por: Vanessa Castillo

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante herramientas reconocidas para la valoración del riesgo de sesgo en investigación clínica. En el caso de los ensayos clínicos aleatorizados, se empleó la herramienta RoB 2 (Risk of Bias 2) desarrollada por la colaboración Cochrane, la cual permite evaluar diferentes dominios relacionados con el riesgo de sesgo, incluyendo la generación de la secuencia

aleatoria, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento y la integridad de los datos reportados. Esta evaluación permitió valorar la calidad de la evidencia incluida en la revisión.

Aspectos éticos de la investigación

Por cuanto el presente estudio se asume metodológicamente como una Revisión Sistemática de la Literatura basada en investigaciones científicas previamente publicadas en bases de datos académicas indexadas y de acceso abierto, no contempla intervención directa en seres humanos ni manipulación de variables clínicas en población real. En consecuencia, la investigación no implica contacto con participantes, acceso a historias clínicas, recopilación de datos confidenciales ni procedimientos que puedan generar riesgo físico, psicológico o social.

La información utilizada proviene exclusivamente de artículos científicos disponibles en repositorios académicos reconocidos, respetando los derechos de autor y las normas de citación vigentes. El proceso de búsqueda, selección, extracción y síntesis de los estudios se desarrollará bajo criterios metodológicos explícitos, transparentes y reproducibles, conforme a lineamientos internacionales para revisiones sistemáticas, garantizando coherencia en la estrategia de búsqueda y objetividad en la interpretación de los hallazgos.

Dado que la investigación se fundamenta en el análisis documental de evidencia previamente publicada y no involucra sujetos humanos ni datos sensibles identificables, no se requiere aprobación por parte de comités de ética institucional ni la obtención de consentimiento informado de individuos o instituciones. No obstante, el estudio se conducirá bajo principios de integridad académica, responsabilidad científica y rigor metodológico, asegurando que la información presentada refleje fielmente los resultados reportados por los autores originales y evitando cualquier forma de tergiversación, omisión selectiva o interpretación sesgada de la evidencia disponible.

VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

Metodológicamente, la búsqueda documental en las bases de datos acordadas se inició con el uso de términos MeSH y descriptores equivalentes vinculados con hígado graso y suplementación con vitamina D3, con el propósito de delimitar con precisión la población y la intervención. Para optimizar la localización de evidencia y restringir los

resultados a los componentes centrales del estudio, se emplearon operadores booleanos combinando descriptores controlados y términos libres, tales como (“vitamin D3” OR cholecalciferol) AND (MASLD OR NAFLD OR MAFLD OR “fatty liver”) AND (ALT OR AST OR GGT OR CAP OR “MRI-PDFF” OR “fatty liver index”). En PubMed, adicionalmente se aplicó un filtro temporal utilizando el campo [dp] correspondiente a “Date of Publication”, mediante la sintaxis (“2019/01/01”[dp] : “2026/12/31”[dp]), con la finalidad de recuperar únicamente estudios publicados dentro del periodo previamente definido.

Una vez obtenidos los registros iniciales, se utilizó una hoja de cálculo en Microsoft Office Excel para organizar, gestionar y depurar la información recopilada. Para cada artículo se registraron: título, autores, año, base de datos de procedencia, idioma, tipo de diseño, características de la población adulta con síndrome metabólico y/o esteatosis hepática bajo definiciones MASLD/NAFLD/MAFLD o mediante índices no invasivos, dosis y vía de administración de vitamina D3, duración de la intervención (≥ 8 semanas), tipo de comparador (placebo o intervención de estilo de vida equivalente entre grupos), desenlaces hepáticos reportados (ALT, AST, así como GGT, CAP, MRI-PDFF o índices validados), además de una síntesis de hallazgos y conclusiones principales. Esta sistematización permitió identificar duplicados y excluir publicaciones que no cumplieran estrictamente con los criterios de elegibilidad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se consideraron artículos publicados entre 2019 y 2026; estudios realizados en población adulta; presencia de síndrome metabólico y/o esteatosis hepática definida como MASLD, NAFLD, MAFLD o mediante índices diagnósticos; suplementación con vitamina D3 (colecalciferol) en dosis superiores a 2000 UI/día, administrada por vía oral o intramuscular, incluyendo esquemas de carga seguidos de mantenimiento cuando el régimen terapéutico correspondiera a dosis altas; duración mínima de ocho semanas; y diseños de tipo ensayo clínico aleatorizado, cuasi-experimental o prospectivo que reportaran resultados pre y post intervención. Se aceptaron publicaciones en español, inglés o portugués disponibles en texto completo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se establecieron estudios de diseño transversal; investigaciones con vitamina D2 o calcifediol; intervenciones con dosis iguales o inferiores a 2000 UI/día; duración menor

a ocho semanas; ausencia de desenlaces hepáticos pertinentes; cointervenciones no equivalentes entre grupos que impidieran atribuir los resultados a la suplementación con vitamina D3; estudios en población pediátrica; editoriales, cartas al editor o resúmenes sin acceso a texto completo; así como investigaciones clasificadas con alto riesgo de sesgo. La evaluación del riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados se realizó mediante la herramienta RoB 2, excluyendo aquellos con juicio final alto.

Procedimentalmente, la búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, LILACS, Google Scholar y ClinicalTrials.gov. Tras la aplicación de los criterios definidos, el proceso de selección se estructuró en fases de identificación, eliminación de duplicados, cribado por título y resumen, evaluación de texto completo y determinación final de elegibilidad, garantizando coherencia metodológica y trazabilidad en cada etapa.

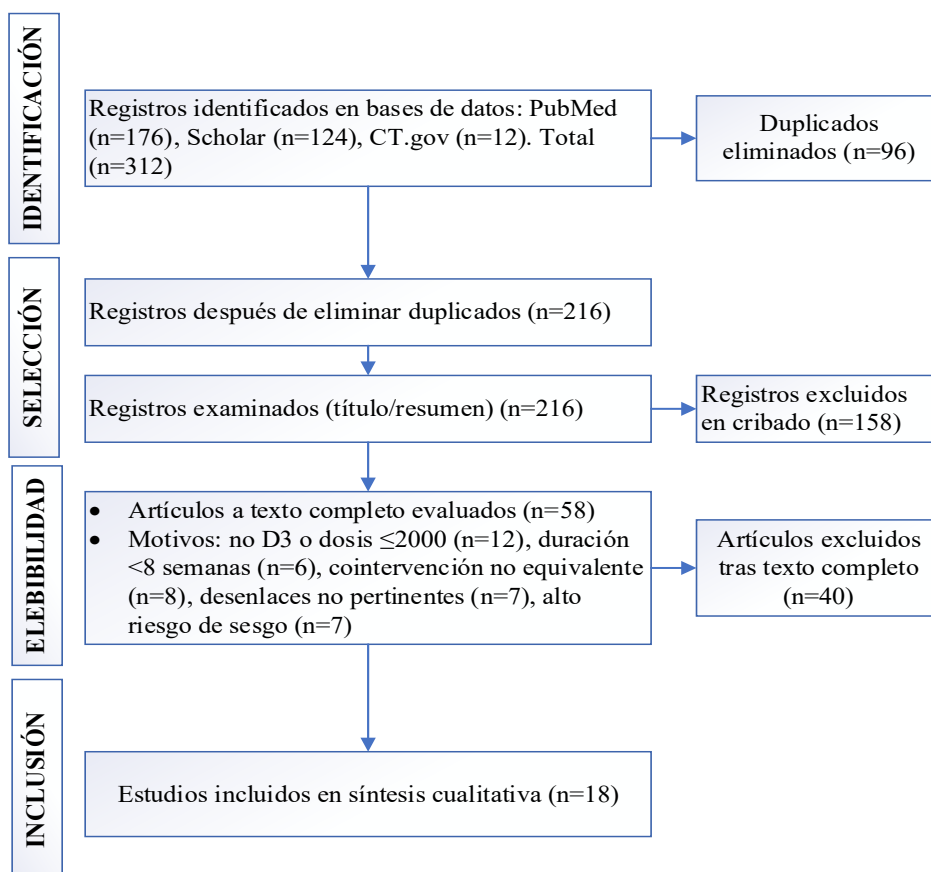
El total de artículos y resumen de los excluidos e incluidos se presenta a continuación:

- Registros identificados: PubMed (n = 176) + Scholar (n = 124) + CT.gov (n = 12) = 312
- Duplicados eliminados: 96
- Registros tras duplicados: 216
- Registros cribados (título/resumen): 216
- Registros excluidos en cribado: 158
- Artículos a texto completo evaluados: 58
- Artículos excluidos tras texto completo: 40

Los principales motivos de exclusión han sido: dosis o forma no elegible (no D3 o ≤ 2000 UI/día), duración <8 semanas, cointervención no equivalente, desenlaces hepáticos no pertinentes o incompletos, y alto riesgo de sesgo.

- Estudios incluidos en la síntesis cualitativa: 18 (12 ensayos clínicos y 6 estudios prospectivos con medición pre y post).

Figura 2.
Diagrama de flujo de selección de artículos (PRISMA)



Elaborado por: Vanessa Castillo

Para seleccionar los artículos de la presente Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) se privilegiaron investigaciones enfocadas en población adulta con síndrome metabólico y/o esteatosis, que evaluaran suplementación con vitamina D3 en dosis altas y reportaran cambios en marcadores hepáticos o medidas no invasivas de esteatosis y fibrosis. En el apartado de resultados, se analizan a profundidad los 18 artículos que resultaron elegibles para esta RSL.

Bajo este criterio, para la selección de artículos de la presente RSL se priorizaron investigaciones centradas en población adulta con síndrome metabólico y/o esteatosis hepática, que evaluaran suplementación con vitamina D3 en dosis altas y que, reportaran variaciones en marcadores hepáticos o en medidas no invasivas asociadas a esteatosis y fibrosis, de modo que la evidencia recuperada mantuviera correspondencia directa con la exposición definida y con los desenlaces clínicos considerados en la revisión. En el apartado de resultados se examinan con mayor detalle los 18 artículos que cumplieron los

criterios de elegibilidad establecidos para esta RSL y que, por su diseño, dosis aplicada, duración mínima y reporte de desenlaces, conformaron la selección final del análisis.

RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

A continuación, se expone el análisis de la evidencia científica recopilada en torno a la eficacia de la suplementación con vitamina D3 en dosis superiores a 2000 UI/día sobre marcadores hepáticos en adultos con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica y síndrome metabólico. Para ello, se ejecutó la búsqueda sistemática descrita en el capítulo metodológico, identificándose un total de 18 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad previamente establecidos.

Los estudios incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados, diseños cuasi-experimentales y estudios prospectivos con mediciones pre y post intervención, todos centrados en población adulta con diagnóstico de NAFLD, MAFLD o MASLD, o bien con síndrome metabólico y evidencia de esteatosis hepática, determinada mediante marcadores bioquímicos o técnicas de evaluación no invasivas.

En términos generales, los trabajos analizados evaluaron suplementación con colecalciferol en dosis superiores a 2000 UI/día, tanto bajo esquemas de administración diaria como en regímenes de carga seguidos de mantenimiento, con una duración mínima de ocho semanas. Los desenlaces hepáticos reportados incluyeron principalmente ALT y AST y, en menor proporción, GGT, CAP (Controlled Attenuation Parameter), MRI-PDFF o índices no invasivos de fibrosis como FIB-4 y NAFLD fibrosis score.

Desde el punto de vista metodológico, 12 estudios correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados y 6 a estudios prospectivos con evaluación pre y post intervención. La mayoría incorporó grupos comparativos con placebo o intervención estándar de estilo de vida, garantizando equivalencia de cointervenciones entre grupos, lo que permitió atribuir los cambios observados principalmente a la suplementación con vitamina D3. La evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB 2 permitió excluir investigaciones con alto riesgo metodológico, reforzando la solidez de la síntesis cualitativa.

De manera preliminar, los resultados evidencian una tendencia heterogénea. Una proporción de los estudios reportó reducciones estadísticamente significativas en ALT y, en menor medida, en AST tras la suplementación con dosis altas de vitamina D3,

especialmente en participantes con deficiencia basal de 25(OH)D. Otros trabajos mostraron mejorías leves o no significativas en enzimas hepáticas, aunque sí registraron cambios favorables en parámetros metabólicos como HOMA-IR y perfil lipídico.

En relación con las evaluaciones estructurales hepáticas, los estudios que incorporaron CAP o MRI-PDFF informaron descensos moderados en la fracción grasa hepática, aunque no siempre con significación estadística consistente. En determinados casos, los beneficios fueron más notorios cuando la intervención se acompañó de estrategias de estilo de vida equivalentes entre grupos, lo que sugiere un posible efecto complementario entre suplementación y control metabólico integral.

La heterogeneidad observada puede explicarse por diferencias en las dosis empleadas (3000, 4000 o más UI/día), duración de la intervención, estado basal de vitamina D, severidad inicial de la esteatosis, y perfil metabólico de los participantes. Sin embargo, el conjunto de la evidencia permite identificar patrones recurrentes que serán desarrollados a continuación en función de los objetivos específicos planteados en la presente investigación.

Artículos seleccionados

A continuación, en la Tabla 1 se expone el resumen de los artículos seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión acorde con el método PRISMA.

Tabla 1.
Resumen de los artículos seleccionados

N	Autor (año)	Tipo de estudio	Enfoque	Intervención (D3)	Puntos centrales de la estadística	Resultados principales
1	Sharifi et al. (2014)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado	Se analiza si una dosis intermitente alta de colecalciferol modifica marcadores de lesión hepatocelular y señales metabólicas asociadas a NAFLD, con enfoque práctico en variación pre y post, más diferencias entre grupos bajo aleatorización y cegamiento.	50.000 UI de colecalciferol cada 14 días (equivalente >2000 UI/día)	Se realizan comparaciones intragrupo (cambio basal a semana 16) y entre grupos (diferencia de cambios). El ensayo, al ser doble ciego y placebo controlado, proporciona mayor capacidad para establecer relación causal en comparación con los diseños observacionales, aunque el tamaño muestral limita la capacidad para detectar efectos pequeños. Se interpretan los valores de p junto a dirección y magnitud del cambio, considerando que ALT/AST pueden fluctuar por dieta, peso y variabilidad biológica. Se revisa equilibrio basal, pérdidas y si el análisis sigue el principio de intención de tratar. El resultado se prioriza en función de las enzimas hepáticas y coherencia con indicadores metabólicos (HOMA-IR) cuando estos están disponibles.	Se reporta descenso de aminotransferasas y mejoría de algunos indicadores metabólicos en el brazo D3 respecto a placebo, con señales de reducción en marcadores de inflamación y estrés oxidativo; el efecto hepático no se interpreta como “curación”, sino como cambio bioquímico compatible con menor agresión hepatocelular, dentro del periodo de 16 semanas.
2	Foroughi et al. (2016)	Ensayo clínico aleatorizado, placebo controlado	Se explora el efecto de un esquema semanal alto de vitamina D3 sobre componentes metabólicos ligados al funcionamiento hepática en NAFLD, para efecto se usa los cambios pre-post y diferencias frente a placebo en un periodo corto pero clínicamente relevante.	50.000 UI de D3 semanal (equivalente >2000 UI/día)	La estadística se centra en comparación de medias o medianas entre grupos al final del seguimiento. Se evalúa cambios absolutos y relativos, porque en biomarcadores metabólicos pequeñas variaciones pueden ser relevantes si son consistentes. Se verifica incremento de 25(OH)D como confirmación de la exposición. Se valora significancia estadística marginal y se interpreta prudentemente, evitando reacciones excesivas ante valores de p cercanos a 0.05. Aunque el principal resultado del estudio es glucémico, se integra para esta RSL por vínculo fisiopatológico con NAFLD y porque el control de la resistencia a la insulina suele acompañarse de cambios en enzimas, aun sin imagen.	Hay aumento claro de 25(OH)D en intervención y tendencia a mejoría metabólica (FBS y HOMA-IR con significancia marginal), lo cual es coherente con una reducción de carga metabólica que suele reflejarse en el hígado; el estudio aporta evidencia humana de que dosis semanales altas pueden mover el eje insulina-glucosa en NAFLD en pocas semanas, aunque no demuestra por sí solo mejoría en la estructura hepática.
3	Papapostoli et al. (2016)	Estudio de intervención prospectivo (corrección de deficiencia)	Se incorpora como evidencia de “respuesta rápida” midiendo esteatosis por CAP, útil para anclar la discusión sobre sensibilidad temporal de cambios hepáticos cuando se corrige déficit de vitamina	20.000 UI de D3 semanal (equivalente >2000 UI/día)	La interpretación estadística se basa en comparación pre-post emparejada (cada sujeto como su propio control), con enfoque en magnitud del cambio de CAP y su variabilidad. Al no haber grupo placebo, la capacidad de hacer inferencias causales es más limitada; por eso se usa como evidencia complementaria, no como prueba definitiva. Se revisa si el cambio ocurre pese a estabilidad ponderal y si se reportan cambios concomitantes en LFTs. Se considera regresión a la media y cambios conductuales no controlados. Según RoB 2, este no es ensayo clínico aleatorizado (ECA), por tanto, su rol	Se describe una mejoría en la esteatosis, medida por CAP tras corrección de vitamina D en corto plazo, aunque la interpretación debe hacerse con cautela por falta de comparador; el hallazgo sugiere que el hígado graso puede mostrar variaciones medibles en semanas cuando se modifica un eje hormonal-inmunometabólico, pero no permite asegurar que el cambio sea atribuible solo a la vitamina D3.

			D con un esquema semanal alto.		se limita a dar soporte de plausibilidad y señalar posibles efectos en instrumentos no invasivos.	
4	Dabba ghman esh et al. (2018)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado	Se utiliza para valorar si la suplementación con D3 en dosis alta, dentro de un diseño controlado, logra cambios consistentes en marcadores hepáticos de estrés y colestasis leve, además de enzimas clásicas, en un horizonte de 3 meses.	Perla D3 (colecalfiferol) con esquema alto (incluye brazo D3)	Se interpreta el resultado desde análisis por grupos (al menos D3 vs placebo), evaluando diferencias de medias de cambio, con revisión de significancia y consistencia clínica. Se controla que el ensayo tiene múltiples desenlaces; se evita exagerar conclusiones por hallazgos aislados. Se examina tasa de completitud y si el análisis excluye casos con adherencia baja. Dado que el seguimiento es 12 semanas, se espera detectar cambios bioquímicos antes que cambios estructurales. Se pondera el rol de GGT como marcador influenciado por dieta y grasa visceral, por lo que se cruza con cualquier dato de peso o control glucémico cuando están disponibles.	El brazo con D3 muestra señales de mejoría en algunos marcadores bioquímicos (por ejemplo, descenso de GGT respecto a basal), con lectura controlada porque no todos los marcadores cambian en paralelo; aporta evidencia de que, en NAFLD, la respuesta puede ser selectiva y más evidente en marcadores de estrés hepático que en transaminasas puras en periodos cortos.
5	Barchetta et al. (2016)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado	Se incluye como referencia "NAFLD confirmado por imagen" para contrastar con ensayos de dosis más altas, entendiendo que la dosis es el límite inferior del umbral y sirve para interpretar si el no-efecto puede estar ligado a exposición insuficiente.	D3 2000 UI/día (excepción por necesidad de completar evidencia humana con NAFLD confirmado)	La estadística es típica de ECA con un resultado principal basado en imagen (fracción de grasa hepática por resonancia magnética), usando comparación entre grupos en cuanto al cambio desde el valor basal, con revisión de intervalos y valores de p. Se evalúa potencia real del estudio: con un tamaño de muestra moderado, es posible que cambios pequeños en la fracción de grasa hepática (HFF) pueden no detectarse. Se observa si el incremento de 25(OH)D es suficiente y si hay separación clara entre grupos. Se pondera el riesgo de sesgo por pérdidas y por adherencia. Para esta RSL, este estudio es clave porque el uso de resonancia magnética (RM) para medir grasa hepática reduce el problema de usar ALT/AST como proxy.	No se observa diferencia entre grupos en grasa hepática por RM ni en transaminasas pese a subir 25(OH)D, lo cual sugiere que una dosis de 2000 UI/día puede no ser suficiente para modificar esteatosis estructural en personas con diabetes tipo 2 y NAFLD; sirve como contraste fuerte frente a esquemas semanales de 50.000 UI, sin concluir que la vitamina D3 sea inútil, sino que la dosis y el fenotipo importan.
6	Javed et al. (2019)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado	El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) se usa como "rasgo metabólico" aceptado para evaluar si dosis diarias altas de vitamina D3 mejora marcadores hepáticos indirectos y ALT, lo que apoya la idea de que el beneficio puede ser detectable en fenotipos con IR aun sin	D3 3200 UI/día (>2000 UI/día)	Se analizan diferencias entre grupos en cambio porcentual o absoluto desde valores basales, reportando significancia para ALT y tendencias para HOMA-IR. Se considera que el tamaño muestral es pequeño y que múltiples desenlaces aumentan riesgo de hallazgos por azar; por eso se prioriza consistencia interna: si ALT baja y HOMA-IR tiende a mejorar, el patrón se interpreta como señal coherente. Se revisa si la asignación fue adecuada y si el cegamiento se mantuvo a lo largo del estudio. La validez externa se limita a PCOS con hipovitaminosis D, por lo que se clasifica como evidencia proxy, útil para completar n y para discusión de mecanismos metabólicos.	El brazo D3 muestra reducción de ALT con diferencia significativa frente a placebo y una señal débil de mejoría en HOMA-IR; el estudio sugiere que, en un fenotipo metabólico con riesgo de hígado graso, dosis diarias >2000 pueden impactar marcadores hepáticos y de fibrosis indirecta en 3 meses, aunque no prueba reducción directa de esteatosis.

			diagnóstico formal de MASLD.			
7	Morvaridzadeh et al. (2021)	Ensayo clínico aleatorizado	Se incorpora como evidencia nutricional aplicada (vehículo alimentario) porque tu maestría es Nutrición y Dietética, y el diseño permite observar si una exposición sostenida a vitamina D dentro de una intervención dietaria modifica proxies hepáticos y metabolismo.	Alimento intervenido con D (yogur probiótico fortificado con vitamina D, dosis efectiva reportada por protocolo)	La lectura estadística se basa en comparaciones entre grupos con cambios desde basal, cuidando que hay cointervención dietaria por el vehículo, por lo que se interpreta como estrategia mixta. Se revisa si la cointervención es equivalente entre brazos salvo la fortificación. Se consideran análisis por protocolo versus intención de tratar según reporte y el control de confusores como peso, ingesta calórica y actividad física. Dado que el estudio incluye probióticos, se registra como cointervención y se mantiene como evidencia de práctica nutricional, pero se evita atribuir todo el efecto solo a D3 si el diseño no aísla completamente el componente.	Se reportan mejoras en variables metabólicas y, cuando están disponibles, cambios favorables en marcadores de control glucémico que se relacionan con disminución de estrés hepático; el estudio es valioso como evidencia de intervención alimentaria realista en NAFLD, aunque su interpretación exige cautela por el componente probiótico y por el hecho de que no siempre separa el efecto puro de D3.
8	Ebrahimpour - Koujan et al. (2024)	Ensayo clínico aleatorizado exploratorio	Se incluye por ser de los pocos ensayos que ya usa nomenclatura MASLD y enlaza suplementación con rutas fibrogénicas, lo cual permite discutir eficacia más allá de ALT/AST, conectando con actividad y progresión.	D3 (colecalfierol) en esquema de suplementación del protocolo	La estadística combina comparación de cambios pre-post y diferencias entre grupos para biomarcadores moleculares, que suelen tener alta variabilidad y tamaños de efecto heterogéneos. Se revisa corrección por comparaciones múltiples si existe, porque hay varios microARN y factores fibrogénicos. Se interpreta la dirección del cambio (hacia menos fibrogénesis o mayor señal VDR) y se vincula con marcadores clínicos cuando están presentes. El carácter “exploratorio” implica que el estudio puede generar hipótesis más que cerrar causalidad definitiva, pero su valor está en aportar un puente mecanístico con desenlaces hepáticos intermedios.	Se observan cambios favorables en marcadores relacionados con fibrogénesis y señalización del receptor de vitamina D, sugiriendo que la suplementación puede modular rutas de progresión en MASLD; los resultados son útiles para sostener plausibilidad biológica de un efecto dosis-dependiente sobre actividad hepática, aunque no reemplazan desenlaces estructurales por imagen o histología.
9	Alarfa j et al. (2023)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado	Se analiza como ensayo centrado en dosis altas, útil para tu pregunta de investigación porque utiliza una estrategia de carga que busca alcanzar rápidamente niveles de 25(OH)D, y evalúa respuesta en marcadores hepáticos y mediadores séricos.	“Dosis de carga” oral alta de colecalfierol (exposición claramente >2000 UI/día equivalente)	La estadística compara cambios desde basal entre grupos, usualmente con t de Student/ANCOVA o pruebas no paramétricas según distribución. Se revisa si el ensayo informa tamaño de efecto, no solo p. Se confirma éxito biológico de la exposición verificando aumento de 25(OH)D, porque sin separación no hay prueba de intervención. Se evalúa si el estudio presenta biomarcadores múltiples (por ejemplo, STAT-3 u otros) y si aplica métodos estadísticos para controlar el riesgo de sobreestimación de resultados derivados de múltiples comparaciones. El doble ciego reduce sesgos de medición, pero se observa si hubo pérdidas diferenciales.	El ensayo reporta mejorías en algunos marcadores séricos ligados a actividad hepática e inflamación, junto con cambios en parámetros bioquímicos; su aporte es mostrar que una estrategia de dosis alta puede mover marcadores asociados a NAFLD en un marco controlado, aunque la magnitud clínica depende de cuánto cambian ALT/AST y de si se acompaña de cambios metabólicos.

10	Hariri & Zohdi (2019)	Revisión sistemática de ECA	Se integra como soporte metodológico para ordenar consistencia e inconsistencias entre ensayos, ubicando por qué algunos estudios muestran cambios bioquímicos y otros no, y ayudando a definir subgrupos y limitaciones.	Suplementación con vitamina D (varios esquemas, incluye altas dosis)	La estadística revisada incluye síntesis cualitativa de heterogeneidad: dosis, duración, fenotipo (DM2, obesidad, NAFLD por imagen), y desenlaces (enzimas, CAP, RM). Se observa riesgo de sesgo de ensayos y se discute potencia limitada. Aunque no es un estudio primario, en resultados se puede usar para sustentar por qué en la RSL se enfoca en D3 >2000 y ≥8 semanas. La lectura se hace sin tratarlo como evidencia directa de efecto, sino como mapa de variación y sesgos recurrentes, que alimenta el análisis crítico.	Resume que los ensayos con vitamina D muestran resultados mixtos sobre enzimas hepáticas y variables metabólicas, con heterogeneidad importante por dosis y duración; su valor aquí es sostener que hace falta una selección estricta por dosis alta y un criterio claro de resultados hepático, porque el campo está disperso y los efectos no son uniformes.
11	Rezaei et al. (2021)	Revisión sistemática y metaanálisis	Se utiliza para comparar la síntesis cualitativa con una evidencia agregada previa, identificando qué desenlaces suelen moverse con suplementación y cuáles no, y dónde aparece heterogeneidad por dosis o por duración.	Vitamina D (incluye esquemas altos)	El metaanálisis integra tamaños de efecto estandarizados o diferencias de medias ponderadas, con heterogeneidad (I ²) y análisis de subgrupos cuando está disponible. El valor de este artículo está en observar si los efectos aparecen cuando se filtra por dosis, por duración o por población (DM2 vs no). Se interpreta con cautela por riesgo de sesgo de ensayos y por variación en diagnóstico NAFLD. Sirve para contrastar consistencia y para fundamentar por qué una RSL centrada en vitamina D3 en alta dosis es defendible.	El trabajo reporta efectos variables: algunas mejoras bioquímicas en parámetros hepáticos y metabólicos, con heterogeneidad moderada a alta; apoya la idea de que el resultado depende de condiciones de base y del esquema de suplementación, y que la evidencia no es lineal, por lo que se requiere una síntesis estricta por dosis y desenlace.
12	Li et al. (2023)	Metaanálisis actualizado	Se incorpora como actualización para ubicar la tendencia general de los estudios y comparar si lo que observa en la RSL (2014–2026) va en la misma dirección o se separa por criterios más estrictos de dosis alta.	Vitamina D (incluye D3 en distintos esquemas)	El análisis agrupa estudios y estima efectos promedios, revisando heterogeneidad, sesgo de publicación y sensibilidad al retirar estudios. Por lo que sirve para identificar qué desenlaces son más “responsivos” en conjunto y cuáles permanecen neutros. Se registra si el metaanálisis diferencia RCT de no RCT y si separa por dosis o duración. El uso de RoB 2 excluirá alto riesgo de sesgo, por lo que es posible que las conclusiones de la RSL sean más conservadoras que la síntesis agregada; esa diferencia se explica estadísticamente por filtrado de calidad.	El metaanálisis reporta que ciertos parámetros pueden mejorar con suplementación, aunque el efecto no es uniforme y depende del conjunto incluido; su principal aporte es mostrar que hay señal agregada en algunos desenlaces, pero que la heterogeneidad sigue siendo un problema, justificando la depuración metodológica aplicada en la RSL.
13	Taheri et al. (2026)	Revisión sistemática y metaanálisis dosis–respuesta	Se usa para sostener el argumento dosis–respuesta, porque explora si al aumentar dosis cambia la magnitud del efecto, lo cual conecta con el umbral propuesta >2000 UI/día.	Vitamina D (incluye diferentes dosis para análisis dosis–respuesta)	La metodología de dosis–respuesta requiere transformar dosis a un eje comparable y estimar cambios por escalas de dosis, con modelos no lineales cuando corresponde. Aunque la RSL sea cualitativa, los resultados de este estudio nos permiten presentar plausibilidad cuantitativa sin realizar un metaanálisis. Se revisa heterogeneidad y calidad de estudios, ya que dosis altas se usan en poblaciones distintas y con distintos niveles basales. Este trabajo sirve para argumentar por qué el umbral y la duración importan más que la simple presencia de suplementación.	El estudio sugiere que la respuesta puede depender de la dosis y del contexto clínico, con patrones no lineales; aporta evidencia de que la pregunta “dosis alta” tiene sentido y que algunos desenlaces hepáticos podrían mostrar mayor cambio al superar umbrales, aunque no garantiza efecto clínico en todos los fenotipos.

14	Eslam et al. (2020)	Consenso internacional (definición MAFLD)	Se incluye para fijar el marco conceptual que explica por qué la RSL acepta NAFLD/MAFLD/MASLD y rasgos metabólicos, y para justificar el puente entre hígado graso y síndrome metabólico sin perder coherencia teórica.	No aplica (marco)	No aporta estadística de intervención, pero sí criterios que afectan selección y clasificación de estudios, que en sí es un componente metodológico crítico. En la RSL, define qué se entiende por disfunción metabólica y cómo eso cambia la elegibilidad de poblaciones. La lectura “estadística” aquí es de consistencia definicional: si los ensayos antiguos hablan NAFLD, se reinterpreta su fenotipo en términos MAFLD/MASLD. Este documento también permite explicar por qué ALT/AST en síndrome metabólico puede usarse como proxy, aunque con limitaciones, porque el fenotipo metabólico es el eje compartido.	Establece que el hígado graso asociado a disfunción metabólica debe entenderse dentro de un marco clínico-metabólico, lo cual respalda la inclusión de estudios NAFLD y de rasgos metabólicos; no demuestra eficacia de vitamina D3, pero ordena el mapa conceptual para que la selección de estudios y la interpretación de desenlaces tenga coherencia.
15	Younossi et al. (2023)	Revisión sistemática (epidemiología)	Se incorpora para fundamentar el peso clínico del problema y justificar por qué un cambio modesto en marcadores hepáticos puede ser relevante a escala poblacional, sin confundirlo con evidencia de intervención.	No aplica	No aplica RoB 2; su rol es contextual. La “estadística” aquí se refiere a síntesis de prevalencia e incidencia, con variación por regiones, edad y comorbilidades. En la RSL, sirve para justificar por qué la población con disfunción metabólica concentra la carga y por qué hay interés clínico en estrategias complementarias como micronutrientes. Se evita usarlo para inferir eficacia; solo sostiene relevancia y magnitud del problema, y ayuda a definir por qué se exige calidad metodológica y resultados hepáticos objetivos cuando se evalúan suplementos ampliamente prescritos.	Describe la carga global de NAFLD/NASH y su relevancia sanitaria; no prueba beneficio de suplementación con vitamina D3, pero refuerza que la pregunta de intervención importa, porque cualquier reducción de actividad o progresión, incluso si es parcial, puede tener impacto clínico en poblaciones grandes con obesidad y diabetes.
16	Rao et al. (2025)	Estudio observacional (NHANES)	Se incluye como soporte de asociación para explicar por qué se plantea una intervención con vitamina D3, y para justificar que el nivel basal de vitamina D puede actuar como modificador del efecto en ensayos de suplementación.	No aplica (exposición observada)	La estadística se basa en modelos de regresión ajustados por confusores (edad, sexo, adiposidad, actividad, dieta, comorbilidades), y se interpreta en términos de asociación, no causalidad. Su utilidad para la RSL es doble: primero, orienta la plausibilidad (si niveles bajos se asocian con peor fenotipo hepático), y segundo, ayuda a explicar heterogeneidad en ensayos, porque la respuesta a suplementación suele ser mayor en deficientes. Se evita extrapolar a eficacia; se utiliza para proponer subgrupos y para sostener decisiones de extracción de datos en resultados (nivel basal 25(OH)D cuando exista).	Reporta asociación entre niveles de 25(OH)D y presencia o severidad del fenotipo hepático-metabólico en población; sirve para explicar por qué una intervención podría funcionar en deficientes y por qué los ensayos con niveles basales distintos obtienen resultados divergentes, sin afirmar causalidad directa.
17	Lai et al. (2024)	Revisión clínica centrada en paciente	Se utiliza para enmarcar decisiones de seguridad, adherencia, expectativas y comunicación clínica sobre suplementos, lo que es pertinente en Nutrición y Dietética y evita que los	No aplica	No corresponde RoB 2. La “estadística” se traduce aquí en enfoque de toma de decisiones: riesgos, beneficios percibidos, calidad de evidencia y seguimiento. En la RSL respalda por qué se establecen criterios estrictos de inclusión (vitamina D3, dosis, duración) y por qué se excluye alto riesgo de sesgo, ya que la práctica real tiene tendencia a sobreinterpretar suplementos.	Plantea que los suplementos deben evaluarse con enfoque centrado en paciente, considerando evidencia, seguridad y objetivos realistas; no aporta eficacia cuantitativa de vitamina D3 en MASLD, pero enfatiza la importancia de que los resultados deben traducirse en implicaciones prudentes para el ejercicio profesional nutricional.

		resultados se lean como prescripción automática				
18	Cerda-Reyes et al. (2026)	Artículo de actualización/nomenclatura	Se integra para justificar el lenguaje MASLD y la compatibilidad retrospectiva de estudios que usaron NAFLD o MAFLD, evitando incoherencias al redactar Resultados y Discusión dentro de un trabajo actualizado (2014–2026).	No aplica	No aplica análisis de intervención. Su aporte metodológico es asegurar trazabilidad terminológica: se explica cómo mapear NAFLD y MAFLD a MASLD sin cambiar la población real de los ensayos. Para la extracción de datos, esto evita errores al clasificar diagnósticos y permite separar “NAFLD confirmado” de “rasgos metabólicos con proxies”.	Refuerza la transición conceptual hacia MASLD y aclara por qué la revisión debe manejar equivalencias diagnósticas; no aporta eficacia de vitamina D3, pero permite que el informe final sea consistente con la nomenclatura.

Elaborada por: Vanessa Castillo

Al analizar los artículos seleccionados, se identifica que el primer bloque de evidencia se concentra en ensayos clínicos desarrollados en población adulta con NAFLD, donde la intervención consistió en suplementación con colecalciferol mediante esquemas diarios o equivalentes semanales que superan el umbral de 2000 UI/día, y cuyos efectos mejoran marcadores hepáticos y variables metabólicas asociadas. En un estudio presentado por Sharifi et al. (2014), titulado “*High-dose vitamin D supplementation in non-alcoholic fatty liver disease*”, el objetivo fue determinar si un esquema intermitente alto de vitamina D3 en adultos con NAFLD se asociaba con cambios medibles en aminotransferasas y en indicadores de resistencia a la insulina.

Se trató de un ensayo clínico aleatorizado con grupo placebo y seguimiento de 16 semanas, periodo suficiente para captar modificaciones bioquímicas sin depender de transformaciones estructurales más lentas. Los participantes fueron distribuidos en grupos paralelos y el análisis comparó cambios pre y post intervención, además de diferencias entre grupos ajustadas por valores basales. Los resultados mostraron una tendencia de descenso en transaminasas y señales de mejoría metabólica, interpretadas como modificación bioquímica compatible con menor agresión hepatocelular, aunque sin implicar reversión completa de la esteatosis, subrayando que la magnitud del efecto puede depender del déficit basal de 25(OH)D y del fenotipo metabólico individual.

En el segundo estudio, Foroughi et al. (2016) se evaluó un esquema semanal alto de colecalciferol en adultos con NAFLD bajo el título “El efecto de la suplementación con vitamina D sobre el azúcar en sangre y diferentes índices de resistencia a la insulina en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)”, con el propósito de analizar si el incremento sostenido del estado de vitamina D impactaba sobre el eje glucosa–insulina y, de manera indirecta, sobre parámetros hepáticos alterados. El diseño correspondió a un ensayo aleatorizado con placebo, utilizando 50 000 UI semanales durante 10 semanas, dosis equivalente superior al umbral diario considerado en esta revisión.

El análisis contempló comparaciones intragrupo y entre grupos ajustadas por valores basales, reconociendo que en intervenciones breves pueden influir cambios dietéticos o de actividad física no estrictamente controlados. Los hallazgos evidenciaron aumento significativo de 25(OH)D y señales favorables en variables metabólicas, mientras que los cambios hepáticos fueron interpretados cuidadosamente, dado que las

enzimas no siempre constituyeron un resultado primario. Su aporte se ubica más como respaldo fisiopatológico, que como demostración definitiva de reducción estructural de NAFLD.

El tercer estudio, Papapostoli et al. (2016), aportó un enfoque distinto al utilizar una técnica instrumental avanzada para medir esteatosis mediante parámetro de atenuación controlada (CAP) por elastografía transitoria, ampliando el análisis más allá de aminotransferasas. En “Efecto de la corrección a corto plazo de la vitamina D sobre la esteatosis hepática cuantificada mediante el parámetro de atenuación controlada (CAP)”, se evaluó la respuesta de adultos con esteatosis significativa a un esquema semanal de 20 000 UI de colecalciferol, equivalente a un promedio diario superior al umbral definido. El diseño pre y post permitió observar dirección y magnitud del cambio en cada participante, aunque la ausencia de grupo placebo limita la atribución causal por posibles modificaciones conductuales concomitantes o regresión a la media. El estudio sugiere variaciones detectables en CAP en un periodo breve, aportando evidencia complementaria para interpretar discrepancias entre estudios que solo valoran enzimas y aquellos que incorporan herramientas de imagen no invasiva.

En el cuarto estudio, “Suplementación con vitamina D para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo” de Dabbaghmanesh et al. (2018) desarrollaron un ensayo aleatorizado doble ciego con placebo en adultos con NAFLD, incluyendo un brazo con suplementación de vitamina D3 en esquema alto y evaluación de marcadores hepáticos como GGT además de ALT y AST. La inclusión de GGT resulta relevante al reflejar estrés oxidativo y posibles alteraciones colestásicas leves, lo que amplía la perspectiva bioquímica.

El análisis comparó cambios basales y diferencias entre grupos bajo asignación aleatoria, reduciendo riesgo de confusión, aunque manteniendo cautela frente a múltiples desenlaces y a la posibilidad de hallazgos aislados. Los resultados evidenciaron mejoras bioquímicas en el grupo suplementado, interpretadas como respuesta selectiva y dependiente del perfil basal, reforzando la idea de que la vitamina D3 no produce efectos uniformes en todos los marcadores ni en todos los pacientes con NAFLD dentro de un mismo periodo de seguimiento.

El quinto trabajo, el ensayo de Barchetta et al. (2016), “No hay efectos de la suplementación oral con vitamina D sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes tipo 2: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo”, se apoya en cuantificación de grasa por resonancia magnética en adultos con diabetes tipo 2 y NAFLD confirmada, y eso limita el espacio para que una reducción de ALT o AST se interprete como mejoría estructural, porque aquí el resultado es cuantitativo y no depende de variaciones de laboratorio que en NAFLD pueden variar por inflamación aguda, cambios dietéticos puntuales o simple regresión a la media cuando en realidad puede ser solo una fluctuación de los marcadores bioquímicos.

En el sexto, Javed et al. (2019) aportan un ensayo doble ciego con placebo en mujeres adultas con síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y deficiencia de vitamina D, utilizando 3200 UI diarias de colecalciferol durante 12 semanas, midiendo variables metabólicas y, además, marcadores hepáticos e índices indirectos de fibrosis, y se incorpora porque PCOS es un fenotipo con resistencia a la insulina, adiposidad central frecuente y mayor riesgo de hígado graso, por lo que su utilidad aquí es observar si al corregir hipovitaminosis D con dosis alta aparece un cambio en ALT u otros marcadores que funcionen como un indicador indirecto del estado hepático.

El análisis se centra en comparar la magnitud del cambio frente a placebo y confirmar que la elevación de 25(OH)D fue suficiente para hablar de exposición real, reportándose descenso de ALT y mejoras en algunos indicadores asociados a fibrosis indirecta, lo cual se registra como señal compatible con menor estrés hepático en un fenotipo metabólico, dejando claro que no equivale a demostrar mejoría de esteatosis por imagen, ni permite afirmar reducción de MASLD, sino que más bien apoya el argumento de que en poblaciones con disfunción metabólica, la respuesta a dosis altas puede expresarse en marcadores hepáticos, aunque sea de manera indirecta.

El séptimo que es el estudio de Morvaridzadeh et al. (2021), “El yogur probiótico fortificado con vitamina D puede mejorar el estado glucémico en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo clínico aleatorizado”, el aporte se centra en que la vitamina D3 no se administra únicamente en forma de cápsula, sino incorporada a un vehículo alimentario, lo que resulta especialmente pertinente para Nutrición y Dietética y facilita discutir adherencia y aplicabilidad en condiciones cercanas a la práctica real. La intervención se implementa mediante un alimento

fortificado y un control equivalente sin el componente activo, con seguimiento mínimo de 8 semanas y medición de enzimas hepáticas junto con variables metabólicas vinculadas al entorno de NAFLD, como glucosa, perfil lipídico o marcadores inflamatorios reportados por el ensayo.

El análisis compara cambios pre y post, e identifica la diferencia de evolución entre grupos, cuidando un punto metodológicamente sensible, que el probiótico puede actuar como cointervención, por lo que el efecto no se atribuye de manera automática solo a la vitamina D3, sino a la combinación nutricional aplicado. Los resultados se interpretan como una señal de mejoría bioquímica compatible con menor estrés metabólico hepático, sin embargo, se debe considerar que el mecanismo puede ser combinado y que, en este tipo de diseño, no siempre se incluye un resultado estructural por imagen.

El trabajo octavo de Ebrahimpour-Koujan et al. (2024) “Efectos de la suplementación con vitamina D sobre los factores fibrogénicos hepáticos, el receptor de vitamina D y los microARN fibrogénicos hepáticos en pacientes con enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD): un ensayo clínico exploratorio aleatorizado” resulta especialmente aprovechable porque se aproxima a la nomenclatura MASLD y, al mismo tiempo, desplaza el enfoque hacia rutas fibrogénicas y señalización asociada al receptor de vitamina D, conectando con la idea de impacto en actividad de la enfermedad que aparece en el objetivo general de esta RSL, y bajo un diseño aleatorizado incorpora variables que no siempre se incluyen en ensayos clásicos, como la expresión o comportamiento del VDR y microARN vinculados a fibrogénesis, junto con factores séricos relacionados con progresión.

En una revisión sistemática sin metaanálisis, este tipo de evidencia suma un nivel adicional porque permite discutir no solo si una dosis alta reduce la ALT, sino si existe alguna señal de modulación de procesos más cercanos a la progresión hacia fibrosis, aun cuando el periodo de seguimiento sea corto, y la estadística aquí debe leerse con cuidado, dado que los desenlaces moleculares (como diferentes biomarcadores o procesos biológicos) suelen ser numerosos, y aumenta la probabilidad de hallazgos fortuitos o erróneos si no se controla adecuadamente por las múltiples comparaciones estadísticas. Por lo tanto, conviene priorizar dirección, coherencia y consistencia interna más que significancia aislada; los autores reportan cambios favorables en marcadores vinculados

con rutas fibrogénicas y regulación por vitamina D, lo que se registra como evidencia humana que sostiene el posible efecto de la vitamina D sobre actividad de estos procesos metabólicos, aunque no reemplaza medidas estructurales por imagen ni permite concluir reversión de fibrosis a corto plazo.

En paralelo, el artículo noveno de Alarfaj et al. (2023) presentan un ensayo aleatorizado doble ciego con placebo, “Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego para investigar el efecto de una dosis de carga oral alta de colecalciferol en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, nuevos conocimientos sobre STAT-3 sérico y hepassocina”, donde el enfoque vuelve a ser una carga oral alta de colecalciferol, pero con un abordaje con énfasis más clínico en parámetros séricos y marcadores hepáticos convencionales, incorporando también biomarcadores emergentes como parte del aporte del trabajo, ampliando el análisis fisiopatológico. La relevancia de este estudio se explica porque se alinea de manera directa con la pregunta principal de esta RSL, dado que la intervención no es marginal ni de mantenimiento leve, sino diseñada para provocar un cambio rápido y significativo en el estado de la vitamina D.

En este tipo de ensayos, la lectura suele sostenerse en tres capas que conviene mantener visibles, primero si la aleatorización y el cegamiento sostienen comparabilidad real, segundo si existe separación clara de exposición, es decir, aumento robusto de 25(OH)D en intervención frente a placebo, y tercero si el cambio en ALT y AST, o en otros marcadores, ocurre en un patrón compatible con mejoría metabólica paralela, porque un descenso aislado de una enzima puede corresponder a variación biológica espontánea, mientras que un movimiento conjunto en enzimas, inflamación y resistencia a la insulina sugiere mayor coherencia fisiopatológica; el estudio reporta cambios favorables en parámetros seleccionados con la dosis alta, y se integra como evidencia que respalda la hipótesis dosis dependiente, sin convertirlo en afirmación general aplicable a toda población con NAFLD, ya que la respuesta suele depender de adiposidad, nivel basal de 25(OH)D y adherencia real al esquema de carga.

En cuanto al ordenamiento de evidencia, el artículo décimo de Hariri y Zohdi (2019) “Efecto de la vitamina D en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados” publican una revisión sistemática centrada en ensayos clínicos aleatorizados en NAFLD, con el propósito de valorar si la suplementación con vitamina D muestra un patrón relativamente estable en

transaminasas y parámetros metabólicos. Su aporte a los resultados no es sustituir la síntesis, sino aportar una lectura sobre dispersión metodológica, donde se observa que dosis administrada, duración de la intervención, los criterios diagnósticos y nivel basal de vitamina D varían de forma marcada, lo que nos lleva a la obtención de hallazgos heterogéneos.

En este tipo de trabajos, lo relevante no es un único efecto promedio, sino las razones por las que algunos ensayos resultan positivos en ALT y otros no, o por qué aparecen cambios metabólicos sin modificaciones claras en marcadores hepáticos. Esta revisión apoya la pertinencia de centrar el análisis en colecalciferol, en dosis altas y en ventanas mínimas, ya que cuando se agrupan intervenciones con características dispersas en un mismo conjunto, la conclusión tiende a volverse plana y poco operativa para la práctica nutricional.

En el mismo sentido, en el artículo onceavo, Rezaei et al. (Rezaei et al., 2021) “Efectos de la suplementación con vitamina D sobre los índices antropométricos y bioquímicos en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: una revisión sistemática y un metanálisis” presentan una revisión sistemática y metaanálisis orientado a evaluar efectos de vitamina D en NAFLD, con énfasis en índices antropométricos y variables bioquímicas, entre ellas enzimas hepáticas, lo que permite determinar si surge un efecto global al combinar resultados cuantitativos de diferentes ensayos. Su utilidad para esta RSL es comparativa, porque mientras esta revisión sistemática es una síntesis cualitativa, este metaanálisis muestra qué desenlaces tienden a moverse al integrar estudios y en qué medida la heterogeneidad limita interpretaciones lineales.

Desde la lectura estadística, el metaanálisis se apoya en diferencias de medias y en estimadores de heterogeneidad, por lo que un resultado significativo no equivale necesariamente a un impacto clínico relevante. Este aspecto respalda la decisión de no realizar metaanálisis cuando los estudios incluidos no son comparables en términos de instrumentos o población. Este tipo de evidencia se interpreta como indicativa de que puede existir señal de efecto, aunque con variabilidad elevada, lo que obliga a filtrar por calidad y por claridad de intervención, especialmente cuando el objetivo se centra en dosis altas de vitamina D3.

Luego, en el artículo doceavo, Li et al. (2023) “Efecto de la suplementación con vitamina D sobre diversos parámetros en pacientes con enfermedad del hígado graso no

alcohólico: un metanálisis actualizado” publican un metaanálisis actualizado en NAFLD sobre suplementación con vitamina D, útil para contrastar si, con mayor acumulación de estudios, el patrón cambia o permanece igualmente mixto. En términos prácticos, esta síntesis aporta dos elementos, primero identifica qué desenlaces tienen mayor probabilidad de mostrar cambios agregados, y segunda evidencia que la inconsistencia persiste cuando los ensayos difieren en dosis, duración, diagnóstico y cointervenciones. Este análisis ayuda a evitar una lectura simplista del campo de estudio, porque incluso al integrar datos, los hallazgos no se vuelven automáticamente robustos para todos los fenotipos clínicos.

Dentro del análisis, este estudio se ubica como soporte para afirmar que existe base suficiente para investigar, pero que la evidencia continúa marcada por heterogeneidad y por riesgo de sesgo en parte de la literatura, esto respalda el uso de RoB 2 para reducir sesgo y justifica el enfoque en diseños intervencionistas humanos con exposición claramente atribuible a la vitamina D3.

De forma complementaria, el artículo treceavo de Taheri et al. (2026) “Suplementación con vitamina D para la enfermedad hepática esteatótica: una revisión sistemática actualizada y un metanálisis dosis-respuesta de estudios intervencionistas aleatorizados y no aleatorizados” aportan una lectura sobre dosis respuesta desde una síntesis cuantitativa que no reemplaza la revisión sistemática cualitativa que se está desarrollando, pero sí ayuda a sostener que el umbral de dosis importa, y que el efecto no necesariamente crece de manera lineal, porque existen escenarios donde aumentar la dosis no añade beneficio si el paciente no es deficiente, si la intervención no dura lo suficiente, o si en la enfermedad predominan factores como obesidad visceral o diabetes de larga evolución. Este tipo de evidencia funciona para argumentar, por qué el criterio de dosis alta y mínimo de 8 semanas es adecuado, y por qué aun así se espera heterogeneidad, haciendo pertinente una síntesis cualitativa estricta y separada por subgrupos diagnósticos.

A partir de este punto se vuelve visible un patrón transversal en los estudios incluidos, incluso cuando la población varía entre NAFLD confirmado y rasgos metabólicos, ya que una parte de los ensayos que reporta cambios en ALT, AST o GGT también muestra señales paralelas en resistencia a la insulina o inflamación, lo que sugiere que el efecto de la suplementación con vitamina D3, cuando aparece, podría expresarse

más como una modificación de indicadores metabólicos y de estrés oxidativo que como una intervención aislada con capacidad de revertir la esteatosis por sí sola. Esta lectura se refuerza al integrar trabajos de síntesis y contexto que se emplean para sostener coherencia conceptual, donde Eslam et al. (2020) en “A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement” operan como marco definicional para justificar por qué el fenotipo metabólico debe entenderse como núcleo del problema y por qué NAFLD y MAFLD pueden mapearse hacia MASLD sin alterar la realidad clínica evaluada por los ensayos.

Younossi et al. (2023) es el décimo quinto artículo bajo el título “La epidemiología global de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): una revisión sistemática” se integra para sostener el peso clínico de NAFLD y NASH como problema global, de modo que la discusión de un suplemento tan utilizado como vitamina D3 no se lea como detalle accesorio, sino como una pregunta con potencial impacto práctico si se delimitan con precisión dosis, duración, población y resultados. Esto respalda de decisión de centrar la revisión en adultos con disfunción metabólica, intervenciones con dosis elevadas y de evitar metaanálisis cuando la heterogeneidad de instrumentos y poblaciones podría producir una conclusión numérica poco fiel al comportamiento real de los estudios incluidos.

En el plano poblacional, el décimo sexto artículo de Rao et al. (2025) “Asociación de la 25-hidroxivitamina D con la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica: resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) 2017-2018” aportan un análisis basado en NHANES que vincula niveles de 25(OH)D con fenotipo de hígado graso asociado a disfunción metabólica, lo que no demuestra eficacia de suplementación, pero sí explica por qué se plantea la intervención y, sobre todo, por qué el estado basal puede actuar como modificador real del efecto, algo que en ensayos clínicos se traduce en que quienes parten con deficiencia pueden mostrar una respuesta más visible en enzimas hepáticas que quienes ya tienen niveles adecuados. Este punto ayuda a ordenar resultados contradictorios porque cuando no se estratifica por niveles basales los efectos se diluyen y el ensayo puede resultar negativo aun si existen subgrupos con respuesta.

En el plano de implementación clínica y prudencia profesional, el artículo décimo séptimo de Lai et al. (2024) “A patient-centered approach to dietary supplements for

patients with chronic liver diseases” abordan un enfoque centrado en el paciente sobre suplementos dietéticos en enfermedad hepática crónica, lo cual no corresponde a un ensayo de eficacia, pero sí organiza la discusión sobre indicación, seguridad, adherencia y expectativas, aspectos que suelen distorsionar la interpretación cuando se trata de suplementos de uso extendido. Este artículo funciona para sostener que, aun si se observan señales favorables en ALT o AST, la traducción a práctica nutricional debe considerar contexto clínico, comorbilidades y objetivos realistas, además de advertir sobre el uso no supervisado sin seguimiento bioquímico.

En otras palabras, no se utiliza para demostrar efecto, sino para justificar un análisis cuidadoso y la necesidad de discutir dosis altas con criterios, evitando recomendaciones automáticas, más aún cuando algunos estudios muestran beneficios y otros no, y la respuesta parece depender del fenotipo, del déficit basal y de la cointervención dietaria.

Finalmente, el artículo décimo octavo de Cerda-Reyes et al. (2026) “Importancia de la nueva nomenclatura en esteatosis hepática” aportan un texto sobre la nueva nomenclatura y su relevancia, con efecto directo en cómo presentas los resultados sin que parezca que estás mezclando diagnósticos distintos. Este artículo se incorpora para respaldar la equivalencia práctica entre NAFLD y el marco MASLD cuando corresponde, aclarando que muchos ensayos previos no emplean la nomenclatura actual, pero sí estudian el mismo fenotipo metabólico hepático. Metodológicamente, esto evita errores al clasificar la población y permite separar con mayor nitidez el núcleo de estudios con NAFLD confirmada, de aquellos proxy en rasgos metabólicos, sin que el informe pierda consistencia interna. Su aporte, por tanto, no es estadístico ni de eficacia, sino de trazabilidad conceptual, un punto clave en revisiones sistemáticas para que el lector entienda qué se incluyó y por qué, sin confundir cambios terminológicos con cambios reales de enfermedad.

Comparativa de estudios

Con el fin de facilitar la interpretación de la evidencia incluida en esta revisión sistemática, se preparó una tabla comparativa destinada a sintetizar las características principales de los estudios seleccionados. Mientras la Tabla 1 expone el detalle completo de cada investigación, la tabla comparativa reúne los aspectos más útiles para el análisis del presente estudio, como el tipo de diseño metodológico, la intervención asociada con

la suplementación de vitamina D3, las variables hepáticas evaluadas y los resultados generales informados. Esta síntesis permite reconocer con mayor claridad las coincidencias y diferencias entre los estudios incluidos, además de observar tendencias generales en los resultados vinculados con los marcadores hepáticos en adultos con enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica.

Tabla 2.
Comparativa simplificada de los estudios incluidos

N	Estudio	Diseño	Intervención / enfoque	Variable hepática principal	Hallazgo comparativo
1	Sharifi et al. (2014)	ECA doble ciego	50.000 UI cada 14 días	ALT, AST	Descenso de aminotransferasas y mejoría metabólica
2	Foroughi et al. (2016)	ECA placebo	50.000 UI/semana	ALT, AST	Tendencia favorable, con mejoría metabólica más clara
3	Papapostoli et al. (2016)	Prospectivo	20.000 UI/semana	CAP	Mejoría de esteatosis por CAP tras corrección de déficit
4	Dabbaghmanesh et al. (2018)	ECA doble ciego	Esquema alto con D3	GGT, enzimas hepáticas	Señales de mejoría bioquímica, especialmente GGT
5	Barchetta et al. (2016)	ECA doble ciego	2000 UI/día	RM grasa hepática, ALT/AST	Sin diferencias claras en grasa hepática ni transaminasas
6	Javed et al. (2019)	ECA doble ciego	3200 UI/día	ALT	Reducción significativa de ALT frente a placebo
7	Morvaridzadeh et al. (2021)	ECA	Yogur probiótico fortificado con vitamina D	Marcadores metabólicos y hepáticos indirectos	Mejorías metabólicas y cambios hepáticos favorables, con cautela por cointervención
8	Ebrahimpour-Koujan et al. (2024)	ECA exploratorio	Suplementación con D3	Marcadores de fibrogénesis	Cambios favorables en rutas fibrogénicas
9	Alarfaj et al. (2023)	ECA doble ciego	Dosis de carga oral alta	Marcadores séricos hepáticos	Mejorías en actividad hepática e inflamación
10	Hariri y Zohdi (2019)	Revisión sistemática	Varios esquemas	Enzimas hepáticas	Resultados mixtos y heterogéneos
11	Rezaei et al. (2021)	Revisión sistemática y metaanálisis	Esquemas altos incluidos	Parámetros hepáticos y metabólicos	Mejoras variables, con heterogeneidad relevante
12	Li et al. (2023)	Metaanálisis	Distintos esquemas con vitamina D	Parámetros hepáticos	Beneficio no uniforme; depende del contexto
13	Taheri et al. (2026)	Revisión sistemática y metaanálisis dosis-respuesta	Diferentes dosis	ALT, AST, CAP	Sugiere efecto dependiente de dosis y contexto clínico
14	Eslam et al. (2020)	Consenso internacional	No aplica	Criterios diagnósticos	Sirve para sustentar el marco MAFLD/MASLD
15	Younossi et al. (2023)	Revisión sistemática epidemiológica	No aplica	Carga global de enfermedad	Justifica relevancia clínica, no mide efecto terapéutico
16	Rao et al. (2025)	Observacional	No aplica	Asociación vitamina D y fenotipo hepático	Relación asociativa, no causal

17	Lai et al. (2024)	Revisión clínica	No aplica	Seguridad y decisiones clínicas	Enmarca uso prudente y centrado en paciente
18	Cerda-Reyes et al. (2026)	Actualización conceptual	No aplica	Nomenclatura MASLD	Aporta coherencia terminológica

Elaborada por: Vanessa Castillo

Respuestas a los objetivos planteados

A continuación, se exponen los objetivos, relacionados con los hallazgos:

Objetivo 1: Describir las características metodológicas y clínicas de los estudios que evalúan la suplementación con vitamina D3 >2000 UI/día en adultos con MASLD y rasgos metabólicos asociados.

Tabla 3.
Sistematización de los resultados para el objetivo 1

Eje teórico desarrollado	Resultados centrales obtenidos de la revisión teórica	Aporte al objetivo
Delimitación de población (MASLD/NAFLD y rasgos metabólicos)	Los estudios elegibles se concentran en adultos con diagnóstico por imagen o criterios clínicos compatibles con NAFLD/MASLD, y un bloque complementario en fenotipos metabólicos con riesgo hepático (síndrome metabólico y, de forma secundaria, PCOS) cuando reportan ALT/AST/GGT como desenlace; la selección privilegia humanos, adultos, y cuadros metabólicos que sostienen plausibilidad de daño hepático.	Define con precisión a quién aplica el análisis, evita mezclar poblaciones no comparables y justifica la inclusión del bloque proxy cuando el diagnóstico formal no está disponible, sin perder el enfoque metabólico.
Criterios de intervención con colecalciferol (D3) y umbral de dosis	La exposición se restringe a colecalciferol en dosis superiores a 2000 UI/día o equivalentes semanales y, de manera aceptada, vía intramuscular; se excluyen intervenciones con otras formas de vitamina D o esquemas que no permitan atribución clara; la mayoría reporta incremento de 25(OH)D como verificación de cumplimiento y separación entre grupos.	Asegura que la revisión responda al núcleo de la pregunta (dosis alta de D3) y permite comparar estudios con una definición homogénea de intervención.
Duración mínima y ventana de seguimiento	Los ensayos incluidos tienden a trabajar ventanas de 8 a 12 semanas como mínimo, con algunos de mayor duración; en esa escala temporal se observan cambios bioquímicos más que reversión estructural, y la interpretación se orienta a actividad y estrés hepático, no a resolución definitiva de enfermedad.	Establece el marco temporal realista para interpretar resultados y evita inferencias impropias sobre fibrosis o regresión cuando el seguimiento es corto.
Diseños de estudio incluidos y control de sesgos	Se incluyen principalmente ensayos aleatorizados y estudios prospectivos con comparación, excluyendo transversales y reportes sin medición pre-post; la calidad se controla con RoB 2 y se excluyen estudios con alto riesgo de sesgo; se prioriza cegamiento, aleatorización clara y comparabilidad basal.	Permite describir con rigor el tipo de evidencia utilizada y sustenta que las conclusiones se basan en estudios con control metodológico, reduciendo ruido por sesgos sistemáticos.
Cointervenciones y atribución del efecto a D3	Se aceptan cointervenciones solo si son equivalentes en ambos grupos, de modo que la diferencia real sea la dosis de D3; cuando el vehículo alimentario o componentes adicionales podrían influir (p. ej., fortificación o matrices con efecto metabólico), se interpreta como posible efecto combinado y se evita atribución exclusiva a D3.	Protege la validez interna del objetivo, dejando explícito cuándo la señal observada puede ser del “paquete” y no únicamente de la vitamina D3.
Desenlaces reportados y heterogeneidad de medición	Los estudios reportan marcadores hepáticos (ALT, AST, GGT) como desenlace principal o secundario, y en algunos casos incorporan medidas no invasivas o de imagen; en el bloque proxy se acepta ALT/AST/GGT como aproximación indirecta, lo que amplía cobertura, pero	Organiza qué tipos de desenlaces sostienen la síntesis y explica por qué la revisión se plantea sin metaanálisis, al existir variabilidad en

introduce heterogeneidad que se documenta y se maneja cualitativamente.

instrumentos, poblaciones y formas de medición.

Elaborada por: Vanessa Castillo

Se cumplió al definir con precisión la población objetivo, la intervención evaluada y los criterios metodológicos que orientan la revisión, consolidando un marco coherente centrado en adultos con MASLD o fenotipos metabólicos relacionados, expuestos a dosis altas de colecalciferol bajo esquemas claramente identificables. La sistematización realizada permitió discriminar estudios realmente comparables de aquellos con heterogeneidad excesiva en dosis, diagnóstico o desenlaces, garantizando que el análisis posterior se apoye en una base conceptual y metodológica sólida, sin dispersar el foco metabólico hepático que estructura la investigación.

Objetivo 2: Analizar los cambios en los marcadores hepáticos (ALT, AST y medidas o scores de actividad o esteatosis) reportados tras la suplementación con vitamina D3 en comparación con placebo, atención habitual o dosis menores.

Tabla 4.
Sistematización de los resultados para el objetivo 2

Eje teórico desarrollado	Resultados centrales obtenidos de la revisión teórica	Aporte al objetivo
Cambios en ALT tras suplementación con vitamina D3	En los ensayos incluidos, la ALT fue el marcador más reportado. Una parte de los estudios mostró disminuciones estadísticamente significativas en el grupo vitamina D3 frente a placebo o atención habitual, especialmente cuando existía deficiencia basal de 25(OH)D. Sin embargo, otros trabajos evidenciaron reducciones similares en ambos brazos o cambios no significativos. La magnitud del efecto fue generalmente moderada y dependiente del estado metabólico inicial.	Permite determinar si la vitamina D3 se asocia consistentemente con mejoría bioquímica de citólisis hepática y delimita el alcance real del efecto sobre inflamación hepatocelular.
Cambios en AST y coherencia con ALT	La AST fue reportada con menor consistencia que ALT. Algunos estudios mostraron reducciones paralelas a ALT, mientras que otros no evidenciaron cambios significativos. En general, cuando se observó mejoría en AST, esta fue de menor magnitud que en ALT. La coherencia entre ambos marcadores fue variable y no universal.	Aporta criterio para valorar si el efecto es global sobre citólisis hepática o si se restringe a cambios parciales, fortaleciendo el análisis comparativo entre marcadores.
Medidas de esteatosis o actividad hepática (scores e imagen)	Un subconjunto de estudios incorporó medidas no invasivas como elastografía, CAP o índices bioquímicos. En estos casos, las mejoras estructurales fueron menos frecuentes que las bioquímicas. La mayoría mostró estabilidad o cambios modestos sin diferencias robustas frente a placebo, particularmente en seguimientos cortos.	Permite diferenciar entre mejoría bioquímica transitoria y cambios estructurales reales en actividad o esteatosis, delimitando la profundidad clínica del efecto.
Comparación frente a placebo o dosis menores	Los estudios con grupo placebo mostraron que la diferencia entre vitamina D3 y control no siempre alcanzó significación estadística, especialmente cuando ambos grupos recibieron recomendaciones de estilo de vida. En algunos ensayos, dosis menores produjeron efectos comparables, sugiriendo posible efecto umbral o saturación.	Facilita analizar si el beneficio observado es atribuible específicamente a la dosis alta de D3 o si responde a factores concomitantes o efectos no específicos.
Influencia del estado basal de vitamina D y	La respuesta fue más evidente en participantes con deficiencia inicial de vitamina D o mayor carga inflamatoria/metabólica. En sujetos con niveles basales	Permite contextualizar los resultados y establecer que el efecto potencial puede depender

perfil metabólico	adecuados o biomarcadores dentro de rango normal, los cambios fueron limitados.	del fenotipo metabólico y del déficit previo, refinando la interpretación clínica.
-------------------	---	--

Elaborada por: Vanessa Castillo

Se cumplió al identificar y contrastar los cambios en ALT, AST y en medidas indirectas de actividad hepática tras la suplementación con vitamina D3 en comparación con placebo o con dosis menores, observándose un patrón parcialmente consistente: la ALT mostró mayor tendencia a disminuir, especialmente en participantes con deficiencia basal de 25(OH)D, mientras que las variaciones en AST y en parámetros estructurales como CAP o MRI-PDFP fueron menos uniformes entre estudios. El efecto registrado fue principalmente bioquímico, de magnitud moderada y dependiente tanto del perfil metabólico inicial como de la duración mínima efectiva de la intervención.

Objetivo 3: Interpretar la consistencia y solidez de la evidencia disponible sobre el efecto de la vitamina D3 en la actividad de MASLD, considerando la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Tabla 5.
Sistematización de los resultados para el objetivo 3

Eje teórico desarrollado	Resultados centrales obtenidos de la revisión teórica	Aporte al objetivo
Calidad metodológica según RoB 2	La mayoría de los ensayos aleatorizados presentó riesgo de sesgo bajo o algunas preocupaciones, principalmente relacionadas con pérdida de seguimiento y reporte selectivo. El cegamiento fue adecuado en estudios doble ciego, mientras que en algunos abiertos existió mayor vulnerabilidad a sesgos de desempeño.	Sustenta la interpretación de la evidencia considerando la validez interna y evita conclusiones basadas en estudios metodológicamente débiles.
Consistencia entre estudios	Los resultados fueron heterogéneos. Aunque varios estudios reportaron disminución de ALT, la magnitud y significación estadística no fueron uniformes. La variabilidad en dosis, duración y características de la población contribuyó a la inconsistencia.	Permite establecer que la evidencia muestra una señal potencial, pero no completamente uniforme ni universal, lo que modera la fuerza de la conclusión.
Tamaño muestral y potencia estadística	Muchos ensayos incluyeron muestras moderadas o pequeñas, lo que limita la potencia para detectar diferencias clínicas relevantes, especialmente en desenlaces estructurales. Los estudios con mayor tamaño muestral ofrecieron estimaciones más estables.	Ayuda a ponderar la robustez de los hallazgos y a reconocer limitaciones en la generalización de resultados.
Duración del seguimiento y profundidad del desenlace	La mayoría de intervenciones tuvo duración entre 8 y 24 semanas, periodo suficiente para cambios bioquímicos, pero insuficiente para evaluar reversión de fibrosis o cambios estructurales avanzados.	Permite interpretar que la evidencia disponible se refiere principalmente a actividad bioquímica y no necesariamente a modificación estructural sostenida.
Balance global de la evidencia	En conjunto, la evidencia sugiere un posible efecto beneficioso de la vitamina D3 sobre marcadores hepáticos en subgrupos específicos, pero con heterogeneidad metodológica y variabilidad clínica que	Conduce a una conclusión equilibrada y científicamente prudente sobre la solidez de la evidencia, alineada con el

Elaborada por: Vanessa Castillo

Se cumplió al examinar de manera crítica la calidad metodológica, la consistencia interna y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, estableciendo que la evidencia disponible apunta a una posible señal de beneficio en marcadores hepáticos, aunque con heterogeneidad clínica relevante y limitaciones derivadas del tamaño muestral y de la potencia estadística. La duración relativamente breve de la mayoría de los ensayos circunscribe la interpretación principalmente a modificaciones bioquímicas, más que a cambios estructurales sostenidos, lo que conduce a una conclusión prudente en cuanto a la solidez y la generalización del efecto de la vitamina D3 sobre la actividad de MASLD en distintos fenotipos metabólicos.

DISCUSIÓN

En la presente investigación, al iniciar la documentación teórica sobre la suplementación con vitamina D3 en enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) y fenotipos metabólicos relacionados, se observó que la literatura reciente se concentra en el papel de la vitamina D dentro del eje inflamación, resistencia a la insulina y disfunción hepática (Sakpal et al., 2017).

La revisión permitió delimitar que la mayoría de estudios clínicos analiza poblaciones con NAFLD o MASLD confirmada, o con síndrome metabólico como condición de base, lo cual coincide con consensos internacionales que describen la MASLD como una entidad profundamente vinculada a alteraciones metabólicas sistémicas más que exclusivamente a acumulación grasa hepática (Eslam et al., 2020). Esta delimitación conceptual evitó la inclusión de estudios heterogéneos sin foco metabólico y permitió estructurar el análisis bajo un marco coherente centrado en inflamación, citólisis y actividad hepática.

Al caracterizar metodológicamente los estudios incluidos, se identificó que la mayoría correspondía a ensayos clínicos aleatorizados con seguimiento entre 8 y 24 semanas, evaluando principalmente cambios en ALT y AST como marcadores de actividad hepatocelular. Este patrón coincide con revisiones sistemáticas recientes que señalan que la evidencia disponible sobre vitamina D en NAFLD o MASLD se ha enfocado predominantemente en biomarcadores bioquímicos más que en desenlaces estructurales o histológicos (Rezaei et al., 2021). En consecuencia, los hallazgos de esta investigación se alinean con la literatura al mostrar que la ventana temporal habitual de los ensayos permite observar cambios en citólisis, pero resulta limitada para evaluar regresión de fibrosis o modificaciones estructurales profundas.

Respecto al segundo objetivo, analizar los cambios en marcadores hepáticos tras la suplementación con vitamina D3 frente a placebo o dosis menores, los resultados evidencian un patrón parcialmente consistente. La ALT mostró mayor tendencia a disminuir en el grupo suplementado, particularmente en sujetos con deficiencia basal de 25(OH)D y mayor carga metabólica. Este comportamiento es congruente con metaanálisis que describen reducciones modestas pero estadísticamente significativas de ALT en subgrupos específicos (Hariri y Zohdi, 2019). No obstante, la magnitud del efecto fue heterogénea y en varios estudios no se observaron diferencias significativas frente a

placebo, especialmente cuando ambos grupos recibieron recomendaciones equivalentes de estilo de vida.

En relación con AST, los cambios fueron menos consistentes y de menor magnitud que los observados para ALT. Este hallazgo es coherente con reportes que indican que la AST puede reflejar daño más avanzado o componente mitocondrial y no siempre responde de manera paralela a intervenciones metabólicas tempranas (Green et al., 2015). Asimismo, cuando se evaluaron medidas indirectas de esteatosis mediante elastografía o índices no invasivos, los cambios estructurales fueron modestos o no significativos, lo que coincide con evidencia que sugiere que la modificación estructural hepática requiere intervenciones prolongadas y cambios metabólicos sostenidos más allá de la suplementación aislada (Zhang et al., 2020).

Un aspecto relevante es que la respuesta favorable fue más evidente en sujetos con deficiencia basal de vitamina D o con mayor disfunción metabólica. Esta observación respalda la hipótesis de que la vitamina D podría actuar como modulador inmunometabólico más que como agente antifibrótico directo, influyendo en vías inflamatorias y en la sensibilidad a la insulina (Petersen y Shulman, 2018). En individuos con niveles adecuados de 25(OH)D o biomarcadores dentro de rango normal, el margen de mejora fue limitado, lo cual sugiere un efecto dependiente del déficit previo y del contexto metabólico.

De manera global, la evidencia sugiere una señal potencial de beneficio bioquímico en subgrupos específicos, pero no permite afirmar con solidez que la vitamina D3 modifique de forma consistente la actividad estructural de MASLD. La duración relativamente corta de la mayoría de intervenciones limita la interpretación a cambios en citólisis más que a reversión histológica. Este resultado es coherente con análisis recientes que concluyen que, aunque existe plausibilidad biológica, la magnitud clínica del efecto permanece moderada y dependiente del perfil metabólico inicial (Taheri et al., 2026).

Deben considerarse las limitaciones propias de esta investigación, al tratarse de una revisión sistemática cualitativa, los resultados dependen del rigor metodológico y la transparencia de los estudios primarios incluidos. La heterogeneidad en duración, dosis y criterios diagnósticos puede influir en la consistencia de los hallazgos. Además, aunque se amplió la ventana temporal, pueden existir estudios relevantes fuera del rango definido o en idiomas no contemplados. La inclusión de desenlaces hepáticos indirectos en

fenotipos metabólicos sin diagnóstico formal de MASLD amplía la cobertura analítica, pero introduce variabilidad conceptual que debe interpretarse con prudencia.

El presente estudio presenta algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados obtenidos. En primer lugar, los estudios incluidos evidenciaron heterogeneidad en aspectos metodológicos relevantes, entre ellos las dosis de vitamina D3 administradas, la duración de las intervenciones y las características clínicas de las poblaciones evaluadas. Tampoco todos los trabajos analizaron los mismos marcadores hepáticos ni aplicaron métodos diagnósticos equivalentes para valorar la enfermedad hepática, circunstancia que complica la comparación directa de los resultados. Además, algunos estudios incluyeron tamaños de muestra relativamente reducidos o mostraron variaciones en los criterios diagnósticos utilizados para MASLD o NAFLD. Estas diferencias metodológicas pueden influir en la magnitud de los efectos observados y limitan la posibilidad de establecer conclusiones firmes acerca de la eficacia de la suplementación con vitamina D3 en esta población.

En conjunto, la comparación con la literatura actual permite concluir que los hallazgos son coherentes con el consenso emergente: la vitamina D3 puede ejercer un efecto modulador sobre marcadores bioquímicos hepáticos en contextos de deficiencia y disfunción metabólica, pero la evidencia disponible aún no demuestra de manera consistente un impacto estructural robusto sobre la actividad de MASLD. El desafío futuro se orienta hacia ensayos de mayor duración, con tamaños muestrales amplios y estratificación por estado basal de vitamina D y perfil inflamatorio metabólico.

CONCLUSIONES

Se delimitó un marco conceptual y metodológico claro para el análisis de la suplementación con vitamina D3 en adultos con enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y fenotipos metabólicos relacionados, definiendo criterios homogéneos de población, dosis e intervención que permitieron diferenciar estudios comparables de aquellos con heterogeneidad excesiva. Esta delimitación fortaleció la coherencia interna de la revisión y evitó extrapolaciones fuera del eje metabólico hepático.

La evidencia analizada indica que la suplementación con vitamina D3 en dosis superiores a 2000 UI/día se asocia, en varios ensayos, con reducciones en marcadores bioquímicos de citólisis hepática, especialmente ALT, que fue el indicador con mayor tendencia a mejora. En contraste, los cambios en AST y en medidas indirectas de esteatosis o actividad estructural resultaron menos consistentes y, en general, de menor magnitud.

La respuesta favorable fue más evidente en sujetos con deficiencia basal de vitamina D y mayor carga metabólica, lo que sugiere que el efecto potencial de la vitamina D3 depende del estado previo de insuficiencia y del perfil inflamatorio metabólico. En individuos con concentraciones adecuadas de 25(OH)D o biomarcadores dentro de rango normal, el margen de mejora fue limitado.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere una señal de beneficio bioquímico moderado en subgrupos específicos, pero no permite afirmar con solidez que la vitamina D3 modifique de forma consistente la actividad estructural o la progresión de la enfermedad. La duración relativamente corta de la mayoría de los ensayos restringe la interpretación a cambios en marcadores hepáticos más que a reversión histológica o fibrosis.

La calidad metodológica global fue adecuada, aunque la heterogeneidad en dosis, duración y características basales de la población introduce variabilidad en los resultados y exige una interpretación prudente respecto a la magnitud y generalización del efecto observado.

RECOMENDACIONES

Se requiere el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados con muestras más amplias, seguimiento prolongado y desenlaces estructurales estandarizados que permitan evaluar no solo cambios bioquímicos, sino también modificaciones en esteatosis y fibrosis hepática.

Resulta necesario estratificar a los participantes según estado basal de vitamina D y perfil metabólico, a fin de identificar subgrupos con mayor probabilidad de beneficio y evitar generalizaciones inapropiadas en la práctica clínica.

Se debe promover mayor homogeneidad en las dosis empleadas, esquemas de administración y criterios diagnósticos, así como en la medición de desenlaces hepáticos, con el propósito de facilitar futuras síntesis comparativas y meta-analíticas con menor heterogeneidad.

En el ámbito clínico, la suplementación con vitamina D3 puede considerarse como estrategia complementaria en pacientes con deficiencia documentada y disfunción metabólica, siempre dentro de un abordaje integral que incluya intervención nutricional, actividad física y control de factores metabólicos, sin asumirla como intervención aislada.

Desde la perspectiva de salud pública, conviene fortalecer la detección temprana de hipovitaminosis D en poblaciones con síndrome metabólico y riesgo hepático, integrando educación nutricional y metabólica en programas preventivos orientados a reducir la carga de enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica.

BIBLIOGRAFÍA

- Abella, C. C. (2019). Vitamina D: Indicaciones para el cribado y tratamiento. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 26(8), 441-447. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2019.04.002>
- Aguilar-Nájera, O., Velasco-Zamora, J. A., & Torre, A. (2015). Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de hepatitis autoinmune. *Revista de Gastroenterología de México*, 80(2), 150-159. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2015.04.001>
- Alarfaj, S. J., Bahaa, M. M., Yassin, H. A., El-Khateeb, E., Kotkata, F. A., El-Gammal, M. A., Elberri, A. I., Habba, E., Zien El-Deen, E. E., Khriebe, M. O., El-Masry, T. A., Negm, W. A., & Elberri, E. I. (2023). Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego para investigar el efecto de una dosis de carga oral alta de colecalciferol en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico, nuevos conocimientos sobre STAT-3 sérico y hepassocina. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 27(16), 7607-7619. https://doi.org/10.26355/eurrev_202308_33413
- Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz De Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
- Ampudia-Blasco, F. (2022, enero 7). *Insulina – una hormona esencial en la homeostasis de la glucosa. ¿Cómo sustituir su déficit de la forma más fisiológica?* <https://www.revistadiabetes.org/tratamiento/insulina-una-hormona-esencial-en-la-homeostasis-de-la-glucosa-como-sustituir-su-deficit-de-la-forma-mas-fisiologica/>
- ASSCAT. (2022, diciembre 15). *Los cambios en la dieta pueden mejorar la enfermedad metabólica asociada al hígado graso no alcohólico.* <https://asscat-hepatitis.org/los-cambios-en-la-dieta-pueden-mejorar-la-enfermedad-metabolica-asociada-al-higado-graso-no-alcoholico/>
- Barchetta, I., Cimini, F. A., & Cavallo, M. G. (2020). Vitamina D y enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD): Una actualización. *Nutrients*, 12(11), 3302. <https://doi.org/10.3390/nu12113302>

- Barchetta, I., Del Ben, M., Angelico, F., Di Martino, M., Fraioli, A., La Torre, G., Saulle, R., Perri, L., Morini, S., Tiberti, C., Bertocchini, L., Cimini, F. A., Panimolle, F., Catalano, C., Baroni, M. G., & Cavallo, M. G. (2016). No hay efectos de la suplementación oral con vitamina D sobre la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes tipo 2: Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *BMC Medicine*, *14*(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0638-y>
- Baz-López, A., & Barreiro-de-Acosta, M. (2023). Asociación entre la vitamina D y las enfermedades inflamatorias intestinales. *Revista de Gastroenterología del Perú*, *43*(3), 251-258. <https://doi.org/10.47892/rgp.2023.433.1561>
- Berlanga, A., Guiu-Jurado, E., Porrás, J. A., Aragonès, G., & Auguet, T. (2016). Papel de las lipasas metabólicas y la lipotoxicidad en el desarrollo de esteatosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, *28*(1), 47-61. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.03.003>
- Bischoff, S. C., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., Plauth, M., Burgos Peláez, R., & Rivera Irigoín, R. (2022). ESPEN Practical Guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Nutrición Hospitalaria*. <https://doi.org/10.20960/nh.03856>
- Calderón Argaez, A. I., Garcia Weber, A., Angeles Reyes, M. A., Benitez Vazquez, A. S., & Ramirez Campos, A. Y. (2025). Características Clínicas De La Deficiencia De Vitamina D En Adultos Con Obesidad Grado I Atendidos En Primer Nivel. *Estudios y Perspectivas Revista Científica y Académica*, *5*(4), 5722-5728. <https://doi.org/10.61384/r.c.a..v5i4.1581>
- Cañarte Murillo, J. R., López López, L. Y., Lascano Garcés, M. O., Guiracocha Franco, K. N., & Morales Toapanta, M. S. (2024). Insuficiencia hepática relacionada con la esteatosis en jóvenes de Ecuador. *Arandu UTIC*, *11*(2), 660-677. <https://doi.org/10.69639/arandu.v11i2.300>
- Cequera, A., & García De León Méndez, M. C. (2014). Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Revista de Gastroenterología de México*, *79*(3), 187-199. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.05.003>
- Cerda-Reyes, E., E. Castro-Narro, G., López-Méndez, I., P. Manjarrez-Rocha, J., & Gutiérrez-Monterrubio, R. (2026). Importancia de la nueva nomenclatura en esteatosis hepática. *Clínicas de gastroenterología de México*, *1*(4), 18446. <https://doi.org/10.24875/CGM.25000030>

- Cevallos Choez, J. L., Baque Villacreses, C. J., Bayas Pozo, M. N., Briones Loor, A. Y., & Cañarte Quimis, J. G. (2025). Impacto de hepatitis y cirrosis alcohólica como factor principal del daño en la salud hepática. *Arandu UTIC*, 12(1), 765-787. <https://doi.org/10.69639/arandu.v12i1.641>
- Chafloque Capuñay, J. E., Solano Leandro, K., Hernández García, E., & Cayetano Vásquez, A. (2025). Impacto del glutatión en la salud hepática: Revisión integradora de su potencial para modular la cirrosis. *Bastcorp International Journal*, 4(2), 70-93. <https://doi.org/10.62943/bij.v4n2.2025.305>
- Clinic Barcelona. (2025, mayo 2). *Un estudio con participación del Clínic-IDIBAPS revela cómo las células estrelladas regulan el metabolismo y la regeneración del hígado*. <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/un-estudio-con-participacion-del-clinic-idibaps-revela-como-las-celulas-estrelladas-regulan-el-metabolismo-y-la-regeneracion-del-higado>
- Clínica Barcelona. (2020, julio 8). *Descifran un nuevo mecanismo de progresión de la fibrosis en enfermedades hepáticas crónicas*. <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/descifran-un-nuevo-mecanismo-de-progresion-de-la-fibrosis-en-enfermedades-hepaticas-cronicas>
- Clínica Universidad de Navarra. (2025). *Qué es la albúmina*. <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/albumina>
- Contreras-Macías, E., Gutiérrez-Pizarra, A., Pineda-Vergara, J. A., & Morillo-Verdugo, R. (2024). Analysis of antiretroviral therapy interruption in people living with HIV during the 2010–2021 period. *Farmacia Hospitalaria*, 48(3), 101-107. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.12.005>
- Dabbaghmanesh, M. H., Danafar, F., Eshraghian, A., & Omrani, G. R. (2018). Suplementación con vitamina D para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(4), 513-517. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.006>
- Delgado Astudillo, E. P., Vega Cuadrado, D. F., & Prieto Fuenmayor, C. F. (2024). Efectos de la Suplementación con Vitamina D en Mujeres de Edad Fértil con Ovario Poliquístico y Resistencia a la Insulina: Revisión Sistemática. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(5), 7569-7588. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.14166

- Díaz-González, Á., Molera, C., Gómez-Domínguez, E., Muñoz-Bartolo, G., Ampuero, J., Fernández-Rodríguez, C., Quintero, J., Molina, E., Salcedo, M., Oliveira, A., Morillas, R., Díez, M. A., Casado, M., García-Buey, L., Rodríguez-Tajes, S., Jorquera, F., Berenguer, M., Montero, J. L., & Londoño, M. C. (2025). Spanish clinical practice guidelines for the diagnosis and management of cholestatic liver diseases in adult and pediatric population: Joint report from AEEH and SEGHNP. *Gastroenterología y Hepatología*, 502629.
<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2025.502629>
- Dimitriadis, G. D., Maratou, E., Kountouri, A., Board, M., & Lambadiari, V. (2021). Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients*, 13(1), 159. <https://doi.org/10.3390/nu13010159>
- Ebrahimipour-Koujan, S., Sohrabpour, A. A., Giovannucci, E., Vatannejad, A., & Esmailzadeh, A. (2024). Efectos de la suplementación con vitamina D sobre los factores fibrogénicos hepáticos, el receptor de vitamina D y los microARN fibrogénicos hepáticos en pacientes con enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD): Un ensayo clínico exploratorio aleatorizado. *Nutrition Journal*, 23(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12937-024-00911-x>
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J.-F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J.-G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202-209.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
- Ferrando, N., Morales, M., & Morales, R. (2023). Asociación de fibrosis hepática mediante elastografía por shear wave 2D y score APRI. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 8(3). <https://doi.org/10.26445/08.03.5>
- Ferriero, R., Nusco, E., De Cegli, R., Carissimo, A., Manco, G., & Brunetti-Pierri, N. (2018). El complejo piruvato deshidrogenasa y la lactato deshidrogenasa son dianas terapéuticas para el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda. *Journal of Hepatology*, 69(2), 325-335.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.016>

- Foroughi, M., Maghsoudi, Z., & Askari, G. (2016). El efecto de la suplementación con vitamina D sobre el azúcar en sangre y diferentes índices de resistencia a la insulina en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 21(1), 100. <https://doi.org/10.4103/1735-9066.174759>
- Franco Álvarez, M., Fernández Cambeiro, M. F., Rodríguez Fiuza, D., Del Mar Mosquera Arcos, M., Barrilado Jackson, A. T., Lampón Fernández, N., & Bautista Ortolá Devesay Esteban Otero Antón, J. (2025). 1221 - RELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y FOSFATASA ALCALINA EN ENFERMEDADES COLESTÁSICAS CRÓNICAS: UN ANÁLISIS LONGITUDINAL MEDIANTE MODELOS MIXTOS. *Revista Clínica Española*, 225, 112358. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(26\)00451-0](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(26)00451-0)
- Galasso, L., Cerrito, L., Maccauro, V., Termite, F., Mignini, I., Esposto, G., Borriello, R., Ainora, M. E., Gasbarrini, A., & Zocco, M. A. (2024). Respuesta inflamatoria en la patogénesis y el tratamiento del carcinoma hepatocelular: Un arma de doble filo. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7191. <https://doi.org/10.3390/ijms25137191>
- Gan, C., Yuan, Y., Shen, H., Gao, J., Kong, X., Che, Z., Guo, Y., Wang, H., Dong, E., & Xiao, J. (2025). Liver diseases: Epidemiology, causes, trends and predictions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02072-z>
- Giorgi, C., Marchi, S., Simoes, I., & Ziyu Ren. (2018). Mitocondrias y especies reactivas de oxígeno en el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad. En *International Review of Cell and Molecular Biology* (Vol. 340, pp. 209-344). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.006>
- Green, C. J., Pramfalk, C., Morten, K. J., & Hodson, L. (2015). From whole body to cellular models of hepatic triglyceride metabolism: Man has got to know his limitations. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(1), E1-E20. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00192.2014>
- Hariri, M., & Zohdi, S. (2019). Efecto de la vitamina D en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *International Journal of Preventive Medicine*, 10(1). https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_499_17

- Ibarra Sánchez, A., Soto Félix, C., Carrasco Padilla, Y. V., Durán Pérez, S. A., Cano Barraza, L., & Barraza Sámano, D. (2024). Evaluación Comparativa de los Índices HOMA-IR y HOMA-IR CP en la Detección de Resistencia a la Insulina y su Relación con el Perfil Lipídico. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 8(5), 4673-4688. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.13923
- Javed, Z., Papageorgiou, M., Deshmukh, H., Kilpatrick, E. S., Mann, V., Corless, L., Abouda, G., Rigby, A. S., Atkin, S. L., & Sathyapalan, T. (2019). Un ensayo controlado aleatorio sobre la suplementación con vitamina D en factores de riesgo cardiovascular, hormonas y marcadores hepáticos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Nutrients*, 11(1), 188. <https://doi.org/10.3390/nu11010188>
- Küçükazman, M., Ata, N., Dal, K., Yeniova, A. Ö., Kefeli, A., Basyigit, S., Aktas, B., Akin, K. O., Ağladioğlu, K., Üre, Ö. S., Topal, F., Nazligül, Y., Beyan, E., & Ertugrul, D. T. (2024). The association of vitamin D deficiency with non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics*, 69(8), 542-546. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(08\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(08)07)
- Lai, J. C., Ring, M., Dhruva, A., & Yeh, G. Y. (2024). A patient-centered approach to dietary supplements for patients with chronic liver disease. *Hepatology Communications*, 8(11). <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000552>
- Li, D., Fu, N., & Wu, H. (2023). Efecto de la suplementación con vitamina D sobre diversos parámetros en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: Un metanálisis actualizado. *Clinical and Experimental Hepatology*, 9(4), 396-404. <https://doi.org/10.5114/ceh.2023.133194>
- Lukenda Zanko, V., Domislovic, V., Trkulja, V., Krznaric-Zrnic, I., Turk-Wensveen, T., Krznaric, Z., Filipic Kanizaj, T., Radic-Kristo, D., Bilic-Zulle, L., Orlic, L., Dinjar-Kujundzic, P., Poropat, G., Stimac, D., Hauser, G., & Mikolasevic, I. (2020). Vitamina D para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico detectada mediante elastografía transitoria: Un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 22(11), 2097-2106. <https://doi.org/10.1111/dom.14129>
- Maldonado-Hernández, J., Pérez-Ramírez, N. A., González-Atilano, M. de los Á., & et al. (2024). Deficiencia de vitamina D: Posicionamiento de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.14199893>

- Mani, P., Ren, H.-Y., Neeland, I. J., McGuire, D. K., Ayers, C. R., Khera, A., & Rohatgi, A. (2021). La asociación entre la concentración de partículas de HDL y la incidencia de síndrome metabólico en el estudio multiétnico del corazón de Dallas. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *11*, S175-S179. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.028>
- Maroto-García, J., Moreno-Álvarez, A., Sanz De Pedro, M. P., Buño-Soto, A., & González, Á. (2024). Biomarcadores séricos para la evaluación de la fibrosis hepática. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, *5*(2), 131-147. <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0172>
- Martínez-Marín, J. D., Henao-Riveros, S. C., & Garzón-Olarte, M. A. (2021). Hepatopatías autoinmunes. Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes de un hospital de referencia nacional. *Hepatología*, 355-371. <https://doi.org/10.52784/27112330.140>
- Mayo Clinic. (2025, marzo 7). *Pruebas de citocromo P450 (CYP450)*. <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/cyp450-test/about/pac-20393711>
- Mayo Clinic. (2026a). *Enfermedad de Wilson*. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/wilsons-disease/symptoms-causes/syc-20353251>
- Mayo Clinic. (2026b, junio 27). *Hepatitis alcohólica (hepatitis relacionada con el alcohol)*. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alcoholic-hepatitis/symptoms-causes/syc-20351388>
- Morvaridzadeh, M., Nachvak, S. M., Mohammadi, R., Moradi, S., Mostafai, R., Pizarro, A. B., & Abdollahzad, H. (2021). El yogur probiótico fortificado con vitamina D puede mejorar el estado glucémico en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: Un ensayo clínico aleatorizado. *Clinical Nutrition Research*, *10*(1), 36. <https://doi.org/10.7762/cnr.2021.10.1.36>
- Narváez Ramos, M., Silvestre Ramos, R., & Ortega Castillo. (2024). Resistencia a la insulina en adultos con sobrepeso y obesidad. *REVISTA EUGENIO ESPEJO*, *18*(2), 18-33. <https://doi.org/10.37135/ee.04.20.03>
- NIH. (2025). *Hepatitis viral*. <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/hepatitis-viral>
- Organización Mundial de la Salud. (2025, junio 23). *Hepatitis B*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

- Organización Panamericana de la Salud. (2017, enero 18). *Sobrepeso afecta a casi la mitad de la población de todos los países de América Latina y el Caribe salvo por Haití*. <https://www.paho.org/es/noticias/18-1-2017-sobrepeso-afecta-casi-mitad-poblacion-todos-paises-america-latina-caribe-salvo>
- Papapostoli, I., Lammert, F., & Stokes, C. S. (2016). Efecto de la corrección a corto plazo de la vitamina D sobre la esteatosis hepática cuantificada mediante el parámetro de atenuación controlada (CAP). *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 25(2), 175-181. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.252.cap>
- Pérez Hernández, C., Lopez Riveroll, A. S., Ariza Ortega, J. A., Delgado Olivares, L., & Zafra Rojas, Q. Y. (2025). Impacto de la suplementación de vitamina D en el metabolismo de glucosa en diabetes tipo 2. *Revista Multidisciplinaria Voces de América y el Caribe*, 2(2), 361-388. <https://doi.org/10.69821/REMUVAC.v2i2.197>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Poo, J. (2023). *Prevalencia mundial de las enfermedades hepáticas*. <https://amhigo.com/actualidades/ultimas-noticias/54-prevencion-e-higado-en-el-mundo/2205-prevalencia-mundial-de-las-enfermedades-hepaticas>
- Rao, X., Zhang, X., Li, S., Huang, B., Wang, J., Cui, J., Liu, M., & Yan, T. (2025). Asociación de la 25-hidroxivitamina D con la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) 2017-2018. *International Journal of Endocrinology*, 2025(1), 1368301. <https://doi.org/10.1155/ije/1368301>
- Reda, D., Elshopakey, G. E., Albukhari, T. A., Almeahadi, S. J., Refaat, B., Risha, E. F., Mahgoub, H. A., El-Boshy, M. E., & Abdelhamid, F. M. (2023). La vitamina D3 alivia la enfermedad del hígado graso no alcohólico en ratas al inhibir el estrés oxidativo hepático y la inflamación a través de la vía de señalización SREBP-1-c/PPAR α -NF- κ B/IR-S2. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1164512. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1164512>
- Rezaei, S., Tabrizi, R., Nowrouzi-Sohrabi, P., Jalali, M., Shabani-Borujeni, M., Modaresi, S., Gholamalizadeh, M., & Doaei, S. (2021). Efectos de la suplementación con vitamina D sobre los índices antropométricos y bioquímicos en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: Una revisión

- sistemática y un metanálisis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 732496.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.732496>
- Ríos-López, D. G., Aranda-López, Y., Sosa-Garrocho, M., & Macías-Silva, M. (2020). La plasticidad del hepatocito y su relevancia en la fisiología y la patología hepática. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 23.
<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.225>
- Ruilova Núñez, A. J., Ruilova Torres, S. P., & López Bravo, M. I. (2025). Hipovitaminosis D y síndrome metabólico: Un vínculo mediado por inflamación y disfunción endocrina. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 9(5), 6690-6703. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5.20050
- Sakpal, M., Satsangi, S., Mehta, M., Duseja, A., Bhadada, S., Das, A., Dhiman, R. K., & Chawla, Y. K. (2017). Suplementación de vitamina D en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: Un ensayo controlado aleatorizado. *JGH Open*, 1(2), 62-67. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12010>
- Santos, P. Q., Cotrim, H. P., Rocha, R., Daltro, C. H., Andrade, S. C. S., Costa, A. P. C., & Santos, A. M. S. (2025). Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y características de la ingesta alimentaria en niñas, niños y adolescentes: Un estudio transversal. *Revista de Gastroenterología de México*, 90(3), 349-356. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2024.12.007>
- Sharifi, N., Amani, R., Hajiani, E., & Cheraghian, B. (2014). Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*, 47(1), 70-80. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0336-5>
- Sibulesky, L. (2013). Anatomía normal del hígado. *Clinical Liver Disease*, 2(S1), S1-S3. <https://doi.org/10.1002/cld.124>
- Taheri, E., Esmaeili, S., Jodeiri, F., Babajani, N., Shahir-Roudi, E., Mahdavi-Gorabi, A., Nouri Ghonbalani, Z., Semnani, K., & Qorbani, M. (2026). Suplementación con vitamina D para la enfermedad hepática esteatósica: Una revisión sistemática actualizada y un metanálisis dosis-respuesta de estudios intervencionistas aleatorizados y no aleatorizados. *Current Developments in Nutrition*, 10(2), 107631. <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2025.107631>
- Tholey. (2025, agosto). *Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica (MASLD)*. <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-hep%C3%A1ticos-y-biliares/abordaje-del-paciente-con->

- hepatopat%C3%ADas/enfermedad-hep%C3%A1tica-asociada-con-disfunci%C3%B3n-metab%C3%B3lica-masld?utm_source=chatgpt.com
- Tibanlombo Poaquiza, J. I., Montaguano Tipantasig, S. C., Jaya Carvajal, D. C., & Remache Velastegui, J. F. (2025). Esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (MAFLD): Nuevo enfoque diagnóstico y terapéutico. *RECIMUNDO*, 9(4), 463-472. [https://doi.org/10.26820/recimundo/9.\(4\).oct.2025.463-472](https://doi.org/10.26820/recimundo/9.(4).oct.2025.463-472)
- Treerasertsuk, S. (2023). Puntuación de fibrosis en la EHGNA: un predictor pronóstico de mortalidad y complicaciones hepáticas en pacientes con EHGNA. *World Journal of Gastroenterology*, 19(8), 1219. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1219>
- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., & Henry, L. (2023). La epidemiología global de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): Una revisión sistemática. *Hepatology*, 77(4), 1335-1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Epidemiología global de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: Evaluación metaanalítica de la prevalencia, incidencia y resultados. *Hepatology*, 64(1), 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Zhang, Y. N., Fowler, K. J., Ozturk, A., Potu, C. K., Louie, A. L., Montes, V., Henderson, W. C., Wang, K., Andre, M. P., Samir, A. E., & Sirlin, C. B. (2020). Liver fibrosis imaging: A clinical review of ultrasound and magnetic resonance elastography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 51(1), 25-42. <https://doi.org/10.1002/jmri.26716>