Vitamina D y la pandemia por COVID-19

Vitamin D and the pandemic of COVID-19

JOSÉ A. ÁLVAREZ-LÓPEZ^{1*} Y ALDO I. GARCÍA-CONTRERAS²

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos; ²Servicio de Endocrinología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México, México

RESUMEN

La vitamina D se ha postulado como un tratamiento que pudiera tener algún beneficio ante la reciente pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), esto debido a que en algunos estudios se ha reportado que la suplementación con vitamina D3 puede disminuir el riesgo de infecciones del aparato respiratorio, incluidas las infecciones virales, y por otra parte actualmente no contamos con un tratamiento que tenga efecto sobre coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), responsable de la pandemia actual. Se conoce el papel fundamental de la vitamina D3 en el metabolismo óseo y mineral y su importancia para mediar la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa. Los estudios de suplementación con vitamina D3 para tratar de establecer beneficios extraóseos son controvertidos, incluyendo los relacionados con infecciones de aparato respiratorio. En algunos grupos de estudio con alta prevalencia de deficiencia de vitamina D, parecería que la suplementación de esta vitamina puede tener algún beneficio.

Palabras clave: Vitamina D. SARS-CoV-2. COVID-19.

ABSTRACT

Vitamin D has been postulated as a treatment that could have some benefit in the face of the recent COVID-19 pandemic, due to the fact that in some studies it has been reported that vitamin D3 supplementation can decrease the risk of respiratory tract infections, including viral infections, and on the other hand we currently do not have a treatment that has an effect on SARS-CoV-2, responsible for the current pandemic. The fundamental role of vitamin D3 in bone and mineral metabolism and its importance in mediating both innate and adaptive immune responses are known. Studies of vitamin D3 supplementation to try to establish extra-bone benefits are controversial, including those related to respiratory tract infections. In some groups of studies with a high prevalence of vitamin D deficiency, it appears that supplementation with this vitamin may have some benefit.

Key words: Vitamin D. SARS-CoV-2. COVID-19.

Correspondencia:

*José A. Álvarez-López

E-mail: dr.alfredoalvarez@hotmail.com

Fecha de recepción: 08-05-2020

Fecha de aceptación: 13-05-2020

DOI: 10.24875/RME.20000036

Disponible en internet: 11-06-2020

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2020;7:95-101

2462-4144 / © 2020 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

En México, la deficiencia e insuficiencia de vitamina D, definidas como niveles de 25-hidroxivitamina D en sangre por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/l) y 30 ng/ml (75 nmol/l) respectivamente, son consideradas como un problema de salud pública, ya que se calcula que la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina en niños es del 16 y el 23% respectivamente, y del 9.8 y el 20% respectivamente en adultos¹.

Ante la reciente pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), en la cual no se cuenta con un tratamiento definitivo para esta enfermedad, ha surgido el interés en valorar diferentes terapias médicas y farmacológicas para prevenir y tratar de disminuir la severidad de este proceso infeccioso. Entre las terapias farmacológicas que han surgido como una posibilidad en el tratamiento integral de esta enfermedad está el uso de la vitamina D.

VITAMINA D Y EL SISTEMA INMUNITARIO

La vitamina D tiene un papel bien conocido en el metabolismo óseo y mineral, regulando la absorción intestinal, la excreción renal del calcio y del fósforo y la resorción ósea. El metabolismo y las acciones de la vitamina D se encuentran bien caracterizadas: la vitamina D₃ es producida en la piel, donde, por medio de la acción de la luz ultravioleta B se forma 7-dehidrocolesterol, seguido por una reacción térmica. Esta vitamina D₃ (y la vitamina D oral) es convertida a 25-hidroxivitamina D en el hígado y posteriormente en el riñón esta es convertida a 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol, o calcitriol 1,25-(OH)₂D₃, la forma activa de la vitamina D. El calcitriol se une al receptor nuclear de vitamina D (RVD), el cual interactúa directamente con secuencias reguladoras específicas de DNA promoviendo la lectura y traducción de estas regiones para posteriormente llevar a cabo la síntesis de proteínas.

Menos reconocidas son las acciones «extraóseas» de la vitamina D, las cuales se han relacionado con

procesos oncológicos, alteración en el metabolismo de la glucosa y regulación del sistema inmunitario. En lo que respecta a este último, es relevante comentar que existen múltiples tejidos y células del sistema inmunitario que expresan el RVD, por ejemplo, células dendríticas (CD), macrófagos, linfocitos CD8+, CD4+ y linfocitos B; además de que otras células, como monocitos y macrófagos, expresan la enzima 1- α -hidroxilasa.

Se ha postulado que la vitamina D actúa a diferentes niveles para disminuir el riesgo de infección microbiana, las cuales se enumeran a continuación:

- Barrera física. Varios autores ha documentado cómo los virus alteran la integridad de las uniones celulares, incrementando el riesgo de procesos infecciosos. La vitamina D ayuda a mantener las uniones celulares «estrechas».
- Inmunidad innata. En el marco de la inmunidad innata, la 1,25-(OH)₂D₃ incrementa los efectos antimicrobianos de monocitos y macrófagos, aumentando su capacidad de fagocitosis, quimiotaxis y la síntesis de péptidos antimicrobianos (como la catelicidina humana). Un ejemplo clásico es el efecto inhibitorio que tiene el calcitriol sobre el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis in vitro*. Se ha demostrado que los monocitos y macrófagos pueden sentir y responder a diferentes organismos utilizando receptores de reconocimiento de patógenos, los cuales incluyen una amplia familia de receptores llamados *toll-like* (TLR), los cuales son capaces de iniciar la inmunidad innata en respuesta a la infección. Por ejemplo *M. tuberculosis* interactúa con TLR1/TLR2 expresados en monocitos y CD, existen ligandos bacterianos que responden a TLR1/2, TLR4, TLR5 y TLR 2/6 y también existen ligandos de virus que interactúan con TLR 3, TLR 7 y TLR 8. La mayoría de los TLR promueven reacciones intracelulares y nucleares con el fin de incrementar la síntesis de citocinas proinflamatorias, además de incrementar la expresión de genes como el RVD y el de la enzima 1- α -hidroxilasa (*CYP27B1*), resultando en un incremento en la producción de 1,25-(OH)₂D₃; este incremento en los niveles de 1,25-(OH)₂D₃ promueven la síntesis de péptidos antimicrobianos como la catelicidina (que tiene un efecto sobre

todo en bacterias y micobacterias) y las defensas (las cuales tienen propiedades antimicrobianas sobre virus, hongos y bacterias).

- Inmunidad adaptativa. La respuesta inmunitaria adaptativa se inicia por células especializadas en presentar antígenos (CD y macrófagos) y células responsables del subsecuente reconocimiento de antígenos como los linfocitos T y B. Una de las observaciones iniciales que mostraron cierta interacción entre la vitamina D y el sistema inmunitario fue la detección de RVD en los linfocitos y el potente efecto inhibitorio que tiene el calcitriol sobre la proliferación de células T. La población de linfocitos que comúnmente son referidos como células T consta de varios grupos de células, las cuales incluyen: células CD8+ citotóxicas, células NK (*natural killer*), células T $\gamma\delta$, células de memoria y células T colaboradoras CD4+ (células Th); la 1,25-(OH)2D3 logra interactuar con todas estas células, sin embargo, en las células Th es donde mayor importancia tienen la acción de la vitamina D. Cuando un linfocito CD4+ se activa por su antígeno, estimula la generación de células Th0 pluripotenciales, las cuales posteriormente logran diferenciarse en subgrupos de células Th según el perfil de citocinas que secretan. Los primeros dos subgrupos en ser caracterizados fueron células Th1 (interleucina [IL] 2, interferón gamma [IFN- γ] y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], las cuales son reconocidas como citocinas proinflamatorias) y células Th2 (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10, las cuales son reconocidas como citocinas antiinflamatorias). Cabe mencionar que la IL-6 es inducida por la IL-1 y el TNF- α . Además, se han identificado otros subgrupos de células Th, como las células T secretoras de IL-17 (células Th17), las cuales también son blanco de la vitamina D. Factores sistémicos como la vitamina D influyen en este proceso de diferenciación. La vitamina D ejerce un efecto inhibitorio sobre el sistema inmunitario adaptativo. La 1,25(OH)2D disminuye la maduración de CD, disminuyendo su capacidad para presentar antígenos y su capacidad de activar a las células T. Por otra parte, la 1,25(OH)2D inhibe el desarrollo de células Th17 y de células Th1 capaces de producir IFN- γ e IL-2, además de disminuir la producción de IL-12; esta interleucina fomenta

el desarrollo de células Th2 y la síntesis de IL-4, IL-5 e IL-13 por estas células, las cuales tienen un efecto en disminuir la activación de células Th1. Como resultado se obtiene un fenotipo con predominio de células Th2. En otras palabras, la 1,25-(OH)2D3 actúa inhibiendo la expresión de citocinas Th1 (proinflamatorias) y promoviendo la expresión de citocinas Th2 (antiinflamatorias).

La habilidad de la 1,25-(OH)2D3 para frenar el sistema inmunitario adaptativo parece ser beneficioso en algunas condiciones como la autoinmunidad y he aquí el rol teórico de la inmunorregulación de la vitamina D que podría tener sobre la COVID-19, en donde en dicho proceso infeccioso se ha observado una producción anormal y descontrolada de citocinas. Esta «tormenta de citoquinas» contribuye de manera central en la exacerbación de los síntomas y el desarrollo de la enfermedad, el cual es un factor importante que contribuye a la mortalidad por SARS-CoV-2, ya que el paciente desarrolla síndrome de distrés respiratorio y síndrome de disfunción orgánica múltiple.

La secreción de múltiples citocinas, conocido como síndrome de liberación de citocinas, está estrechamente relacionado con el desarrollo de síntomas clínicos. Por ejemplo: el IFN- γ puede causar fiebre, cefalea, escalofríos, mareo y fatiga; el TNF- α puede causar síntomas similares a la gripe, malestar general y fatiga, pero también puede causar fuga vascular, cardiomiopatía, lesión pulmonar y síntesis de proteínas de fase aguda; la IL-6 puede llevar a fuga vascular, disfunción miocárdica, activación del complemento y de la cascada de la coagulación. El desarrollo de una tormenta de citocinas es una condición inmunitaria potencialmente fatal, caracterizada por una proliferación rápida e hiperactivación de células T, macrófagos, células NK y la sobreproducción de más de 150 citocinas inflamatorias. En las infecciones virales, la secreción aberrante de factores proinflamatorios conduce a apoptosis de epitelio pulmonar y de células endoteliales. Los médicos del Hospital Central del Sur de Wuhan encontraron que los niveles de IL-2, IL-7, IL-10 y TNF- α se encontraban significativamente elevados en la sangre de pacientes severamente enfermos, comparado con los levemente enfermos; además, exámenes histopatológicos y muestras de biopsias de pacientes

que murieron de infección severa por SARS-CoV-2 mostraron un patrón de hiperactivación de células T. En resumen, la liberación aberrante de múltiples citocinas parece desencadenar una tormenta de citocinas que produce daño inmunopatogénico a tejidos y órganos, incluso mientras la respuesta inmunitaria busca suprimir y erradicar el virus²⁻⁶.

VITAMINA D Y COVID-19

Existe la hipótesis que la vitamina D3 puede disminuir las infecciones del aparato respiratorio, incluyendo la causada por el nuevo virus SARS-CoV-2, sin embargo, como se comentará más adelante, existen pocos estudios que evalúen específicamente este tema, existiendo sobre todo estudios con otro tipo de virus que afectan el tracto respiratorio.

Es importante mencionar que el punto de corte para definir deficiencia de vitamina D es una concentración de 25-hidroxivitamina D en sangre menor a 20 ng/ml; este valor ha sido establecido con base en estudios realizados en pacientes con alteraciones en el metabolismo óseo y mineral (osteopenia y osteoporosis principalmente) en los cuales esta concentración de vitamina D logra frenar de manera eficaz a la paratohormona. Realmente no conocemos si este mismo punto de corte de las concentraciones de vitamina D se puede utilizar para otros tipos de desenlaces extraóseos, como los procesos infecciosos, por mencionar alguno⁷⁻¹².

Por otra parte, es importante aclarar que existe diferencia al abordar a un paciente con deficiencia de vitamina D, comparado con un paciente al cual se le suplementa con vitamina D. En este contexto debemos aclarar dos puntos:

- 1) La deficiencia de vitamina D, es decir concentraciones de 25-hidroxivitamina D menores de 20 ng/ml, se ha asociado a un mayor riesgo de presentar enfermedades extraóseas como la afección cardiovascular y la diabetes *mellitus*, además de incrementar el riesgo de cursar con una infección de vías respiratorias. Incluso algunos subanálisis subrayan que este riesgo es mayor con cifras por debajo de 10 ng/ml^{3,5}.
- 2) La suplementación con vitamina D3 en población general se ha estudiado con el objetivo de mostrar algún beneficio en lo que respecta a desenlaces extraóseos, como lo es el riesgo de presentar infecciones virales del aparato respiratorio. Dichos resultados han sido controvertidos, como a continuación se menciona^{9,13}.

Martineau, et al., en un metaanálisis que incluyó a 11,321 pacientes de entre 0 a 95 años de edad, concluyó que la suplementación con vitamina D redujo el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio en un 12% en general; sin embargo, este beneficio se presentó en los pacientes que recibieron vitamina D a dosis diaria de entre 800 a 2,000 UI o una dosis semanal mayor de 2,000 UI, siendo el efecto protector mayor en aquellos pacientes que contaban con concentraciones de vitamina D menores a 10 ng/ml¹¹.

En otro metaanálisis, que incluyó pacientes pediátricos y adultos, se reportó que la administración de vitamina D disminuyó hasta en un 37% la tasa de exacerbación de asma en los pacientes que requerían corticosteroides sistémicos (*odds ratio* [OR]: 0.63; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.45-0.88) y disminuyó el riesgo en un 61% de tener al menos una exacerbación que requiriera acudir al servicio de urgencias, hospitalización o ambas (OR: 0.39; IC 95%: 0.19-0.78). Cabe mencionar que en este estudio no se realizó subanálisis sobre el estado basal o dosis de vitamina D¹².

Un metaanálisis realizado por Bergman, et al., que incluyó a 5,660 pacientes, concluyó que la suplementación con vitamina D redujo en un 36% el riesgo de desarrollar infecciones del tracto respiratorio, incluyendo infecciones virales como influenza (OR: 0.64; IC 95%: 0.49-0.84), sin embargo, al realizar el subanálisis de estos estudios se encontró diferencia en los resultados dependiendo del modo de administración de la vitamina D. Cuando la vitamina D se administraba de forma diaria, sí existió una reducción significativa del 49% de las infecciones del aparato respiratorio (OR: 0.51; IC 95%: 0.39-0.67); por otra parte, cuando la vitamina D se administró en grandes dosis («bolo» una vez al mes o con menos frecuencia), no presentó este efecto protector (OR: 0.86; IC 95%: 0.62-1.20). En este estudio, la

dosis óptima fue de entre 1,000 a 4,000 UI al día y el beneficio fue mayor en aquellos que viven en latitudes mayores de 40 grados¹⁴.

Otros metaanálisis de ensayos clínicos sobre la administración de suplementos de vitamina D para prevenir la aparición de infecciones de vías respiratorias ha mostrado efectos protectores moderados, ya que los monocitos/macrófagos respiratorios y las células epiteliales expresan constitutivamente el RVD, protegiendo así contra infecciones respiratorias.

Estudios de intervención han demostrado que los niveles bajos de vitamina D se asocian con una mayor expresión y secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Curiosamente, la administración de vitamina D disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones virales en epitelio de la vía aérea sin comprometer el aclaramiento viral.

Por otra parte, diferentes estudios concluyen que concentraciones basales de 25-hidroxivitamina D mayores de 50 o 60 ng/ml se asocian a una disminución en el riesgo de infecciones del aparato respiratorio^{7,9,13}.

En la actualidad existen pocos estudios de alta calidad metodológica que evalúen el papel que tiene la vitamina D en la infección por SARS-CoV-2. En general, países o zonas del mundo que se encuentran a una latitud mayor de 40 grados cursan con un mayor déficit de vitamina D, sobre todo en invierno. Bergman observó que zonas del mundo con una latitud menor de 35 grados cursan con una menor mortalidad por SARS-CoV-2¹³. Del mismo modo, Daneshkhah y sus compañeros de trabajo demostraron que la tasa de mortalidad por casos específicos de COVID-19 era más alta en Italia, España y Francia, países europeos con mayor incidencia de déficit grave de vitamina D¹⁴. Por otra parte, Marik observó que en general, la tasa de letalidad fue mayor en Estados con una latitud mayor de 40 grados de EE.UU., comparado con Estados que se encuentran a una menor latitud del mismo país (6.0 vs. 3.5%; $p < 0.001$)¹⁵. Sin embargo, habrá que tomar en cuenta que estas observaciones no valoran la densidad de la población, las medidas de distanciamiento social, el uso de suplementos vitamínicos y el acceso a una atención médica de calidad, los cuales podrían explicar estas variaciones geográficas¹⁶.

DISCUSIÓN

La deficiencia de vitamina D se asocia a enfermedades no solo del metabolismo óseo y mineral, sino también en procesos que cursan con inflamación sistémica aguda y/o crónica, como la edad avanzada (mayores de 65 años), las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades cronicodegenerativas y los procesos infecciosos, entre otros. Sin embargo, los estudios de suplementación oral con vitamina D3 no han demostrado de manera contundente un beneficio en desenlaces extraóseos. Pareciera existir algún beneficio en infecciones virales del aparato respiratorio, aunque los resultados son contradictorios y la mayoría de los estudios cursan con una baja calidad en su metodología. Existe también la teoría de que lo que estamos observando en este tipo de pacientes, quienes cursan con infección de tracto respiratorio y deficiencia de la vitamina D, sea el resultado del mismo proceso de inflamación sistémico producido por la enfermedad de base, que logre disminuir las concentraciones de vitamina D^{9,13}. En lo que respecta la infección por SARS-CoV-2, el administrar vitamina D pareciera, por lo menos en la teoría, tener un efecto positivo, sin embargo no existen estudios actuales que puedan confirmar este beneficio.

Además, queda la duda de por qué las dosis diarias de vitamina D sí se han asociado a disminución de infecciones de aparato respiratorio, mientras que las dosis en bolo mensual o semanal no lo han hecho.

Por lo que podemos comentar lo siguiente:

En caso de indicarse la suplementación con vitamina D3 se recomendaría en general la dosis diaria de 400 a 1,000 UI al día dependiendo del grupo etario, y mantener las concentraciones en sangre por arriba de 30 ng/ml, en las siguientes personas:

- Con diagnóstico de deficiencia de vitamina, que se considera concentraciones en sangre menores de 20 ng/ml.
- Personas con baja ingesta de vitamina D en la dieta diaria.
- Con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia¹⁷⁻²⁰.

CONCLUSIONES

No existe evidencia contundente para recomendar el consumo de suplementos con vitamina D3 a toda la población en general, con el objetivo de disminuir el contagio por el nuevo SARS-CoV-2, necesitamos más estudios con mejor nivel de evidencia sobre este tema. Sin embargo, se podría considerar la suplementación en personas con alto riesgo de deficiencia de vitamina D, como las que padecen: obesidad, diabetes *mellitus* o hipertensión arterial sistémica, y mayores de 65 años de edad, entre otras.

FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flores M, Sánchez LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2011.
2. Bikle D. Vitamin D regulation of immune function. *Vitamin Horm.* 2011;86:1-21.
3. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitamin Horm.* 2011;86:23-62.
4. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Apr 25. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002. [Epub ahead of print]
5. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12:1-17.
6. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-specific SARS-CoV-2 mortality: Among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1-6.
7. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19, infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12:988.
8. López D, Méndez L, Guagnelli M, Clark P. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(4):225-34.
9. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:307-20.
10. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system – working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients.* 2020;12:236.
11. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
12. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD011511.
13. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(12):986-1004.
14. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(6):e65835.
15. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients [Internet]. *medRxiv* 2020.04.08.20058578. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v3>
16. Rhodes J, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharm Ther.* 2020 Apr 20. doi: 10.1111/apt.15777. [Epub ahead of print]
17. Clark P, Vivanco-Muñoz N, Piña JT, Rivas-Ruiz R, Huitrón G, Chico-Barba G, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. *Arch Osteoporos.* 2015;10:225.
18. Prevención, diagnóstico y tratamiento del raquitismo carencial. Guía de Referencia Rápida: Guía de Práctica Clínica. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2019.
19. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-049-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica de la osteoporosis [Internet]. México: Diario Oficial de la Federación; 6/septiembre/2017. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5496348&fecha=06/09/2017
20. Eastell R, Rosen C, Black D, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1-28.