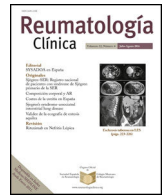




Sociedad Española de Reumatología - Colegio Mexicano de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

## Enfermedad ósea de Paget: aproximación a sus orígenes históricos



Luis R. Menéndez-Bueyes<sup>a,\*</sup> y María del Carmen Soler Fernández<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Prehistoria, Historia Antigua y Arqueología, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de septiembre de 2015

Aceptado el 17 de febrero de 2016

On-line el 6 de abril de 2016

#### Palabras clave:

Osteítis deformante

Histórico

Paleopatología

Romano

Epidemiología

### R E S U M E N

La enfermedad ósea de Paget es la segunda enfermedad ósea más común después de la osteoporosis. Se caracteriza por la aparición de regiones focales que presentan una remodelación ósea muy exagerada, con anomalías en todas las fases del proceso. Este estudio tiene como objetivo investigar la hipótesis del posible origen británico de esta enfermedad estudiando su distribución geográfica mundial en esqueletos antiguos excavados en yacimientos arqueológicos. La metodología utilizada consiste en una revisión de la literatura que presenta diagnóstico de la enfermedad ósea de Paget.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

### Paget's Disease of Bone: Approach to Its Historical Origins

#### A B S T R A C T

Paget's disease of bone is the second most common bone disease after osteoporosis. It is characterized by focal regions of highly exaggerated bone remodeling, with abnormalities in all phases of the remodeling process. This study aims to investigate the hypothesis of a possible British origin of Paget's disease of bone by studying the worldwide geographic distribution of cases identified in ancient skeletons excavated from archaeological sites. The methodology consists in reviewing cases of Paget's disease of bone described in the literature.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

### Caracterización de la enfermedad ósea de Paget

La enfermedad ósea de Paget es un trastorno crónico del hueso de causa desconocida. Fue descrita por primera vez por Sir James Paget en 1877. Inicialmente la denominó *osteítis deformans*, considerando que se trataba de una inflamación crónica del hueso. En la actualidad se considera un trastorno crónico del remodelado óseo sin componente inflamatorio, por lo que algunos autores sugieren que el término más adecuado sería el de *osteodistrofia deformans*<sup>1</sup>.

La enfermedad ósea de Paget es un trastorno focal del remodelamiento óseo. Se produce un aumento en la actividad de los osteoclastos, traducándose en una resorción ósea aumentada,

cuya expresión clínica son las lesiones óseas líticas observadas en la radiografía convencional<sup>2-4</sup>. Como respuesta se produce una formación ósea acelerada y caótica, dando como resultado un hueso esclerótico y funcionalmente más débil que el hueso normal sin el patrón característico laminar. Las manifestaciones clínicas suelen expresarse al cabo de años de evolución cuando aparece deformidad ósea que conlleva dolor, osteoartritis, y fracturas patológicas<sup>2,5-7</sup>. Los huesos más frecuentemente implicados son la pelvis, el fémur, la columna vertebral, el cráneo y la tibia. Otras manifestaciones clínicas menos frecuentes son la neuropatía por compresión, sordera neurosensorial, insuficiencia cardíaca de alto gasto y degeneración maligna con aparición de osteosarcoma<sup>2,3,6,8-14</sup>.

La enfermedad se suele presentar a una edad superior a los 55 años y su frecuencia aumenta con la edad, con un discreto predominio en el sexo masculino. Las manifestaciones clínicas más

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mbueyes@usal.es](mailto:mbueyes@usal.es) (L.R. Menéndez-Bueyes).

frecuentes son dolor óseo, osteoartritis y fractura ósea. Es muy frecuente el diagnóstico por hallazgo casual de una imagen radiológica compatible durante la realización de una exploración debida a otra causa médica, dado que es una enfermedad que puede cursar de forma silente durante años. Por este motivo se estima que es una enfermedad infradiagnosticada en la población general<sup>8</sup>.

La distribución geográfica es irregular. En los estudios epidemiológicos realizados en los últimos 30 años se observa una alta prevalencia en poblaciones del noroeste de Europa, siendo más elevada en Gran Bretaña (3-5% de población mayor de 55 años) y en zonas de emigración de esta población, como pueden ser Australia, Nueva Zelanda o EE. UU.. Otras áreas de prevalencia elevada son Francia y España (0,7-1,3%). Incluso dentro de estos países existen focos de mayor agregación de casos. El más conocido es el foco de Lancashire, en el que se observó una prevalencia del 6,3% en la población mayor de 55 años respecto al 4,3% del resto de las zonas estudiadas del país en la población de igual edad<sup>15,16</sup>. En España la Sierra de la Cabrera (Madrid) y la zona de Vitigudino (Salamanca) también presentan elevada prevalencia<sup>17</sup>. Se ha observado mayor número de casos en zonas interiores respecto a las zonas costeras. La enfermedad es poco frecuente en los países escandinavos y Asia, con una prevalencia menor del 1%<sup>17-19</sup>.

El motivo de esta expresión irregular de la enfermedad no se conoce bien. Se han propuesto diversas teorías sobre su causa: proceso autoinmune, alteración endocrina, proceso infeccioso y alteración neoplásica. Su origen continúa sin esclarecerse, pero es evidente una marcada agregación familiar que sugiere un factor genético de base. Los estudios realizados apoyan la existencia de una herencia autosómica dominante con penetrancia variable y mutaciones específicas implicadas, siendo la más estudiada la del gen del sequestosoma-1 (SQSTM1). Esta mutación se ha relacionado con una expresión más agresiva de la enfermedad ósea de Paget<sup>20</sup>. Sobre este componente hereditario actuarían factores ambientales que desencadenarían la enfermedad. Se han postulado múltiples factores exógenos: infección por paramixovirus, consumo de agua no tratada y leche no pasteurizada, así como deficiencia de vitamina D en la infancia. De especial interés resulta el estudio realizado en la Sierra de la Cabrera (Madrid), uno de los focos españoles de alta prevalencia de la enfermedad, en el que se concluyó que el posible agente causante no sería un virus canino, sino el consumo de carne de bóvido sin control sanitario, lo que provocaría la ingestión de un agente infeccioso a partir de los tejidos animales infectados (como ocurre en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob). El desarrollo de un agente lento es compatible con la elevada edad de los pacientes y su contagio durante la infancia y adolescencia, en un momento en que los controles sanitarios de las cabañas ganaderas en España eran escasos o nulos<sup>21</sup>. Por su parte, el foco de Lancashire se relacionó con un alto contenido de arsénico en los pesticidas utilizados en la industria del algodón que se eliminaba por los ríos. Sin embargo, los estudios realizados no han demostrado evidencia sólida del papel de ninguna de ellas en el desarrollo de la enfermedad<sup>22</sup>.

En los últimos años se ha documentado una disminución tanto en la incidencia de esta enfermedad como en la agresividad de sus manifestaciones clínicas. Esto puede deberse a cambios en la composición étnica de las poblaciones, debido a la migración y a la mejora de las condiciones higiénicas por las medidas de salud pública (programas de vacunación y menor exposición a zoonosis)<sup>5</sup>.

El diagnóstico en pacientes sintomáticos es principalmente clínico, apoyado por alteraciones analíticas e imágenes radiológicas. Existe una elevación de los marcadores de formación y resorción ósea. El marcador de elección para el diagnóstico es la fosfatasa alcalina total en sangre, que suele presentar un índice elevado. En el estudio radiológico se observa generalmente un aumento local del tamaño del hueso con engrosamiento cortical, alteraciones del patrón trabecular y coexistencia de lesiones líticas y blásticas. El tratamiento de la enfermedad activa se basa en los bifosfonatos,

siendo el zolendronato el más utilizado. Es un tratamiento efectivo que controla el dolor y mejora la calidad de vida. La normalización de los niveles de la fosfatasa alcalina es buen marcador para monitorizar la respuesta al tratamiento. La cirugía ortopédica también se utiliza para la corrección de fracturas<sup>2,8</sup>.

### Notas históricas sobre el origen de la enfermedad ósea de Paget

El conocimiento sobre el origen de la enfermedad ósea de Paget, como todo lo que tiene que ver con esta afección, es oscuro y poco preciso<sup>6,7,23</sup>. Y ello hasta el punto de que los principales manuales de Paleopatología no coinciden en su clasificación, presentándola unos como una enfermedad de carácter metabólico<sup>24-28</sup>, mientras que otros no se decantan claramente, incluyéndola en un apartado misceláneo<sup>29-31</sup>.

El hecho de que en las islas británicas encontremos en el presente altas tasas de prevalencia de esta enfermedad, que sea precisamente aquí donde las evidencias paleopatológicas parecen más abundantes y que diversos estudios parecen apuntar hacia la existencia de una mayor predisposición de los europeos a desarrollar la enfermedad, ha llevado a establecer la hipótesis de que el origen de la enfermedad ósea de Paget se encuentra entre las poblaciones del noroeste de Europa<sup>32</sup>. Si bien su prevalencia y gravedad en la actualidad parecen estar decreciendo<sup>33-35</sup>.

Esta hipótesis ha sido refrendada recientemente en un trabajo de Mays<sup>36</sup> en el que se presentan las evidencias de casos paleopatológicos de la enfermedad ósea de Paget, confirmándose que, con amplia diferencia, el mayor número de casos documentados (hasta el 94%) pertenecen a las islas británicas. De hecho, la enfermedad presenta una fuerte caracterización genética<sup>37</sup>. Por ejemplo, existe evidencia de que una variante OPTN afecta a la susceptibilidad de desarrollar enfermedad ósea de Paget e interactúa con el polimorfismo TNFRSF11A para producir una mayor gravedad del trastorno en casos esporádicos<sup>38</sup>. Y la presencia de ciertas mutaciones puede conllevar otras complicaciones como la demencia<sup>9</sup>. También se ha podido ver que la enfermedad ósea de Paget comparte un mecanismo molecular común con el mieloma múltiple representado por el activador del receptor del factor nuclear kB (RANKL)/osteoprotegerina, pudiéndose producir estas 2 enfermedades simultáneamente<sup>10</sup>.

De algunos de estos factores se puede derivar, en opinión de Mays<sup>36</sup>, que la enfermedad se extendería por el mundo recientemente con la salida de población británica a raíz de las conquistas coloniales<sup>39</sup>. Esto explicaría su existencia con prevalencias similares a las europeas en EE. UU.<sup>11</sup> y Nueva Zelanda<sup>12</sup>.

Ahora bien, este estudio presenta a nuestro juicio 2 elementos que pueden sesgar el resultado de las conclusiones del mismo. Por una parte, únicamente se incluyen aquellos casos doblemente contrastados, tanto mediante estudio radiológico como por estudio histológico, que se considera esencial para el diagnóstico de la enfermedad<sup>35</sup>; aunque el diagnóstico clínico actual es típicamente radiográfico y basado en un alto rango de alteraciones, utilizándose con poca frecuencia la biopsia ósea<sup>3,4,13,14</sup>. En segundo lugar, existe un cierto sesgo bibliográfico respecto a la evidencia paleopatológica en los países mediterráneos que, en buena medida, es causado por la existencia de cierto desfase metodológico en los análisis paleopatológicos en estas áreas, así como por no existir una tradición asentada de realizar y publicar los mismos. Pero también por una sistemática ignorancia de aquellos estudios que no están publicados en lengua inglesa.

En consecuencia, aunque lo ideal es la doble confirmación de la evidencia, creemos que tampoco es rechazable toda aquella que no cuenta con ella, en especial si presenta estudio radiológico<sup>28,30,31,40</sup>. Si ampliamos la búsqueda con este criterio, podemos comprobar

cómo el número de casos se multiplica, tanto en número como en localizaciones geográficas, incluyendo las exteriores al continente europeo. Y de esta manera, la tesis del origen británico de la enfermedad pasa a ser seriamente controvertida<sup>26</sup>.

Si bien Butlin diagnosticó la enfermedad en un cráneo neandertal en 1885 e, igualmente, a principios del siglo xx, también se quiso documentar su presencia en huesos pertenecientes al Paleolítico Superior o en hallazgos pertenecientes a la cultura egipcia<sup>41</sup>, en el presente existen serias dudas sobre lo acertado de este diagnóstico. Hay que tener en cuenta que la enfermedad no fue enunciada por Paget hasta 1876, y que el diagnóstico diferencial de la afección no estaba aún bien establecido, existiendo en toda Europa un importante debate con respecto al origen de esta enfermedad<sup>42</sup>. Por otra parte, de confirmarse en algún momento la presencia de la enfermedad en humanos con anterioridad a la domesticación de los perros, podríamos encontrarnos ante un argumento que invalida la hipótesis del origen vírico de la enfermedad<sup>43</sup>, si bien esta enfermedad ha sido detectada en perros en el presente<sup>44</sup>, y otros animales, incluso en restos de dinosaurio pertenecientes al Jurásico<sup>45</sup>.

Su prevalencia en el pasado posiblemente se mantenga oculta con respecto a la actual debido a la existencia de una menor esperanza de vida al nacer<sup>28,46</sup>. Además, el mal estado de conservación del esqueleto dificulta el diagnóstico que, en algunas ocasiones, se realiza como diferencial de la que se entiende como enfermedad principal. Diagnósticos diferenciales de la enfermedad ósea de Paget se evalúan en diversos restos paleopatológicos pertenecientes a períodos y áreas muy distintas. Así, un cráneo humano del Pleistoceno Medio de Kenia, que presenta unas lesiones poróticas y un gran engrosamiento de algunos huesos de la bóveda craneal que se atribuyen a algún tipo de anemia crónica durante la juventud a consecuencia de presión medioambiental, y entre cuyos diagnósticos diferenciales se encuentra la enfermedad ósea de Paget<sup>47</sup>. También se diagnostica diferencialmente enfermedad ósea de Paget en casos de treponematosi, como en algunos ejemplos americanos<sup>31</sup>, o en un esqueleto romano de los siglos II–III d.C. de Gavà (España)<sup>48</sup>. Por contra, existen algunas evidencias paleopatológicas que pueden ser resultado secundario de una enfermedad ósea de Paget. Así ocurre con la hiper cementosis, una hiperplasia del cemento dental –engrosamiento prominente del tejido– con afectación de un diente o de toda la dentición, a la que pueden predisponer diversos estados sistémicos, como la deficiencia de calcio, el hipotiroidismo, la osteodistrofia fibrosa y la enfermedad ósea de Paget<sup>49</sup>. Hiper cementosis se puede documentar en el yacimiento tardo-medieval de Stara Torina (Serbia)<sup>50</sup>, en el tardo-antiguo de Sains-en-Gohelle (Francia) o en el de amplia ocupación –desde el siglo VII d.C. hasta el XVII– de Jau-Dignac-et-Loirac, también en Francia<sup>51</sup>. Finalmente, otro posible indicio de la existencia de Paget podría ser el diagnóstico de leontiasis ósea, una afección poco corriente que para algunos autores es una enfermedad con entidad propia<sup>29,31</sup>, mientras que para otros podría tratarse de una complicación de la enfermedad ósea de Paget<sup>52</sup>. Esta enfermedad se observa en algunas obras escultóricas de la antigüedad clásica<sup>53</sup>, y en España se documentó en uno de sus más famosos casos en el cementerio paleocristiano de La Olmeda<sup>52</sup>.

El caso más antiguo que se suele aceptar, aunque con reservas, de enfermedad ósea de Paget es el descrito por Pales en 1927 sobre un fémur neolítico procedente de la localidad francesa de Lozère<sup>30,31</sup>. En cuanto a los numerosos casos diagnosticados en la América precolombina también se han presentado dudas sobre los mismos hasta fechas recientes. Estas dudas llevan a Mays a considerar que los casos más antiguos pertenecen al Imperio Romano (siglos I–IV d.C.), documentando 7 casos en Gran Bretaña, uno en Francia y otro en Portugal<sup>36</sup>, siguiéndose de esta forma la pauta general del trabajo que intenta demostrar la existencia de un patrón geográfico centrado en la Europa Noroccidental, siendo la inmensa

**Tabla 1**

Casos paleopatológicos de enfermedad ósea de Paget en Europa (excepto Gran Bretaña)

Francia <sup>26</sup>	Neolítico (3500-2000 a.C.)
Francia <sup>26</sup>	Neolítico (3500-2000 a.C.)
Italia <sup>26</sup>	Neolítico (3500-2000 a.C.)
Grecia <sup>54–56</sup>	Bronce reciente
Bélgica <sup>26</sup>	650 a.C.–43 d.C.
Portugal <sup>61</sup>	Romano
Italia <sup>57,58</sup>	Romano
Francia <sup>60</sup>	Romano
Francia <sup>41,92</sup>	Romano
Francia <sup>26,93</sup>	750-1550 d.C.
Francia <sup>26</sup>	750-1550 d.C.
Dinamarca <sup>26,94</sup>	750-1550 a.C.
Rusia <sup>26,95</sup>	750-1550 d.C.
Francia <sup>60</sup>	1000 d.C.
Serbia <sup>24</sup>	Medieval
Serbia <sup>24</sup>	Medieval

a.C.: antes de Cristo; d.C.: después de Cristo.

mayoría procedentes de Inglaterra, sin casos paleopatológicos fuera de este espectro geográfico.

Ahora bien, si añadimos a estos casos otros publicados con criterios menos restrictivos –añadidos a los períodos anteriores a la dispersión de los europeos por el mundo–, podemos intuir 2 tendencias. En primer lugar, un aumento en la distribución europea a lo largo del área mediterránea y suroeste de Europa, con evidencias en Grecia<sup>54–56</sup>, Italia<sup>57,58</sup>, Francia<sup>59,60</sup> y Portugal<sup>61</sup> (tabla 1), así como la creciente importancia adquirida por la muestra de esta enfermedad en España, y de manera especialmente significativa durante el período romano o inmediatamente anterior<sup>52,62–65</sup> (tabla 2; fig. 1). En segundo lugar, el notable aumento de la distribución geográfica de la enfermedad, que pasa a estar representada en el continente americano (tabla 3).

De estas observaciones se puede deducir que el origen de la enfermedad, o bien presenta un origen multifocal, o bien tiene un origen prehistórico, anterior a la llegada del hombre a América. Y en este sentido, los datos americanos ofrecen en 2 yacimientos un diagnóstico de la máxima fiabilidad al ser contrastados tanto por observación visual como por radiodiagnóstico y estudio histológico. En concreto nos referimos a un yacimiento del cono sur americano, Los Marineros, en el Delta Superior del Paraná en Argentina, con una cronología de 590 ± 60 AP (antes del presente, establecido este convencionalmente para las fechas radiocarbónicas en el año 1950)<sup>66</sup>,

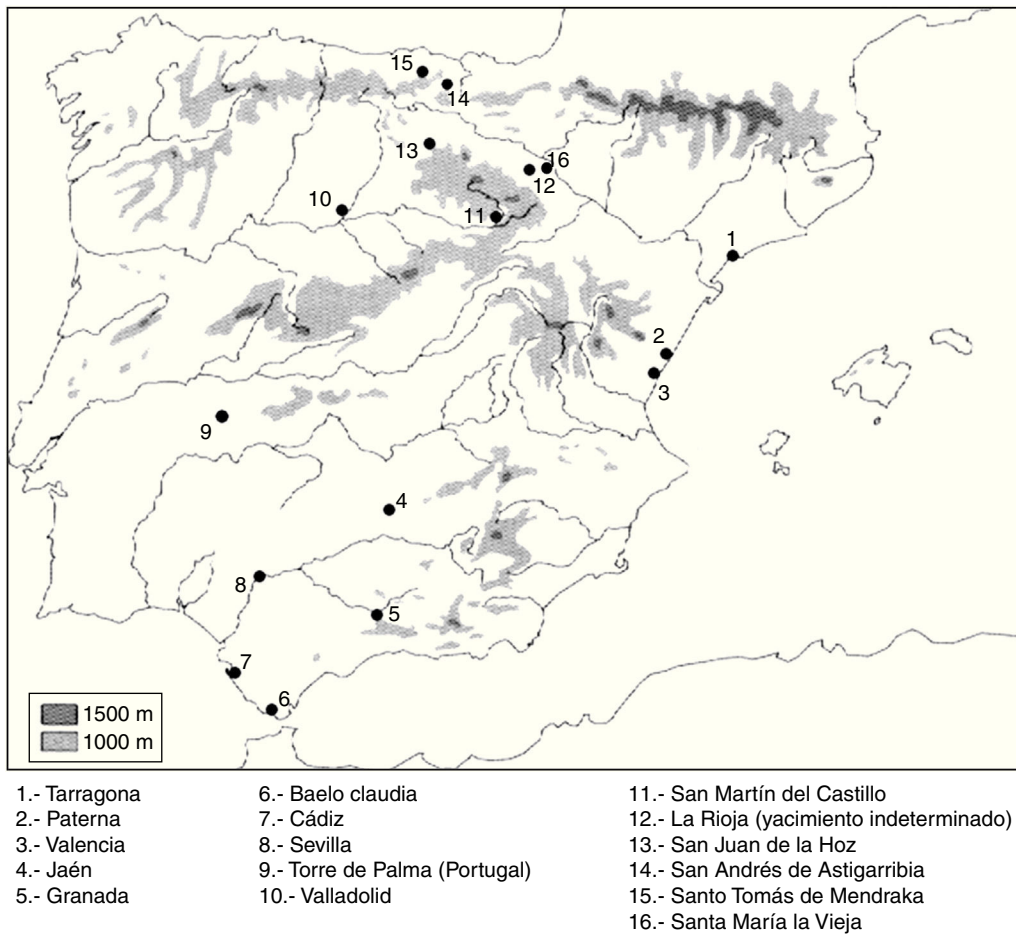
**Tabla 2**

Casos paleopatológicos de enfermedad ósea de Paget en España

Yacimiento	Provincia	Cronología
Valencia	Valencia <sup>62</sup>	Romano
Cádiz <sup>a</sup>	Cádiz <sup>63,64</sup>	Tardo-púnico-romano
Baelo Claudia	Cádiz <sup>65</sup>	Romano
Mas Rimbau	Tarragona <sup>27</sup>	Romano
Francolí	Tarragona <sup>27</sup>	Romano
Sevilla	Sevilla <sup>96</sup>	Siglos XIII–XV (judío)
San Juan de la Hoz	Burgos <sup>97</sup>	Medieval
San Martín del Castillo	Soria <sup>98</sup>	Siglos XIV–XV
Santo Tomás de Mendraka <sup>b</sup>	Vizcaya <sup>99</sup>	Medieval
Santa María la Vieja	La Rioja <sup>100</sup>	Siglos XIV–XV
-	La Rioja <sup>100</sup>	Medieval
Calle Agua de Cartuja	Granada <sup>101</sup>	Medieval islámico
Paterna	Valencia <sup>102</sup>	Siglos XVI–XVII
Wamba	Valladolid <sup>103</sup>	Siglo XVII
San Andrés de Astigarribia	Guipuzcoa <sup>104</sup>	Siglos XIII–XVII
Linares	Jaén <sup>105</sup>	Siglo XIX

Tardo-púnico (momento fronterizo entre la llegada de Roma y la cultura anterior fenicio-cartaginesa).

<sup>a</sup> Dos esqueletos afectados.<sup>b</sup> Siete esqueletos afectados.



**Figura 1.** Casos paleopatológicos de la enfermedad de Paget en la Península Ibérica.

y a otro de Norteamérica, en Ontario (Canadá), fechado entre el 800-1200 d.C.<sup>26,67</sup> (tabla 3).

De acuerdo con estas observaciones, la hipótesis del origen de la enfermedad en el noroeste de Europa quedaría invalidada, como ya señalaron algunos autores con respecto a las propuestas iniciales de Ross<sup>26</sup>. Pero además, tampoco parece que el foco europeo tenga este origen. Los casos más antiguos apuntan en

todo momento hacia el área mediterránea (tabla 1): Neolítico francés, Bronce reciente Egeo y, muy significativamente, a la época romana, en la que se multiplican los casos, tanto numérica como geográficamente, con evidencias paleopatológicas, pero también iconográficas. Y es que en algunas de las esculturas encontradas en el santuario galo-romano de *Fontes Sequanae* (Dijon, Francia) se ha querido ver la representación de esta enfermedad<sup>59</sup>. Se trata de una época en la que el movimiento de población era constante. El caso inglés documenta especialmente esta realidad. En efecto, las nuevas técnicas de análisis isotópicos aplicadas al estudio de enterramientos de la Inglaterra romana y anglosajona nos permiten comprobar cómo existen movimientos de población local y de elementos procedentes del Mediterráneo<sup>68–70</sup>, mientras que para el período anglosajón inicial, es decir, en el momento de las supuestas invasiones procedentes del continente europeo, los datos apuntan a que una inmensa mayoría de la población es de origen local, siendo los foráneos muy escasos –procedentes fundamentalmente de la zona escandinava–, sin que parezca plausible una sustitución a gran escala de los habitantes britano-romanos<sup>71–75</sup>. Por su parte, los datos del registro arqueológico apuntan en esta misma dirección<sup>76</sup>.

Todo ello parece evidenciar, en consecuencia, el hecho de que el origen de la enfermedad ósea de Paget no se encuentra en las islas británicas, sino que aquí debió de introducirse durante la ocupación romana. A ello apuntan datos como la presencia de numerosos casos de este período<sup>36</sup>, pero también el que la población foránea no mediterránea, además de llegar tras la caída del mundo romano, procede de áreas en las que la prevalencia actual de la enfermedad es especialmente baja, como ocurre en Escandinavia, Alemania o Irlanda<sup>77,78</sup>. De hecho, el diagnóstico de la enfermedad basado en

**Tabla 3**

Casos paleopatológicos de enfermedad ósea de Paget en América precolombina

Yacimiento	País	Cronología
River Valley <sup>a</sup>	EE. UU. <sup>30,31</sup>	1300 d.C.
Crawford County <sup>b</sup>	EE. UU. <sup>30,31</sup>	1300 d.C.
Ontario	Canadá <sup>67</sup>	800-1200 d.C.
Aguazuque	Colombia <sup>106</sup>	3850 AP
-	Belice <sup>31,107,108</sup>	800-1000 d.C. (Maya)
Tlatelolco	México <sup>46,108</sup>	Posclásico
Occidente de México	México <sup>108,109</sup>	Posclásico
Occidente de México	México <sup>108,109</sup>	Posclásico
Los Marinos <sup>c</sup>	Argentina <sup>66</sup>	590 ± 60 AP
Brazo Largo	Argentina <sup>66</sup>	Prehispánico
Cerro Lutz	Argentina <sup>66</sup>	Prehispánico
El Cerrito	Argentina <sup>66</sup>	Prehispánico

AP: antes del presente (establecido este convencionalmente en el año 1950 para las dataciones radiocarbónicas); d.C.: después de Cristo.

Posclásico (período tardío, 900 a 1500 d.C., de la cultura Maya).

Prehispánico (referente a un período anterior a la llegada de los españoles a un determinado territorio americano).

<sup>a</sup> Cinco casos.

<sup>b</sup> Dos casos.

<sup>c</sup> Dos casos.



la descripción de una serie de enfermedades en la *Saga de Egil*<sup>79</sup> –una saga islandesa del siglo XIII, pero que podría contener datos de los 2 siglos anteriores–, podría ser más bien evidencias de una fluorosis, como consecuencia de la ingesta de plantas y animales que estuvieron en contacto con cenizas volcánicas que de la enfermedad ósea de Paget<sup>80</sup>.

Y, en este sentido, no podemos dejar de observar que, si analizamos los datos de prevalencia actual detalladamente, podemos ver que algunas regiones de Francia presentan tasas bastante altas, y que algunos de los focos de mayor prevalencia, junto con el inglés, se encuentran hoy en España (Castilla y León, Castilla la Mancha) e Italia (Siena, Campania)<sup>5,17,18</sup>, es decir, en el sur de Europa.

¿Ha cambiado la prevalencia de la enfermedad ósea de Paget desde el pasado? Si bien algunos estudios iniciales realizados sobre necrópolis de gran pervivencia cronológica –como la de Barton, en Gran Bretaña– parecían apuntar en un inicio hacia una cierta tendencia al aumento de la prevalencia de la enfermedad tras 1.500 años<sup>77</sup>, posteriores revisiones de este estudio han evidenciado que la prevalencia de la enfermedad no ha cambiado durante los 1.500 años cubiertos por estos enterramientos, sin que exista un aumento de la misma<sup>25,81</sup>. Este hecho ha venido a ser confirmado por otros estudios en el centro de Europa<sup>82</sup>, si bien no existen suficientes datos como para poder estar seguros de que la prevalencia actual, de al menos el 1%<sup>14</sup>, fue similar en la Antigüedad<sup>31</sup>.

De hecho, uno de los problemas que se plantean es explicar cómo se conjuga el que en la actualidad la población asiática presente tasas muy bajas de prevalencia de la enfermedad y su transmisión genética mediante estas poblaciones al continente americano en un momento anterior a la llegada de elementos europeos en época histórica. Y es que los hallazgos arqueológicos y los estudios genéticos confirman que los primeros humanos llegaron al continente americano entre hace 13.000 y 15.000 años desde Siberia y otras regiones de Asia central, tras partir, tal vez, hace unos 23.000 años, y quedarse aislados durante 8.000 años en Beringia, para penetrar posteriormente en el continente americano en varias oleadas<sup>83–86</sup>. Aunque el problema puede extenderse a las poblaciones europeas, puesto que durante la Edad del Bronce (c. 3000–1000 a.C.), encontramos un gran período dinámico durante el que se suceden migraciones de población a gran escala en Eurasia –desde las zonas de las estepas ucranianas y rusas–, propagando las lenguas indoeuropeas y reemplazando poblaciones, tal y como la arqueología y un reciente estudio genético parecen evidenciar<sup>87–91</sup>. Un momento en el que, por ejemplo, las poblaciones europeas ya presentaban una piel clara, pero en el que aún no estaba presente la tolerancia a la lactosa.

En definitiva, los datos apuntan hacia una considerable antigüedad de la enfermedad ósea de Paget, presente incluso en dinosaurios del Jurásico tardío (150 millones de años), diagnosticada en un ejemplar de Tanzania<sup>45</sup>. Y es que los diversos datos aportados por numerosos yacimientos arqueológicos pertenecientes a momentos cronológicos muy diferentes parecen avalar el origen multifocal de la enfermedad ósea de Paget, así como el que, dentro del foco europeo, la irradiación parece producirse desde el área circunmediterránea y no desde el noroeste de Europa.

## 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 en este artículo no aparecen datos de pacientes.

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rhodes B, Jawad AJM. Paget's disease of bone: Osteitis deformans or osteodystrophy deformans. *Rheumatology*. 2004;44:261–2.
- Bolland MJ, Cundy T. Paget's disease of bone: Clinical review and update. *J Clin Pathol*. 2013;66:924–7.
- Adami S, Bartolozzi P, Brandi ML, Falchetti A, Filippini P, Gonnelli G, et al. Linee guida per la diagnosi e la terapia del morbo di Paget. *Reumatismo*. 2007;59:153–68.
- Wade AD, Garvin GJ, Holdsworth DW. Paget's disease (osteitis deformans) in archaeological remains: A radiographic differential. *Anthropology Presentations*, 2009; Paper 7 [consultado 8 Jul 2015]. Disponible en: <http://ir.lib.uwo.ca/anthropres/7>.
- Corral-Gudino L, Borao-Cengotita M, Pino-Montes J, Ralston S. Epidemiology of Paget's disease of bone: A systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone*. 2013;55:347–52.
- Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest*. 2005;115:200–8.
- Galson DL, Roodman GD. Pathobiology of Paget's disease of bone. *J Bone Metab*. 2014;21:85–98.
- Fauci AS, Kasper DN, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 18.<sup>a</sup> ed. Columbus: Mc Graw-Hill; 2011.
- Watts GD, Wymer J, Kovach M, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Gen*. 2004;36:377–81.
- Caravita T, Siniscalchi A, Montinaro E, Bove R, Zaccagnini M, De Pascalis D, et al. Multiple myeloma and Paget disease with abnormal skull lesions and intracranial hypertension. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4.
- Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res*. 2000;15:461–5.
- Bastin S, Birg H, Gamble G, Cundy T. Paget's disease of bone – becoming a rarity? *Rheumatology*. 2009;48:1232–5.
- Dell'Atti C, Cassar-Pullicino VN, Lalam RK, Tins BJ, Tyrrey PNM. The spine in Paget's disease. *Skeletal Radiol*. 2007;36:609–26.
- Hahn TJ. Enfermedades del metabolismo óseo. En: Levin N, editor. *Manual de endocrinología y metabolismo*. Barcelona: Walters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 354–62.
- Van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res*. 2002;17:465–71.
- Barker DP, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: The Lancashire focus. *BMJ*. 1980;280:1105–7.
- Guañabens N, Garrido J, Gobbo M, Morales Piga A, del Pino J, Torrijos A, et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Bone*. 2008;43:1006–9.
- Corral-Gudino L, García Aparicio J, Sánchez González M, Mirón-Canelo JA, Blanco JF, Ralston SH, et al. Secular changes in Paget's disease: Contrasting changes in the number of new referrals and in disease severity in two neighboring regions of Spain. *Osteoporos Int*. 2013;24:443–50.
- Pino-Montes J. La enfermedad de Paget: la historia interminable. *Reumatol Clin*. 2007;3 Supl 1:13–7.
- Visconti MR, Langston AL, Alonso N, Goodman K, Selby PL, Fraser WD, et al. Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25:2368–73.
- Morales Piga A, López-Abente G, Elena Ibáñez A, García Vadillo A, González Lanza M, Monge Jodra V. Risk factors for Paget's disease, a new hypothesis. *Int J Epidemiol*. 1988;17:198–201.
- Shaker J. Paget's disease of bone: A review of epidemiology, pathophysiology and management. *Ther Adv Musculoskel Dis*. 2009;1:107–25.
- Lojo Oliveira L, Torrijos Eslava A. Tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. *Reumatol Clin*. 2012;8:220–4.
- Zivanovic S. *Ancient diseases*. The elements of Paleopathology. Londres: Methuen & Co. Ltd; 1982.
- Waldron T. *Paleopathology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
- Brickey M, Ives R. *The Bioarchaeology of metabolic bone disease*. Londres-San Diego: Academic Press. Elsevier; 2009.
- Baxarias J. Patología endocrino-metabólica. En: Campillo D, editor. *Quaranta anys de Paleopatologia en el Museu d'Arqueologia de Catalunya*. Barcelona: Museu d'Arqueologia de Catalunya; 2009. p. 133–51.
- Roberts CH, Manchester K. *The archaeology of disease*. Gloucestershire: The History Press; 2012.
- Campillo D. *Introducción a la Paleopatología*. Barcelona: Bellaterra; 2001.
- Ortner DJ. *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. San Diego: Academic Press; 2003.
- Aufderheide AC, Rodríguez-Martín C. *The Cambridge Encyclopedia of human Paleopathology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
- Ross JA. European distribution of Paget's disease bone. *Brit Med J*. 1982;285:1427–8.
- Cooper C, Schaffheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: Is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res*. 1999;14:192–7.

34. Poór G, Donáth J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: The prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1545–9.
35. Cundy T. Is the prevalence of Paget's disease of bone decreasing? *J Bone Miner Res.* 2010;21 Suppl 2:9–13.
36. Mays S. Archaeological skeleton support a Northwest European origin for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1839–41.
37. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (*SQSTM1/p62*) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet.* 2002;70:1582–8.
38. Merlotti D, Gennari L, Gianfrancesco F, Rendina D, Di Stefano M, Esposito T, et al. A OPTN variant (rs1561570) interacts with TNFRSF11A polymorphism (rs1805034) on the clinical phenotype of sporadic Paget's disease bone. *Bone Abstracts.* 2013;1:477.
39. Schama S. A history of Britain. The fate of empire. 1776–2000. Londres: BBC Books; 2002.
40. Mays S. The archaeology of human bones. Londres: Routledge; 2010.
41. Prada García-Cortaire M, García Jorba JM. Osteopatías de la antigüedad y enfermedad de Paget. Barcelona: Sanofi Winthrop/mra; 1997.
42. Codina A, González J, Álvarez J, Olóriz E. Observaciones sobre el origen de la enfermedad de Paget. *Anales de la Real Academia de Medicina.* 1903;XXIII:227–9.
43. Gorczynski LY. Paget's disease: Another paramyxovirus in the archaeological record. *Nexus.* 1996;12:13–22.
44. Yamada K, Miyahara K, Nakagawa M, Kobayashi Y, Furuoka H, Matsui T, et al. A case of dog with thickened calvaria with neurologic symptoms: Magnetic resonance imaging (MRI) findings. *J Vet Med Sci.* 1999;61:1055–7.
45. Witzmann F, Claeson KM, Hampe O, Wiedler F, Hilger A, Manke I, et al. Paget disease of bone in a Jurassic dinosaur. *Curr Biol.* 2011;21:R647–8.
46. Jaén MT. Notas sobre Paleopatología: Osteopatología. *An Antr.* 1977;14:345–71.
47. Braüer G, Groden C, Delling G, Kupczik K, Mbua E, Schultz M. Pathological alterations in the archaic homo sapiens cranium from Eliye Springs, Kenya. *Am J Phys Anthropol.* 2003;120:200–4.
48. Rissech C, Roberts C, Tomás-Batlle X, Tomás-Gimeno X, Fuller B, Fernández PL, et al. A Roman skeleton with possible treponematosi in the North-East of the Iberian Peninsula: A morphological and radioisotopic study. *Int J Osteoarchaeol.* 2013;23:651–63.
49. Newman MG, Takei HH, Carranza F. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002.
50. Djuric M, Rakocevic Z. Pathology of the mandibles and maxillae from archaeological context: Discrepancy between diagnoses obtained by external inspection and radiological analysis. *Coll Antropol.* 2007;31:379–85.
51. D'Incau E, Couture C, Crépeau N, Chenal F, Beauval C, Vanderstraete V, et al. Determination and validation of criteria to define hypercementosis in two medieval samples from France Sains-en-Gohelle, AD 7th–17th century; Jau-Dignac-et-Loirac, AD 7th–8th century. *Arch Oral Biol.* 2015;60:293, 103.
52. García-Gixé E. Neoplàsies. En: Campillo D, editor. Quaranta anys de Paleopatologia en el Museu d'Arqueologia de Catalunya. Barcelona: Museu d'Arqueologia de Catalunya; 2009. p. 99–102.
53. Grmek M, Gourevitch D. Le malattie nell'Arte Antica. Florencia: Giunti; 2000.
54. Bartsocas CS. Stature of Greeks of the Pylos area during the second millennium B.C. *Hippocrates Magazine.* 1977;11:157–60.
55. Bartsocas CS. An introduction to ancient Greek genetics and skeletal dysplasias. *Prog Clin Biol Res.* 1982;CIV:3–13.
56. Grmek MD. Le malattie all'alba della civiltà occidentale. *Ricerca sulla realtà patologica nel mondo greco, preistorico, arcaico e classico.* Bolonia: Il Mulino; 2011.
57. Barwick A, Chris M, Henneberg R, Henneberg M, Ciarallo A. Histology of ancient bone from Pompeii: Diagnosing Paget's disease. *Paleopathology Newsletter.* Papers on Paleopathology presented at the Twenty Fourth Annual Meeting of the Paleopathology Association; 1997: 4.
58. Henneberg M, Henneberg RJ. Reconstructing medical knowledge in ancient Pompeii from the hard evidence of bones and teeth. En: Renn J, Castagnetti G, editores. *Homo Faber: Studies on nature, technology, and science at the time of Pompeii: Presented at a Conference at the Deutsches Museum.* Roma: L'Erma di Bretschneider; 2002. p. 171–87.
59. Aldhouse Green MJ. Pilgrims in stone. Stone images from the Gallo-Roman Sanctuary of Fontes Sequanae. Oxford: BAR International Series 754. Archaeopress; 1999.
60. Roches E, Blondiaux J, Cotten A, Chastanet P, Flipo RM. Microscopic evidence for Paget's disease in two osteoarchaeological samples from early Northern France. *Int J Osteoarchaeol.* 2002;12:229–34.
61. Cook D, Powell M. Paget's disease at Torre de Palma? En: 14th European Meeting of the Paleopathology Association. Program-Abstracts. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2002.
62. Calvo M, Sánchez R. Lesiones traumáticas en la extremidad inferior de un individuo romano como consecuencia de una posible osteítis deformante. En: Villaín Blanco JD, Gómez Bellard C, Gómez Bellard F, editores. *Actas del II Congreso Nacional de Paleopatología.* Valencia: Asociación Española de Paleopatología/Universitat de Valencia; 1996. p. 281–7.
63. Macías López MM. Contribución de la Paleopatología a la arqueología urbana gaditana del siglo II a. C. En: González Martín A, Cambra-Moo O, Rascón Pérez J, Campo Martín M, Robledo Acinas M, Labajo González E, et al, editores. *Paleopatología: ciencia multidisciplinar.* Actas del X Congreso Nacional de Paleopatología. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2011. p. 167–77.
64. Martín Ruiz JA. Introducción al estudio de las enfermedades en el mundo fenicio. *Herakleion.* 2012;5:27–47.
65. Arévalo A, Bernal D, Muñoz A, García I, Macías M. El mundo funerario tardorromano en Baelo Claudia. Novedades de las intervenciones arqueológicas del 2005 en la muralla oriental. *AAC.* 2006;17:61–84.
66. Kozemeh L, Brunás OM. Enfermedad de Paget en un individuo prehistórico del Delta del Paraná. Confirmado por examen histológico y datación radiocarbónica. Cuadernos del Instituto Nacional de Antropología y Pensamiento Latinoamericano, Series Especiales. 2013;1:114–20.
67. Gardner J, Beauchesne P, Spence M. The identification of Paget's disease in a Prehistoric specimen from Ontario, Canada. 32nd Annual Meeting of the Paleopathology Association. Milwaukee, Wisconsin; 2005.
68. Leach S, Lewis M, Chenery C, Müldner G, Eckardt H. Migration and diversity in Roman Britain: A multidisciplinary approach to the identification of immigrants in Roman York, England. *Am J Phys Anthropol.* 2009;140:546–61.
69. Chenery C, Müldner G, Evans J, Eckardt H, Lewis M. Strontium and stable isotope evidence for diet and mobility in Roman Gloucester, UK. *J Archaeol Sci.* 2010;31:150–63.
70. Eckardt H, Müldner G, Lewis M. People on the move in Roman Britain. *W Arch.* 2014;46:534–50.
71. Budd P, Millard A, Chenery C, Lucy S, Roberts C. Investigating population movement by stable isotope analysis: A report from Britain. *Antiquity.* 2004;78:127–41.
72. Gowland R. Beyond ethnicity symbols of social identity from the fourth to six Centuries in England. *ASSAH.* 2007;14:56–65.
73. Klinge D. The use of skeletal evidence to understand the transition from Roman to Anglo-Saxon Cambridgeshire and Bedfordshire. Oxford: British Archaeological Report; 2012.
74. Beavan N, Mays S. The human skeleton. En: Hines J, Bayliss A, editores. *Anglo-Saxon graves and grave goods of the 6th and 7th Centuries AD: A chronological framework.* Londres: Oxbow; 2013. p. 101–31.
75. Hughes S, Millard AR, Lucy SJ, Cheneryd CA, Evansd JA, Nowelle G, et al. Anglo-Saxon origins investigated by isotopic analysis of burials from Berinsfield, Oxfordshire, UK. *J Archaeol Sci.* 2014;42:81–92.
76. Halsall G. Barbarian migrations and the Roman West, 376–568. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
77. Rogers J, Jeffrey DR, Watt I. Paget's disease in an archaeological population. *J Bone Miner Res.* 2002;17:1127–34.
78. Falchetti A, Masi L, Brandi ML. Paget's disease of bone: There's more than the affected skeletal—a clinical review and suggestions for the clinical practice. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:410–23.
79. Byock J. Egil's bones. *Sci Am.* 1995;272:82–7.
80. Weinstein PH. Paleopathology by proxy: The case of Egil's bones. *J Archaeol Sci.* 2005;32:1077–82.
81. Waldron HA. Recalculation of secular trends in Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 2004;19:523.
82. Pusch CM, Czarnetzki A. Archaeology and prevalence of Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1484.
83. Raghavan M, Steinrück M, Harris K, Schiffels S, Rasmussen S, DeGiorgio M, et al. Genomic evidence for the Pleistocene and recent population history of native Americans [consultado 22 Ago 2015]. Disponible en: [sciencemag.org/content/early/2015/07/23/125.11126/science.aab3884](http://sciencemag.org/content/early/2015/07/23/125.11126/science.aab3884).
84. Skoglund P, Mallick S, Bortolini MC, Chennagiri N, Hünemeier T, Petzl-Erler ML, et al. Genetic evidence for two founding populations of the Americas. *Nature.* 2015; 525: 104–8. doi:10.1038/nature14895.
85. Gómez-Carballo A, Castelli L, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F, Roewer L, Vullo C, et al. The complete mitogenome of a 500-year-old Inca child mummy. *Scientific Reports* 5, article number 16462. 12 November 2015.
86. Delgado M, Aceituno FJ, Barrientos G. <sup>14</sup>C data and the early colonization of Northwest South America: A critical assessment. *Quatern Int.* 2015;363:55–64.
87. Callaway E. Language origin debate rekindled. *Nature.* 2015;518:284.
88. Allentoft ME, Sikora M, Sjögren KG, Rasmussen S, Rasmussen M, Stenderup J, et al. Population genomics of Bronze Age Eurasia. *Nature.* 2015; 522:167–73.
89. Villar F, Prósper BM. Vascos, celtas e indoeuropeos. *Genes y lenguas.* Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 2005.
90. Villar F, Prósper BM, Jordán C, Fernández Álvarez MP. Lenguas, genes y culturas en la prehistoria de Europa y Asia suroccidental. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 2011.
91. Cunliffe B. By steppe, desert, and ocean. The birth of Eurasia. Oxford: Oxford University Press; 2015.
92. Aste G. Paget's disease in Gallo-Roman cranium. *Rev Pathol Gen Phys Cl.* 1957;57:955–61.
93. Morel P, Demetz JL. Pathologie osseuse du haut moyen-âge (contributions aux problèmes des burgondes). Paris: Masson; 1961.
94. Möller-Christensen V. Borgen om aebelholt kloster. Copenhagen: Dansk Vindenskabslorlogi; 1958.
95. Rokhlin DG. Diseases of ancient men. Moscow: Nauka; 1965.
96. Guijo Mauri JM, López Flores I. Un caso de osteítis deformante (enfermedad de Paget). En: Macías López MM, Picardo Sánchez JE, editores. *La enfermedad en los restos humanos arqueológicos. Actualización conceptual y metodología.* Actas del IV Congreso Nacional de Paleopatología. Cádiz: Universidad de Cádiz; 1997. p. 18–93.
97. Martínez Flórez J, Nieto Armada, Díez Ripollés P, Ulla Anes M. Introducción al estudio antropológico de la necrópolis de San Juan de la Hoz (Cillaperlata, Burgos). Avance de resultados. *Munibe.* 1992; Supl 8:231–4.

98. Herrerín López J, Carvajal Díaz A, García Guixe E, Baxarias J, Tiba. Un caso de hiperplasia craneofacial asimétrica secundaria a una enfermedad de Paget poliostótica en un individuo de la necrópolis medieval de Santa María del Castillo Catalañor (Soria, España). En: Barca Durán FJ, Jiménez Ávila J, editores. *Enfermedad, muerte y cultura en las sociedades del pasado. Importancia de la contextualización en los estudios paleopatológicos. Vol. 1, Actas del VIII Congreso Nacional de Paleopatología: I Encuentro hispano-luso de Paleopatología.* Cáceres: Fundación Academia Europea Yuste; 2007. p. 349–80.
99. Vázquez G, de la Rúa C. La necrópolis medieval de Santo Tomás de Mendraka (Elorrio, Bizkaia). Aspectos antropológicos. *Kobie.* 1990–1991; 19: 117–40.
100. Martínez Flórez J. El mundo sanitario en La Rioja Medieval. En: *IV Semana de Estudios Medievales.* Nájera: Ayuntamiento de Nájera; 1994. pp. 351–62.
101. Gámez MD, Botella López M, Gómez A, Jiménez SA. Nuevos enterramientos en el cementerio musulmán de Sahl ben Malik (Granada). En: Malgosa A, Nogués RM, Aluja MP, editores. *Antropología y biodiversidad, 1.* Barcelona: Bellaterra; 2003. p. 210–9.
102. Alapont Martín Ll. El área sepulcral localizada en la calle Maestro Soler de Paterna. Interpretación de las prácticas funerarias en tiempos de la peste (s. xvi–xvii). En: Alapont Martín Ll, Martí Oltra J, editores. *Intervencions sobre el patrimoni arqueològic. Excavació, restauració, difusió, posada en valor. III Jornades d'Arqueologia de Valencia i Castelló.* Valencia: Ajuntament de Valencia; 2010. p. 183–94.
103. Campillo D, Carvajal A. Posibilidades diagnósticas de la tomografía computarizada en los estudios paleopatológicos. *APL.* 1990;20:435–50.
104. Etxebarria Gabilondo F. Paleopatología de los restos humanos de San Andrés de Astigarribia (Motrico, Guipuzcoa). *Zainak.* 1987;4:279–88.
105. Campillo D. Paleopatología. Los primeros vestigios de la enfermedad, 1. Barcelona: Fundación Uriach 1838; 1993.
106. Correal Urrego G. Aguazuque. Evidencias de cazadores, recolectores y plantadores en la altiplanicie de la Cordillera Oriental. Bogotá: Fundación de Investigaciones Arqueológicas Nacionales/Banco de la República; 1990.
107. Saul FP, Christoforidis AJ, Saul JM, Cook DC, Benítez JT. The antiquity of Paget's disease in the Maya area. En: *Papers on Paleopathological presented at the 8th Annual Meeting of the Paleopathology Association in Detroit.* Paleopathology Newsletter. 1981; 84 (Suppl) 3. (Abstract).
108. Whittington SL, Reed DM, eds. *Bones of the Maya.* Studies of ancient skeletons. Tuscaloosa: The University of Alabama Press; 2006.
109. Bautista MJ, Jaén EMT. Enfermedad de Paget en restos óseos antiguos. En: Isidro A, Ibáñez-Gimeno P, Prats-Muñoz G, editores. *Vetera Corpora Morbo Afflicta. Actas del XI Congreso Nacional de Paleopatología.* Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2013. p. 123–33.
110. Martínez Diez A, Martínez Flórez J. Patología ósea en los restos esqueléticos procedentes de la excavación arqueológica de Santa María la Vieja (Navarrete, La Rioja). En: Isidro A, Ibáñez-Gimeno P, Prats-Muñoz G, editores. *Vetera Corpora Morbo Afflicta. Actas del XI Congreso Nacional de Paleopatología.* Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2013. p. 443–58.