

TUBERCULOSIS EN RETROSPECTIVA: REVISIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS ACTUALES Y SU APLICACIÓN EN EL ESTUDIO DE RESTOS HUMANOS

Tuberculosis in Retrospective: Review of Current Knowledge and its Application in the Study of Skeletal Remains

ANA LUÍSA SANTOS* y JORGE ALEJANDRO SUBY**

RESUMEN La tuberculosis fue en el pasado, al igual que en la actualidad, una enfermedad con una alta morbilidad y mortalidad. Sin embargo, su detección en el registro arqueológico humano es relativamente infrecuente. Este trabajo tiene como objetivo presentar una revisión de los conocimientos biológicos, clínicos y osteológicos actuales de la tuberculosis, y su aplicación en el estudio de restos humanos. Además de la clásica enfermedad de Pott y de las lesiones articulares, este trabajo también describe otro tipo de lesiones menos frecuentes, entre ellas indicadores no específicos como la formación de hueso nuevo en la superficie visceral de las costillas y los huesos largos. Considerando estas evidencias, es conveniente volver a revisar esqueletos estudiados hace algunas décadas en búsqueda de información reciente verificada en colecciones identificadas, para mejorar nuestros conocimientos sobre la tuberculosis.

Palabras clave: Tuberculosis, Paleopatología, Antropología esquelética, Lesiones óseas, Antropología física.

ABSTRACT Tuberculosis was in the past, as in the present, a disease with high morbidity and mortality. However, their detection in the human archaeological record is relatively infrequent. This paper presents a review of the current biological, clinical and osteological knowledge of tuberculosis and their application in the study of human skeletal remains. Besides the classical lesions due to Pott's disease and articular tuberculosis, other kind of less frequent bone lesions, including non-specific indicators as new bone formation in visceral surface of ribs and long bones are described. Considering these evidences, it is convenient re-analyze skeletons studied decades ago, looking for subtle lesions verified from identified collections.

Key words: Tuberculosis, Paleopathology, Skeletal Anthropology, Bone Lesions, Physical Anthropology.

* CIAS (Centro de Investigaçao em Antropologia e Saúde) and Department of Life Science, University of Coimbra, Portugal. alsantos@antrop.uc.pt

** CONICET-Laboratorio de Ecología Evolutiva Humana, Departamento de Arqueología, Universidad del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. jasuby@conicet.gov.ar

Fecha de recepción: 22-2-2013. Fecha de aceptación: 28-06-2013.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas han jugado un papel central en el desarrollo de nuestra especie, tanto desde un punto de vista histórico como biológico. Quizá debido a sus importantes consecuencias, la comprensión de la biología de los agentes infecciosos, sus mecanismos de transmisión, evolución y tratamiento han sido objeto de grandes esfuerzos multidisciplinarios. Una gran cantidad de conocimientos fueron logrados principalmente a partir 1873, cuando fue identificado el *Mycobacterium leprae*, el primer agente reconocido como causante de una enfermedad humana. Sin embargo, las infecciones en general continúan siendo un problema central en la salud pública, destacándose de otros grupos de enfermedades por ser frecuentemente impredecibles, con potencialidad de tener efectos en escalas globales, por la gran adaptabilidad de los patógenos y su dependencia con el medio natural y el comportamiento humano (Fauci y Morens, 2012; Roberts, 2012). En este sentido, los desafíos por combatir las enfermedades infecciosas permanecen a lo largo del tiempo.

Debido a los procesos co-evolutivos, los efectos de las enfermedades infecciosas no han permanecido temporalmente estables (Lederberg, 1997). Por el contrario, las modificaciones considerables de las conductas humanas, principalmente asociadas a los procesos migratorios y el manejo de los recursos naturales, produjeron cambios significativos en la exposición a diferentes tipos de patógenos durante nuestra evolución como especie. Por ejemplo, han sido propuestos los efectos de la adopción de la agricultura y la ganadería sobre la salud de las poblaciones humanas hace aproximadamente 8.000 años AP. (Cohen y Armelagos, 1984; Armelagos *et al.*, 1996; Cohen y Crane-Kramer, 2007). Además, las expansiones hacia nuevos espacios ecológicos implicaron la dispersión de enfermedades y el contagio de patologías asociadas a los ecosistemas colonizados (Cockburn, 1971; Guégan y Magny, 2007).

Más recientemente, las terapias antibióticas empleadas, a partir de 1943, ejercieron nuevas presiones evolutivas sobre los patógenos, generando su adaptación a nuevos entornos ecológicos, cuyo control representan actualmente un nuevo desafío, como parte del fenómeno de multiresistencia (Lebarbenchon *et al.*, 2008).

El interés por los estudios evolutivos de las enfermedades infecciosas ha aumentado considerablemente durante las últimas décadas, debido principalmente a sus implicancias en las estrategias de salud pública. Este es el caso de la tuberculosis (TB), clasificada como una infección reemergente, con una larga historia global y de particular interés para los estudios clínicos, tanto en países desarrollados como en aquellos en desarrollo (Roberts, 2012). Desde este punto de vista, el conocimiento de la historia evolutiva de las enfermedades infecciosas no sólo satisface un objetivo académico, sino que ofrece un marco conceptual que contribuye con la toma de decisiones (Lebarbenchon *et al.*, 2008).

A diferencia de los estudios actuales desarrollados por la biología y la medicina, las investigaciones de la salud humana en escalas de tiempo mayores son llevados adelante por la paleopatología, basadas fundamentalmente en el análisis de restos biológicos de poblaciones antiguas, principalmente tejidos esqueléticos, momificados, calcificados o fosilizados. Además, la información proveniente de fuentes históricas y culturales en tiempos recientes se conjuga frecuentemente con los estudios sobre restos biológicos. En este contexto, la identificación e interpretación de la evolución de enfermedades

infecciosas en restos humanos forman parte de uno de los objetivos centrales de los estudios paleopatológicos. Entre ellas, una de las patologías que ha recibido mayor atención durante los últimos años ha sido la TB, debido a su antigüedad y relevancia actual. Este trabajo tiene como objetivo presentar una revisión de los conocimientos actuales de la TB, considerando las evidencias biológicas, clínicas y osteológicas y su aplicación en el estudio de restos humanos.

DATOS CLÍNICOS Y CONOCIMIENTOS ACTUALES

La TB es, junto con el HIV/SIDA, una de las enfermedades infecciosas con mayor mortalidad en la actualidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recientemente reportó que aproximadamente un tercio de la población mundial podría estar infectada y cerca de 2 millones de personas mueren cada año por causa de esta enfermedad (WHO, 2012). Como consecuencia de la actual crisis mundial, de las guerras y del gran número de refugiados, la pobreza se ha incrementado y la malnutrición constituye actualmente una pandemia global. Igualmente responsables por el aumento de casos de TB son los sistemas inmunitarios debilitados, la toma de medicamentos inmunosupresores, el estrés, las neoplasias, el alcoholismo y la toxicodependencia, agravados concomitantemente por el fracaso de los antibióticos debido a la sobrevivencia de cepas multirresistentes (Brites y Gagneux, 2012; Roberts, 2012).

Aunque en los humanos puede ser una infección aguda o crónica, afectando cualquier órgano o tejido del cuerpo (Johnston, 1993; Aufderheide y Rodríguez-Martín, 1998; Burke, 2011), una de las características clave de la TB es su naturaleza crónica, usualmente precedida por años de infección latente. Durante este periodo de latencia, el agente infeccioso es efectivamente controlado por el sistema inmunológico del hospedador (Brites y Gagneux, 2012).

La TB es actualmente clasificada, según su patogénesis, en sistémica, pulmonar y extrapulmonar (Dunlap *et al.*, 2000; American Thoracic Society, 2000). La primera puede involucrar cualquier sitio del organismo, produciendo síntomas que no están específicamente relacionados con el órgano o tejido afectado, manifestándose en general a través de fiebre y anemia (American Thoracic Society, 2000). La TB pulmonar es la forma más frecuente y conocida, caracterizada por tos, disnea, expectoración e inflamación y necrosis de los tejidos pulmonares (American Thoracic Society, 2000). Al igual que en la actualidad (Jellis, 1995; Dunlap *et al.*, 2000), durante periodos preantibióticos la TB pulmonar era probablemente la forma más frecuente de esta enfermedad y la responsable de un mayor número de muertes (Matos y Santos, 2006). En contraste, la TB extrapulmonar, entre las que se encuentra la TB ósea, es la forma menos usual (Dunlap *et al.*, 2000).

Origen y evolución

El *Mycobacterium tuberculosis*, o bacilo de Koch, así designado después de su identificación en 1882 por el bacteriólogo Robert Koch, es el agente causante de la TB

y una de las especies altamente relacionadas entre sí que componen el llamado *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) (Smith *et al.*, 2009). Mientras en humanos la TB es causada principalmente por *M. tuberculosis*, *M. africanum* y *M. canetti*, al menos otras siete especies que forman parte del MTBC afectan un amplio rango de especies domesticadas y salvajes con potencial transmisibilidad a humanos (Smith *et al.*, 2009; Roberts, 2012), incluyendo *M. bovis* (bóvidos), *M. caprae* (ovejas y cabras), *M. microti* (ratones de campo, topillos y llama) y *M. pinnipedii* (ballenas y lobos marinos). La TB en humanos es principalmente transmitida a través de los aerosoles liberados desde los pulmones de una persona infectada y que posee la enfermedad pulmonar (Évinger *et al.*, 2011). Por otra parte, *M. bovis* puede ser adquirido a partir de animales por contacto directo o la ingestión de carne o leche contaminada. Por esta razón, fue un causante frecuente de TB en niños lactantes, aunque las infecciones por esta especie decrecieron significativamente con la utilización de la pasteurización y el control de contaminación de la carne (Gagneux, 2012).

El origen y la evolución de la TB no son completamente comprendidos aún (Nerlich y Lösch, 2009). La tuberculosis se ha vinculado con la domesticación del ganado vacuno y por tanto con los grupos humanos que han practicado la ganadería. Es por eso que es importante conocer sus síntomas sobre el esqueleto. Datos recientes muestran que, contraria a la creencia tradicional acerca del origen de la TB como parte del desarrollo de la agricultura y la domesticación animal durante el Neolítico hace *ca.* 10.000 años, esta enfermedad ha afectado a los humanos por mucho más tiempo, incluso produciendo probablemente un proceso de co-evolución entre humanos y el MTBC (Gagneux, 2012). Considerable evidencia reciente sitúa el origen del MTBC como patógeno humano en África, al menos *ca.* 70.000 años AP (Gutierrez *et al.*, 2005; Hershberg *et al.*, 2008). Durante la mayor parte de la historia evolutiva del MTBC, algunas de las más importantes presiones selectivas fueron la respuesta inmune de los hospedadores y los cambios demográficos humanos (Brites y Gagneux, 2012). Además, y en contraste con las hipótesis tradicionales, las cepas de *M. tuberculosis* no se han vuelto necesariamente menos virulentas a través del tiempo (como podría esperarse por la larga y continua relación co-evolutiva con su hospedador humano), sino que posiblemente han aumentado su virulencia (Burke, 2011). El MTBC es un patógeno humano obligado, cuyo crecimiento, replicación y transmisión ha sido modelado por un lado por el sistema inmunológico del hospedador, el cual la mayoría de las veces controla la supervivencia y replicación de las bacterias, y por la demografía por otro lado, que determina el número de hospedadores susceptibles (Comas y Gagneux, 2009).

La idea de que la TB humana es una zoonosis derivada de la TB bovina ha sido propuesta en diversas ocasiones (Stead, 1997; Wolfe *et al.*, 2007). Si los humanos contrajeron la TB del ganado, probablemente resultó a partir de la ingestión de *M. bovis* junto con la leche infectada de los animales (Bates y Stead, 1993; Daniel *et al.*, 1994; Roberts y Manchester, 2005; Haas y Haas, 1999), o bien por el consumo de carne de pescado o la transmisión aérea (Bates y Stead, 1993; Daniel *et al.*, 1994; Roberts y Manchester, 2005; Haas y Haas, 1999). Para Stead *et al.* (1995), *M. bovis* es una especie antigua que infectó animales a nivel global, transmitiéndose de unos a otros por la ingestión de carne. El contagio de animales salvajes a herbívoros domesticados puede haber sido afectada además por la ingestión de forraje contaminado con saliva

conteniendo *M. bovis* (Aufderheide y Rodríguez-Martín, 1998). Sin embargo, análisis filogenéticos recientes muestran que es poco probable que *M. tuberculosis* haya evolucionado directamente de la *M. bovis* (Brosch *et al.*, 2002; Baker *et al.*, 2004; Mostowy *et al.*, 2005; Gagneux y Small, 2007).

Terapéutica y prevención

Por muchos siglos las poblaciones han recurrido a remedios caseros y al pedido a Dios o a los Dioses para la recuperación de los enfermos de tuberculosis. Lamentablemente no hay estadísticas confiables acerca de la eficacia este tipo de terapias, en ninguna de sus variantes culturales, aunque sabemos que algunos se curaron mientras otros no lo hicieron. Con la medicina moderna, luego de la revolución industrial del siglo XIX, el tratamiento en sanatorios y hospitales fue actualizado según la fórmula de Brehmer (Dubovsky, 1983; Daniel, 2011), es decir la llamada “triada higiénica”, la cual consistía en un descanso adecuado, abundante aire fresco durante el día y la noche (Faria, 1924; Daniel, 2011), y frecuentes baños de sol y dieta especial que incluía micronutrientes tales como suplementos de calcio, asociada o no a tratamientos quirúrgicos como neumotórax, emplastos y toracoplastia (Cule, 1999). A lo largo del tiempo, los sanatorios se tornaron menos paliativos y más medicalizados (Burke, 2011). Independientemente de los abordajes médicos, se ha estimado que en tiempos pre-quimioterapéuticos la tasa de mortalidad de la tuberculosis fue alta, y durante el siglo XIX la séptima parte de la población mundial habría muerto por esta enfermedad (Oliveira, 1954; Koch, 1982).

El tratamiento de la tuberculosis en sus diferentes formas no cambió de manera significativa hasta mediados de la década de 1940. La introducción de los antibióticos modificaron radicalmente el escenario de los siglos previos (Cervellera, 1991). El primer medicamento efectivo contra la TB, la estreptomycin, fue producida en 1943 por el ucraniano Waksman (Earnest y Sbarbaro, 1993; Almeida, 1995; Porter, 1996; Cule, 1999). Las terapias antibióticas se extendieron rápidamente, causando el descenso de la tasa de mortalidad (Cervellera, 1991). Sin embargo, mientras las hipótesis acerca de los mecanismos de ataque y defensa de las bacterias y de los hospedadores humanos están siendo evaluadas, la magnitud de esta tragedia continúa incrementándose. En las últimas dos décadas se describió la emergencia de la TB multiresistente (MR-TB), es decir aquella provocada por bacilos resistentes al menos a la isoniazida y la rifampicina, relacionada estrechamente con la pandemia de SIDA (Abbate *et al.*, 2007). Teniendo en cuenta el uso de las fluoroquinolonas y otros medicamento de segunda línea para tratar la MR-TB, la evolución de la TB resulta inevitable para algunos autores (Iseman, 2007). En efecto, en la última década ha sido descubierta la denominada TB extensamente resistente (XDR-TB), es decir aquella resistente a los mismos antibióticos que la MR-TB más la quinolona y al menos una de las terapias con capreomicina, amikacina o kanamicina (Abbate *et al.*, 2007). Como resultado, han aparecido casos incurables (Iseman, 2007), colocando a la TB extremadamente resistente (XXDR-TB) entre las enfermedades infecciosas actualmente más importantes (Iseman, 2007; Dheda y Migliori, 2012). Además, para Brites y Gagneux (2012), la co-infección HIV/TB y el uso de drogas anti-TB son dos nuevas presiones selectivas que emergieron sólo hace algunas décadas.

Con respecto a la prevención de la TB, hasta el momento la única vacuna disponible es la conocida como Bacille Calmette-Guérin (o más comúnmente BCG). Producida en 1921 a partir de bacilos bovinos cuya seguridad y efectividad parecía estar probada, fue empleada por primera vez en humanos (Cervellera, 1991). Dado que la vacuna fue rápidamente aceptada, muchos niños fueron inmunizados en Europa (Daniel, 2006). En 1974 el Comité de Expertos en Tuberculosis de la OMS recomendó fuertemente la vacunación, estableciendo un objetivo de 70-90% de las personas menores a 15-20 años de edad (Daniel, 2006). Sin embargo, la vacuna BCG sólo protege niños pequeños contra la TB meningitis, la forma más severa de la enfermedad, mientras que el motivo por el cual no protege a los adultos de la forma pulmonar clásica permanece aún desconocido (Gagneux, 2012). Por este motivo, en la actualidad la OMS sólo recomienda la vacunación para los niños recién nacidos (Daniel, 2006). Otros métodos de vacunación están siendo investigados en la actualidad, en particular a partir de técnicas genéticas, los cuales por el momento sólo fueron probados en modelos experimentales y sus efectos asociados a respuestas autoinmunes en humanos no han sido completamente comprendidos hasta el momento (Nicod, 2007).

Diagnóstico

El diagnóstico de la tuberculosis se ha basado frecuentemente en la conjugación de análisis clínicos, radiológicos, histológicos e inmunológicos, dado que la bacteria no siempre puede ser aislada en individuos infectados (Jellis, 1995; American Thoracic Society, 2000). Los métodos más confiables para el diagnóstico de TB fueron la radiología y la broncoscopia microscópica del esputo, mientras la identificación por percusión o auscultación fue más difícil (Porto, 1934). La auscultación y la radiología, sin embargo, no fueron substituidas entre sí, sino que resultaron medios complementarios de diagnóstico (Faria, 1919). Alrededor de 1850, la fluctuación de la temperatura corporal fue considerada también como una herramienta de diagnóstico y terapia (Shorter, 1996). Además, el test de tuberculina fue un valioso método auxiliar (Faria, 1924).

Se ha destacado que los métodos diagnósticos habituales resultan anticuados e inadecuados para la detección de las nuevas formas resistentes, por lo que recientemente nuevos métodos moleculares han sido propuestos (Small y Pai, 2010). Entre ellas, la TB ósea presenta mayores dificultades diagnósticas, actualmente identificada en general a partir de biopsias sobre un área de destrucción ósea, realizadas como parte del diagnóstico diferencial entre sepsis crónicas y neoplasias óseas (Jellis, 1995).

DIAGNÓSTICO EN RESTOS ÓSEOS HUMANOS

Dependiendo del área del cuerpo afectada, de la respuesta inmunológica del hospedador y de si la infección es aguda o crónica, la TB puede o no dejar rastros esqueléticos. Por ejemplo, en los casos agudos las personas infectadas pueden morir rápidamente, de manera que sólo los tejidos blandos son afectados (Roberts y Manchester, 2005). En los casos activos de TB, sólo entre 3 y 5% de los individuos infectados desarrollan algún tipo de lesión ósea (Steinbock, 1976; Ortner, 2003). Además de la baja frecuencia de

lesiones esqueléticas en los individuos enfermos, las marcas sobre los elementos óseos producidos por la TB no son patognomónicas de esta enfermedad, por lo que existe una gran discrepancia entre las tasas de TB registradas en los documentos históricos y la prevalencia de evidencia a partir de esqueletos arqueológicos y modernos.

Además de las dificultades debido a que muchas de las evidencias empleadas en el diagnóstico de personas vivas son imposibles de obtener en restos humanos, los signos de la TB descritos en la literatura médica clínica moderna no coinciden con los que en general son observados en casos esqueléticos (Santos, 2000). Sin embargo, el diagnóstico de TB en restos humanos depende en gran medida del conocimiento acerca de la identificación y patrón de distribución de las lesiones óseas asociadas a esta patología y su frecuencia en el esqueleto (Santos y Roberts, 2006).

Enfermedad de Pott

Aunque lesiones causadas por TB pueden producirse en cualquier región del esqueleto, la columna vertebral es el centro del diagnóstico de paleotuberculosis, en particular en la forma de la enfermedad de Pott, por lo que los criterios diagnósticos empleados en restos óseos se han basado principalmente en estas lesiones.

Más del 40% de la TB ósea involucra a la columna vertebral, la cual puede ser infectada por vía hematogena o por la dispersión de las bacterias desde vísceras adyacentes, produciendo lesiones osteolíticas, en general sin formación ósea, en la porción anterior de los cuerpos vertebrales torácicos y lumbares, mientras los arcos neurales y los elementos posteriores no son afectados (Christensen *et al.*, 2011). Los cuerpos vertebrales de entre una y cuatro vertebrales dorsales bajas o lumbares son comúnmente destruidos, originando potencialmente el desarrollo de cifosis angular y fusiones vertebrales (Aufderheide y Rodríguez-Martín, 1998; Roberts y Buikstra, 2003).

Debido a que el *M. tuberculosis* tiende a localizarse dentro de los tejidos hematopoyéticos, los cuales son más ampliamente distribuidos en los jóvenes que en los adultos, las lesiones vertebrales clásicas de la enfermedad de Pott son manifestadas comúnmente en adultos, mientras en no-adultos puede causar lesiones destructivas y expansivas dentro de los huesos tubulares de manos y pies, el cráneo y otros huesos planos (Stone *et al.*, 2009). Aun así, han sido registrados posibles casos de enfermedad de Pott en no-adultos (Matos *et al.*, 2011; Lewis, 2011; Dawson y Brown, 2012).

Otras patologías como la brucelosis, traumas, infecciones fúngicas (como *Coccidioides immitis* y *Blastomycosis spp*), osteomielitis piogénica y una variedad de neoplasias pueden producir colapsos vertebrales, complicando el diagnóstico diferencial (Steinbock, 1976; Etxeberria, 1994; Campillo, 2001; Ortner, 2003). Sin embargo, lesiones en otras regiones esqueléticas son empleadas en combinación para producir un diagnóstico más aproximado.

Otras alteraciones vertebrales

A partir de la década de 1990 ha sido identificado un número considerable de casos menos típicos de lesiones vertebrales (*e.g.*, Haas *et al.*, 2000), los cuales fueron

diagnosticados por vías moleculares como positivos de infección por MTBC. Estas lesiones, asociadas a la hipervascularización vertebral, están caracterizadas por la porosidad irregular del margen ventral de los cuerpos vertebrales, pero con ausencia del colapso y fistulas que son observados en los casos más avanzados. Estas lesiones conllevan, sin embargo, la consideración de otras patologías como parte del diagnóstico diferencial, en particular algunas micobacteriosis (Nerlich y Lösch, 2009). Debido a que son frecuentes en individuos no-adultos y pueden simplemente representar una mayor porosidad como parte del desarrollo óseo normal, su uso no es consensual como indicador de TB.

Tuberculosis articular

La artritis séptica se desarrolla cuando las bacterias u otros microorganismos patógenos se propagan a través del torrente sanguíneo a una articulación, ya sea a partir de una lesión o una cirugía (Goldenberg, 1998). En el caso de la TB, las articulaciones están afectadas en el 84% de las lesiones esqueléticas (La Fond, 1958). Aunque puede infectar cualquier articulación (Campillo, 2001), las más comúnmente involucradas son aquellas que soportan parte del peso corporal, como la cadera y las rodillas (Roberts, 1998; Rogers y Waldron, 1995), del 15 al 30% y el 10 al 20% respectivamente en los casos no espinales (Steinbock, 1976), la primera principalmente en los niños de 3 a 10 años (Roberts y Buikstra, 2003).

La distribución y apariencia de las lesiones dependen de la estructura y vascularización de las articulaciones (Aufderheide y Rodríguez-Martín, 1998), y son probablemente originadas como consecuencia de lesiones sinoviales o metafisiales (Cremin y Jamieson, 1995). Comúnmente sólo una articulación está afectada y en el 30-50% de los casos ha sufrido un trauma previo (Roberts y Buikstra, 2003). Las articulaciones además presentan osteopenia, erosión marginal y destrucción el hueso subcondral (Roberts y Buiktra, 2003). En los huesos largos, la TB afecta preferentemente las metáfisis (Ortner, 2003; Cremin y Jamieson, 1995). Estos casos de artritis séptica ocurren porque el bacilo afecta el hueso trabecular (Aufderheide y Rodríguez-Martín, 1998), y porque estas regiones óseas son relativamente ricas en irrigación sanguínea y escasas en células fagocíticas (Berney *et al.*, 1972, *in* Hopewell, 1994).

En pacientes vivos con artritis tuberculosa, las articulaciones de las extremidades inferiores están comúnmente más involucradas que las de los miembros superiores (Aufderheide y Rodríguez-Martín, 1998). La gonartropatía tuberculosa es además una de las más frecuentes localizaciones de la TB ósea, representando entre el 10 y 20% de los casos (Kelley y El-Najjar, 1980). Usualmente es unilateral, aunque casos bilaterales fueron reportados por Campillo (1989) a partir de los cuales posteriormente ADN antiguo de MTBC fue amplificado (Baxarias *et al.*, 1998; Campillo *et al.*, 1998).

Lesiones endocraneales

Aunque pueden colaborar en el diagnóstico en restos óseos, las lesiones craneales asociadas con la TB son mencionadas como ocasionales en la literatura médica

(Aufderheide y Rodríguez-Martín, 1998; Ortner, 2003) y los reportes son escasos en el registro arqueológico (Dawson y Brown, 2012; Schultz, 1999). Su desarrollo puede estar relacionado con la meningitis tuberculosa, presente principalmente en niños menores de 10 años de edad, manifestándose a través de la formación de láminas redondeadas de hueso nuevo de 0,5 a 1 cm, las cuales en algunos casos puede afectar huesos faciales, en general el maxilar (Roberts y Buikstra, 2003). Esta situación es diferente a la descrita para el *lupus vulgaris* (Roberts, 1999), en relación a la TB en los tejidos blandos que se extiende a los huesos adyacentes. La mayoría de los casos de TB en el cráneo en adultos jóvenes son secundarios a la diseminación hematógena (Aufderheide y Rodríguez-Martín, 1998).

Santos y Roberts (2001), por ejemplo, no identificaron lesiones endocraneales en individuos no-adultos con meningitis tuberculosa de la colección de esqueletos identificados de Coimbra. Dos estudios recientes realizados a partir de muestras de Hungría, Francia e Italia se centraron en las lesiones esqueléticas de la TB (Maczel, 2004; Giacon, 2008), de los cuales se desprende que los cambios endocraneales, la hipervascularización vertebral, las reacciones periosticas costales, y la formación de hueso perióstico, en particular en el fémur, son potencialmente útiles y pueden ser empleados en el diagnóstico.

Dactilitis

Dactilitis o *spina ventosa* es el término utilizado para describir la osteomielitis por TB, en la cual existe la destrucción ósea, formación de hueso nuevo perióstico y expansión fusiforme del hueso (Teo y Peh, 2004). Radiológicamente, estas lesiones se observan como cavidades líticas con expansión de la diáfisis (Teo y Peh, 2004). Ocurren usualmente en los huesos cortos de manos y pies, por lo que es denominada comúnmente como “dactilitis”. En general es más frecuente en niños, afectando múltiples localizaciones, mientras en adultos este tipo de lesiones suelen estar confinadas a un solo hueso (Campillo, 2001; Roberts y Buikstra, 2003; Teo y Peh, 2004).

Formación de hueso nuevo en las costillas

Los estudios de colecciones de restos esqueléticos con causas de muerte documentada han resultado de gran utilidad para profundizar el conocimiento acerca de las lesiones patológicas que pueden ser diagnósticas de tuberculosis (tabla 1). Durante la década de 1980, las investigaciones en la colección Hamann-Todd, del *Cleveland Museum of Natural History*, revelaron que la formación de hueso en la superficie visceral de las costillas resultaba más frecuente en los individuos con tuberculosis (Kelley y El-Najjar, 1980; El-Najjar, 1981; Kelley y Micozzi, 1984). Aún mayor fue la asociación observada en la Colección Terry, del *National Museum of Natural History* (Smithsonian Institution, Washington, DC), en la que el 61,6% de los individuos con tuberculosis presentaban este tipo de lesiones (Roberts *et al.*, 1994). Más recientemente, los análisis realizados en la colección de Esqueletos Identificados de la Universidad de Coimbra reportaron

que el 86,5% de los esqueletos con tuberculosis mostraron lesiones costales (Santos y Roberts 2001, 2006) y el 90,5% en la colección del *Museum Bocage*, en Lisboa (Matos y Santos, 2006).

TABLA 1
FRECUENCIA DE INDIVIDUOS CON FORMACIÓN DE HUESO NUEVO EN LAS COSTILLAS POR GRUPO DE CAUSAS DE MUERTE (1. TB PULMONAR, 2. TB NO PULMONAR, 3. EXTRAPULMONAR NO-TB) EN ESTUDIOS REALIZADOS EN COLECCIONES DE ESQUELETOS IDENTIFICADOS (ADAPTADO DE MATOS Y SANTOS, 2006:197)

Estudio	Colección identificada	Grupos de causa de muerte	N	Afectado	
				n	%
Kelley y Micozzi, 1984	Hamann-Todd	1	352	31	8.8
		2	385	2	0.5
Roberts <i>et al.</i> , 1994	Terry	1	255	157	61.6
		2	230	51	22.2
		3	1086	165	15.2
Santos y Roberts, 2001, 2006	Coimbra	1	74	64	86.5
		2	33	5	15.2
		3	105	13	12.4
Matos y Santos, 2006	Lisboa	1	84	76	90.5
		2	49	18	36.7
		3	64	16	25.0

A pesar de los datos obtenidos en individuos identificados que asocian la formación de hueso nuevo en las costillas con la TB pulmonar, la comunidad científica se mantuvo cautelosa acerca de este posible criterio diagnóstico, dado que no fueron reportadas correspondencias en individuos vivos con tuberculosis pulmonar. Sin embargo, en 1996 un estudio realizado por Eyler *et al.* (1996:925) en pacientes vivos, concluyó que “la condición más común asociada con la extensión costal era la TB pulmonar”. También el trabajo de Guttentag y Salwen (1999) infiere que las enfermedades pulmonares crónicas, entre ellas la TB, puede inicialmente ser manifestada como reacciones periósticas en las costillas. En realidad, los estudios clínicos no mencionan lesiones óseas leves comúnmente observadas en las costillas y otros huesos en restos esqueléticos de poblaciones arqueológicas, pero ellas no son fácilmente visibles en las imágenes radiográficas (Santos y Roberts, 2001). Por otro lado, las lesiones en la superficie visceral de las costillas también ocurren en individuos con otras enfermedades de origen no-tuberculoso y por lo tanto estas lesiones deben ser analizadas con cautela (Kelley y Micozzi, 1984; Roberts *et al.*, 1994; Santos y Roberts, 2001, 2006; Matos y Santos, 2006).

Aunque no patognomónicas, la presencia de hueso nuevo en la superficie visceral de las costillas (lám. I), su naturaleza (osteolítica o proliferativa; lamelar o fibroso) y su localización en la caja torácica pueden proporcionar una pista más en el diag-

nóstico entre TB pulmonar y otras enfermedades pulmonares en esqueletos humanos antiguos y de algún modo ayudar a identificar nuevos casos (Matos y Santos, 2006; Santos y Roberts, 2006). Como fue referido por Matos y Santos (2006), la frecuencia observada de lesiones costales puede ser subestimada debido a que el hueso nuevo es frágil y fácilmente removido si la integración cortical no es completa. En individuos con TB pulmonar como causa de muerte, las costillas superiores y medias en la caja torácica son más frecuentemente afectadas por la formación de hueso nuevo, siendo la ocurrencia bilateral más frecuente (Matos y Santos, 2006). Estos estudios sugieren también que la formación de hueso lamelar es más común en el extremo vertebral de las costillas en la TB pulmonar, mientras en otras enfermedades pulmonares de origen no tuberculoso el hueso fibroso es el tipo más frecuente, afectando preferencialmente el extremo esternal de las costillas inferiores (Santos y Roberts, 2006; Matos y Santos, 2006). Además, las lesiones osteolíticas son más comunes que las lesiones proliferativas en individuos con causa de muerte por enfermedad extrapulmonar no-TB (Matos y Santos, 2006).

Formación simétrica de hueso nuevo en los huesos largos

La presencia de hueso nuevo en los huesos largos es frecuentemente considerada como un indicador no específico, pudiendo ser el resultado de varias condiciones patológicas (Steinbock, 1976; Ortner, 2003). Cuando ocurre de forma simétrica en huesos tubulares, su depositación endosteal es característica de la osteoartropatía hipertrófica (HOA), un síndrome clínico de etiología desconocida, caracterizado por dedos anchos y planos, artritis e inflamación en las articulaciones de muñecas, codos, rodillas y cadera (Martínez-Lavín *et al.*, 1993; Resnick y Kransdorf, 2005). Las tibias, fibulas, ulnas y radios son comúnmente afectados (lám. II), aunque en estados más avanzados de la infección otros huesos tubulares pueden ser involucrados, particularmente las clavículas, escapulas y calcáneos, y especialmente donde los sitios de inserción musculotendinosas pueden actuar incrementando la depositación ósea (Martínez-Lavín, 1997; Ortner, 2003).

Las evidencias paleopatológicas de HOA comenzaron a ser reportadas en la década de 1970 en restos esqueléticos arqueológicos (ver Assis *et al.*, 2011). Más tarde, Rothschild y Rothschild (1998) realizaron un intento por reconocer y distinguir las características de la HOA en restos documentados de las colecciones Hamman-Todd, Grant y Terry. En 2011, Assis y co-autores publicaron un estudio realizado en 329 individuos jóvenes y adultos de la colección Esqueletos Identificados de Coimbra, en el cual las lesiones compatibles con HOA fueron halladas en los tres grupos considerados: individuos con TB, otras enfermedades pulmonares no relacionadas con TB, y en el grupo de control (causas de muerte extrapulmonar no-TB), siendo estadísticamente significativa en los individuos que murieron de enfermedades pulmonares. El riesgo de desarrollar HOA resultó mayor en los individuos con TB cuando fueron comparados con los otros grupos. Los huesos más afectados en esos individuos fueron el radio y la ulna en los miembros superiores, y la tibia, fémur y fibula en los miembros inferiores (Assis *et al.*, 2011). Este trabajo, basado en individuos que murieron antes de la introducción de los antibióticos, coincide con los estudios clínicos, los cuales establecieron

una posible correlación entre condiciones pulmonares y la HOA. En 1915, Locke (en Christensen *et al.*, 2011) publicó una extensa revisión acerca de este aspecto, en el cual concluyó que la TB es “probablemente la más importante” causa de HOA, siendo que la TB, como la principal causa de lesiones proliferativas en los miembros inferiores, no puede ser descartada.

En la muestra estudiada por Assis *et al.* (2011), la HOA fue identificada igualmente en ambos sexos, pero su presencia fue significativamente más frecuente en individuos menores de 45 años. De acuerdo con las autoras, este hecho puede ser explicado por la edad a la cual la TB afectó a los individuos en la era pre-antibiótica. Recientemente, Nicklisch *et al.* (2012) también verificaron la presencia de reacciones del periosteo en individuos con otras evidencias de haber sufrido de TB.

En algunos estudios paleopatológicos y en individuos con causa de muerte conocida, este tipo de lesiones parecen relacionarse con la TB. Su presencia no permite una identificación positiva de esta enfermedad, pues surgen también en individuos con otras enfermedad registradas como causa de muerte (Santos y Roberts, 2001; Assis *et al.*, 2011). A pesar de desconocerse exactamente cuál es la etiología de la HOA y su valor en el diagnóstico de la TB, suscribimos la opinión de Assis y co-autores (2011): no obstante la dificultad en la identificación de capas leves de formación de hueso nuevo y su pobre preservación, tanto en colecciones identificadas como arqueológicas, este tipo de cambio óseo debe ser cuidadosamente inspeccionado y su distribución registrada.

Herramientas complementarias para el diagnóstico de TB en restos humanos

Además de los análisis macroscópicos de los restos óseos, que usualmente han sido la base de las identificaciones de TB en contextos arqueológicos, otro tipo de herramientas son actualmente utilizadas con frecuencia. Entre ellas, las más importantes y empleadas son las técnicas radiográficas y tomográficas para la profundización de las evaluaciones de las lesiones óseas y los estudios moleculares del ADN antiguo (ADNa) y los análisis de ácido micólico para la identificación de la presencia MTBC en los restos esqueléticos.

Como consecuencia de su empleo en el diagnóstico de casos actuales, la información acerca de los estudios radiográficos y tomográficos de la TB pulmonar y extrapulmonar son abundantes. Sin embargo, a pesar de los datos disponibles, los casos en los cuales los hallazgos radiológicos son patognomónicos son raros (Panuel *et al.*, 1999), debido a que las características radiológicas de la TB puede resultar similar a la de otras patologías, por lo que es imperativo comprender los patrones de distribución de sus manifestaciones radiológicas (Engin *et al.*, 2000; Burrill *et al.*, 2007). Una revisión de la correlación entre la información patología y radiológica de la TB fue presentada por Panuel *et al.* (1999), describiendo sus evidencias radiológicas y discutiendo otras posibles patologías que adoptan características similares. Por ejemplo, una triada de hallazgos radiográficos, conocida como triada de Plemister, y que incluye osteoporosis juxta-articular, erosión ósea y disminución del espacio articular, es característica de la artritis tuberculosa, aunque debe descartarse la posibilidad de artritis fúngica, reumatoidea u otros procesos monoarticulares (Panuel *et al.*, 1999).

Otros métodos para identificar la tuberculosis se orientan a la búsqueda de evidencias del MTBC. Desarrollos en la comprensión de la microbiología de las micobacterias modernas han probado ser útiles tanto para estudios clínicos como paleopatológicos. Sin embargo, estos métodos implican la destrucción del hueso. Para algunos autores (Gernaey *et al.*, 1999) el uso de marcadores químicos son potencialmente más confiables para el diagnóstico de TB que las exámenes macroscópicas esqueléticas, aunque otros señalan las dificultades y cuidados necesarios cuando este tipo de evidencias son analizadas (Wilbur *et al.*, 2009).

Desde la década de 1980 el ADN comenzó a ser estudiado gracias a las técnicas de PCR, y la TB se encuentra entre las patologías más investigadas por vías moleculares. A pesar del potencial de los biomarcadores, el problema no es simple. Mientras un resultado positivo confirma la presencia de MTBC, uno negativo no puede excluir su ausencia (Taylor *et al.*, 1996). Por otra parte, una amplificación de ADN positiva no revela si el individuo tuvo la enfermedad o la infección (Baron *et al.*, 1996; Gernaey *et al.*, 1998). Es posible que huesos sin lesiones por TB puedan producir resultados positivos en personas expuestas a la bacteria, pero sin evidencias clínicas obvias de la enfermedad (Taylor *et al.*, 1996). Entonces, cuando estos biomarcadores son identificados, sigue siendo desconocido si el individuo tuvo TB activa, si estaba curado al momento de su muerte o simplemente tuvo contacto con la enfermedad durante su vida. Además tampoco ofrece pruebas de que las lesiones en el esqueleto fueron causadas por TB. No obstante, teniendo en cuenta la rigurosidad que estas consideraciones metodológicas requieren, así como la formulación de criterios para la destrucción de restos arqueológicos en relación a la potencial información que pueda brindar (Wilbur *et al.*, 2009), los análisis biomoleculares continúan generando información valiosa acerca de la evolución de la TB y su distribución espacial y temporal.

Las micobacterias se distinguen de otras bacterias del orden *Actinomycetes* por su habilidad para sintetizar ácidos micólicos (Stone *et al.*, 2009), un tipo de ácidos grasos de cadena larga que forman parte de su pared celular, y que de acuerdo a su longitud, insaturación, sus funciones oxígeno adicionales y sus enlaces metilos pueden ser diferenciados de los producidos por otras bacterias (Gernaey *et al.*, 2001). Por este motivo, la detección de ácido micólico ha comenzado a ser considerada un biomarcador de la presencia de MTBC en restos arqueológicos. Desde entonces muchos estudios fueron realizados, entre ellos los publicados por Donoghue *et al.* (1998) y Gernaey *et al.* (1999), quienes presentaron el hallazgo de ácido micólico específico de TB en restos humanos de *ca.* 1000 años AP de Wess-Yorksire, Reino Unido. Además, Hershkovitz *et al.* (2008) detectaron ácido micólico en restos humanos de *ca.* 9000 años AP del sitio Atlit-Yam, del Mediterráneo oriental. Recientemente, Mark *et al.* (2010) detectaron la presencia de ácido micólico como marcador de TB en restos humanos de *ca.* 1400 años AP. La presencia de ácido micólico fue además investigada en individuos de la colección de Esqueletos Identificados de Coimbra, la cual presentó 72% de correlación con los registros de entierros con TB como causa de muerte (Redman *et al.*, 2009). Sin embargo, algunas dudas persisten sobre esta técnica, debido a la presencia de ácido micólico detectada en muestras arqueológicas en las cuales se han reportado resultados negativos de ADN de *M. tuberculosis* (Gernaey *et al.*, 2001).

UNA SÍNTESIS DE LAS EVIDENCIAS PALEOPATOLOGICAS

Las evidencias paleopatológicas en restos óseos humanos compatibles con TB son numerosas. Entre ellas, los restos más antiguos en los cuales se han descrito tuberculosis provienen de casos de enfermedad de Pott en restos humanos del Neolítico, *ca.* 6000 años AP en Europa (Formicola *et al.*, 1987; Canci *et al.*, 1996; Gladykowska-Rzeczycka, 1999; Nicklisch *et al.*, 2012).

Una revisión detallada de los trabajos reportados a nivel mundial fue presentada por Roberts y Buikstra (2003) y más recientemente por Holloway *et al.* (2011), en los cuales la mayoría de los casos identificados se refieren a la enfermedad de Pott. Posteriormente a estas revisiones, Lewis (2011) publicó nuevos casos reconocibles en esqueletos de juveniles del período romano y realizó una síntesis de los posibles y probables casos existentes en el Reino Unido en no-adultos. En este artículo se muestra (tablas 1-3) que las identificaciones se basaron no solamente en casos de enfermedad de Pott, sino también en la formación de hueso nuevo en costillas y en huesos largos, señales que comenzaron a asociarse en la última década. También Dawson y Brown (2012) identificaron un conjunto mixto de lesiones líticas en el cráneo y lesiones costales, que permitieron la identificación más probable de TB en un niño del periodo medieval en Inglaterra, de entre 3 y 5 años de edad. Christensen *et al.* (2011) presentaron un análisis de los restos óseos de un adulto recuperado en un sitio medieval del sudoeste de Hungría (Siglos IX-XIII), en el cual identificaron macroscópica y radiológicamente lesiones periósticas bilaterales extensas y simétricas en las fibulas, tibias y en la porción posterior de la diáfisis de los fémures. Por su parte, Nicklisch *et al.* (2012) informaron, en un estudio realizado en individuos del Neolítico en Alemania, 2 casos de enfermedad de Pott y reacciones periósticas en las costillas de adultos y no-adultos. Además de las descripciones macroscópicas, análisis histológicos, estudios de micro CT y análisis biomoleculares indicaron la presencia de bacterias patogénicas del MTBC en estos restos esqueléticos. En un cementerio de Reykjavik, en Islandia, fueron registrados también casos recientes de TB (Gestsdóttir, 2009, en Gestsdóttir, 2012). En América del Sur, en el noroeste de Argentina, Arrieta *et al.* (2011) reportaron lesiones esqueléticas en 6 esqueletos pre-colombinos (*ca.* 1000-1400 AD) pertenecientes a una población agricultora, que según los autores pueden ser interpretados como TB. La identificación de TB en este caso se basó en la morfología de lesiones vertebrales y reacciones periósticas en las costillas, fibulas y pelvis. En Asia, Li *et al.* (2012) reportaron lesiones macroscópicas en las costillas, vertebras y en la rodilla izquierda en un individuo adulto del siglo II/III AC en China, probablemente debido a una infección por tuberculosis.

Los estudios en colecciones identificadas continúan brindando información importante acerca de la TB y sus lesiones óseas. Una nueva investigación realizada en la Colección Terry (Pálfi *et al.*, 2012), muestra una amplia variedad de lesiones óseas en tres esqueletos de jóvenes menores de 20 años. Fueron identificadas hipervascularización y lesiones destructivas de los cuerpos vertebrales, algunas de ellas multifocales, además de lesiones endocraneales y spina ventosa. Las costillas presentaron no sólo formación de hueso nuevo, sino también lesiones líticas similares a las observadas en la enfermedad de Pott. Estos casos incluyen manifestaciones poco comunes y escasamente reportadas en la literatura paleopatológica.

De las revisiones realizadas y los trabajos más recientes se desprende que la mayor parte de las evidencias provienen de Europa y América del Norte. Por el contrario, los reportes de casos de TB en países de África sub-sahariana, Asia, Oceanía y de algunos países de América del Sur son escasos. Dadas las evidencias moleculares, que sitúan el origen de la enfermedad en África, donde no han sido hallados por el momento restos óseos con TB, y la amplia dispersión espacial de esqueletos afectados, el contraste en la distribución global podría no ser sólo asociado a factores biológicos o epidemiológicos. Por el contrario, la ausencia de evidencias en algunas áreas podría ser el resultado de situaciones dispares en la preservación del registro bioarqueológico, la mayor dispersión de los entierros en el caso de las poblaciones nómadas y, más probablemente, a la falta de investigadores formados en paleopatología que orienten sus búsquedas hacia este tipo de investigaciones. Sin embargo, abundante información ha sido reportada en ámbitos locales o regionales, que debido a barreras idiomáticas o descripciones ambiguas y escasas no son mencionados en revisiones extensas. Muchos de estos casos podrían ser discutibles como resultado de infección por MTBC, pero otros podrán efectivamente ser confirmados. La profundización de los criterios diagnósticos y la rigurosidad en la presentación de las evidencias probablemente permitirá su integración en ámbitos internacionales.

CONCLUSIONES

La tuberculosis, por sus características infecto-contagiosas, es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad y continúa, aún hoy, siendo un problema grave de salud pública. El hecho de tornarse crónica y dejar lesiones en los tejidos ha permitido su estudio desde enfoques paleopatológicos, siendo de las enfermedades que han merecido más atención por parte de los paleopatólogos, registrando un gran número de evidencias. La ausencia de lesiones patognomónicas dificulta su diagnóstico preciso, lo que reduce el número de casos identificados en esqueletos, a pesar de que los datos documentales relatan su gran morbilidad y mortalidad. Creemos que el número de casos de paleotuberculosis puede aumentar si se comienza a investigar lesiones en todo el esqueleto y no sólo los colapsos y cifosis en la columna vertebral.

En base a la información precedente, sugerimos que, además de la búsqueda de lesiones producidas por Mal de Pott, se realice el registro de lesiones articulares con formación y destrucción de hueso en las caderas y rodillas, lesiones endocraneanas y reacciones del periosteo en las costillas y el esqueleto apendicular. Estos registros son siempre fortalecidos por las evaluaciones radiográficas, que permiten identificar alteraciones no observadas superficialmente. Los estudios moleculares, de ADN y de ácidos micólicos, aunque costosos, destructivos y no siempre viables, brindan información complementaria altamente relevante para discutir e interpretar los hallazgos esqueléticos. Es importante a su vez volver a estudiar esqueletos ya analizados en el pasado, permitiendo identificar un mayor número de posibles casos. De este modo se alcanzarán resultados más rigurosos que harán posible contribuir a esclarecer la gran disparidad existente entre los documentos históricos y las fuentes paleopatológicas.

Además, se deberá continuar realizando investigaciones más profundas de manera de determinar exactamente la etiología y significado de lesiones como la porosidad

de las vertebras y la formación de hueso nuevo en las costillas y huesos largos. Los continuos perfeccionamientos de las técnicas imagenológicas y biomoleculares traerán grandes beneficios como medios auxiliares en el diagnóstico diferencial de TB. Considerar los conocimientos actuales, incluso desde las etapas de excavación, reconociendo la disposición de los elementos en los entierros y con cuidados adecuados de manera de preservar los restos que pudieran contener lesiones patológicas, resultan indispensables para la detección y diagnóstico de la TB en restos óseos.

Esta conjugación de información esquelética, en colaboración con la aplicación de información clínica en el estudio de los cambios óseos de muestras arqueológicas, permitirá incrementar las posibilidades de alcanzar diagnósticos diferenciales confiables, aunque sólo en algunos casos será posible arribar a un grado moderado de certeza y en otros lograr sólo incluir a la TB como una causa posible o probable de las evidencias disponibles. Se podrá así detectar nuevos casos de TB e interpretar su significado en escalas evolutivas y de ese modo avalar la historia adaptativa de esta micobacteria a través de los milenios y los mares.

AGRADECIMIENTOS

A Sylvia Jiménez-Brobeil y Trinidad Nájera Colino por la invitación para participar en esta publicación y por sus comentarios. A un revisor anónimo, que con sus detallados comentarios, colaboró en la mejora de este trabajo. A Patricia Correia por su ayuda en el ordenamiento de la bibliografía. Al CIAS (FCT - PEst-OE/SADG/UI0283/2011).

BIBLIOGRAFÍA

- ABBATE, E., VESCOVO, M., NATIELLO, M., CUFRE, M., GARCÍA, A., AMBROGGI, M. POGGI, S. SÍMBOLI, N. y RITACCO, V. (2007): "Tuberculosis extensamente resistente (XDR-TB) en Argentina: aspectos destacables epidemiológicos, bacteriológicos, terapéuticos y evolutivos", *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 1, pp. 19-25.
- ALMEIDA, A. R. (1995): *A tuberculose: doença do passado, do presente e do futuro*, Fundação Bial, Porto.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY (2000): "Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (4), pp. 1376-1395.
- ARMELAGOS, G.J., BARNES, K.C. y LIN, J. (1996): "Disease in human evolution: The re-emergence of infectious disease in the third epidemiological transition", *Anthro. Notes* 18 (3), pp. 1-6.
- ARRIETA, M.A., BORDACH, M. A. y MENDONÇA, O. J. (2011): "Pre-Columbian Tuberculosis in Northwest Argentina: Skeletal Evidence from Rincón Chico 21 Cemetery", *International Journal of Osteoarchaeology*. DOI: 10.1002/oa.1300.
- ASSIS, S. SANTOS, A. L. y ROBERTS, C. A. (2011): "Evidence of hypertrophic osteoarthropathy in individuals from the Coimbra Skeletal Identified Collection (Portugal)", *International Journal of Paleopathology* 1 (3-4), pp. 155-163.
- AUFDERHEIDE, A. C. y RODRÍGUEZ-MARTÍN, C. (1998): *The Cambridge Encyclopedia of Human Paleopathology*, Cambridge University Press, Cambridge.
- BAKER, L., BROWN, T., MAIDEN, M. C. y DROBNIEWSKI, F. (2004): "Silent nucleotide polymorphisms and a phylogeny for Mycobacterium tuberculosis", *Emerging Infectious Disease* 10, pp. 1568-1577.

- BARON, H., HUMMEL, S. y HERMANN, B. (1996): "Mycobacterium tuberculosis complex DNA in ancient human bones", *Journal of Archaeological Science* 23 (5), pp. 667-671.
- BATES, J.H. y STEAD, W.W. (1993): "The history of tuberculosis as a global epidemic", *Medical Clinics of North America* 77 (6), pp. 1205-1217.
- BAXARIAS, J., GARCÍA, A., GONZÁLEZ, J., PÉREZ-PÉREZ, A., TUDÓ, B. G., GARCÍA-BOUR, C.J., CAMPILLO, D.D. y TURBÓN, E. D. (1998): "A rare case of tuberculosis gonoarthropathy from the Middle Ages in Spain: an ancient DNA confirmation study", *Journal of Paleopathology* 10 (2), pp. 63-72.
- BRITES, D. y GAGNEUX, S. (2012): "Old and new selective pressures on *Mycobacterium tuberculosis*", *Infection, Genetics and Evolution* 12 (4), pp. 678-685.
- BROSCH, R., GORDON, S.V., MARMIESSE, M., BRODIN, P., BUCHRIESER, C., EIGLMEIER, K., GARNIER, T., GUTIERREZ C., HEWINSON, G., KREMER, K., PARSONS, L.M., PYM, A.S., SAMPER, S., VAN, SOOLINGEN, D. y COLE, S.T. (2002): "A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex", *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (6), pp. 3684-3689.
- BURKE, S.D.A. (2011): "Tuberculosis: past and present", *Reviews in Anthropology* 40 (1), pp. 27-52.
- BURRILL, J., Williams, C.J., BRAIN, G., CONDER, G., HINE, A.L. y MISRA, R.R. (2007): "Tuberculosis: a radiologic review", *Radiographics* 27, pp. 1255-1273.
- CAMPILLO, D. (1989): "Osteo-articular tuberculosis in the Middle Ages in Spain", *Empuries* 48-50, pp. 142-151.
- CAMPILLO, D. (2001): *Introducción a la paleopatología*, Ediciones Bellaterra S. L., Barcelona.
- CAMPILLO, D., BAXARIAS, J., GARCIA, A., GONZÁLEZ, J., TUDÓ, G., GARCÍA-BOUR, J., PÉREZ-PÉREZ, A., y TURBÓN, D. (1998): "El ADN confirma la presencia y expansión de la tuberculosis en el medievo", *Empuries* 51, pp. 257-265.
- CANCI, A., MINOZZI, S. y BORGOGNINI-TARLI, S. (1996): "New evidence of tuberculous spondylitis from Neolithic Liguria (Italy)", *International Journal of Osteoarchaeology* 6, pp. 497-501.
- CERVELLERA, M. J. (1991): *La tuberculosis y su historia*, Fundación Uriach 1838, Barcelona.
- COCKBURN, T. A. (1971): "Infectious disease in ancient populations", *Current Anthropology* 12 (1), pp. 45-62.
- COHEN, M. N. y ARMELAGOS, G. J. (1984): *Paleopathology at the origins of agriculture*, Orlando, Academic Press
- COHEN, M. y CRANE-KRAMER, G. (2007): *Ancient Health: Skeletal Indicators of Agricultural and Economic Intensification (Bioarchaeological Interpretations of the Human Past: Local, Regional, and Global Perspectives)*, University Press of Florida, Gainesville.
- CHRISTENSEN, T., MARTÍNEZ-LAVÍN, M., PINE-DA, C. (2011): "Periostitis and osteolysis in a Medieval skeleton from South-West Hungary: (leprosy, treponematosi, tuberculosis or hypertrophic osteoarthropathy) a diagnostic challenge!", *International Journal of Osteoarchaeology*. DOI: 10.1002/oa.1240
- COMAS, I. y GAGNEUX, S. (2009): "The Past and Future of Tuberculosis Research", *PLoS Pathogens* 5 (10), e1000600. doi:10.1371/journal.ppat.1000600.
- CREMIN, B. J. y JAMIESON, D. H. (1995): *Childhood tuberculosis: modern imaging and clinical concepts*, Springer-Verlag, New York.
- CULE, J. (1999). "Medical history and tuberculosis", *Tuberculosis: past and present* (Pálfi, G., Dutour, O., Deák, J. y Hutás, I.), Golden Book Publishers and Tuberculosis Foundation, Budapest/Szeged, pp. 31-37.
- DANIEL, T. M. (2006): "The history of tuberculosis", *Respiratory Medicine* 100 (11), pp. 1862-1870.
- DANIEL, T. M. (2011): "Hermann Brehmer and the origins of tuberculosis sanatoria", *International Journal Tuberculosis Lung Diseases* 15 (2), pp. 161-162.
- DANIEL, T. M., BATES, J. H. y DOWNES, K. A. (1994): "History of tuberculosis", *Tuberculosis: Pathogenesis, protection and control* (Bloom, B. R.), American Society for Microbiology, Washington, D.C, pp. 13-24.
- DAWSON, H., BROWN, K. R. (2012): "Childhood tuberculosis: a probable case from late mediaeval Somerset, England", *International Journal of Paleopathology* 2 (1), pp. 31-35.
- DHEDA, K. y MIGLIORI, G. B. (2012): "The global rise of extensively drug-resistant tuberculosis: is the time to bring back sanatoria now overdue?", *The Lancet* 379 (9817), pp. 773-775.

- DONOGHUE, H. D., SPIGELMAN, M., ZIAS, J., GERNAEY-CHILD, A.M y MINNIKIN, D. E. (1998): "Mycobacterium tuberculosis complex DNA in calcified pleura from remains 1400 years old", *Letters in Applied Microbiology* 27, pp. 265-269.
- DUBOVSKY, H. (1983): "Tuberculosis and art", *South African Medical Journal* 64, pp. 823-826.
- DUNLAP, N. E., BASS, J., FUJIWARA, P., HOPPEWELL, P., HORSBURGH, C.R., SALFINGER, M., SIMONE, P. (2000): "Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161 (4), pp. 1376-1395.
- EARNEST, M. y SBARBARO, J. (1993): "A plague returns", *The Sciences* Sep/Oct, pp. 14-19.
- EL-NAJJAR, M. (1981): "Skeletal changes in tuberculosis: the Hamann-Todd Collection", *Prehistoric tuberculosis in the Americas* (Buikstra, J., ed.), Northwestern University Archeological Program, Chicago, pp. 85-97.
- ENGIN, G., ACUNAS, B., ACUNAS, G. y TUNACI, M. (2000): "Imaging of Extrapulmonary Tuberculosis", *Radiographics* 20 (2), pp. 471-488.
- ETXEBERRIA, F. (1994): "Tuberculosis vertebral: identificación del mal de Pott en restos humanos medievales", *Boletín de la Asociación Española de Paleopatología* 4, pp. 9-11.
- ÉVINGER, S., BERNERT, Z., FÓTHI, E., WOLFF, K., KÖVÁRI, I., MARCSIK, A., DONOGHUE, H. D., O'GRADY, J., KISS, K. K. y HAJDU, T. (2011): "New skeletal tuberculosis cases in past populations from Western Hungary (Transdanubia)", *HOMO - Journal of Comparative Human Biology* 62 (3), pp.165-183.
- EYLER, W. R., MONSEIN, L. H., BEUTE, G.H., TILLEY, B., SCHULTZ, L. R., y SCHMITT, W. G. H. (1996): "Rib enlargement in patients with chronic pleural disease", *American Journal of Roenthenology* 167, pp. 921-926.
- FARIA, A. B. L. (1919): "A auscultação pulmonar e os raios X. O 1º Centeário de Laennec", Comunicação apresentada ao 1º Congresso Nacional de Medicina de Madrid (Madrid, 1919), Oficinas Gráficas da Empresa Editora Popular, Lisboa.
- FARIA, R. (1924): *O guia do tuberculoso*, Empresa Literária Fulminense, Lisboa.
- FAUCI, A.S., MORENS, D.M. (2012): "The perpetual challenge of infectious diseases", *The New England Journal of Medicine* 366 (5), pp. 454-461.
- FORMICOLA, V., MILANESI, Q. y SCARSINI, C. (1987): "Evidence of spinal tuberculosis at the beginning of the fourth millenium B.C. from Arene Candide Cave (Liguria, Italy)", *American Journal of Physical Anthropology* 72, pp. 1-6.
- GAGNEUX, S. (2012): "Host-pathogen coevolution in human tuberculosis", *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 367 (1590), pp. 850-859.
- GAGNEUX, S. y SMALL, P. M. (2007): "Global phylogeography of Mycobacterium tuberculosis and implications for tuberculosis product development", *Lancet Infectious Disease* 7 (5), pp. 328-337.
- GERNAEY, A., MINNIKIN, D., COPLEY, M., POWER, J., AHMED, A., DIXON, R., ROBERTS, C., ROBERTSON, D., NOLAN, J. y CHAMBERLAIN, A. (1998): *Detecting ancient tuberculosis*.<http://intarch.ac.uk/journal/issue5/>
- GERNAEY, A., MINNIKIN, D.E., COPLEY, M.S., AHMED, A.M.S., ROBERTSONS, D.J., NOLAN, J. y CHAMBERLAIN, A.T. (1999): "Correlation of the occurrence of mycolic acids with tuberculosis in an archaeological population", *Tuberculosis: Past and present* (Pálfi, G., Dutour, O., Deák, J. y Hutás, I.), Golden Book Publishers and Tuberculosis Foundation, Budapest/Szeged, pp. 275-283.
- GERNAEY, A. M., MINNIKIN, D. E., COPLEY, M.S., DIXON, R. A., MIDDLETON, J. C. y ROBERTS, C.A. (2001): "Mycolic acids and ancient DNA confirm an osteological diagnosis of tuberculosis", *Tuberculosis* 81 (4), pp. 259-265.
- GESTSDÓTTIR, H. (2012): "Historical Osteoarchaeology in Iceland", *International Journal of Historical Archaeology* 16, pp. 547-558.
- GIACON, M. (2008): *Palaeopathology in the Osteological Collection of Anthropological Museum in Padova University: the cases of tuberculosis*, Tesis Doctoral (no publicada), Universidad de Padua, Padua, Italia.
- GLADYKOWSKA-RZECZYCKA, J. (1999): "Tuberculosis in the past and present in Poland", *Tuberculosis: past and present* (Pálfi, G., Dutour, O., Deák, J. y Hutás, I.), Golden Book Publishers and Tuberculosis Foundation, Budapest-Szeged, pp. 561-576.
- GOLDENBERG, D. L. (1998): "Septic arthritis", *Lancet* 351, pp. 197-202.
- GUÉGAN, J.-F.; MAGNY, G. C. (2007): "Epidemiology in a changing world: the need for a bigger picture!". *Encyclopedia of infectious diseases*:

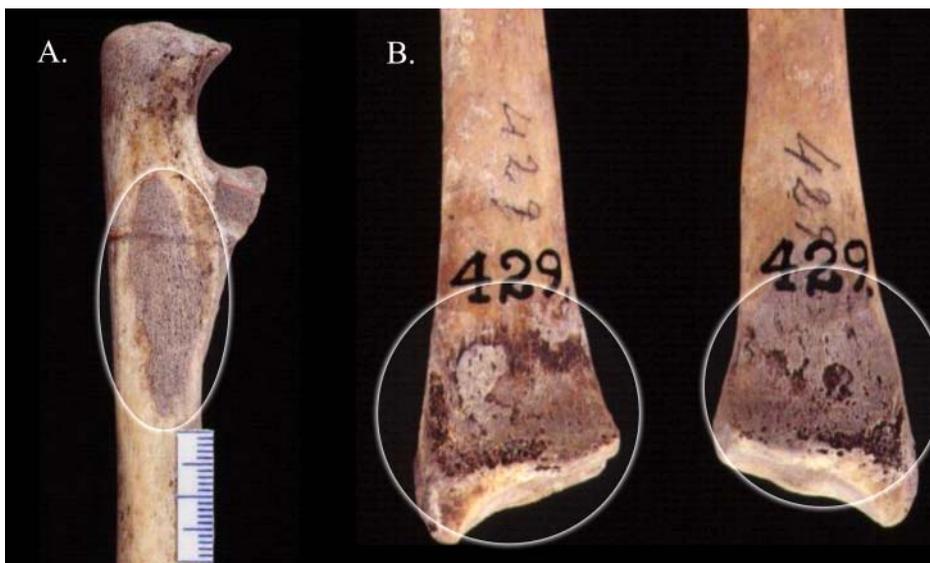
- modern methodologies* (Tibayrene, M., ed.), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, pp. 569-589.
- GUTIERREZ, M. C., BRISSE, S., BROSCHE, R., FABRE, M., OMAIS, B., MARMIESSE, M., SUPPLY, P. y VINCENT, V. (2005): "Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*", *PLoS Pathogens* 1, pp. e5.
- GUTTENTAG, A. R. y SALWEN, J. K. (1999): "Keep your eyes on the ribs: the spectrum of normal variants and diseases that involve the ribs", *Radiographics* 19 (5), pp. 1125-1142.
- HAAS, F. y HAAS, S. (1999): "Origins and spread of *Mycobacterium tuberculosis* in the Mediterranean Basin", *Tuberculosis: Past and present* (Pálfi, G., Dutour, O., Deák, J. y Hutás, I.), Golden Book Publishers and Tuberculosis Foundation, Budapest/Szeged, pp. 433-443.
- HAAS, C. J., ZINK, A., MOLNAR, E., SZEIMIES, U., REISCHL, U., MARCSIK, A., ARDAGNA, Y., DUTOUR, O., PALFI, G. y NERLICH, A. G. (2000): "Molecular Evidence for Different Stages of Tuberculosis in Ancient Bone Samples from Hungary", *American Journal of Physical Anthropology* 113 (3), pp. 293-304.
- HERSHBERG, R., LIPATOV, M., SMALL, P. M., SHEFFER, H., NIEMANN, S., HOMOLKA, S., ROACH, J. C., KREMER, K., PETROV, D. A., FELDMAN, M. W. y GAGNEUX, S. (2008): "High Functional Diversity in *Mycobacterium tuberculosis* Driven by Genetic Drift and Human Demography", *PLoS Biology* 6 (12), pp. e311. doi:10.1371/journal.pbio.0060311
- HERSHKOVITZ, I., DONOGHUE, H. D., MINNIKIN, D.E., BESRA, G. S., LEE, O. Y.-C., GERNAEY, A. M., GALILI, E., ESHED, V., GREENBLATT, C. L., LEMMA, E., BAR-GAL, G. K. y SPIGELMAN, M. (2008). "Detection and Molecular Characterization of 9000-Year-Old *Mycobacterium tuberculosis* from a Neolithic Settlement in the Eastern Mediterranean", *PLoS ONE* 3 (10), pp. e3426. Doi:10.1371/journal.pone.0003426.
- HOLLOWAY, K.L., HENNEBERG, R.J., DE BARROS LOPES, M. y HENNEBERG, M. (2011): "Evolution of human tuberculosis: A systematic review and meta-analysis of paleopathological evidence", *HOMO - Journal of Comparative Human Biology* 62 (6), pp. 402-458.
- HOPEWELL, P. (1994): "Overview of clinical tuberculosis", *Tuberculosis: pathogenesis, and control* (Bloom, B.), ASM Press, Washington 3, pp. 25-46.
- ISEMAN, M. D. (2007): "Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Charles Darwin Would Understand", *Clinical Infectious Diseases* 45 (11), pp. 1415-1416.
- JELLIS, J. E. (1995): "Bacterial infections: bone and joint tuberculosis", *Baillière re's Clinical Rheumatology* 9 (1), pp. 151-159.
- JOHNSTON, W. (1993): "Tuberculosis", *The Cambridge World History of Human Disease* (Kiple, K.), Cambridge University Press, New York VIII. 147, pp. 1059-1068.
- KELLEY, M. A. y EL-NAJJAR, M. Y. (1980): "Natural variation and differential diagnosis of skeletal changes in tuberculosis", *American Journal of Physical Anthropology* 52, pp. 153-167.
- KELLEY, M. A., MICOZZI, M. S. (1984): "Rib lesions in chronic pulmonary tuberculosis", *American Journal of Physical Anthropology* 65, pp. 381-386.
- KOCH, R. (1982): "The etiology of tuberculosis" [Traducido del alemán, 1882], *Reviews of Infectious Disease* 4 (6), pp. 1270-1274.
- LA FOND, E. M. (1958): "An analysis of adult skeletal tuberculosis", *Journal of Bone and Joint Surgery* 40 A, pp. 346-364.
- LEBARBENCHON, C., BROWN, S. P., POULIN, R., GAUTHIER-CLERC, M. y THOMAS, F. (2008): "Evolution of pathogens in a man-made world", *Molecular Ecology* 17 (1), pp. 475-484.
- LEDERBERG, J. (1997): "Infectious disease as an evolutionary paradigm", *Emerging Infectious Diseases* 3 (4), pp. 417-423.
- LEWIS, M. E. (2011): "Tuberculosis in the non-adults from Romano-British Poundbury Camp, Dorset, England", *International Journal of Paleopathology* 1 (1), pp. 12-23.
- LI, X., WAGNER, M., WU, X., TARASOV, P., ZHANG, Y., SCHMIDT, A., GOSLAR, T. y GRESKY, J. (2012): "Archaeological and palaeopathological study on the third/second century BC grave from Turfan, China: Individual health history and regional implications", *Quaternary International*, pp. 1-9.
- MACZEL, M. (2004): *Sur les traces de la tuberculose. Critères diagnostiques des atteintes tuberculeuses du squelette humain et leur application dans des séries anthropologiques hongroises et françaises*, Tesis Doctoral, Universidad de Szeged, Hungría (no publicada).
- MARK, L., PATONAI, Z., VACZY, A., LORAND, T., MARCSIK, Y. A. (2010): "High-throughput mass spectrometric analysis of 1400-year-old mycolic

- acids as biomarkers for ancient tuberculosis infection”, *Journal of Archaeological Science* 37 (2), pp. 302-305.
- MARTÍNEZ-LAVÍN, M., MATUCCI-CERINIC, M., JAJIC, I. y PINEDA, C. (1993): “Workshop report: hypertrophic osteoarthropathy, a consensus on its definition, classification, assessment and diagnostic criteria”, *Journal of Rheumatology* 20, pp. 1386-1387.
- MARTÍNEZ-LAVÍN, M. (1997): “Hypertrophic osteoarthropathy”, *Current Opinion, Rheumatology* 9, pp. 83-86.
- MATOS, V., MARQUES, C. y LOPES, C. (2011): “Severe Vertebral Collapse in a Juvenile from the Graveyard (13th/14th-19th Centuries) of the São Miguel Church (Castelo Branco, Portugal): Differential Palaeopathological Diagnosis”, *International Journal of Osteoarchaeology* 21 (2), pp. 208-217.
- MATOS, V. y SANTOS, A.L. (2006): “On the Trail of Pulmonary Tuberculosis Based on Rib Lesions: Results From the Human Identified Skeletal Collection From the Museu Bocage (Lisbon, Portugal)”, *American Journal Of Physical Anthropology* 130 (2), pp. 190-200.
- MOSTOWY, S., INWALD, J., GORDON, S., MARTIN, C., WARREN, R., KREMER, K., COUSINS, D. y BEHR, M. A. (2005): “Revisiting the evolution of *Mycobacterium bovis*”, *Journal of Bacteriology* 187 (18), pp. 6386-6395.
- NERLICH, A. G., y LÖSCH, S. (2009): “Paleopathology of Human Tuberculosis and the Potential Role of Climate”, *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. Doi:10.1155/2009/437187
- NICKLISCH, N., MAIXNER, F., GANSLMEIER, R., FRIEDERICH, S., DRESELY, V., MELLER, H., ZINK, A. y ALT, K. W. (2012): “Rib lesions in skeletons from early Neolithic sites in Central Germany: on the trail of tuberculosis at the onset of agriculture”, *American Journal of Physical Anthropology* 149 (3), pp. 391-404.
- NICOD, L. P. (2007): “Immunology of tuberculosis”, *Swiss Medical Weekly* 137 (25-26), pp. 357-362.
- OLIVEIRA, C. G. (1954): “Aspectos sociais da Tuberculose”, *Colectânea de Trabalhos Médicos de discípulos de Pulido Valente. Livro de Homenagem*, Livraria Luso-Espanhola, Lda., Lisboa, pp. 71-102.
- ORTNER, D. J. (2003): *Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains. Second edition*, Elsevier Science/Academic Press, New York.
- PÁLFI, G., BEREZKI, Z., ORTNER, D. O. y DUTOUR, O. (2012): “Juvenile cases of skeletal tuberculosis from the Terry Anatomical Collection (Smithsonian Institution, Washington, D.C., USA)”, *Acta Biologica Szegediensis* 56(1), pp. 1-12.
- PANUEL, M., PORTIER, F., PÁLFI, G., CHAUMOÏTRE, K. y DUTOUR, O. (1999): “Radiological differential diagnosis of skeletal tuberculosis”, *Tuberculosis. Past and Present* (Pálfi, G., Dutour, O., Deák, J. y Hutás, I., eds.), Golden Book Publisher and Tuberculosis Foundation, Budapest/Szeged, pp. 229-236.
- PORTER, R. (1996): “Medical science”, *The Cambridge illustrated history of medicine*, Cambridge University Press, Cambridge 5, pp. 154-201.
- PORTO, J. (1934): “Notas clínicas sobre supurações pulmonares”, *Coimbra Médica* 1 (5), pp. 300-303.
- REDMAN, J. E., SHAW, M. J., MALLETT, A. I., SANTOS, A. L., ROBERTS, C. A. GERNAEY, A. M. y MINNIKIN, D. E. (2009): “Mycocerosic acid biomarkers for the diagnosis of tuberculosis in the Coimbra Skeletal Collection”, *Tuberculosis* 89 (4), pp. 267-277.
- RESNICK, D. y KRANSDORF, M. J. (2005): *Bone and joint imaging*, Elsevier Science Health Science Division, Philadelphia.
- ROBERTS, C. (1998): “The modern scourge: Reflections on tuberculosis both old and new”, *The Loved Body's corruption* (Downes, J. y Pollard, T.), Cruithne Press, Glasgow, pp. 171-186.
- ROBERTS, C. A. (1999): “Rib lesions and tuberculosis: the current state of play”, *Tuberculosis: past and present* (Pálfi, G., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I.), Golden Book Publishers and Tuberculosis Foundation, Budapest-Szeged, pp. 311-317.
- ROBERTS, C. (2012): “Re-emerging infectious: developments in Bioarchaeological contributions to understanding tuberculosis today”, *A companion to Paleopathology* (Grauer, A., ed.), Wiley/Blackwell Publishing Ltd., Chichester, pp. 434-457.
- ROBERTS, C. y BUIKSTRA, J. (2003): *The Bioarchaeology of Tuberculosis. A Global View on a Reemerging Disease*, University Press of Florida, Florida.
- ROBERTS, C. y MANCHESTER, K. (2005): *The archaeology of disease*, Sutton Publishing, London.
- ROBERTS, C. A., LUCY, D. y MANCHESTER, K. (1994): “Inflammatory lesions of ribs: an analysis of the Terry Collection”, *American Journal of Physical Anthropology* 95 (2), pp. 169-182.

- ROGERS, J. y WALDRON, T. (1995): *A field guide to joint disease in archaeology*, John Wiley & Sons, West Sussex.
- ROTHSCHILD, B. M. y ROTHSCCHILD, C. (1998): "Recognition of hypertrophic osteoarthropathy in skeletal remains", *Journal of Rheumatology* 25 (11), pp. 2221-2227.
- SANTOS, A. L. (2000): *A skeletal picture of tuberculosis. Macroscopic, radiological, biomolecular, and historical evidence from the Coimbra Identified Skeletal Collection*, Tesis Doctoral en Antropología Biológica, Universidad de Coimbra, Coimbra (no publicada).
- SANTOS, A. L. y ROBERTS, C. (2001): "A picture of tuberculosis in young Portuguese people in the earlier 20th century: a multidisciplinary study of the skeletal and historical evidence", *American Journal of Physical Anthropology* 115 (1), pp. 38-49.
- SANTOS, A. L. y ROBERTS, C. A. (2006): "Anatomy of a Serial Killer: Differential Diagnosis of Tuberculosis Based on Rib Lesions of Adult Individuals From the Coimbra Identified Skeletal Collection, Portugal", *American Journal of Physical Anthropology* 130 (1), pp. 38-49.
- SCHULTZ, M. (1999): "The role of tuberculosis in infancy and childhood in prehistoric and historic populations", *Tuberculosis: Past and Present* (Pálfi, G., Dutour, O., Deák, J., Hutás, I., eds.), Golden Book Publisher and Tuberculosis Foundation, Budapest/Szeged, pp. 501-507.
- SHORTER, E. (1996): "Primary care", *The Cambridge illustrated history of medicine* (Porter, R., ed.), Cambridge University Press, Cambridge 4, pp. 118-153.
- SMALL, P. M. y PAI, M. (2010): "Tuberculosis Diagnosis. Time for a Game Change", *The New England Journal of Medicine* 363, pp. 1070-1071.
- SMITH, N. H., HEWINSON, R. G., KREMER, K., BROSCHE, R., GORDON, S. V. (2009): "Myths and misconceptions: the origin and evolution of *Mycobacterium tuberculosis*", *Nature Reviews Microbiology* 7 (7), pp. 537-544. doi: 10.1038.
- STEAD, W. W. (1997): "The origin and erratic global spread of tuberculosis: how the past explains the present and is the key to the future", *Clinics in Chest Medicine* 18 (1), pp. 65-77.
- STEAD, W., EISENACH, K. D., CAVE, M. D., BEGGS, M. L., TEMPLETON, G. L., THOEN, C. O. y BATES, J. H. (1995): "When did *Mycobacterium Tuberculosis* Infection First Occur in the New World? An important questions with public health implications", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151 (4), pp. 1267-1268.
- STEINBOCK, R. T. (1976): *Paleopathological Diagnosis and Interpretation: Bone diseases in ancient human population*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
- STONE, A. C., WILBUR, A. K., BUIKSTRA, J. E. y ROBERTS, C. A. (2009): "Tuberculosis and Leprosy in Perspective", *Yearbook of Physical Anthropology* 52, pp. 66-94.
- TAYLOR, G. M., CROSSEY, M., SALDANHA, J. A. y WALDRON, T. (1996): "DNA from *Mycobacterium tuberculosis* identified in medieval human skeletal remains using PCR", *Journal of Archaeology Science* 23, pp. 789-798.
- TEO, H. E. L. y PEH, W. C. G. (2004): "Skeletal tuberculosis in children", *Pediatric Radiology* 34, pp. 853-860.
- WILBUR, A. K., BOUWMAN, A. S., STONE, A. C., ROBERTS, C. A., PFISTER, L. A., BUIKSTRA, J. E. y BROWN, T. A. (2009): "Deficiencies and challenges in the study of ancient tuberculosis DNA", *Journal of Archaeological Science* 36 (9), pp. 1990-1997.
- WOLFE, N. D., DUNAVAN, C. P. y DIAMOND, J. (2007): "Origins of major human infectious diseases", *Nature* 447, 279-283.
- WHO (2012): *Global tuberculosis report*, World Health Organization, Geneva.



Lam. I.—Formación de hueso nuevo en la extremidad vertebral de la superficie visceral de las costillas de un individuo con TB pulmonar como causa de muerte. Como se puede ver, la fina capa es sutil y algunas veces puede ser difícil de observar y fácil de destruir durante el proceso de limpieza.



Lam. II.—Huesos largos del miembro superior de un individuo de sexo femenino de la Colección de Esqueletos Identificados da Universidad de Coimbra que murió de TB pulmonar. A) Epífisis proximal de una ulna con una capa de hueso nuevo. B) Epífisis distales de los radios, mostrando la localización simétrica frecuente del hueso nuevo en la cara anterior.