



Revista de Osteoporosis
y Metabolismo Mineral

**La hipótesis viral como causa de
la enfermedad ósea de Paget:
revisión de la evolución histórica,
evidencias y controversias de una
etiología no confirmada**

**The viral hypothesis in Paget's
disease of bone: historical
evolution, evidence, and
controversies surrounding an
unconfirmed etiology**

10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00133

10/13/2026

La hipótesis viral como causa de la enfermedad ósea de Paget: revisión de la evolución histórica, evidencias y controversias de una etiología no confirmada

The viral hypothesis in Paget's disease of bone: historical evolution, evidence, and controversies surrounding an unconfirmed etiology

Carmen Rebollo-Nájera¹, Ivonne María Dajer-Gómez², Lidia Díaz-López², Luis Corral-Gudino³

¹Carmen Rebollo-Nájera. Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL). Valladolid. ²Centro de Salud de Vitigudino. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL). Salamanca. ³Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Río Hortega-IBioVALL. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACYL). Valladolid

Correspondencia: Luis Corral-Gudino. Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Avda. Ramón y Cajal, 7. 47003 Valladolid
e-mail: luis.corral@uva.es

Recibido: 27/07/2026

Aceptado: 24/09/2026

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: durante la preparación del manuscrito, los autores utilizaron un modelo grande de lenguaje (Codex, basado en ChatGPT-5) como herramienta de apoyo para la lectura y la organización de referencias, la elaboración de borradores preliminares y la revisión crítica del texto. La concepción del trabajo, la interpretación de la literatura, la estructura del manuscrito, la verificación del contenido científico y la versión final son responsabilidad exclusiva de los autores.

Agradecimientos: los autores agradecen al Dr. Javier del Pino Montes la revisión crítica del manuscrito y sus valiosas aportaciones al texto.

Contribución de los autores: Luis Corral-Gudino concibió la idea original del manuscrito, participó en la búsqueda bibliográfica, redactó la versión inicial y revisó críticamente el contenido final. María del Carmen Rebollo-Nájera participó en la búsqueda, en la selección y en la organización de la bibliografía, así como en la revisión crítica del manuscrito. Ivonne María Dajer-Gómez IM y Lidia Díaz-López participaron en la revisión crítica del manuscrito. Todos los autores aprobaron la versión final del texto.

Financiación: este trabajo recibió financiación a través de una beca concedida al proyecto “Estudio PAGETiología: estudio sobre la etiología de la enfermedad ósea de Paget (EOP) en Castilla y León”, en la convocatoria 2024 de becas de la Fundación Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (FEIOMM).

Declaración sobre disponibilidad de datos: no corresponde, al tratarse de una revisión narrativa de la literatura.

RESUMEN

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno focal del remodelado óseo cuya etiología sigue sin estar plenamente aclarada. Durante décadas, la observación de inclusiones nucleares y citoplasmáticas en osteoclastos pagéticos, similares a nucleocápsides de paramixovirus, situó la hipótesis viral entre las principales explicaciones etiológicas. Diversos estudios comunicaron antígenos o secuencias relacionadas con el virus del sarampión, el virus respiratorio sincitial o el virus del moquillo canino en el tejido óseo, la médula ósea o precursores celulares. Sin embargo, los resultados fueron heterogéneos, dependientes de la técnica y no siempre reproducibles, por lo que la hipótesis viral clásica no se consolidó.

La identificación posterior de mutaciones en *SQSTM1* desplazó el paradigma hacia una enfermedad de susceptibilidad genética, reforzada por estudios moleculares, ultraestructurales y serológicos negativos. No obstante, los marcados descensos mundiales de la prevalencia, la incidencia y la gravedad de la EOP resultan difíciles de explicar solo por cambios genéticos y han renovado el interés por factores ambientales, incluidos agentes infecciosos. Algunos modelos experimentales muestran que productos virales pueden inducir rasgos pagéticos y mantienen la plausibilidad biológica de una interacción gen-ambiente.

Esta revisión narrativa sintetiza la evolución histórica, las evidencias favorables y contrarias y las controversias actuales sobre la posible contribución viral a la EOP, entendida hoy como una hipótesis no confirmada pero aún relevante dentro de modelos etiológicos multifactoriales.

Palabras clave: Enfermedad ósea de Paget. Paramixovirus. Virus del sarampión. Virus respiratorio sincitial. Virus del moquillo canino. Interacción gen-ambiente.

ABSTRACT

Paget's disease of bone (PDB) is a focal disorder of bone remodeling whose etiology remains incompletely understood. For decades, the observation of nuclear and cytoplasmic inclusions in pagetic osteoclasts, resembling paramyxoviral nucleocapsids, placed the viral hypothesis among the leading etiological explanations. Several studies reported antigens or sequences related to measles virus, respiratory syncytial virus, or canine distemper virus in bone tissue, bone marrow, or cellular precursors. However, the findings were heterogeneous, technique-dependent, and not always reproducible; consequently, the classical viral hypothesis did not become firmly established.

The subsequent identification of mutations in SQSTM1 shifted the paradigm toward a disease of genetic susceptibility, further supported by negative molecular, ultrastructural, and serological studies. Nevertheless, the marked worldwide decline in the prevalence, incidence, and severity of PDB is difficult to explain solely by genetic changes and has renewed interest in environmental factors, including infectious agents. Some experimental models show that viral products can induce pagetic features and support the biological plausibility of a gene-environment interaction.

This narrative review summarizes the historical evolution, supporting and opposing evidence, and current controversies regarding the possible viral contribution to PDB, which is currently understood as an unconfirmed but still relevant hypothesis within multifactorial etiological models.

Keywords: Paget's disease of bone. Paramyxovirus. Measles virus. Respiratory syncytial virus. Canine distemper virus. Gene-environment interaction.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno focal y crónico del remodelado óseo caracterizado por un aumento localizado de la resorción osteoclástica seguido de una formación ósea acelerada, desorganizada y estructuralmente anómala. Esta alteración puede producir deformidad ósea, dolor, artropatía secundaria, fracturas, hipoacusia y, de forma infrecuente, transformación sarcomatosa. Aunque muchos pacientes permanecen asintomáticos, la EOP ha constituido históricamente una de las enfermedades metabólicas óseas más frecuentes en adultos de edad avanzada, especialmente en poblaciones de ascendencia europea (1,2).

Desde el punto de vista patogénico, la lesión pagética se define por la presencia de osteoclastos aumentados en número, tamaño y actividad, con rasgos morfológicos característicos, incluyendo multinucleación prominente y alteraciones ultraestructurales. Durante décadas, uno de los hallazgos más sugestivos fue la descripción de inclusiones nucleares y citoplasmáticas en osteoclastos pagéticos, con apariencia similar a nucleocápsides virales. Esta observación situó a la infección viral persistente, especialmente por virus de la familia *Paramyxoviridae*, en el centro de las hipótesis etiológicas de la enfermedad (3-6).

Antes de la identificación de genes asociados a la EOP, la hipótesis viral fue probablemente el principal marco conceptual para explicar su origen. Diversos estudios comunicaron la detección de antígenos o de secuencias relacionadas con virus del sarampión, el virus respiratorio sincitial (VRS) o el virus del moquillo canino (VMC) en osteoclastos o células precursoras de pacientes con EOP (7-11). Sin embargo, estos hallazgos fueron difíciles de reproducir de forma consistente y otros trabajos no confirmaron la presencia de material viral en muestras pagéticas, lo que ha generado una controversia que aún no se ha resuelto (12-15).

El descubrimiento de variantes patogénicas en genes relacionados con la vía de señalización osteoclástica, en particular *SQSTM1*, modificó profundamente la interpretación de la enfermedad (16,17).

La EOP pasó a entenderse cada vez más como un trastorno con una base genética relevante en el que alteraciones de la función osteoclástica podían explicar la susceptibilidad familiar y parte de la biología de la lesión pagética (18,19). Este cambio de paradigma desplazó parcialmente la hipótesis viral, que dejó de ocupar el lugar central que había tenido durante las décadas previas.

No obstante, la genética no ha resuelto por completo la etiología de la enfermedad. Uno de los hechos epidemiológicos más llamativos de las últimas décadas ha sido el marcado descenso de la prevalencia, de la incidencia y de la gravedad clínica de la EOP en varios países (20). Este cambio temporal, demasiado rápido para ser explicado únicamente por variaciones genéticas poblacionales, ha reabierto el interés por los factores ambientales como elementos claves en la patogénesis. La disminución de la exposición a agentes infecciosos, cambios en condiciones de vida, contacto con animales, factores nutricionales u otras exposiciones ambientales podrían haber contribuido a modificar el riesgo o la expresión clínica de la enfermedad (2,21).

A la luz de lo expuesto, la historia etiológica de la EOP puede entenderse como una sucesión de paradigmas: primero, una enfermedad sospechada como viral por la presencia de inclusiones osteoclásticas y señales antigénicas o moleculares; después, una entidad reinterpretada desde la genética osteoclástica tras el descubrimiento de *SQSTM1*, y, finalmente, una enfermedad cuyo cambio epidemiológico obliga a reconsiderar la interacción entre susceptibilidad genética y factores ambientales (Fig. 1). En este contexto, la hipótesis viral no debe analizarse como una explicación aislada ni superada, sino como parte de una pregunta más amplia: qué exposiciones ambientales pudieron actuar sobre osteoclastos genéticamente susceptibles para producir la lesión pagética.

Evolución histórica de la hipótesis viral en la Enfermedad ósea de Paget

De las inclusiones osteoclasticas a un modelo gene-ambiente no confirmado

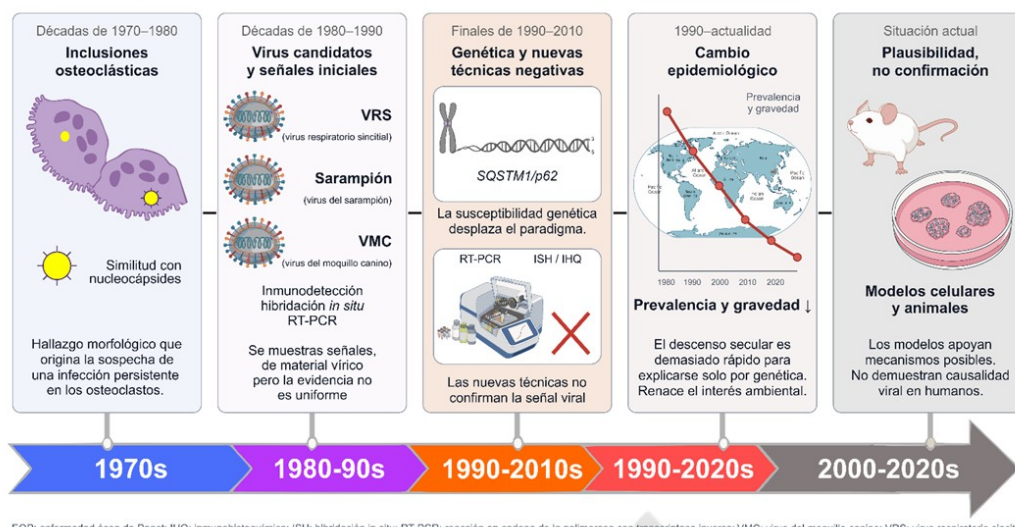


Figura 1. Evolución histórica de la hipótesis viral en la enfermedad ósea de Paget.

Esta revisión tiene como objetivo sintetizar críticamente la evidencia publicada sobre la etiología viral de la EOP, desde los primeros estudios ultraestructurales hasta los trabajos de detección antigénica, serológica, molecular y experimental. Asimismo, pretende situar dicha evidencia en la evolución histórica de las ideas sobre la patogénesis de la enfermedad, desde la hipótesis viral inicial hasta el reconocimiento de la base genética y, finalmente, la propuesta de un modelo más complejo de interacción genético-ambiental.

MÉTODO DE LA REVISIÓN

Se realizó una revisión narrativa de la literatura centrada en la hipótesis viral de la EOP. Para la búsqueda de las referencias relacionadas con la etiología viral de la EOP, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed, realizada inicialmente el 15 de mayo de 2025 y actualizada el 9 de julio de 2026. La estrategia de búsqueda combinó términos de EOP con términos relacionados con infección viral y paramixovirus: (*"Paget disease" OR "Paget's disease"*) AND (*bone OR osteoclast* OR skeletal OR pagetic OR*

"osteitis deformans") OR "Paget disease of bone" OR "Paget's disease of bone" OR "Paget's bone" OR "Paget bone" OR "pagetic bone" OR "osteitis deformans") AND (virus OR viral OR paramyxovirus OR measles OR "canine distemper" OR "respiratory syncytial" OR nucleocapsid)*, limitada a título y resumen. Esta búsqueda identificó 221 registros, de los que se seleccionaron 39 artículos. A estos artículos se añadieron otros 8 encontrados mediante la revisión de la bibliografía de los artículos ya incluidos.

Se incluyeron estudios originales, revisiones y artículos de especial relevancia histórica o metodológica que evaluaran la posible relación entre la EOP y agentes virales, especialmente paramixovirus. Se consideraron estudios basados en microscopía electrónica, inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, hibridación *in situ*, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), serología, cultivos celulares, modelos animales y estudios experimentales de interacción entre proteínas virales y vías de diferenciación osteoclástica. También se revisaron artículos generales sobre patogenia, genética y epidemiología de la EOP cuando aportaban contexto necesario para interpretar el cambio histórico de la hipótesis viral.

La selección de los artículos se realizó en función de su relación con la pregunta central de la revisión: la posible contribución de distintos virus, en particular del virus del sarampión, del VMC y del VRS a la etiopatogenia de la EOP.

La información se sintetizó de forma narrativa y crítica. Los estudios se agruparon según el momento histórico, la metodología empleada y el virus investigado. No se realizó metaanálisis debido a la heterogeneidad de diseños, técnicas, muestras biológicas y desenlaces evaluados en los estudios disponibles.

DE LAS INCLUSIONES OSTEOCLÁSTICAS A LA HIPÓTESIS VIRAL

El interés por una posible etiología viral surgió tras la identificación, mediante microscopía electrónica, de inclusiones filamentosas o

microcilíndricas en osteoclastos pagéticos. Estas estructuras, semejantes a nucleocápsides de paramixovirus, ofrecían una interpretación atractiva para varias características de la EOP (3,18). Una infección viral persistente o defectiva en células de la línea osteoclástica podría explicar, al menos en teoría, la alteración funcional del osteoclasto, la naturaleza focal de las lesiones y la evolución lenta de la enfermedad. Además, algunos paramixovirus pueden producir infecciones persistentes o mostrar tropismo por células del sistema mononuclear, lo que reforzó la plausibilidad biológica de esta hipótesis (22-24).

Las inclusiones no demostraban por sí mismas infección viral, pero impulsaron estudios dirigidos a detectar antígenos o material genético viral en tejido óseo y células precursoras. Los resultados iniciales fueron alentadores, aunque no siempre concordantes, y situaron a tres virus como posibles agentes implicados en la etiopatogenia de la EOP: el virus del sarampión y el VMC, ambos pertenecientes a la familia *Paramyxoviridae*, y el VRS, actualmente clasificado en la familia *Pneumoviridae*.

El VRS fue uno de los primeros candidatos. Mills y cols. comunicaron detección de antígenos del VRS en osteoclastos o cultivos procedentes de lesiones pagéticas, con positividad en la mayoría de los casos estudiados y ausencia de señal en controles (4,7). El virus del sarampión se convirtió después en el candidato más estudiado. Diferentes grupos describieron antígenos o ARN viral en hueso pagético mediante técnicas inmunológicas o hibridación *in situ*, y estudios posteriores comunicaron transcritos de nucleocápside en médula ósea o células de sangre periférica (8,9,11,25-28). Por último, el VMC aportó una línea alternativa, apoyada en estudios de localización tisular y amplificación molecular en hueso pagético, especialmente en trabajos procedentes del noroeste de Inglaterra (10,29-31).

Las tablas I-III resumen estos estudios. En conjunto, la fase inicial de la hipótesis viral proporcionó una interpretación biológicamente

plausible para un hallazgo histológico real como eran la presencia de inclusiones en los osteoclastos.

Tabla I. Evidencia sobre el virus del sarampión y la enfermedad ósea de Paget (EOP)

Autor, año	Técnica	Material (número a estudio)	Resultado principal	Interpretación teoría viral
Detección de material genético viral en biopsia ósea, estudio de médula ósea o precursores mononucleares en sangre periférica				
Mills, 1981 (4)	Inmunohistoquímica	Hueso pagético /cultivos (12 casos)	No detectó señal para sarampión; si para VRS	En contra
Mills, 1984 (7)	Inmunofluorescencia	Osteoclastos/ cultivos (30 casos)	Señal para sarampión en 11/22 pacientes	A favor
Basle, 1985 (8)	Inmunodetección con anticuerpos monoclonales	Hueso pagético (6 casos)	Detección de antígenos de sarampión en osteoclastos	A favor
Basle, 1986 (9)	Hibridación <i>in situ</i>	Hueso pagético (5 casos)	Detección de ARN de sarampión	A favor
Nuovo, 1992 (27)	IHQ, ISH y RT-PCR <i>in situ</i>	Hueso pagético (11 casos)	No detectó material específico de	En contra

			sarampión	
Reddy, 1995 (11)	RT-PCR/ secuenciación	Células mononucleare s de médula ósea aspirada de sitios pagéticos (6 casos/10 controles)	Transcritos de nucleocápsi de en 5/6 casos y 0/10 controles	A favor
Reddy, 1996 (25)	RT-PCR	Precursores osteoclásticos de médula ósea afectada y células mononucleare s de sangre periférica (13 casos/10 controles)	Transcritos en 9/13 casos y 0/10 controles	A favor
Reddy, 1999 (26)	RT-PCR en precursores CD34+	Células CD34+ de sangre periférica cultivadas para generar progenitores hematopoyéti cos (6 casos/6 controles)	Detección en células derivadas de precursores hematopoyé ticos	A favor
Helfrich, 2000 (13)	RT-PCR, IHQ, ISH y ultraestructur	Hueso pagético, aspirado de	No detectó evidencia molecular o	En contra

	a	médula ósea y células mononucleares en sangre periférica. (53 casos)	tisular de <i>paramixovirus</i> , incluido virus del sarampión	
Ooi, 2000 (14)	RT-PCR en cultivos de medula	Cultivos prolongados de médula ósea. Procedentes de zonas afectadas y no afectadas por EOP (7 casos)	No detectó transcritos de sarampión	En contra
Friedrichs, 2002 (28)	RT-PCR/ secuenciación	Aspirado de médula ósea (4 casos /4 controles)	Detección de transcritos de nucleocápside del virus del sarampión en los 4 casos; secuencias con mutaciones.	A favor
Ralston, 2007 (15)	RT-PCR multicéntrica ciega	1. Estudio multicéntrico ciego de sensibilida	No detectó transcritos de virus del sarampión	En contra

		d interlaborat orio 2. Hueso pagético y células mononucle ares en sangre periférica (12 casos)	con los ensayos más sensibles; mostró riesgo de falsos positivos	
Serología en sangre periférica				
Morgan- Capner, 1981 (32)	Técnica no especificada	Suero (17 casos / 17 controles)	Anticuerpos frente a sarampión similares en casos y controles.	En contra
Basle, 1983 (33)	Fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinaci ón	Suero (46 casos/46 controles)	Anticuerpos frente a sarampión similares en casos y controles	En contra
Visconti, 2017 (36)	ELISA / Anticuerpos	Suero (463 casos/220 controles)	Anticuerpos frente a sarampión similares en casos y controles. Sin asociación con	En contra

			gravedad	
Modelos experimentales celulares o animales				
Kurihara, 2000 (40)	Cultivo celular / osteoclastos	Precursores osteoclásticos humanos transducidos con el gen de la nucleocápside del virus del sarampión.	La expresión de MVNP indujo osteoclastos con rasgos pagéticos	Plausibilidad biológica
Kurihara, 2006 (43)	Ratón transgénico	Ratones con expresión de MVNP en linaje osteoclástico	Desarrollo de lesiones óseas tipo Paget	Plausibilidad biológica
Kurihara, 2011 (41)	Cultivo de médula y ratón transgénico	Medula de pacientes con mutación <i>SQSTM1</i> /p62 y ratones con MVNP + p62 mutada	La combinación MVNP + p62 mutada produjo fenotipo osteoclástico y lesiones más marcadas	Plausibilidad biológica
Sambandam, 2017 (42)	Cultivo celular, señalización osteoclástica	PBMC humanas transducidas con MVNP, médula ósea de pacientes con EOP y	MVNP aumentó la expresión de NFAM1; la inhibición de NFAM1 redujo la	Plausibilidad biológica

		modelos murinos/células con silenciamiento de NFAM1	osteoclastogénesis y la resorción inducidas por MVNP	
--	--	---	--	--

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; EOP: enfermedad ósea de Paget; IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*; MVNP: proteína de la nucleocápside del virus del sarampión; NFAM1: proteína activadora de NFAT con motivo ITAM 1; NFATc1: factor nuclear de células T activadas citoplasmático 1; PBMC: células mononucleares de sangre periférica; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Tabla II. Evidencia sobre el virus respiratorio sincitial (VRS) y enfermedad ósea de Paget (EOP)

Autor, año	Técnica	Material (número estudio)	Resultado principal	Interpretación teoría viral
Detección material genético viral en biopsia ósea, estudio de médula ósea o precursores mononucleares en sangre periférica				
Mills, 1981 (4)	Inmunohistoquímica	Hueso pagético /cultivos (12 casos)	Detección de antígenos de VRS en 12/12 pacientes	A favor
Mills, 1984 (7)	Inmunofluorescencia	Osteoclastos/ cultivos (30 casos)	Señal para VRS en 28/29 pacientes	A favor
Helfrich,	RT-PCR, IHQ, ISH y ultraestructura	Hueso pagético, aspirado	No detectó evidencia	En contra

2000 (13)		médula ósea y células mononucleares en sangre periférica. (53 casos)	molecular o tisular de paramixovirus, incluido VRS	
Serología				
Basle, 1983 (33)	Fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinación	Suero (46 casos/46 controles)	Anticuerpos frente a VRS similares en casos y controles	En contra
Visconti, 2017 (36)	ELISA/ anticuerpos	Suero (463 casos/220 controles)	Anticuerpos frente a VRS similares en casos y controles	En contra

EOP: enfermedad ósea de Paget; IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; VRS: virus respiratorio sincitial.

Tabla III. Evidencia sobre el virus del moquillo canino (VMC) y la enfermedad ósea de Paget (EOP)

Autor , año	Técnica	Material (número a estudio)	Resultado principal	Interpretación teoría viral
Detección material genético viral en biopsia ósea, estudio de médula ósea o precursores mononucleares en sangre periférica				
Gordon, n,	Hibridación <i>in situ</i>	Hueso pagético (27)	Detección de VMC en una	A favor

1991 (10)		casos/6 controles)	proporción de casos	
Gordon, 1992 (29)	PCR/ secuenciación	Hueso pagético (13 casos)	Detección de transcritos de VMC	A favor
Mee, 1998 (30)	RT-PCR <i>in situ</i>	Hueso pagético (15 casos)	Detección de VMC en todas las muestras estudiadas	A favor
Ooi, 2000 (14)	RT-PCR en cultivos de médula	Cultivos prolongados de médula ósea obtenida de zonas afectadas y no afectadas (7 casos)	No detectó transcritos de VMC	En contra
Hoyland, 2003 (31)	ISH, RT-PCR y RT-PCR <i>in situ</i>	Hueso pagético (10 casos / 4 controles- hueso no afectado contralateral)	Detección dependiente de la técnica; máxima positividad con RT-PCR <i>in situ</i>	A favor, dependiente de la técnica
Ralston, 2007 (15)	RT-PCR multicéntrica ciega	1. Estudio multicéntrico ciego de sensibilidad interlaboratorio	No detectó transcritos de VMC con los ensayos más sensibles	En contra

		2. Hueso pagético y células mononucle ares en sangre periférica (12 casos)		
Serología				
Hamill , 1986 (34)	Ensayo inmunorradim étrico en fase sólida para IgM e IgG frente al VMC	Suero (18 casos / 18 controles)	Anticuerpos frente a VMC similares en casos y controles.	En contra
Gordo n, 1993 (35)	ELISA/ Anticuerpos	Suero (83 casos / 48 controles)	Anticuerpos frente a VMC similares en casos y controles.	En contra
Viscon ti, 2017 (36)	ELISA/ Anticuerpos	Suero (463 casos / 220 controles)	Anticuerpos frente a VMC similares en casos y controles	En contra
Modelos experimentales				
Selby, 2006 (44)	Cultivo celular <i>in vitro</i> / osteoclastogén esis humana	Precursores osteoclásticos humanos infectados con VMC	El VMC indujo formación de osteoclastos y activación de vías relacionadas con NF-	Plausibilid ad biológica

			kappaB y p62/sequestosoma	
Wang, 2019 (45)	Cultivo celular <i>in vitro</i> /proteínas virales	Modelos celulares de osteoclastogénesis expuestos a proteínas de fusión y hemaglutinina del VMC	Las proteínas F y H del VMC favorecieron la formación de osteoclastos mediante mecanismos dependientes e independientes de NF-kappaB	Plausibilidad biológica

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; EOP: enfermedad ósea de Paget; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; VMC: virus del moquillo canino.

Sin embargo, la diversidad de resultados ya anticipaba las controversias posteriores. Los estudios no siempre señalaban el mismo virus, las técnicas diferían entre grupos y algunos hallazgos podían atribuirse tanto a una infección viral persistente como a reactividad cruzada, contaminación, artefactos metodológicos o sobreinterpretación de estructuras intracelulares no necesariamente virales. Así, esta etapa no confirmó una etiología viral, aunque estableció una hipótesis razonable que orientaría durante años la investigación etiológica de la EOP.

LA IRRUPCIÓN DE LA GENÉTICA Y EL DEBILITAMIENTO DE LA HIPÓTESIS VIRAL

El desarrollo de los estudios genéticos modificó de forma profunda la interpretación etiopatogénica de la EOP. Hasta finales del siglo xx la presencia de inclusiones osteoclasticas y los estudios de detección viral habían situado a los paramixovirus en el centro de la discusión etiológica. Sin embargo, la agregación familiar de la enfermedad, el aumento del riesgo en familiares de primer grado y la identificación progresiva de loci de susceptibilidad indicaban que la predisposición genética debía ocupar un lugar central en la patogenia (18,19).

El punto de inflexión se produjo con la identificación de mutaciones en el gen *SQSTM1*, que codifica la proteína p62/sequestosoma-1. Estas mutaciones se encontraron en una proporción relevante de formas familiares y en un porcentaje menor de casos aparentemente esporádicos y se asociaron con formas más extensas, más graves y de inicio más precoz (16,17). Además, el gen tenía una lógica fisiopatológica en la formación del hueso, ya que la proteína p62 participa en la señalización RANK-NF-kappaB, fundamental para la diferenciación y la activación osteoclastica, y también en procesos de degradación proteica y autofagia. Este hallazgo permitió explicar muchas de las características celulares de la EOP sin necesidad de invocar una infección persistente como causa directa universal. Además, las inclusiones osteoclasticas comenzaron a interpretarse no solo como posibles nucleocápsides, sino también como agregados proteicos o estructuras relacionadas con alteraciones de la degradación intracelular.

Este cambio conceptual coincidió con estudios negativos realizados con técnicas moleculares, inmunológicas y ultraestructurales más rigurosas. Helfrich y cols. analizaron hueso, médula ósea y células mononucleares de sangre periférica de pacientes con EOP mediante RT-PCR, inmunocitoquímica, hibridación *in situ* y microscopía electrónica sin encontrar evidencia consistente de infección por

paramixovirus (13). Ooi y cols. no detectaron transcritos del virus del sarampión ni del VMC en cultivos prolongados de médula ósea procedentes de zonas afectadas y no afectadas (14). Posteriormente, Ralston y cols. realizaron un análisis multicéntrico ciego y no detectaron transcritos virales en muestras de EOP con los ensayos más sensibles, subrayando además el riesgo de falsos positivos por contaminación (15).

La serología añadió otra línea de evidencia desfavorable. Los estudios disponibles no demostraron diferencias consistentes en anticuerpos frente al virus del sarampión, del VRS o del VMC entre pacientes y controles (32-35). El estudio más amplio, realizado por Visconti y cols. en 463 pacientes y 220 controles, tampoco encontró diferencias significativas ni asociación entre anticuerpos y gravedad de la enfermedad (36).

Otros virus, como el virus de la parotiditis, de la rubéola, el de la varicela-zóster, el virus de parainfluenza, el simio 5 (SV5), el de la gripe, el del herpes o el adenovirus, se han evaluado de forma puntual, sobre todo en estudios serológicos (33,36) e inmunohistológicos (8), sin que exista evidencia consistente que los sitúe como posibles agentes causales de la enfermedad.

En conjunto, la identificación de *SQSTM1* y los estudios negativos moleculares, ultraestructurales y serológicos desplazaron la hipótesis viral desde el centro de la etiopatogenia hacia una posición más incierta. La teoría viral clásica, entendida como infección persistente por paramixovirus demostrable en el tejido pagético y necesaria para el desarrollo de la EOP, quedó seriamente debilitada.

EL CAMBIO EPIDEMIOLÓGICO Y LA REVALORIZACIÓN DE LOS FACTORES AMBIENTALES

El debilitamiento de la hipótesis viral clásica no resolvió por completo el problema etiológico de la EOP. Aunque la identificación de mutaciones en *SQSTM1* y de otros genes o loci de susceptibilidad consolidó el papel de la predisposición genética, varios aspectos de la

enfermedad siguieron siendo difíciles de explicar mediante una teoría exclusivamente genética. Entre ellos destacan la distribución focal de las lesiones, la penetrancia incompleta en familias afectadas, la existencia de casos sin mutaciones identificables y, especialmente, los cambios epidemiológicos observados durante las últimas décadas (2).

La EOP se consideró durante años una enfermedad relativamente frecuente en personas de edad avanzada de origen europeo, con áreas de alta prevalencia en el Reino Unido, Nueva Zelanda, Australia, Italia y España. Sin embargo, numerosos estudios han documentado un descenso progresivo de su prevalencia, de su incidencia y de su gravedad clínica en todas estas regiones. Este cambio se ha observado tanto en estudios poblacionales como en series clínicas, con una reducción de nuevos diagnósticos, menor extensión de la afectación ósea y formas aparentemente menos graves que las descritas en décadas previas (19,37).

La rapidez de este cambio epidemiológico es difícil de reconciliar con una explicación puramente genética. La frecuencia de variantes germinales de susceptibilidad no debería modificarse de forma sustancial en pocas generaciones, por lo que el descenso secular de la enfermedad sugiere una disminución, una modificación o una desaparición de uno o de varios factores ambientales necesarios para que la predisposición genética se exprese clínicamente (21,38). Esta interpretación se ve reforzada por la observación de que algunos portadores de mutaciones en *SQSTM1* presentan actualmente fenotipos más atenuados o diagnósticos más tardíos que los descritos en generaciones previas (39).

Esta evolución epidemiológica de la EOP recuerda más a enfermedades condicionadas por exposiciones ambientales que a enfermedades genéticas clásicas. Durante la segunda mitad del siglo xx y las primeras décadas del xxi muchas enfermedades infecciosas y, en numerosos entornos, enfermedades por déficit nutricional, disminuyeron de forma sustancial, mientras que las enfermedades

crónicas no transmisibles, como la enfermedad cardiovascular o el cáncer, adquirieron mayor protagonismo al aumentar la esperanza de vida.

En este contexto, la hipótesis ambiental ha recuperado en parte su relevancia. Para justificar los cambios seculares se han propuesto múltiples factores potencialmente implicados, como infecciones virales, contacto con animales, residencia rural, exposición a tóxicos, humo de leña o tabaco, metales pesados, déficits nutricionales durante la infancia o factores biomecánicos. Entre estos factores se ha considerado también la disminución de la exposición poblacional a determinadas infecciones, favorecida por mejoras sociosanitarias y por los programas de vacunación, incluida la vacunación frente al sarampión. No obstante, esta relación debe interpretarse con cautela, ya que el descenso epidemiológico de la EOP no permite atribuir la enfermedad a un virus concreto ni establecer una relación causal directa con la vacunación. En resumen, ninguno de estos factores se ha confirmado de forma definitiva como causa de la EOP, pero en conjunto apoyan la idea de que la enfermedad podría requerir la interacción entre una susceptibilidad genética y exposiciones ambientales específicas.

Esta observación no demuestra una etiología viral ni permite atribuir el descenso de la EOP a un virus concreto o a la vacunación frente al sarampión. Sin embargo, sí obliga a reconsiderar los factores ambientales dentro de un modelo gen-ambiente. Los virus podrían haber actuado como uno de varios posibles desencadenantes históricos en sujetos predispuestos, junto con otros factores infecciosos, nutricionales, tóxicos o relacionados con el entorno. La pregunta actual no es solo si un virus causa la EOP, sino qué exposiciones pudieron modular la expresión clínica de una susceptibilidad genética osteoclástica.

ESTADO ACTUAL DE LA HIPÓTESIS VIRAL

En la actualidad, la hipótesis viral de la EOP no puede considerarse confirmada. De hecho, pese a varias décadas de investigación, no se ha aislado ni cultivado de forma reproducible un virus infeccioso a partir de pacientes con EOP. La evidencia disponible no apoya que una infección persistente por paramixovirus sea una condición necesaria ni universal para el desarrollo de la enfermedad. Los estudios negativos de detección molecular, la falta de reproducibilidad entre laboratorios y la ausencia de una respuesta serológica diferencial han debilitado la interpretación clásica de una infección viral mantenida en el tejido pagético (13,15,36).

Sin embargo, la hipótesis viral conserva interés biológico porque algunos modelos experimentales han demostrado que determinados productos virales pueden reproducir rasgos centrales del fenotipo pagético. En particular, la expresión de la nucleocápside del virus del sarampión en precursores osteoclasticos humanos induce osteoclastos de mayor tamaño, con mayor multinucleación y aumento de la actividad resorptiva (40-42). Además, su expresión en modelos murinos puede producir lesiones óseas similares a la EOP (41-43). También se ha descrito que el VMC o algunas de sus proteínas pueden favorecer la osteoclastogénesis mediante vías relacionadas con NF-kappaB y p62/sequestosoma-1 (44,45). Estos datos apoyan la plausibilidad de una interacción entre estímulos virales y susceptibilidad genética, pero no demuestran causalidad en humanos.

Por tanto, el lugar actual de la hipótesis viral es incierto. Es improbable que un único virus explique por qué los pacientes desarrollan EOP, pero no puede descartarse que infecciones virales pasadas, transitorias o restringidas a determinados subgrupos hayan actuado como cofactores en individuos predispuestos. Más que una etiología viral confirmada, la hipótesis debe entenderse hoy como una explicación biológicamente plausible dentro de un modelo gen-ambiente todavía incompleto. Los datos experimentales muestran que algunos productos virales pueden inducir rasgos pagéticos, pero

la confirmación virológica directa en tejido humano sigue sin haberse demostrado de forma reproducible.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Esta revisión tiene varias limitaciones. En primer lugar, aunque se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, la síntesis se planteó como una revisión narrativa crítica y no como una revisión sistemática con metaanálisis. En segundo lugar, los estudios disponibles son muy heterogéneos en diseño, tamaño muestral, tipo de muestra analizada y técnicas empleadas, lo que dificulta la comparación directa entre resultados. Además, una parte relevante de la evidencia procede de estudios antiguos, realizados con métodos cuya sensibilidad, especificidad y reproducibilidad no siempre son comparables a los estándares actuales. Finalmente, la disminución actual de la prevalencia y de la gravedad de la EOP limita la disponibilidad de nuevas muestras y dificulta la realización de estudios prospectivos amplios.

LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

La investigación futura debería centrarse en aclarar si la hipótesis viral conserva algún papel en subgrupos concretos de pacientes con EOP o si los hallazgos históricos reflejan fenómenos no causales. Para ello serían necesarios estudios multicéntricos con muestras bien caracterizadas, análisis genéticos de los pacientes, técnicas moleculares actuales y controles estrictos frente a contaminación o reactividad cruzada. También serían útiles estudios serológicos poblacionales de gran tamaño, idealmente con información sobre edad, cohorte de nacimiento, área geográfica, estado vacunal, exposición a animales y genotipo que permitieran explorar si existen patrones de exposición viral asociados a la EOP o a su gravedad.

Sin embargo, esta tarea será cada vez más difícil. La EOP parece estar disminuyendo en prevalencia y gravedad, lo que reduce la disponibilidad de pacientes con enfermedad activa y de muestras

adecuadas de tejido. Esta paradoja, una enfermedad que se apaga justo cuando disponemos de mejores herramientas para estudiarla, hace especialmente importante conservar biobancos, reanalizar muestras históricas cuando sea posible y coordinar estudios internacionales antes de que la oportunidad de responder estas preguntas sea aún menor.

CONCLUSIONES

1. La hipótesis viral de la EOP nació de la presencia de inclusiones osteoclásticas similares a nucleocápsides de paramixovirus. Aunque los primeros estudios sugirieron la implicación del virus del sarampión, del VRS y del VMC, los resultados posteriores no confirmaron de forma reproducible una infección viral persistente.
2. El descubrimiento de *SQSTM1* desplazó el paradigma hacia una enfermedad de susceptibilidad genética. Sin embargo, el descenso epidemiológico de la EOP indica que los factores ambientales siguen siendo relevantes. En la actualidad, la hipótesis viral debe considerarse no confirmada, pero sigue siendo una aproximación plausible dentro de un modelo gen-ambiente aún incompleto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. J Bone Miner Res 2019;34(4):579-604. DOI: 10.1002/jbmr.3657
2. Corral Gudino L. Paget's disease of bone: 1877-2023. Etiology, and management of a disease on epidemiologic transition. Med Clin (Barc) 2023;161(5):207-16. DOI: 10.1016/j.medcli.2023.05.005

3. Mills BG, Singer FR. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 1976;194:201-2. DOI: 10.1126/science.959849
4. Mills BG, Singer FR, Weiner LP, Holst PA. Immunohistological demonstration of respiratory syncytial virus antigens in Paget disease of bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981;78:1209-12. DOI: 10.1073/pnas.78.2.1209
5. Harvey L, Gray T, Beneton MNC, Douglas DL, Kanis JA, Russell RGG. Ultrastructural features of the osteoclasts from Paget's disease of bone in relation to a viral aetiology. *J Clin Pathol* 1982;35:771-9.
6. Howatson AF, Fornasier VL. Microfilaments associated with Paget's disease of bone: comparison with measles virus and respiratory syncytial virus nucleocapsids. *Intervirology* 1982;18:150-9.
7. Mills BG, Singer FR, Weiner LP, Suffin SC, Stabile E, Holst P. Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1984;(183):303-11.
8. Basle MF, Russell WC, Goswami KKA, Rebel A, Giraudon P, Wild F, et al. Paramyxovirus antigens in osteoclasts from Paget's bone tissue detected by monoclonal antibodies. *J General Virol* 1985;66:2103-10. DOI: 10.1099/0022-1317-66-10-2103
9. Basle MF, Fournier JG, Rozenblatt S, Rebel A, Bouteille M. Measles virus RNA detected in Paget's disease bone tissue by in situ hybridization. *J General Virol* 1986;67:907-13. DOI: 10.1099/0022-1317-67-5-907
10. Gordon MT, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus localised in bone cells of patients with Paget's disease. *Bone* 1991;12:195-201.
11. Reddy SV, Singer FR, Roodman GD. Bone marrow mononuclear cells from patients with Paget's disease contain measles virus nucleocapsid messenger ribonucleic acid that has

- mutations in a specific region of the sequence. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1995;80:2108-11. DOI: 10.1210/jcem.80.7.7608263
12. Birch MA, Taylor W, Fraser WD, Ralston SH, Hart CA, Gallagher JA. Absence of paramyxovirus RNA in cultures of pagetic bone cells and in pagetic bone. *J Bone Miner Res* 1994;9:11-6. DOI: 10.1002/jbmr.5650090103
 13. Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, Zurbriggen A, Cosby SL, Dickson GR, et al. A negative search for a paramyxoviral etiology of Paget's disease of bone: molecular, immunological, and ultrastructural studies in UK patients. *J Bone Miner Res* 2000;15(12):2315-29. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.12.2315
 14. Ooi CG, Walsh CA, Gallagher JA, Fraser WD. Absence of measles virus and canine distemper virus transcripts in long-term bone marrow cultures from patients with Paget's disease of bone. *Bone* 2000;27:417-21.
 15. Ralston SH, Afzal MA, Helfrich MH, Fraser WD, Gallagher JA, Mee A, et al. Multicenter blinded analysis of RT-PCR detection methods for paramyxoviruses in relation to Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007;22:569-77. DOI: 10.1359/jbmr.070103
 16. 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(6):1582-1588. DOI: 10.1086/340731
 17. Hocking LJ, Lucas GJA, Daroszewska A, Mangion J, Olavesen M, Cundy T, et al. Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet* 2002;11(22):2735-9. DOI: 10.1093/hmg/11.22.2735
 18. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone* 2008;43:819-25. DOI: 10.1016/j.bone.2008.01.003

19. Gennari L, Rendina D, Merlotti D, Cavati G, Mingiano C, Cosso R, et al. Update on the pathogenesis and genetics of Paget's disease of bone. *Front Cell Dev Biol* 2022;10(101630250):932065. DOI: 10.3389/fcell.2022.932065
20. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Ralston SH. Epidemiology of Paget's disease of bone: a systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone* 2013;55(2):347-52.
21. Numan MS, Amiable N, Brown JP, Michou L. Gene-environment interactions in Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine* 2019;86:373-80. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.12.007
22. Harvey L. The viral aetiology of Paget's disease of bone. *J Royal Soc Med* 1984;77:327-30.
23. Friedrichs WE, Reddy SV, Singer FJ, Roodman GD. The Pro and Con of Measles Virus in Paget's Disease: Pro. *J Bone Miner Res* 2002;17(12):2293-2293. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.12.2293
24. Baslé MF, Rebel A, Fournier JG, Russell WC, Malkani K. On the trail of paramyxoviruses in Paget's disease of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1987;(217):9-15.
25. Reddy SV, Singer FR, Mallette L, Roodman GD. Detection of measles virus nucleocapsid transcripts in circulating blood cells from patients with Paget disease. *J Bone Miner Res* 1996;11(11):1602-7. DOI: 10.1002/jbmr.5650111103
26. Reddy SV, Menaa C, Singer FR, Demulder A, Roodman GD. Measles virus nucleocapsid transcript expression is not restricted to the osteoclast lineage in patients with Paget's disease of bone. *Experimental Hematology* 1999;27:1528-32. DOI: 10.1016/S0301-472X(99)00095-6
27. Nuovo MA, Nuovo GJ, MacConnell P, Forde A, Steiner GC. In situ analysis of Paget's disease of bone for measles-specific PCR-amplified cDNA. *Diagnostic Molecular Pathology* 1992;1:256-65.

28. Friedrichs WE, Reddy SV, Bruder JM, Cundy T, Cornish J, Singer FR. Sequence analysis of measles virus nucleocapsid transcripts in patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2002;17:145-51. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.1.145
29. Gordon MT, Bell SC, Mee AP, Mercer S, Carter SD, Sharpe PT. Canine distemper virus transcripts sequenced from pagetic bone. *Bone and Mineral* 1992;19:159-74.
30. Mee AP, Dixon JA, Hoyland JA, Davies M, Selby PL, Mawer EB. Detection of canine distemper virus in 100% of Paget's disease samples by in situ-reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Bone* 1998;23:171-5. DOI: 10.1016/S8756-3282(98)00079-9
31. Hoyland JA, Dixon JA, Berry JL, Davies M, Selby PL, Mee AP. A comparison of in situ hybridisation, reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and in situ-RT-PCR for the detection of canine distemper virus RNA in Paget's disease. *J Virol Methods* 2003;109:253-9. DOI: 10.1016/S0166-0934(03)00079-X
32. Morgan-Capner P, Robinson P, Clewley G, Darby A, Pettingale K. Measles antibody in Paget's disease. *Lancet* 1981;1:733.
33. Basle M, Kouyoumdjian S, Pouplard A, Rebel A, Filmon R. Maladie osseuse de Paget. Etude serologique preliminaire. *Pathologie Biologie* 1983;31:41-4.
34. Hamill RJ, Baughn RE, Mallette LE, Lussette DM, Wilson DB. Serological evidence against role for canine distemper virus in pathogenesis of Paget's disease of bone. *Lancet* 1986;2:1399.
35. Gordon MT, Mee AP, Anderson DC, Sharpe PT. Prevalence of canine distemper antibodies in the pagetic population. *J Med Virol* 1993;40:313-7.
36. Visconti MR, Usátegui-Martín R, Ralston SH. Antibody Response to Paramyxoviruses in Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 2017;101(2):141-7. DOI: 10.1007/s00223-017-0265-4

37. Corral-Gudino L, García-Aparicio J, Sánchez-González M, Mirón-Canelo J, Blanco J, Ralston S, 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. *Osteoporosis Int* 2013;24(2):443-50.
38. Rebollo-Nájera C, Usátegui-Martín R, Lobato-Carrasco J, Domínguez-Gil-González M, Mirón-Canelo JA, Miramontes-González P, et al. Continuous decline in Paget's disease of bone: a One Health perspective on 2342 new diagnoses and their association with rural livestock. *Rheumatology (Oxford)* 2025;64(9):5081-9. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf280
39. Michou L, Gamache P, Guertin JR, Tarride JE, Brown JP, Jean S. Prevalence and incidence of Paget's disease of bone: Temporal trend over 20 years in the province of Quebec, Canada. *Bone* 2023;176(asr,8504048):116895. DOI: 10.1016/j.bone.2023.116895
40. Kurihara N, Reddy SV, Menea C, Anderson D, Roodman GD. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest* 2000;105(5):607-14. DOI: 10.1172/JCI8489
41. Kurihara N, Hiruma Y, Yamana K, Michou L, Rousseau C, Morissette J. Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62/P392L mutation to Paget's disease. *Cell Metabolism* 2011;13:23-34. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.12.002
42. Sambandam Y, Sundaram K, Saigusa T, Balasubramanian S, Reddy SV. NFAM1 signaling enhances osteoclast formation and bone resorption activity in Paget's disease of bone. *Bone* 2017;101(asr,8504048):236-44. DOI: 10.1016/j.bone.2017.05.013
43. Kurihara N, Zhou H, Reddy SV, García Palacios V, Subler MA, Dempster DW, et al. Expression of measles virus nucleocapsid protein in osteoclasts induces Paget's disease-like

bone lesions in mice. J Bone Miner Res 2006;21(3):446-55. DOI: 10.1359/JBMR.051108

44. Selby PL, Davies M, Mee AP. Canine distemper virus induces human osteoclastogenesis through NF-kappaB and sequestosome 1/P62 activation. J Bone Miner Res 2006;21(11):1750-6. DOI: 10.1359/jbmr.060805
45. Wang W, Feng W, Li D, Liu S, Gao Y, Zhao Z. Fusion and hemagglutinin proteins of canine distemper virus promote osteoclast formation through NF-kappaB dependent and independent mechanisms. Experimental Cell Research 2019;378:171-81. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.03.020

