

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES OSTEOPORÓTICAS POSMENOPÁUSICAS: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ELCATONINA

F. HAWKINS CARRANZA^a, E. JÓDAR GIMENO^b Y A. DÍEZ PÉREZ^b,
EN REPRESENTACIÓN DEL GRUPO DEL ESTUDIO EVENTO

^aSERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.
HOSPITAL 12 DE OCTUBRE. MADRID.
^bLILLY CORPORATE CENTER. INDIANAPOLIS, INDIANA.

Objetivos. Evaluar las diferencias en calidad de vida después de 6 meses de tratamiento con elcatonina, y medir la respuesta en la intensidad del dolor y estado funcional.

Diseño del estudio. Abierto, observacional y prospectivo. Las pacientes reclutadas fueron 1.600 mujeres posmenopáusicas en tratamiento con elcatonina, seleccionadas por 200 investigadores españoles. Los criterios de inclusión comprendieron mujeres posmenopáusicas, con edades entre 50-80 años, con osteoporosis asociada a dolor y a restricción de la movilidad, que fueran candidatas a recibir terapia con elcatonina. Se consideraron tres meses para la inclusión de las pacientes y 6 de seguimiento. Fueron tratadas con 40 U de elcatonina intranasal, los 24 primeros días de cada mes, durante 6 meses.

La evaluación del estudio se estructuró en dos visitas, la basal, que incluía el consentimiento informado, las variables sociodemográficas, los datos de diagnóstico, la evaluación clínica y las medidas del cuestionario de calidad de vida. La visita final a los 6 meses recogía el cumplimiento terapéutico, la evaluación clínica, las medidas del cuestionario de calidad de vida y los acontecimientos adversos observados. El cuestionario de calidad de vida era una versión validada del OQLQ (*Osteoporosis Quality of Life Questionnaire*).

Resultados. Se observó un descenso significativo en la intensidad de dolor de 18,53 unidades en la escala visual analógica (EVA), que se confirmó con una reducción en el consumo de antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el período de tratamiento con elcatonina. Se produjo un descenso significativo de la distancia media en el test de flexión dedos-suelo, en la inflexión lateral izquierda, además de un incremento medio significativo en la prueba de Schöber. Para cada una de las dimensiones del cuestionario de calidad de vida, hubo una mejora significativa en las puntuaciones obtenidas tras el tratamiento con elcatonina.

Conclusiones. El efecto analgésico de la elcatonina mejora tanto la situación clínica como la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que sigue teniendo un papel en el tratamiento de la osteoporosis establecida, tanto en el período inmediato posfractura, como en los pacientes en los que otros tratamientos están contraindicados o no son tolerados.

PALABRAS CLAVE: elcatonina, calcitonina, osteoporosis, calidad de vida.

Objectives. Evaluate differences in Quality of Life (QoL) after 6 months under treatment with elcatonin and response to treatment on pain and functional status.

Study design. Open, observational and prospective. Patients recruited were 1,600 postmenopausal women in treatment with elcatonin, selected by 200 investigators in Spain. The inclusion criteria complained postmenopausal women aged between 50-80 years with osteoporosis associated with pain and or restriction of mobility, candidates to receive elcatonin treatment. They were studied three months inclusion period and 6 months to follow up. Therapeutical intervention was based on 40 U of intra nasal elcatonin, the first 24 days of each month, along 6 months.

Study evaluations were done in two visits, basal evaluation, where selection criteria, informed consent to participate, sociodemographics variables, diagnosis data, clinical evaluation and QoL measurement were made. The final visit (over 6 months) collected treatment compliance, clinical evaluation, QoL measurement and adverse effects. QoL instrument used was the Spanish version (validated) of OQLQ (*Osteoporosis Quality of Life Questionnaire*).

Results. A significative decrease in pain intensity of 18.53 analogical visual scale (AVS) units was observed, that was confirmed in analgesic consume after elcatonin treatment. A significative improvement in Schöber test, left lateral inflexion and in all QoL dimensions were also observed after the treatment with elcatonin.

Conclusions. Analgesic effect of elcatonin improves clinical and quality of life situation, so it has a place in stablished osteoporosis treatment, in port fracture period and in cases of intolerability to other treatments.

KEY WORDS: elcatonin, calcitonin, osteoporosis, quality of life.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea debida a una reducida masa ósea y a la existencia de alteraciones de la arquitectura del hueso. Es una enfermedad con un largo período de latencia hasta que aparecen las primeras manifestaciones clínicas, siendo el dolor dorsal o lumbar el síntoma más frecuente. El origen de estas manifestaciones se puede deber a:

1. *Fracturas vertebrales:* generalmente el dolor aparece de forma brusca, tras un traumatismo de escasa intensidad o un simple

esfuerzo, y provoca una importante limitación funcional que puede llegar a dificultar o impedir la bipedestación, deambulación y movimientos del raquis.

2. *Microfracturas vertebrales:* se caracteriza por ser de intensidad moderada o leve, de carácter sordido, con localización difusa a nivel dorso-lumbar.

3. *Contractura paravertebral:* provocado por el propio espasmo muscular próximo al foco de fractura.

Junto con el dolor y la contractura muscular mencionados aparecen otros signos de forma lenta y progresiva, como las defor-

External Scientific Board
Dr. A. Díez Pérez. MD, PhD. Internal Medicine.
Hospital del Mar. Barcelona.
Dr. X. Badía. MD, MPH, PhD. IUSP. Universidad Autónoma. Barcelona.
Dr. R. Gabriel. MD, Mep. Unidad Epidemiología Clínica Hospital de la Princesa. Madrid.
The study was officially supported by SEIOMM (The Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Research).

Correspondencia: R.A. Barajas.
Pharma Consult Services, SA.
Avda. de Buigas, 12, 9.^a planta.
28036 Madrid.
Correo electrónico: rbarajas@pharma-consult.es

midades (fundamentalmente la hiperlordosis dorsal), la limitación de la movilidad, la debilidad, atrofia muscular y la reducción de estatura, que conduce a un deterioro progresivo de la capacidad funcional¹.

La tasa real de incidencia de las fracturas vertebrales es desconocida, pero se estima en alrededor del 1,17% y por año en la población general, ascendiendo hasta una prevalencia de alrededor del 7,8% en las mujeres en la edad peri o posmenopáusica². En distintos estudios previos de cooperación europea (MEDOS, EVOS) realizados en personas de más de 50 años de edad, se ha observado una prevalencia de fracturas vertebrales que oscila entre el 8% y el 25% de la población, dependiendo del método de valoración utilizado, ya que puede resultar difícil definir claramente la existencia o no de fractura vertebral en las radiografías^{3,4}.

Muchas mujeres posmenopáusicas osteoporóticas presentan, además del cuadro clínico mencionado, manifestaciones psicosociales derivadas de su enfermedad crónica que influyen en su calidad de vida, aspecto menos estudiado hasta fechas recientes, pero no por ello menos importante.

De este modo, es frecuente que aparezcan síntomas de ansiedad derivados del temor a una nueva fractura vertebral y de una posible deformidad. Según va progresando la osteoporosis es frecuente la depresión derivada del dolor crónico vertebral, la deformidad y la limitación funcional. La incapacidad para desarrollar las tareas habituales, incluyendo el cuidado de la casa, les produce una pérdida de autoestima y sentimientos de culpabilidad⁵. En suma, las pacientes sufren un deterioro progresivo de la calidad de vida.

Para poder evaluar la mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud de las mujeres osteoporóticas en tratamiento es necesario utilizar como instrumento de medida un cuestionario que permita detectar estos cambios^{6,7}, y en ese sentido el OQLQ (*Osteoporosis Quality of Life Questionnaire*) se ha mostrado como un excelente instrumento de medida⁸ y ha sido validado en nuestro medio⁹⁻¹¹.

La elcatonina, derivado sintético de la calcitonina de anguila, es un fármaco de acción antirresortiva bien conocida, que ha demostrado su eficacia en la disminución

de la sintomatología en pacientes con alteraciones vertebrales, tanto cuando se administra por vía intramuscular como cuando se utiliza por vía intranasal^{12,13}.

El objetivo principal de este estudio es evaluar de forma longitudinal los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud a lo largo de un período de 6 meses en una serie de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que inician tratamiento con elcatonina, utilizando como instrumento de medida el cuestionario OQLQ. Además, como objetivos secundarios se contempla valorar el *alivio sintomático* (disminución del dolor) y la *capacidad funcional objetiva* mediante pruebas estandarizadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se planteó un estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, abierto, de 6 meses de duración, con un período de reclutamiento de dos meses, para evaluar las variaciones en la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres osteoporóticas tratadas con elcatonina. La razón de tratar a cada paciente con elcatonina fue totalmente independiente de la decisión de incluirla en el estudio.

Los criterios de inclusión de la muestra exigieron que se tratara de mujeres posmenopáusicas (al menos un año desde la última menstruación) con edad comprendida entre 50 y 80 años, con diagnóstico de osteoporosis y dolor y/o limitación de la movilidad, sin tratamiento previo con elcatonina y en las que estuviera indicado iniciar el tratamiento con elcatonina con dosis de 40 U de elcatonina, vía intranasal durante los primeros 24 días de cada mes.

Para comprobar que la muestra final era representativa de la muestra inicial de mujeres incluidas en el estudio se compararon las características basales de las pacientes que completaron el estudio frente a las que no lo hicieron.

El estudio fue realizado por 274 médicos de Atención Primaria en Centros de Salud y médicos especialistas en Traumatología, Reumatología, Rehabilitación

y Geriátrica en consultas externas en España.

El período de seguimiento considerado fue de 6 meses, con 4 visitas ambulatorias programadas desde el momento de la inclusión (basal y a los 30, 90 y 180 días). Se permitió una variación respecto a las fechas programadas para la segunda, tercera y cuarta visitas de ± 7 días.

Se recogieron como variables a estudiar las características generales de la paciente, las medidas de la capacidad objetiva por tests en exploración clínica y la calidad de vida medida por el cuestionario OQOL administrado en la muestra a estudio.

Las características generales recogidas incluyeron los métodos de diagnóstico, los tratamientos previos y concomitantes, la edad, el peso y talla en bipedestación, el cumplimiento del tratamiento, las características del dolor (comienzo, duración, localización, intensidad valorada mediante la escala analógica visual y ritmo) y el consumo de analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (cantidad, tipo y dosis) durante la última semana.

La *capacidad funcional objetiva* se valoró de forma optativa mediante pruebas de exploración de movilidad de la columna vertebral lumbar (distancia dedos-suelo, prueba de Schöber y signo de rotura) y la escala analógica visual¹⁴.

1. *Distancia dedos-suelo*: inclinación del tronco y cabeza hacia delante, con los brazos relajados colgando verticalmente, para detectar la capacidad de movimiento articular vertebral y la existencia o no de dolor.

2. *Prueba de Schöber*: grado de limitación de la movilidad lumbar. Se marca una línea vertical entre la apófisis espinosa de la V vértebra lumbar y un punto situado 10 cm más arriba. Se hace flexionar al paciente midiendo el aumento de la línea inicial en función del grado de flexión del individuo.

3. *Signo de rotura o inflexión lateral*: grado de flexión lateral estando el paciente de pie donde la limitación es fácilmente observable, sobre todo en la parte inferior de la zona lumbar.

4. *Escala analógica visual*: para la descripción subjetiva de la intensidad de dolor

donde se marca en un extremo la «ausencia de dolor» y en el otro la «máxima intensidad de dolor» imaginable (escala de 0 a 100 para que el enfermo marque la intensidad con más precisión).

Con respecto al cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud OQLQ^{8,9}, se obtuvieron puntuaciones medias basales para cada una de las 30 preguntas. El OQLQ puede ser analizado en función de 5 dimensiones: sintomatología, función emocional, función física, actividades diarias y ocio y actividad social, que ofrecen una visión conjunta objeto de este estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico de los resultados se realizó con el paquete integrado de análisis estadístico SPSS. Inicialmente se realizó un análisis descriptivo básico para las variables cualitativas (frecuencias absolutas y relativas) y para las cuantitativas (media, desviación típica, error estándar, tamaño, rango y valores mínimo y máximo). Las variables cuantitativas se compararon mediante análisis de varianza y la "t" de Student. Para las cualitativas se emplearon métodos de análisis de tablas de contingencia y χ^2 .

RESULTADOS

VISITA BASAL

De las mujeres seleccionadas para formar parte del estudio, 932 (61,1%) fueron válidas para el análisis (cumplían los criterios de inclusión, seguimiento y adherencia al tratamiento y cuestionario de calidad de vida). Las características generales de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Al comparar las características basales de las pacientes que completaron el estudio frente a las que no lo hicieron (932 frente a 593), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables antropométricas y clínicas de interés, excepto en lo relativo a la intensidad del dolor, que resultó ser ligeramente inferior en las pacientes que completaron el estudio (intensidad media = 50,22 en las que terminaron el estudio frente al 53,38 en las

Tabla 1
Características basales de la muestra inicial relevantes a la osteoporosis y cuadro de dolor (n = 932)

Variables	Media (DE)	%
Edad (años)	64,12 (7,8)	
Peso (kg)	68,99 (10,52)	
Talla (cm)	158,92 (7,22)	
IMC (kg/m²)	27,33 (4,06)	
Tiempo desde el diagnóstico (meses)	42,62 (61,91)	
Métodos de diagnóstico		
Radiológico		87,1
Densitométrico		35,1
Otros		7,2
Ninguno		1,3
Características del dolor		
Presencia actual		100
Comienzo brusco		16,8
Comienzo insidioso		83,2
Dolor limitante		74,4
Consumo de analgésicos/AINE		77,2
Duración: permanencia (semanas)	11,32 (14,18)	
Localización del dolor		
Lumbar localizado		50,8
Dorsal localizado		44,5
Lumbar irradiado		33,3
Dorsal irradiado		27,9
Otros		15,7
Ninguno		2,4
Intensidad del dolor	50,22 (27,97)	
Ritmo del dolor		
Continuo		57,7
Nocturno		19,5
Intermitente		34
Diurno		33,3
Tratamiento de la osteoporosis previo al inicio del estudio		
No farmacológico		
Dieta		55,3
Ejercicio		44,4
Otros		4,8
Ninguno		27,2
Farmacológico		
Monoterapia		49,5
Calcio		57,5
Bifosfonatos		65,1
Bifosfonatos		14,9
Calcitonina		11,4
AINE		10,5
Ácido etidónico		5,7
Terapia hormonal sustitutiva		5,1
Analgésicos		6,3
Vitamina D		30,8
Combinación en biterapia		36,8
Combinación en politerapia		5,7

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

que no lo finalizaron; p = 0,033). Esta diferencia, aunque estadísticamente significativa, tiene una importancia clínica marginal.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de osteoporosis posmenopáusica fue por término medio de 3,5 años. Los criterios empleados para el diagnóstico fueron

Tabla 2

Valores basales y finales en las pruebas de valoración de la capacidad funcional objetiva y el cuestionario de calidad de vida en osteoporosis (n=932)

Análisis de la calidad de vida	Media basal (DE)/%	Media final (DE)/%	p
Capacidad funcional objetiva			
Test de flexión dedos-suelo	22,65 (15,44)	17,71 (14,83)	0,0001
Prueba de Schöber	5 (5,44)	5,74 (6,20)	0,0001
Test de inflexión lateral izquierda	39,6%	23%	0,002
Test de inflexión lateral derecha	35,8%	20,7%	0,0001
Dolor			
Escala analógica del dolor	50,22 (27,97)	31,55 (28,84)	0,0001
Consumo de AINE	77,2%	41,5%	0,0001
Cuestionario OQLQ			
Dimensión sintomatología	3,40 (1,06)	5,04 (1,11)	0,0001
Dimensión función emocional	4,12 (1,26)	5,25 (1,16)	0,0001
Dimensión función física	3,60 (1,18)	5,21 (1,15)	0,0001
Dimensión actividades diarias	3,65 (1,30)	5,20 (1,25)	0,0001
Dimensión ocio y actividad social	4 (1,50)	5,34 (1,40)	0,0001

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; OQLQ: Osteoporosis Quality of Life Questionnaire.

radiológicos (87,1%), densitométricos (35,1%) y otros (7,2%) (tabla 1).

Respecto al control de la osteoporosis, el 55,3% de las pacientes decía realizar una dieta rica en calcio, el 44,4% ejercicio y el 49,5% de las mujeres estaban en tratamiento farmacológico en mono, bi o politerapia (tabla 1). Además de prescribir el tratamiento con elcatonina, en el 89,8% de los casos se recomendó tratamiento concomitante con calcio y en el 76,5% con vitamina D.

La exploración de la capacidad funcional objetiva, la intensidad del dolor y la puntuación del test OQLQ se muestran en la tabla 2.

DATOS EVOLUTIVOS

No se observaron cambios significativos en la talla de las mujeres del estudio, y sólo un 7,8% de la muestra presentó algún descenso en la estatura. La evolución de la intensidad del dolor a lo largo del estudio se muestra en la figura 1A.

En el 71,56% de los casos se dispone del valor de la intensidad del dolor en la visita basal y final. Se observó un descenso significativo de la intensidad del dolor (descenso medio en unidades de la escala analógica = 18,53; valor basal - valor a los 6 meses; $p = 0,0001$) (fig. 1A).

Como era de esperar, esta reducción de la intensidad del dolor se confirmó con una reducción en el consumo de AINE o anal-

gésicos durante el período de tratamiento con elcatonina ($p = 0,0001$; fig. 1B). Respecto a la capacidad funcional objetiva (tabla 2), en el 10,72% de las pacientes que completaron el estudio se dispone de la información del test de flexión dedos-suelo en las 4 visitas ($n = 100$), produciéndose un descenso significativo de la distancia medida ($p = 0,0001$; tabla 2).

En el 7,72% de las pacientes se realizó la prueba de Schöber en las 4 visitas ($n = 72$). El incremento medio de esta distancia fue de 0,41 cm ($p = 0,0001$; tabla 2). La exploración de la inflexión lateral derecha se llevó a cabo en el 9,33% ($n = 86$) de las pacientes que completaron el estudio. Tras el tratamiento se produjo un descenso es-

tadísticamente significativo de los porcentajes de signos de rotura ($p = 0,002$) y en la inflexión lateral izquierda ($p = 0,0001$) (tabla 2).

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA

Para cada una de las 5 dimensiones que conforman el cuestionario de calidad de vida (sintomatología, función emocional, función física, actividades diarias y ocio y actividad social) se demostró una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones obtenidas tras el tratamiento con elcatonina ($p < 0,0001$) (tabla 2).

DISCUSIÓN

Este estudio observacional, de una población real de mujeres posmenopáusicas tratadas con elcatonina, ha mostrado una mejoría tanto de parámetros objetivos de capacidad funcional del dolor, así como en todas las dimensiones de calidad de vida medidas con un cuestionario validado. Tanto el diseño no restrictivo como la variabilidad de especialidades médicas implicadas en este proyecto, nos permiten estar razonablemente seguros de la representatividad de la muestra estudiada. En general, los estudios observacionales de farmacoepidemiología pretenden evaluar la respuesta a los tratamientos de poblaciones más representativas de la realidad clínica cotidiana que los ensayos clínicos. Aun-

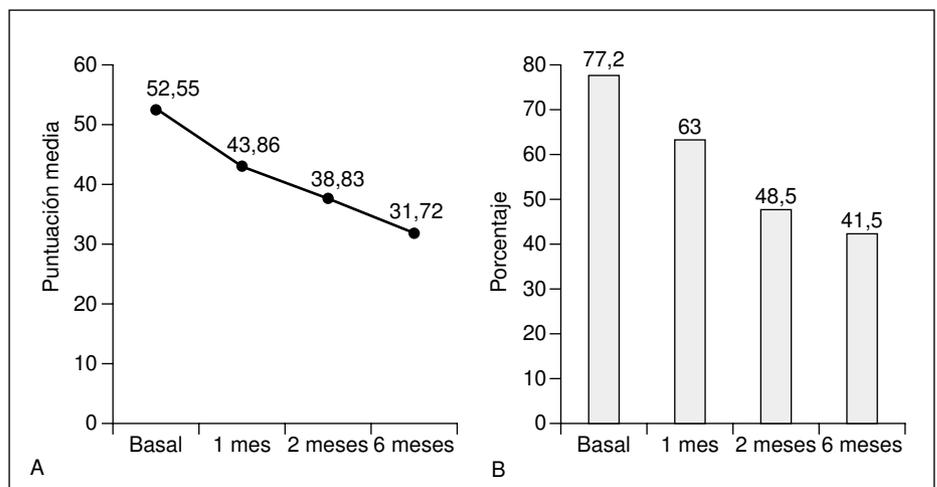


Fig. 1. 1A: evolución cuantitativa del dolor después del tratamiento con elcatonina. Puntuación media según la escala analógica visual. 1B: evolución del consumo de AINE tras el tratamiento con elcatonina ($n = 932$; $p = 0,0001$).

que el peso de la evidencia científica demostrada por los ensayos clínicos es mucho mayor, normalmente incluyen un perfil de pacientes muy seleccionados y homogéneos. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, los pacientes tienen a menudo características muy diferentes a las de los sujetos sobre los que se demostró la eficacia de un tratamiento.

La calcitonina y sus derivados de origen animal, la elcatonina y la calcitonina de salmón, con acción similar según la dosis¹⁵⁻¹⁷, son hormonas producidas en las células C del folículo tiroideo, cuyo efecto principal es estimular el proceso de calcificación y osteogénesis osteoblástica y disminuir la resorción ósea osteoclástica, y tienen además un ligero efecto hipocalcemiante por su acción reguladora sobre el recambio de calcio. Gracias a sus acciones fisiológicas, la calcitonina ha sido ampliamente utilizada como uno de los tratamientos de la osteoporosis posmenopáusica^{3,4} por sus efectos inhibitorios sobre el reclutamiento y acción de los osteoclastos¹⁸.

La principal característica diferencial es su efecto analgésico; aunque el mecanismo no claro pudiera implicar la inhibición de la vía serotoninérgica. Dicha analgesia se muestra en este estudio por una disminución significativa del dolor, medido no sólo por apreciación individual por medio de la EVA, sino también por un claro descenso del consumo de analgésicos y AINE en las pacientes que finalizaron el estudio¹⁹⁻²¹.

La capacidad funcional, valorada objetivamente mediante distintos tests¹⁴, mejora de forma no sólo estadísticamente significativa, sino también clínica. La flexión dedos-suelo muestra un descenso medio de 4,07 cm, la prueba de Shöber un aumento en la distancia media de 0,41 cm y el test de inflexión lateral un descenso significativo de los porcentajes de signo de rotura. Esta clara mejoría puede deberse a una disminución de la incidencia de microfroturas óseas que cursan con dolor o al efecto analgésico de la calcitonina^{3,4,22,23}. Además de la cronicidad y el tipo de dolor persistente, hay muchos factores psicógenos, psicológicos o subjetivos de cada individuo que forman parte del cuadro característico de la osteoporosis²⁴⁻²⁹. Todos ellos se consideran dentro del con-

cepto de calidad de vida del paciente osteoporótico. En este estudio se valora un cuestionario específico para la osteoporosis que ofrece una idea conjunta de cómo el enfermo siente y vive su enfermedad. En la literatura actual hay varios cuestionarios validados por la comunidad científica^{6,8-11,29-32}.

El OQLQ, validado en el estudio GRECO⁸⁻¹¹, ofrece información sobre distintos planos o dimensiones de la apreciación subjetiva de la enfermedad: sintomatología, función emocional, función física, actividades diarias y ocio y actividad social. Tras el tratamiento con elcatonina todas las puntuaciones del test mostraron un aumento significativo, sobre todo aquéllas relacionadas con la sintomatología, la función física y las actividades diarias.

Otra de las ventajas de calcitonina y elcatonina es su pauta de administración intranasal¹⁷, siendo sus efectos secundarios más incómodos que graves y con fácil posología.

El efecto analgésico de la elcatonina mejora tanto la situación clínica como la calidad de vida relacionada con la salud, por lo que sigue teniendo un papel en el tratamiento de la osteoporosis establecida, tanto en el período inmediato posfractura, como en los pacientes en los que otros tratamientos están contraindicados o no son tolerados.

AGRADECIMIENTOS

El estudio EVENTO se ha realizado gracias a la cooperación del comité científico del que forman parte, además de los primeros firmantes, el Dr. Xavier Badía (Instituto Universitario de Salud Pública de Cataluña. Universidad Autónoma), el Dr. Juan José Carballal Hernández (Director Médico del Laboratorio Cepa-Schwarzpharma) y el Dr. Rafael Gabriel (Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital de la Princesa).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Martínez S, Mulhausen PL. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med* 1993;94:595-601.
2. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon M, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Roches-

- ter, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Min Res* 1992;7:221-7.
3. O'Neill T, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the european vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
4. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gennari C, et al (MEDOS group). Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992;305:1124-8.
5. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone* 1996 Mar;18(3 Suppl):185S-9S.
6. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Clifton J, Griffith LE, Epstein RS, Juniper EF. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993;36:750-6.
7. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Epstein RS, Juniper EF, Austin PA, et al. Development and validation of the mini-osteoporosis quality of life questionnaire (OQLQ) in osteoporotic women with back pain due to vertebral fractures. *Osteoporosis Quality of Life Study Group. Osteoporosis Int* 1999;10:207-13.
8. Osteoporosis Quality of Life Study Group. Measuring quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7:478-87.
9. Badía X. Calidad de vida y osteoporosis. Metodología de su valoración. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas* 1998;7:8-9.
10. Badía X, Prieto L, Roset M, Díez-Pérez A. Development of the ECOS-16 clinical questionnaire for the assessment of the quality of life in patients with osteoporosis. *Med Clin* 2000;114: S68-75.
11. Badía X, Prieto R, Roset M, Díez-Pérez A, Herdman M. Development of a short osteoporosis quality of life questionnaire by equal items from two existing instruments. *J Clin Epidemiol* 2002;55:32-40.
12. Perrone G, Galoppi P, Valente M, Capri O, D'Ubaldo C, Anelli G, et al. Intranasal salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: effect of different therapeutic regimens on vertebral and peripheral bone density. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33:168-71.
13. Nuti R. Seguridad de la elcatonina intramuscular y nuevas vías de administración. *Drugs of today* 1990;76:41-5.
14. Rotes-Querol J, Lienc E, Roig-Escofet D. Exploración de la columna vertebral. En: Rotes-querol J, Lienc E, Roig-Escofet D, editores. *Semiología de los traumatismos*. Barcelona: Espaxs; 1965. p. 397-408.
15. McSheehy PM, Farina C, Airaghi R, Allievi E, Banfi S, Bertolini D, et al. Pharmacologic evaluation of the calcitonin analogue SB 205614 in models of osteoclastic bone resorption *in vitro* and *in vivo*: comparison with salmon calcitonin and elcatonin. *Bone* 1995;16:435-44.
16. Gnudi S, Zati A, Giardino R, Fini M, Pratelli L, Orlandi M, et al. Prevention of post-ovariectomy osteoporosis in the rat. *Comparative*

- study of synthetic salmon calcitonin and eel calcitonin aminosuberic analogue. *Minerva Endocrinol* 1993;18:123-7.
17. Christiansen C. Intranasal calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis. *Ann Chir Gynaecol* 1988;77:229-34.
 18. Delellis RA. The endocrine system. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editores. *Pathologic basis of disease*. Philadelphia: Saunders; 1989. p. 1205-76.
 19. Yoshimura M. Analgesic mechanism of calcitonin. *J Bone Miner Metab* 2000;18:230-3.
 20. Fujita T, Fijii Y, Miyauchi A, Takagi Y. Comparison of antiresorptive activities of ipriflavona, an isoflavone derivate, and elcatonin, an eel carbocalcitonin. *J Bone Miner Metab* 1999;17:289-95.
 21. Shibata K, Takeda M, Ito A, Takeda M, Sagai H. Ovariectomy-induced hyperalgesia and antinociceptive effect of elcatonin, a synthetic eel calcitonin. *Pharmacol Biochem Behav* 1998;60:371-6.
 22. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:330-1.
 23. Cummings SR, Chapurlat RD. What PROOF proves about calcitonin and clinical trials. *Am J Med* 2000;109:330-1.
 24. Martini G, Valenti R, Giovani S, Nuti R. Age-related changes in body composition of healthy and osteoporotic women. *Maturitas* 1997;27:25-33.
 25. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone* 1996;18:S185-9.
 26. Lydick E, Martin A, Yawn B. Impact of fears on quality of life in patients with a silent disease, osteoporosis. *Clin Ther* 1996;18:1307-15.
 27. Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 1997;103:S30-42.
 28. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, Wagner G, Gebest HJ, Grunze M, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporosis fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:267.
 29. Ioannidis G, Gordon M, Adachi JD. Quality of life in osteoporosis. *Nurs Clin North Am* 2001;36:481-9.
 30. Kessenich CR, Guyatt GH, Rosen CJ. Health-related quality of life and participation on osteoporosis clinical trial. *Calcif Tissue Int* 1998;62:189-92.
 31. Leidig G, Minne bHW, Sauer P, Wuster C, Wuster J, Lojen M, et al. A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patients with osteoporosis. *Bone Miner* 1990;8:217-29.
 32. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BDM with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:1384-92.