

## ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

### STATINS IN THE PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

Dr. Nelson Miguel Nina García <sup>1</sup>

#### RESUMEN

El tromboembolismo venoso es considerado una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. Las estrategias de prevención primaria y secundaria están enfocadas principalmente a poblaciones de riesgo y comprenden medidas farmacológicas o físicas. En los últimos años las estatinas ganaron interés en la prevención del tromboembolismo venoso. Los mecanismos propuestos implican efectos antiinflamatorios, efectos en la cascada de la coagulación, estimulación de la fibrinólisis, mecanismos antiplaquetarios y la disminución de lípidos. Estudios de prevención primaria y secundaria del tromboembolismo venoso asignaron beneficios significativos a favor de las estatinas; estos hallazgos tienen implicaciones para la práctica clínica.

#### ABSTRACT

Venous thromboembolism is considered one of the main causes of morbidity and mortality in hospitalized patients. Primary and secondary prevention strategies are primarily focused on risk populations and include pharmacological and physical measures. In recent years, statins have gained interest in the prevention of venous thromboembolism. The proposed mechanisms involve anti-inflammatory effects, effects on the coagulation cascade, stimulation of fibrinolysis, antiplatelet mechanisms and lipid lowering. Primary and secondary prevention studies of venous thromboembolism assigned significant benefits in favor of statins, these findings have implications for clinical practice.

#### INTRODUCCIÓN

El Tromboembolismo Venoso (TEV) es una entidad clínica que comprende a la Trombosis Venosa Profunda (TVP) y al Tromboembolismo Pulmonar (TEP). En la actualidad es considerado un problema de gran importancia en la salud pública, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados<sup>1</sup>.

Se estima que la incidencia anual del TEV oscila entre 104 a 183 casos por cada 100 000 personas por año<sup>2</sup>. La incidencia general es mayor en poblaciones afroamericanas y es baja en poblaciones asiáticas, asiático-americanas y nativo-americanas. Es más frecuente en edades avanzadas, siendo rara a edades tempranas<sup>2</sup>.

El tratamiento del TEV se basa en fármacos anticoagulantes y ocasionalmente fármacos trombolíticos<sup>3</sup>. Un problema importante de esta entidad es la recurrencia, se estima que alrededor del 30% de los pacientes presentarán un nuevo episodio dentro de 10 años<sup>2</sup>.

Las estrategias de prevención primaria y secundaria del TEV están dirigidas principalmente a poblaciones de riesgo y comprenden medidas farmacológicas o físicas. Entre las medidas farmacológicas podemos mencionar a la heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina k, fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) y los nuevos anticoagulantes orales<sup>3</sup>. Entre las medidas físicas se encuentran las medias de compresión graduada, los dispositivos de compresión de extremidades inferiores, la movilidad del paciente y la rehabilitación<sup>1,3</sup>.

Las estatinas en la actualidad tienen un rol importante en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>4</sup>. Por otra parte, en los últimos años, las estatinas también ganaron un gran interés en la prevención del TEV, a la fecha existe un gran número de estudios al respecto<sup>5,6</sup>. El beneficio de las estatinas en la prevención de estas entidades, estaría relacionada con la disminución de lípidos y los efectos pleiotrópicos<sup>7</sup>.

<sup>1</sup> Especialista en Hematología y Hemoterapia

Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Materno Infantil, La Paz

#### Correspondencia a:

Dr. Nelson Miguel Nina García  
Correo electrónico:  
nelson\_ninag@outlook.com  
Celular: 72472559

**Palabras clave:** Tromboembolismo Venoso, Estatinas, Prevención, Trombosis Venosa Profunda, Tromboembolismo Pulmonar,

**Keywords:** Venous Thromboembolism, Statins, Prevention, Deep Vein Thrombosis, Pulmonary Embolism

**Procedencia y arbitraje:** no comisionado, sometido a arbitraje externo.

**Recibido para publicación:**  
26 de septiembre de 2017  
**Aceptado para publicación:**  
28 de diciembre de 2018

#### Citar como:

Rev Cient Cienc Med  
2018; 21(2): 29-36

En esta revisión abordamos la evidencia disponible en relación a las estatinas y su rol en la prevención primaria y secundaria del TEV. Se expone además los mecanismos de acción subyacentes, aspectos farmacológicos, así como las implicaciones en la práctica clínica.

## **METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS, NIVELES DE EVIDENCIA**

Se efectuó una revisión descriptiva acerca del rol de las estatinas en la prevención del tromboembolismo venoso en la práctica clínica y sus mecanismos subyacentes. Para este efecto se realizó la búsqueda de artículos en la base de datos PubMed con el término “statins” en combinación con los siguientes términos “venous thromboembolism”, “deep venous thrombosis”, “pulmonary embolism”, “prevention”, “mechanism”. La búsqueda se restringió a estudios realizados en humanos, en idioma inglés y publicados en los últimos 5 años (2013 a 2017). Se incluyeron preferentemente artículos originales, meta-análisis, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas. Los artículos seleccionados debían abordar la prevención primaria y secundaria del tromboembolismo venoso con estatinas, fueron excluidos los estudios realizados en pacientes con cáncer, enfermedades autoinmunes o pacientes críticos.

Si bien la búsqueda estaba restringida a los últimos 5 años, también se consideraron 8 artículos publicados antes de este periodo (referencias 12,13, 15, 18, 20, 22, 25, 26), debido a que fueron consideradas de importancia para la presente revisión.

## **DESARROLLO**

### **CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS DE LAS ESTATINAS**

Las estatinas son fármacos que actúan como inhibidores competitivos de la reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA), que cataliza una parte temprana cinético limitante de la biosíntesis del colesterol<sup>8</sup> (ver Fig. 1). La mevastatina fue el primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa y fue aislada del hongo *Penicillium citrinum*, otras estatinas que también derivan de hongos son la simvastatina, lovastatina y pravastatina. Por otro lado, la atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pitavastatina y la rosuvastatina son compuestos sintéticos<sup>9</sup>.

Todas las estatinas son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa con respecto a la unión del sustrato, HMG-CoA. La comparación de seis complejos estatina-enzima revela diferencias sutiles en sus modos de unión. Se considera que la rosuvastatina tiene una mayor interacción con la HMG-CoA reductasa en comparación con otras estatinas<sup>9</sup>.

Todas las estatinas se absorben rápidamente luego de la administración, alcanzando una concentración plasmática máxima a las 4 horas. Son predominantemente metabolizadas por la familia de enzimas del citocromo P450 (CYP450), compuesta por más de 30 isoenzimas<sup>9</sup>. La vía predominante de eliminación es a través de la bilis después del metabolismo hepático, algunas estatinas también se metabolizan a nivel renal<sup>9</sup>.

### **MECANISMOS ANTITROMBÓTICOS DE LAS ESTATINAS**

La etiopatogenia del TEV involucra la interacción de varios factores. Estos factores están agrupados en la llamada triada de Virchow, la cual está conformada por lesión endotelial, hipercoagulabilidad y alteración del flujo sanguíneo<sup>3</sup>. Otro factor etiopatogénico de importancia es la inflamación, algunos estudios consideran a este factor como un proceso patogénico básico y estaría en relación con otros factores de riesgo conocidos, como la obesidad, hipercolesterolemia, infecciones, edad avanzada o enfermedades autoinmunes<sup>10</sup>.

Las estatinas ejercen su efecto antitrombótico por diversos mecanismos (ver Fig. 2). De forma didáctica podemos resumirlo en 5 mecanismos: efecto antiinflamatorio, efectos en la cascada de la coagulación, estimulación de la fibrinólisis, mecanismos antiplaquetarios y la disminución de lípidos<sup>10-12</sup>.

### **EFFECTO ANTI-INFLAMATORIO**

Datos recientes indican que la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos puede iniciar la formación de un trombo en una vena intacta y que los sistemas inflamatorios y de la coagulación están estrechamente relacionados<sup>10</sup>.

Varios biomarcadores inflamatorios se asocian con un mayor riesgo de trombosis, principalmente la Interleucina 6 (IL-6), la Interleucina 8 (IL-8), la P-selectina, la Proteína Quimiotáctica

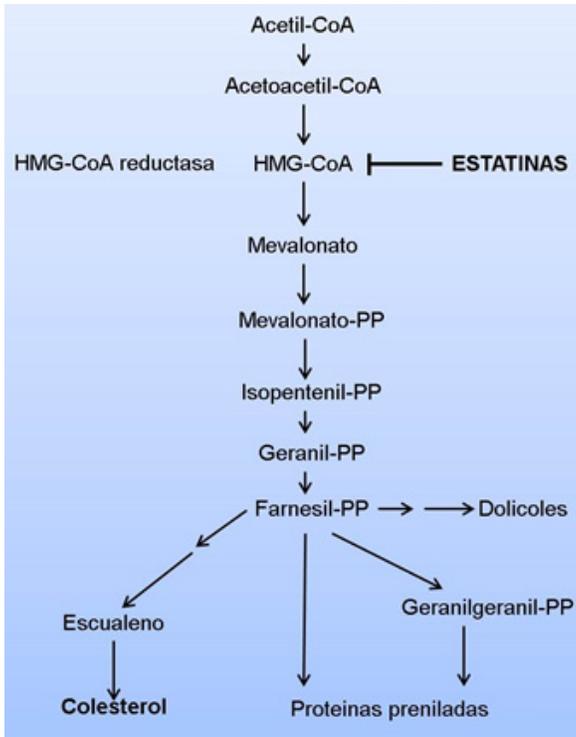


Figura 1. Mecanismo de acción de las estatinas en la síntesis del colesterol. Adaptado de referencia 9

de Monocito 1 (MCP-1), el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la Proteína C Reactiva (PCR)<sup>13</sup>. Estos marcadores se encuentran elevados al momento del diagnóstico del TEV y después de un primer evento trombótico<sup>13,14</sup>. Existe evidencia de que las estatinas tienen la capacidad de reducir los niveles de PCR, IL-6, IL-8, P-selectina y MCP-113<sup>14</sup>.

## EFFECTOS EN LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN

La cascada de la coagulación comprende un conjunto de serina proteasas y cofactores que culminan en la generación de la trombina y la conversión del fibrinógeno en fibrina<sup>3</sup>. Las estatinas tienen efecto directo en la cascada de la coagulación modulando la expresión y activación de varios factores y proteínas<sup>11</sup>.

El Factor Tisular (FT) es un iniciador clave de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación, las estatinas reducen la expresión y actividad del FT en macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso<sup>11</sup>. Asimismo, las estatinas actúan sobre algunos factores de la coagulación, produciendo una menor generación del factor Va, disminuyendo la actividad coagulante de los factores VII, VIII y la activación del factor XIII<sup>11</sup>.

Se sabe que las estatinas incrementan la expresión de la trombomodulina en células endoteliales, lo que se traduce en una mejor actividad de la proteína C, que a su vez tiene un efecto inhibitorio de la coagulación<sup>15</sup>.

## ESTIMULACION DE LA FIBRINÓLISIS

La fibrinólisis es un proceso fundamental que limita la trombogénesis<sup>3</sup>. Las estatinas tienen actividad pro-fibrinolítica, principalmente a través de la disminución de la expresión del Inhibidor Activador de Plasminogeno 1 (PAI-1) y un

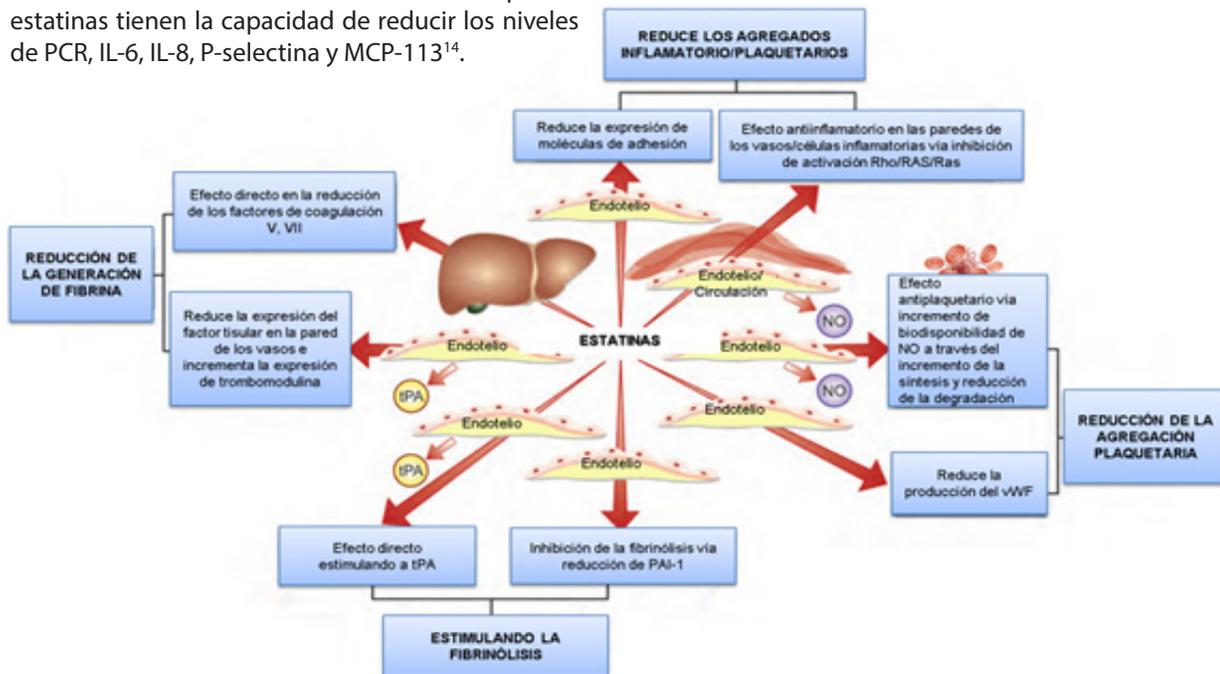


Figura 2. Potenciales vías biológicas influenciadas por las estatinas que pueden reducir el riesgo de TEV. vWF: factor de von willebrand, tPA: Activador tisular del plasminogeno, NO: óxido nítrico. Adaptado de referencia 17

incremento de la expresión del Activador tisular del Plasminógeno (t-PA)<sup>11,16</sup>.

### **MECANISMOS ANTIPLAQUETARIOS**

Si bien se creía que las plaquetas no tenían un rol de importancia en el TEV, la evidencia actual indica que las plaquetas contribuyen a la trombosis en humanos y en modelos animales<sup>3</sup>.

Las estatinas tienen efectos antiplaquetarios mediante la inhibición de la activación, adhesión y agregación plaquetaria. Los mecanismos involucrados implican al endotelio vascular, moléculas de adhesión y algunos agonistas plaquetarios<sup>11,17</sup>.

### **DISMINUCION DE LIPIDOS**

Los lípidos tienen efectos protrombóticos y están implicados en el deterioro de la función endotelial. Estudios experimentales muestran que, los animales hiperlipémicos generan más trombina y tienen una mayor activación plaquetaria<sup>12</sup>.

Si bien algunos estudios demostraron que el beneficio de las estatinas es independiente de la disminución de lípidos,<sup>18</sup> debemos considerar que este efecto añadido a los otros mecanismos descritos, formarían parte del potencial antitrombótico de las estatinas.

### **IMPLICACIONES CLINICAS**

A continuación, se resumen los principales estudios que abordan el efecto de las estatinas en la prevención primaria y secundaria del TEV. Se consideran además, aspectos adicionales de estos estudios que pretenden ser de utilidad en la práctica clínica.

#### **PREVENCION PRIMARIA**

Uno de los primeros estudios en demostrar el beneficio de las estatinas en la prevención primaria del TEV fue el estudio Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) en el año 2001<sup>9</sup>. Este estudio destacó que el uso de estatinas se asociaba con una disminución del 50% en el riesgo de desarrollar TEV.

Cabe reiterar que en el estudio HERS las participantes tenían antecedente de enfermedad coronaria, por este motivo se debía abordar el beneficio de las estatinas en pacientes sin este antecedente. Es así, que el año 2001 Ray JG et al<sup>20</sup>. realizaron un estudio retrospectivo en individuos mayores de 65 años, sin antecedentes de aterosclerosis, TEV o cáncer. Los resultados mostraron una disminución del 22% en el riesgo de desarrollar TEV en pacientes tratados con estatinas<sup>20</sup>.

Dos estudios adicionales también valoraron el rol de las estatinas en la prevención primaria del TEV, pero además se comparó con otros agentes hipolipemiantes. Los resultados fueron favorables para las estatinas (disminuciones del riesgo de 47% y 58%), no observándose este beneficio con otros agentes hipolipemiantes<sup>18, 21</sup>.

Estos primeros estudios, eran de tipo observacional. El año 2009, se realiza un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) con un número destacable de participantes, el cual fue denominado Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)<sup>22</sup>. En este estudio participaron 17 802 individuos no lipémicos y con PCR elevada, los cuales recibieron rosuvastatina a dosis de 20 mg o placebo. La reducción en el riesgo de desarrollar TEV con rosuvastatina fue de un 43% (hazard ratio para el grupo de rosuvastatina de 0,57; con un intervalo de confianza del 95% de 0,37-0,86, p=0,007), siendo el efecto similar para los eventos provocados y no provocados<sup>22</sup>.

Con la disponibilidad de estudios adicionales se comenzaron a realizar los primeros meta-análisis. Agarwal V et al<sup>23</sup>. realizaron un meta-análisis con 10 estudios disponibles hasta el año 2010. Los hallazgos concluyen que las estatinas se asocian con una disminución del riesgo de desarrollar TEV, TVP y TEP del 32%, 41% y 30%, respectivamente. Un meta-análisis posterior de 8 estudios (4 estudios observacionales y 4 estudios de caso control), encontró resultados similares<sup>24</sup>.

Estudios posteriores, abordaron otros aspectos como la dosis y la adherencia al tratamiento. Khemasuwan D et al<sup>25</sup>. evidenciaron que dosis altas de estatinas (promedio 50,9 mg al día) se asociaban con una reducción del 75% en el riesgo de desarrollar TEV, en cambio, con dosis estándar de estatinas (promedio 22,2 mg al día) la reducción de este riesgo fue del 62%. Por otro lado, los pacientes con una adecuada adherencia al tratamiento mostraban claros beneficios en la disminución del riesgo del TEV, no observándose este efecto en los grupos con menor adherencia<sup>26</sup>.

Un estudio de gran importancia y recientemente publicado, es el realizado por Kunutsor SK et al<sup>5</sup>. los cuales efectuaron una revisión sistemática y meta-análisis de los estudios observacionales y ECA disponibles. Incluyó a 3 148 259 participantes de estudios observacionales y 118 646 participantes de ECA<sup>5</sup>.

Los autores de este trabajo concluyen que, en los estudios observacionales las estatinas disminuyen el riesgo de TEV en un 25% (riesgo relativo del 0,75 con un intervalo de confianza del 95% de 0,65–0,87;  $p < 0,0001$ ) y en un 15% (riesgo relativo del 0,85 con un intervalo de confianza del 95% de 0,73–0,99;  $p < 0,038$ ) en los ECA, ambos resultados tienen significancia estadística. En el análisis de subgrupos se evidenció un mayor efecto con rosuvastatina en comparación con otras estatinas, otro hallazgo importante de este estudio es que el riesgo se reducía significativamente en la población general en comparación con poblaciones de alto riesgo. La disminución del riesgo con estatinas era del 23% para el TEP en comparación con un 55% para la TVP<sup>5</sup>.

Este último trabajo tiene varias fortalezas en relación a estudios previos, debido a que se incluyó estudios observacionales y ECA en un mismo estudio<sup>5</sup>.

### PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los estudios que abordaron el efecto de las estatinas en la prevención secundaria del TEV, se efectuaron años más tarde de los estudios de prevención primaria y fueron principalmente de tipo observacional.

El 2013, Nguyen CD et al<sup>27</sup>, evaluaron el riesgo de recurrencia del TEV en 44 330 pacientes y su relación con el uso de estatinas. Los hallazgos mostraron que las estatinas se asocian con una disminución del 26% en el riesgo de recurrencia. Un aspecto a destacar de este estudio fue la influencia de la edad, ya que en pacientes menores de 80 años las estatinas se asociaban con bajo riesgo de recurrencia, mientras que en individuos mayores de 80 años se observó un alto riesgo de recurrencia. Probablemente esta observación tiene relación con un mayor número de factores de riesgo presentes en pacientes más ancianos<sup>27</sup>.

Tres estudios adicionales encontraron resultados similares, con disminuciones en el riesgo de recurrencia del TEV entre un 22 a 28%<sup>28-31</sup>. Otros detalles a destacar de estos estudios son que las estatinas se asociaban con una menor mortalidad, no incrementan el riesgo de sangrado y los resultados fueron similares con diferentes tipos y dosis de estatinas<sup>30-32</sup>. Además, se pudo evidenciar que los tratamientos prolongados (6 a 12 meses o más) con estatinas se asocian a mayores beneficios en la prevención

secundaria del TEV<sup>32</sup>.

Un estudio interesante, evaluó el uso de rosuvastatina como tratamiento coadyuvante junto con la heparina de bajo peso molecular en el TEV. Se pudo observar que en el grupo tratado con rosuvastatina hubo una menor incidencia de síndrome pos-trombótico<sup>33</sup>.

Una revisión sistemática y un meta-análisis reciente que incluyó a 103 576 pacientes, concluye que el uso de estatinas se asocia con una disminución del 27% en el riesgo de recurrencia del TEV. El riesgo de recurrencia para el TEP y TVP fue del 25 y 34%, respectivamente<sup>6</sup>.

### DISCUSIÓN

El TEV es un problema de gran importancia en la salud pública, se necesitan estrategias de prevención eficaces más allá de los tratamientos anticoagulantes. Las estatinas por sus efectos antitrombóticos recientemente descritos son una opción atractiva en la prevención del TEV<sup>5,6</sup>. En estudios que abordan la prevención primaria, las estatinas reducen el riesgo de TEV entre un 15 a 25%<sup>5</sup>. Existirían diferencias en cuanto al tipo de estatina y el grado de reducción del riesgo de TEV, por ejemplo, el estudio JUPITER asignó un mayor beneficio a la rosuvastatina, con una reducción del riesgo del 43%<sup>22</sup>.

Se debe destacar que, todos los estudios realizados a la fecha que abordaron la prevención primaria del TEV con estatinas encontraron resultados favorables<sup>5,23,24</sup>. El beneficio de las estatinas en la prevención primaria del TEV es similar en los casos provocados (con un factor desencadenante) y no provocados (sin un factor desencadenante)<sup>22</sup>.

En la práctica clínica es posible estratificar a los pacientes según el riesgo trombótico y de esta manera efectuar profilaxis con fármacos anticoagulantes o medidas físicas<sup>3</sup>. Esta estrategia se utiliza ampliamente en pacientes hospitalizados. Sin embargo, en el caso de pacientes ambulatorios, los cuales representan la mayor parte de la atención en los centros de salud, no se disponen de fármacos que pueden utilizarse de forma rutinaria en la prevención del TEV. En muchos casos estos pacientes tienen varias condiciones médicas que pueden desencadenar trombosis<sup>23</sup>.

Por lo aspectos comentados, las estatinas juegan un rol importante en la prevención primaria del TEV, considerando que a la fecha no se

dispone de muchas opciones para este efecto.

Un problema importante del TEV es la recurrencia, por este motivo la prevención secundaria juega un rol fundamental y se efectúa habitualmente con fármacos anticoagulantes<sup>34</sup>. La anticoagulación a corto plazo después de un episodio de trombosis incluye la fase de iniciación y la fase de mantenimiento temprano, que generalmente dura 3 meses. Cuando existen factores de riesgo de recurrencia, debe considerarse una fase de extensión de la anticoagulación<sup>34</sup>.

El rol de las estatinas en la prevención secundaria del TEV también fue explorado en estudios de tipo observacional. La reducción del riesgo de recurrencia del TEV según los diferentes estudios está en torno al 27%<sup>6</sup>.

Los resultados encontrados son similares con diferentes tipos y dosis de estatinas<sup>30,31</sup>.

Por lo comentado y luego de analizar los estudios relacionados con la prevención secundaria del TEV, las estatinas pueden considerarse como tratamiento coadyuvante a la anticoagulación o ser utilizadas a largo plazo en ciertos grupos de pacientes. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con la prevención primaria, en el caso de la prevención secundaria aún no hay ensayos clínicos controlados con placebo para asignar un beneficio claro. Por otro lado, la mayoría de los estudios observacionales con-

cluyen que las estatinas tienen un impacto en la reducción de la recurrencia del TEV.

## CONCLUSIONES

Las estatinas juegan un rol destacable en la prevención primaria y secundaria del TEV según los estudios disponibles. A la fecha se dispone de escasas estrategias de prevención primaria del TEV, con excepción de los pacientes en el ámbito hospitalario, por este motivo se debería considerar a las estatinas como una opción para este efecto. En la prevención secundaria, las estatinas pueden coadyuvar al tratamiento anticoagulante o ser parte de una estrategia de prevención a largo plazo.

Si bien los trabajos disponibles resaltan el beneficio de las estatinas en la prevención del TEV, aún se necesitan más estudios para recomendar estos fármacos con un mayor nivel de evidencia.

## REFERENCIAS

1. Panhale VP, Gurav RS, & Nahar SK. **Association of physical performance and fear-avoidance beliefs in adults with chronic low back pain.** Annals of medical and health sciences research. [Internet]. 2016 [Consultado 2018 Abril 15]; 6(6): 375-379. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423338/?report=reader>.
2. Muñoz C, Muñoz S, Vanegas J. **Discapacidad laboral por dolor lumbar: Estudio caso control en Santiago de Chile. Ciencia & trabajo.** [Internet]. 2015 [Consultado 2018 Abril 15]; 17(54): 193-201. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/cyt/v17n54/art07.pdf>.

3. Delitto A, George S, Van Dillen L, Whitman J, Sowa G, Shekelle P, et al. **Low Back Pain.** J Orthop Sport Phys Ther. [Internet]. 2012 [Consultado 2018 Abril 15]; 42(4):1-57. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893951/>.
4. Matsudaira K, Konishi H, Miyoshi K, Isomura T, Inuzuka K. **Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back in urban Japanese workers.** Plosone [Internet]. 2014 [Consultado 2018 Abril 15]; 9(4) Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0093924&type=printabl>.
5. Cárdenas B, Holguín C, Sandoval C.

**Absentismo laboral y prevalencia de síntomas musculoesqueléticos en el área de desprese de empresa avícola del Valle del Cauca 2015.** [Tesis de grado]. Santiago de Cali: Colombia; 2017. Disponible en: [http://repository.unilibre.edu.co/bitstream/handle/10901/9663/Cardenas\\_Holguin\\_Sandoval\\_2016.pdf?sequence=1](http://repository.unilibre.edu.co/bitstream/handle/10901/9663/Cardenas_Holguin_Sandoval_2016.pdf?sequence=1).

6. Abad N. **Lumbalgia recurrente y factores asociados a calidad de vida en pacientes en primer nivel de atención de la UMF N°. 1**. [Tesis de postgrado] Veracruz: Universidad Veracruzana; 2013.

7. Castellano C, Costa G, Lusilla P, Barnola E. **Calidad de vida en pacientes con dolor lumbar crónico.** Rev. Apuntes de Psicología. [Internet]. 2014 [Consultado 2018 Abril 18]; 32(1):77-84. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/280151368\\_Calidad\\_de\\_vida\\_en\\_pacientes\\_con\\_dolor\\_lumbar\\_cronico](https://www.researchgate.net/publication/280151368_Calidad_de_vida_en_pacientes_con_dolor_lumbar_cronico).

8. Salvetti M, Pimenta C, Braga P, Correa C. **Incapacidade relacionada à dor lombar crônica: prevalência e fatores associados.** Rev esc enferm USP. Sao Paulo [Internet]. 2012 [Consultado 2018 Abril 18]; 46: 16-23. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v46nspe/03.pdf>

9. Tolosa I, Constanza Z, Mora M. **Predicción Clínica del dolor lumbar inespecífico ocupacional.** Rev. Cienc. Salud. [Internet]. 2016 [Consultado 2018 Abril 20]; 10(3):347-368. Disponible en: <http://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2299>

10. Palomino B, Jiménez L, Ferrero A. **El dolor lumbar en el año 2009.** Rehabilitacion [Internet]. 2010 [Consultado 2018 Abril 20]; 44: 69-81. Disponible en: [10.1016/j.rh.2009.09.009](http://10.1016/j.rh.2009.09.009).

11. Rojas D. **Frecuencia de incapacidad por dolor lumbar en mujeres que laboran en comedores populares de Villa María Del Triunfo.** [Tesis bachiller]. Iquitos: Universidad Científica del Perú; 2016.

12. Shraim M, Cifuentes M, Willetts JL, Marucci-Wellman HR, Pransky G. **Length of Disability and Medical Costs in Low Back**

**Pain: Do State Workers' Compensation Policies Make a Difference?** J Occup Environ Med. [Internet]. 2015 [Consultado 2018 Abril 20]; 57(12):1275-83. Disponible en : [https://journals.lww.com/joem/Fulltext/2015/12000/Length\\_of\\_Disability\\_and\\_Medical\\_Costs\\_in\\_Low\\_Back.4.aspx](https://journals.lww.com/joem/Fulltext/2015/12000/Length_of_Disability_and_Medical_Costs_in_Low_Back.4.aspx).

13. Wijnhoven H, De Vet H, Picavet S. **Sex Differences in Consequences of Musculoskeletal Pain.** Spine [Internet]. 2007 [Consultado 2018 Abril 21]; 32: 1360-1367. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=17515827>.

14. Saldívar A, Joffre V, Barrientos M, et al. **Factores de riesgo y calidad de vida de los pacientes que sufren lumbalgia.** Revista electrónica Medicina, Salud y Sociedad. [Internet]. 2010 [Consultado 2018 Abril 21]; 1(1):1-25. Disponible en: <http://cienciasdelasaluduv.com/revistas/index.php/mss/article/view/21>.

15. Stewart WJ, Ng N, Peltzer K, Yawson A, Biritwum R, Maximova T, Wu F, Arokiasamy P, Kowal P, Chatterji S. **Risk Factors and Disability Associated with Low Back Pain in Older Adults in Low- and Middle-Income Countries. Results from the WHO Study on Global AGEing and Adult Health (SAGE).** PLoS One. [Internet]. 2015 [Consultado 2018 Abril 21] 4;10(6). Disponible en: <https://10.1371/journal.pone.0127880>.

16. Rodrigues-De-Souza DP, Fernández-De-Las-Peñas C, Martín-Vallejo FJ, Blanco-Blanco JF, Moro-Gutiérrez L, & Albuquerque-Sendín F. **Differences in pain perception, health-related quality of life, disability, mood, and sleep between Brazilian and Spanish people with chronic non-specific low back pain.** Brazilian Journal of Physical Therapy. [Internet]. 2016 [Consultado 2018 Abril 21] 20(5), 412–421. Disponible en: <http://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0175>.

17. Alvarez EA, Marín EV. **Asociación entre el índice de discapacidad física y el dolor en pacientes con dolor lumbar crónico departamento de Fisiatría- Hospital**

- José Carrasco Arteaga 2017-2018.** [Tesis Licenciatura]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2018.
18. Pérez J. **Incidencia de lumbalgia y factores asociados en pacientes adultos que acuden al centro de salud El Valle durante los meses de Julio 2017 a Febrero del 2018, Cuenca.** [Tesis Licenciatura]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2018.
19. Cárdenas MD, Chalco KS. **Relación entre dolor, discapacidad y calidad de vida en pacientes con lumbalgia inespecífica, área de fisioterapia Hospital Vicente Corral Moscoso 2017-2018.** [Tesis Licenciatura]. Cuenca: Universidad de Cuenca; 2018.
20. Stefane T, Munari dos Santos A, Marinovic A, Hortense P. **Chronic low back pain: pain intensity, disability and quality of life.** Acta paul. Enferm. [Internet]. 2013 [Consultado 2018 Abril 21]; 26( 1 ): 14-20. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002013000100004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002013000100004)
21. Davis DS, Mancinelli CA, Petronis JJ, Bensenhaver C, McClintic T, Nelson G. **Variables associated with level of disability in working individuals with nonacute low back pain: a cross-sectional investigation.** J Orthop Sports Phys Ther. [Internet]. 2013 [Consultado 2018 Abril 21];43(2):97-104. Disponible en: doi 10.2519/jospt.2013.438.
22. Santiago C. **Dolor miofascial lumbar en estudiantes de Terapia Física y Rehabilitación de la Universidad Nacional Federico Villarreal, 2012.** Horiz. Med. [Internet]. 2014 [Consultado 2018 Abril 21]; 14(4): 19-23. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2014000400004&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2014000400004&lng=es).
23. Castellano J E, Moya MJ, Pulgarín CC. **Incapacidad física e intensidad sensitiva de la lumbalgia mecánica por la utilización de “El Rallo”.** Revista médica Risaralda [Internet]. 2013 [Consultado 2018 Mayo 22]; 19(1): 31-40. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S012206672013000100007&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012206672013000100007&lng=en).
24. Ibarra D, Solano S, Zuluaga J. **Prevalencia de dolor lumbar en los trabajadores de una planta de fabricación de productos de cerámica de Madrid, Cundinamarca, en el turno de 6am a 2pm. 2014.** [Tesis pregrado]. Veracruz: Universidad del Rosario; Bogota; 2014.
25. Narváez M. **Grado de Incapacidad Física en pacientes con Lumbalgia Inespecífica en un Hospital General de Zona.** [Tesis posgrado]. Veracruz: Instituto Mexicano Del Seguro Social, Universidad Veracruzana; Veracruz; 2014.
26. Casas AS, Patiño MS. **Prevalencia y factores asociados con el dolor de espalda y cuello en estudiantes universitarios.** Rev Univ Ind Santander Salud . [Internet]. 2012 [Consultado 2018 Julio 20]; 44( 2 ): 45-55. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-08072012000200007&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072012000200007&lng=en).
27. Stratford PW, Riddle DL. **A Roland Morris Disability Questionnaire Target Value to Distinguish between Functional and Dysfunctional States in People with Low Back Pain.** Physiother Can.[Internet]. 2016 [Consultado 2018 Mayo 22]; 2016;68(1):29-35. Disponible en : <http://doi:10.3138/ptc.2014-85>.
28. Stevens ML, Lin CC, Maher CG. **The Roland Morris Disability Questionnaire.** J Physiother. [Internet]. 2016 [Consultado 2018 Mayo 22];62(2):116. Disponible en <http://doi:10.1016/j.jphys.2015.10.003>
29. Chiarotto A, Maxwell LJ, Terwee CB, Wells GA, Tugwell P, Ostelo RW. **Roland-Morris Disability Questionnaire and Oswestry Disability Index: Which Has Better Measurement Properties for Measuring Physical Functioning in Nonspecific Low Back Pain? Systematic Review and Meta-Analysis.** Phys Ther. [Internet]. 2016 [Consultado 2018 Mayo 22]; 96(10):1620-1637. Disponible en : <https://doi.org/10.2522/ptj.20150420>