

Asociación entre anticoagulante lúpico positivo y niveles elevados de factor VIII como riesgo adicional de trombosis

Association between positive lupus anticoagulant and elevated levels of factor VIII as an additional risk of thrombosis

Martha Castillo¹, Yurany Duarte², Gloria Ramos³, María Elena Muñoz⁴

Resumen

Introducción. El anticoagulante lúpico (AL), es un autoanticuerpo relacionado con trastornos tromboticos, interfiere en las pruebas de coagulación. Se han evidenciado que niveles elevados de factor VIII:C constituyen un factor de riesgo trombotico independiente.

Objetivo. Asociar la actividad del factor VIII en pacientes con anticoagulante lúpico positivo como riesgo adicional de trombosis. **Metodología.** Estudio transversal descriptivo. Se procesaron 51 muestras de plasma con anticoagulante lúpico positivo, dosificando factor VIII:C y fibrinógeno. Se aplicaron pruebas estadísticas no paramétricas y la prueba de paralelismo para confirmar deficiencias reales. **Resultados.** 42 muestras presentaron concentraciones normales de Factor VIII:C, 5 mostraron deficiencia leve de este factor, 4 mostraron valores elevados de Factor VIII: C. De estos últimos, 2 también tenían fibrinógeno aumentado y uno con solo fibrinógeno elevado. La asociación entre el Anticoagulante lúpico y elevación simultanea de Factor VIII:C y fibrinógeno sugiere riesgo trombotico significativo. **Conclusiones.** Los resultados demuestran la importancia de una evaluación clínica integral del paciente con anticoagulante lúpico, teniendo en cuenta al factor VIII:C como marcador de riesgo trombotico. Se recomienda realizar la prueba de paralelismo para evaluar elevaciones del factor y riesgo real.

Palabras clave: Síndrome antifosfolípido, anticoagulante lúpico, trombosis, factor VIII, factor I.

1. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-1357>

2. Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4137-2244>

3. Universidad Nueva Granada, Bogotá, Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7093-9708>

4. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2560-3903>

Correspondencia: mlcastillo@unicolmayor.edu.co

Abstract

Introduction. Lupus anticoagulant (LA), an autoantibody associated with thrombotic disorders, interferes with coagulation tests. Elevated levels of factor VIII:C have been shown to constitute an independent thrombotic risk factor. **Objective.** To associate factor VIII activity in patients with positive lupus anticoagulant with an additional risk of thrombosis. **Methodology.** A descriptive cross-sectional study. 51 plasma samples with positive lupus anticoagulant were evaluated, with factor VIII:C and fibrinogen assays. Nonparametric statistical tests and the parallelism test were applied to confirm true deficiencies. **Results.** 42 samples had normal factor VIII:C concentrations, 5 showed mild deficiency of this factor, and 4 showed elevated factor VIII:C levels. Of these, 2 also had elevated fibrinogen, and one had only elevated fibrinogen. The association between lupus anticoagulant and simultaneous elevation of Factor VIII:C and fibrinogen suggests significant thrombotic risk. **Conclusions.** The results demonstrate the importance of a comprehensive clinical evaluation of patients receiving lupus anticoagulant therapy, considering factor VIII:C as a marker of thrombotic risk. The parallelism test is recommended to assess factor elevations and actual risk.

Keywords: Antiphospholipid syndrome, lupus anticoagulant, thrombosis, factor VIII, factor I

Introducción

Ante daño endotelial, la formación del trombo esta mediada por un complejo proceso hemostático. Con la activación de dos vías, la primaria donde las moléculas de adhesión se expresan en el subendotelio del vaso sanguíneo, uniéndose a los receptores específicos de las plaquetas, liberando sustancias procoagulantes cuyo resultado final es la formación del trombo hemostático primario y posteriormente la vía secundaria se activa para la formación de la red de fibrina sobre el trombo primario (1-3).

El factor VIII:C, una glicoproteína codificada en el cromosoma X, es una proteína dimérica de 285.000 Daltons, actúa como cofactor en el complejo tenasa. Elevaciones persistentes de FVIII:C se asocian con un riesgo significativo de trombosis. En el caso de deficiencia conlleva a eventos hemorrágicos como la hemofilia A. El factor VIII:C se sintetiza en el endotelio vascular y el hígado, sin embargo, se ha encontrado evidencia de ARNm de factor VIII en otros órganos, como el bazo, los pulmones, los riñones y el cerebro, lo que sugiere múltiples fuentes de producción

de esta proteína (4-12), sus niveles plasmáticos están relacionados por factores genéticos, edad, grupo ABO y condiciones inflamatorias (13-14).

El anticoagulante lúpico (AL) es una inmunoglobulina muy heterogénea contra los componentes lipídicos celulares o contra los factores de la coagulación. Este anticoagulante antifosfolipídico actúa sobre mecanismos tanto procoagulantes como anticoagulantes a nivel de membrana de las células endoteliales, plaquetas, trofoblastos entre otras, estimulando estas células para aumentar la expresión y secreción de diferentes moléculas que favorecen los estados pre trombóticos. (15,16).

Aunque puede causar prolongación del TTPA, su presencia se asocia paradójicamente con eventos trombóticos. La presencia de Anticoagulante Lúpico con FVIII:C elevado puede representar un fenotipo protrombótico de alto riesgo.

Revisiones recientes sugieren que niveles elevados de FVIII:C >150 UI/dL aumentan el riesgo de trombo embolismo, especialmente en adultos mayores. Estimaciones indican que el riesgo se incrementa hasta un 24% por cada 10 UI/dL adicionales. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones europeas y estadounidenses. Este estudio pretende aportar evidencia en población latinoamericana.

El tromboembolismo venoso es la principal causa de muerte en el mundo y se estima que se producen, al menos, tres millones de muertes al año, con un estimado de 300.000 muertes en los Estados Unidos y más de 500.000 en Europa, cada año. En el boletín epidemiológico semanal 23 de 2023 de Instituto Nacional de Salud de Colombia, reporta la mortalidad materna por eventos directos tromboembólicos como causa básica del 6.9%(17).

Recientemente, se ha observado que el incremento de las concentraciones de factor VIII:C se asocia con alteraciones en la función endotelial, vinculadas a un desequilibrio en la síntesis de mediadores proinflamatorios y anticoagulantes. En contextos de inflamación sistémica, el endotelio puede activarse y participar en la fase reactiva aguda, durante la cual se liberan sustancias como interleucinas, citoquinas y fibrinógeno. Estos mediadores no solo intensifican la respuesta inmunitaria, sino que también promueven la síntesis y liberación de factor VIII:C desde las células endoteliales (10, 12,18).

Además, se han observado niveles altos de factor VIII:C y tromboembolismo venoso (TEV) asociados con la edad y la etnia. Los niveles plasmáticos de FVIII:C aumentan progresivamente con la edad; es bien sabido que la trombosis en la infancia es rara. En un estudio de Kreuz, se encontró que

el 19,5% de los niños con trombosis venosa tenían niveles elevados de FVIII:C, lo cual se asoció con un aumento de cinco veces en el riesgo de TEV infantil. Los niveles altos de FVIII:C también se relacionan con un mayor riesgo tanto de trombosis recurrente como de síndrome posttrombótico (19,20).

En el primer estudio de trombofilia de Leiden, fue un estudio de casos y controles que incluyó 301 pacientes con primer TEV confirmado y un número similar de controles sanos, el 25% de los pacientes presentaban niveles elevados de actividad coagulante del FVIII (FVIII:C) (>150 UI/dl) (21).

Otro estudio demostró que el FVIII:C, el factor Von Willebrand antigénico (FVW:Ag) y el grupo sanguíneo no O se asociaron con un mayor riesgo de trombosis. Sin embargo, en análisis posteriores, solo los niveles de FVIII:C permanecieron como un factor de riesgo, mientras que los otros factores podían influir en los niveles plasmáticos de FVIII:C (22).

Los niveles elevados de FVIII:C se han relacionado con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), especialmente en casos recurrentes. En un estudio que incluyó a 60 pacientes con recurrencia de TEV y 65 con un solo episodio, se observó que el 33% de los primeros presentaban concentraciones de FVIII:C superiores a 175 UI/dl, en comparación con solo el 19% de los segundos. Las muestras fueron to-

madas al menos seis meses después del episodio inicial, minimizando la influencia de la fase aguda. El análisis estadístico reveló que por cada aumento de 10 UI/dl en los niveles plasmáticos de FVIII:C, el riesgo de un primer evento trombótico se incrementaba en un 10%, mientras que el riesgo de recurrencia aumentaba en un 24%. En particular, los pacientes con niveles superiores a 200 UI/dl presentaban una probabilidad significativamente mayor de recurrencia del 45%.

Un estudio observacional realizado por Voicu y colaboradores en el Hospital Lariboisière de París analizó a 92 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Se reportó que el 52% presentaba hipertensión arterial, el 30% diabetes mellitus y el 15% enfermedades cardíacas isquémicas. De este grupo, 40 pacientes desarrollaron eventos tromboembólicos venosos, todos ellos con un perfil marcadamente protrombótico e inflamatorio, caracterizado por niveles elevados de fibrinógeno, actividad aumentada de los factores VIII y V, así como concentraciones altas de dímero D (23).

Materiales y Métodos

Diseño transversal, descriptivo, correlacional y no experimental. Este estudio no requirió aprobación por parte de un comité de ética, ya que se utilizaron únicamen-

te muestras de plasma obtenidas durante procedimientos diagnósticos rutinarios en un laboratorio de coagulación. Las muestras fueron anónimas y no se recolectaron datos personales identificables. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación Institucional, que determinó que no se necesitaba evaluación ética adicional al no implicar intervención directa con pacientes ni manejo de información sensible.

Se analizaron 51 muestras con Anticoagulante lúpico positivo. Se excluyeron pacientes en tratamiento anticoagulante con inhibidores directos como Rivaroxabán, Apixaban, inhibidores directos del factor X y Dabigatrán, que es un inhibidor directo de trombina

Los factores FVIII:C y fibrinógeno se cuantificaron con coagulómetros CA-1500 y CS-2100i. Se empleó la prueba de paralelismo en muestras con FVIII:C y Fibrinógeno <50 UI/dL para distinguir deficiencia real de interferencia por AL.

Para el análisis estadístico, se utilizaron SPSS 25 y pruebas estadísticas no paramétricas. La metodología se fundamentó en la toma y procesamiento de las muestras se realizaron conforme a las recomendaciones de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, utilizando plasma citratado (3,2%) con una proporción adecuada sangre: anticoagulante (9:1). Las

muestras se procesaron dentro de la primera hora posterior a la recolección, mediante centrifugación estandarizada, entre otras para asegurar la validez de las determinaciones de FVIII:C y anticoagulante lúpico. Para el análisis estadístico se evaluó la distribución de las variables con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables no normales se presentaron como mediana, rango intercuartílico y valores extremos, mientras que las categóricas se describieron en proporciones. En los análisis bivariados se aplicaron pruebas de Chi cuadrado, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y binomial, considerando significativas las diferencias con $p \leq 0,05$.

Las muestras con resultados de actividad del factor VIII:C menores a 50 UI/dL se consideran bajas. Dado que esta disminución podría deberse a interferencia del anticoagulante lúpico, se aplicó la prueba de paralelismo. Esta consiste en realizar una dilución 1:4 del plasma y repetir la dosificación del factor. Si se observa una recuperación mayor al 15% respecto al valor inicial, se interpreta como una interferencia corregida por dilución, indicando que la baja actividad inicial no fue real. En cambio, si el valor del factor se mantiene cercano a la inicial, sin una recuperación significativa tras la dilución, se concluye que no hay interferencia y que existe una verdadera deficiencia del factor.

Resultados

Descripción características demográficas de población en estudio

Tabla 1. Distribución de las características demográficas

Género	No	%
Femenino	35	68,6
Masculino	16	31,4
Total	51	100
Grupo edad (años)		
6 a 13	9	17,6
14 a 28	14	27,5
29 a 45	15	29,4
46 a 77	13	25,5
Total	51	100

Del total de muestras, la mayoría de los pacientes 68.6% fueron femeninas. Predominan los pacientes entre 14 y 45 años. (56,9%), lo cual puede reflejar el grupo de mayor incidencia de presencia de anticoagulante lúpico. En el análisis estadístico la comparación de los niveles de factor VII:I:C por género no mostró diferencias significativas (U de Mann-Whitney, $p=0,372$

Aunque hay una predominancia femenina (lo esperable en enfermedades autoinmunes), el factor VIII:C no mostró variaciones significativas por sexo, lo que indica que el género no influye directamente en los niveles de FVIII en esta cohorte.

Tabla 2. Distribución F VIII:C recuperado según grupos de edad.

Grupo edad (años)	Normal (50 a 150 UI/dL) No. (%)	Aumentado No. (%)	Déficit No. (%)
6 a 13	9 (21,4)	0	0
14 a 28	11 (26,2)	0	3 (60,0)
29 a 45	11 (26,2)	2 (50,0)	2 (40,0)
46 a 77	11 (26,2)	2 (50,0)	0
Total	42	4	5
p: NA			

En todos los grupos por edades, la mayoría tiene niveles normales de F VIII:C recuperado. Los déficits de FVIII:C fueron más comunes en los grupos de 14 a 28 años (60%) y 29 a 45 años (40%). El aumento de FVIII:C se observó solo en los grupos de 29 a 77 años.

No hubo diferencias significativas entre grupos de edad (Kruskal-Wallis, $p=0,084$),

aunque la distribución sugiere que los aumentos de FVIII:C tienden a presentarse en adultos mayores.

No hubo diferencia en la distribución del F VIII (recuperado), como variable continua, en los diferentes grupos de edad (H de Kruskal-Wallis $p= 0,084$).

Tabla 3. Distribución del factor VIII:C después de la prueba de dilución o paralelismo.

	No.	%
Normal (50 a 150 UI/dL)	42	82,4
Prolongado (mayor de 150 UI/dL)	4	7,8
Déficit leve F VIII (menor de 50 UI/dL)	5	9,8
Total	51	100%

El 82,4% de los pacientes presentó niveles normales; el 7,8% tuvo valores prolongados (>150 UI/dL). El 9,8% mostró déficit leve (<50 UI/dL). En 24 muestras con valores iniciales bajos, se logró recuperar el 33,3% (17 muestras), con mediana 55,1 UI/dL (rango amplio: 29,8 a 273,8). La amplia

dispersión sugiere heterogeneidad en la respuesta a la prueba de dilución, posiblemente relacionada con la presencia de inhibidores inespecíficos como el anticoagulante lúpico. Aunque pocos pacientes presentan niveles elevados, estos pueden representar un riesgo trombótico relevante.

Tabla 4. Distribución F VIII:C recuperado según género.

Género	F VIII:C		
	Normal (50 a 150 UI/dL) No. (%)	Aumentado No. (%)	Déficit No. (%)
Femenino	30 (71,4)	1 (25,0)	4 (80,0)
Masculino	12 (28,6)	3 (75,0)	1 (20,0)
Total	42	4	5

En el grupo con déficit, el 80% eran mujeres. En el grupo con aumento de FVIII:C, el 75% eran hombres. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas (U de Mann-Whitney $p=0,372$). Aunque sin significancia estadística, puede

haber una tendencia de que los hombres presenten niveles más altos de FVIII:C y las mujeres déficit, lo cual es clínicamente relevante considerando el riesgo trombótico en hombres.

Tabla 5. Relación entre el fibrinógeno y el factor VIII:C

	Factor VIII:C		
	Normal (50 a 150 UI/dL)	Aumentado	Déficit leve
Fibrinógeno (200 a 450 mg/dl)	No	No	No
Normal	39	2	5
Aumentado	3	2	0
Total	42	4	5

La mayoría de los pacientes con FVIII:C aumentado (2 de 4) también tienen fibrinógeno elevado. De los cuatro pacientes con riesgo de trombosis: Tres eran hombres (33, 42 y 77 años). Una mujer con antecedente de púrpura trombocitopénica idiopática.

Un caso con antecedente de embolia pulmonar. El aumento simultáneo de fibrinógeno y FVIII:C se asocia a riesgo trombótico, confirmando lo descrito en la literatura sobre hipercoagulabilidad mediada por factores plasmáticos.

Tabla 6. Riesgo de trombosis.

	No.	%
No riesgo	39	76,5
No riesgo adicional	5	9,8
Riesgo adicional (incremento de fibrinógeno)	3	5,9
Riesgo trombosis	4	7,8
Total	51	100%

Según los hallazgos obtenidos, el 76,5% no tiene riesgo. El 9,8% con déficit leve de FVIII:C, sin otros factores, se clasifica como sin riesgo adicional. El 5,9% tiene riesgo adicional por fibrinógeno elevado.

El 7,8% presenta riesgo trombótico confirmado (FVIII:C y fibrinógeno elevados). Aunque pocos pacientes presentaron niveles elevados, el hallazgo de FVIII:C y fibrinógeno simultáneamente elevados en 4

pacientes representa un riesgo trombótico real. La presencia de antecedentes clínicos graves (embolia, púrpura trombocitopénica) en algunos de ellos respalda la relevancia de estos biomarcadores como predictores de eventos trombóticos.

Discusión

Este estudio realizado en Bogotá (Colombia), exploró la posible asociación entre la presencia de anticoagulante lúpico (AL) positivo y niveles elevados de factor VII:C (FVIII:C), así como su relación con el riesgo trombótico potencial, considerando también los niveles de fibrinógeno. Los hallazgos mostraron que, aunque la mayoría de los pacientes presentó niveles normales de FVIII:C, un subgrupo clínicamente significativo evidenció niveles elevados, lo cual podría tener implicaciones importantes en la evaluación y manejo del riesgo trombótico.

En particular, se identificaron cuatro pacientes con niveles elevados de FVIII:C, de los cuales dos también presentaron incremento de fibrinógeno. Esta coexistencia sugiere una posible sinergia protrombótica, ya que ambos biomarcadores son considerados factores de riesgo independientes para trombosis. Estudios previos, como los de Kamphuisen *et al.* (1999) y Cristina *et al.* (2004), ya habían documentado esta asociación en otras poblaciones,

y los presentes hallazgos la confirman en un grupo de pacientes de Bogotá. Este hallazgo es clínicamente relevante, ya que podría modificar la estratificación del riesgo trombótico y orientar decisiones terapéuticas más individualizadas.

Es de destacar el valor diagnóstico de la prueba de dilución o paralelismo, utilizada para confirmar los niveles de FVIII:C y Fibrinógeno. Dado que el anticoagulante lúpico puede interferir con la medición de los factores de coagulación, esta prueba permite distinguir entre un verdadero déficit y una interferencia analítica. En este estudio, de las 51 muestras analizadas, 24 presentaron niveles iniciales menores a 50 UI/dL; tras la prueba de recuperación, el 33,3% (17 muestras) mostró normalización, permitiendo reclasificarlas como sin riesgo. Esta herramienta, por tanto, debería ser estandarizada en los laboratorios clínicos cuando se obtienen valores bajos de FVIII:C (<40 UI/dL), especialmente en presencia de anticoagulante lúpico.

Una de las principales limitaciones de este estudio es el tamaño muestral reducido, lo cual restringe la posibilidad de generalizar los hallazgos. Además, no se cuantificaron reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, que habrían permitido descartar elevaciones transitorias relacionadas con procesos inflamatorios o infecciosos. Aun así, los datos obtenidos respaldan la utilidad de medir FVIII:C y fibrinógeno como

parte de la evaluación del riesgo trombótico en pacientes con AL positivo, en particular en aquellos sin antecedentes trombóticos o sin factores trombofílicos conocidos.

La literatura científica respalda este aspecto. En un estudio de casos y controles, Kamphuisen *et al.* (1999) demostraron que niveles de FVIII:C ≥ 150 UI/dL se asocian con un riesgo 4,8 veces mayor de trombosis venosa en comparación con niveles < 100 UI/dL. Además, describieron una relación dosis-dependiente: por cada incremento de 10 UI/dL en FVIII:C, el riesgo de trombosis aumenta en un 10%. Complementariamente, Li Ty Lu *et al.* reportaron que la elevación de FVIII:C puede actuar como predictor de recurrencia trombótica en pacientes que no reciben anticoagulación a largo plazo, lo cual tiene implicaciones importantes para el manejo clínico y el seguimiento (24).

En cuanto al género, en este estudio se observó que tres de los cuatro pacientes con FVIII:C elevado eran hombres, lo que contrasta con lo reportado por Kamphuisen *et al.*, (25), quienes describieron concentraciones más elevadas de FVIII:C en mujeres. Esta discrepancia podría deberse al tamaño de la muestra, diferencias poblacionales u otros factores no evaluados.

Con relación a la edad, el análisis reveló que los incrementos de FVIII:C se concentraron en los grupos de 29 a 77 años. Este

hallazgo es coherente con estudios por Kamphuisen (26) que muestran un aumento progresivo de FVIII:C con la edad, estimado entre 5 y 6 UI/dL por década. Este patrón sugiere una mayor predisposición a estados de hipercoagulabilidad en pacientes mayores con AL positivo.

En relación con la asociación observada entre anticoagulante lúpico (AL) positivo y niveles elevados de factor VIII como un riesgo adicional de trombosis, es importante considerar el enfoque diagnóstico del laboratorio en casos de alteración del tiempo parcial de tromboplastina (PTT). Estudios previos han señalado que un PTT prolongado puede deberse tanto a la presencia de un inhibidor, como el anticoagulante lúpico, como a una deficiencia de factores de la coagulación. En este sentido, la correcta interpretación de un PTT prolongado requiere realizar estudios de mezcla (dilución del plasma con plasma normal) para evaluar si existe recuperación del factor y así diferenciar entre una deficiencia real y la presencia de un inhibidor (como el AL) que impide dicha recuperación. (27)

Analizando, los resultados obtenidos respaldan la hipótesis de que la combinación de anticoagulante lúpico con niveles elevados de FVIII:C y/o fibrinógeno representa un riesgo adicional de trombosis. La integración de estas variables en la práctica clínica puede facilitar la identificación temprana de pacientes en riesgo trombótico,

permitiendo así una intervención preventiva más eficaz.

Para futuras investigaciones, se recomienda ampliar el tamaño muestral, incorporar biomarcadores inflamatorios (como proteína C reactiva e interleucinas), evaluar la persistencia de la elevación de FVIII:C y fibrinógeno en el tiempo, e investigar los mecanismos moleculares que subyacen a la interacción entre el anticoagulante lúpico y el FVIII: C.

Conclusiones

El estudio aporta evidencia sobre un subgrupo de pacientes con anticoagulante lúpico positivo y elevación sostenida de factor VIII:C y fibrinógeno, configurando un perfil protrombótico de alto riesgo. La identificación temprana de este perfil permitiría intervenciones preventivas más precisas. Se destaca la necesidad de validación mediante estudios multicéntricos.

La mayoría de estos estudios se han realizado en poblaciones europeas y estadounidenses. Por lo tanto, existe una necesidad de investigaciones que evalúen esta asociación en poblaciones latinoamericanas para determinar si estos hallazgos son aplicables en diferentes contextos étnicos y geográficos.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por brindar los recursos para la realización del proyecto de investigación del grupo Eritrón.

Conflicto de Intereses:

Las autoras expresan que no existen conflictos de intereses

Financiación

La universidad Colegio Mayor de Cundinamarca financió el proyecto por convocatoria interna según Acuerdo 100 del 13 de diciembre de 2022

Referencias

1. Macías Abraham, C. (2006). Moléculas de adhesión: Importancia en la respuesta inmune e inflamatoria. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología Y Hemoterapia*, 22(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200003
2. Gómez-Gómez, B., Leopoldo Rodríguez-Weber, F., Díaz-Greene, E., Leopoldo, F., & Weber, R. (2018). Correspondencia. *Med Int Méx*, 34(2), 244–263. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1908>
3. Sarvananthan T, Das S. Thrombosis: simplified. *Phlebology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Aug 15];27 Suppl 2(SUPPL.2):12–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457301/>

4. Mazurkiewicz-Pisarek, A., Płucienniczak, G., Ciach, T., & Płucienniczak, A. (2016). The factor VIII protein and its function. *Acta Biochimica Polonica*, 63(1). https://doi.org/10.18388/abp.2015_1056
5. Federici AB. The factor VIII/von Willebrand factor complex: basic and clinical issues. *Haematologica* [Internet]. 2003 [citado el 13 de junio de 2023];88(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12826528/>
6. Holestelle MJ, Geertzen HGM, Straatsburg IH, van Gulik TM, van Mourik JA. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost*. 2004;91(2):267–75.
7. Yadav N, Kanjirakkuzhiyil S, Ramakrishnan M, Das TK, Mukhopadhyay A. Factor VIII can be synthesized in hemophilia a mice liver by bone marrow progenitor cell-derived hepatocytes and sinusoidal endothelial cells. *Stem Cells Dev*. 2012 Jan 1;21(1):110–20.
8. Hollestelle MJ, Poyck PPC, Hollestelle JM, Marsman HA, Van Mourik JA, Van Gulik TM. Extra-hepatic factor VIII expression in porcine fulminant hepatic failure. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2023 Jun 20];3(10):2274–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1538-7836.2005.01543.x>
9. Ling G, Tuddenham EGD. Factor VIII: the protein, cloning its gene, synthetic factor and now – 35 years later – gene therapy; what happened in between? *Br J Haematol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Jul 28];189(3):400–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.16311>
10. Kamphuisen, P. W., Eikenboom, J. C., Vos, H. L., Pablo, R., Sturk, A., Bertina, R. M., & Rosendaal, F. R. (1999). Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thrombosis and Haemostasis*, 81(5), 680–683. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10365736/>
11. Lelas, A., Greinix, H. T., Wolff, D., Eissner, G., Pavletic, S. Z., & Pulanic, D. (2021). Von Willebrand Factor, Factor VIII, and Other Acute Phase Reactants as Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676756>
12. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. (2002). *Journal of Vascular Surgery*, 35(4), 701–706. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.121746>
13. O'Donnell J, Laffan MA. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. *Transfus Med* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jul 28];11(4):343–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11532189/>
14. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2016 41:1 [Internet]. 2016 Jan 16 [cited 2023 Jun 20];41(1):3–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-015-1311-6>
15. Núñez-Álvarez, C. A., & Cabiedes, J. (2011). Mecanismos patogénicos de los anticuerpos antifosfolípidos. *Reumatología Clínica*, 7(1), 72–76. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2009.10.005>
16. Garcia, D., & Erkan, D. (2018). Diagnosis and Management of the antiphospholipid syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378(21), 2010–2021. <https://doi.org/10.1056/nejmra1705454>
17. Semanal BE. Semana epidemiológica 23 4 al 10 de junio de 2023.
18. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, Pablo R, Sturk A, Bertina RM, et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost* [Internet]. 1999 [citado el 18 de junio de 2023];81(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10365736/>
19. Cristina L, Benilde C, Michela C, Mirella F, Giuliana G, Gualtiero P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* [Internet]. 2004 Feb [cited 2022 Sep 11];124(4):504–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984502/>
20. Kreuz W, Stoll M, Junker R, Heinecke A, Schobess R, Kurnik K, et al. Familial elevated factor VIII in children with symptomatic venous thrombosis and post-thrombotic syndrome: results of a multicenter study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2022 Sep

- 11];26(8):1901–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16709943/>
21. P. Vince Jenkins,¹ Orla Rawley,¹ Owen P. Smith² and James S. O'Donnell^{1,3} Haemostasis Research Group, Institute of Molecular Medicine, Trinity Centre for Health Sciences, St James's Hospital, Trinity College Dublin, ²Department of Haematology, Our Lady's Children's Hospital, Dublin, and ³National Centre for Hereditary, Coagulation Disorders, St James's Hospital, Dublin, Ireland
22. O'Donnell J, Boulton FE, Manning RA, Laffan MA. Amount of H Antigen Expressed on Circulating von Willebrand Factor Is Modified by ABO Blood Group Genotype and Is a Major Determinant of Plasma von Willebrand Factor Antigen Levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2022 Sep 11];22(2):335–41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/hq0202.103997>
23. Voicu S, Delrue M, Chousterman BG, Stépanian A, Bonnin P, Malissin I, *et al.* Imbalance between procoagulant factors and natural coagulation inhibitors contributes to hypercoagulability in the critically ill COVID-19 patient: clinical implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 28];24(17):9161–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965009/>
24. Baiges A, Reverter JC, García Pagán JC. Reply to: “Factor VIII as a potential predictor of recurrent thrombosis in patients with non-cirrhotic portal vein thrombosis”. *J Hepatol*. 2023 Mar;78(3):e1111–e112. doi:10.1016/j.jhep.2022.11.026. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36509182.
25. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, Pablo R, Sturk A, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost*. 1999 May;81(5):680–3. PMID: 10365736.
26. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM. Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 May;21(5):731–8. doi: 10.1161/01.atv.21.5.731. PMID: 11348867.
27. Castillo, M., Oliveros, A. L., Ramos, G., Muñoz zambrano, M. E., & Mora Quimbayo, J. A. (2023). Importance of the dilution test in the dosage of coagulation factors XII and XI in plasma with positive lupus anticoagulant. *REVISTA NOVA*, 21(41). <https://doi.org/10.22490/24629448.7539>

© 2025 – Martha Castillo, Yurany Duarte, Gloria Ramos, María Elena Muñoz.



Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se acredite al autor original y al propietario del copyright y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.