



Reporte de caso

Sobreexpresión del factor VIII, riesgo de trombosis y tratamiento

Santiago Romero Rojas MD^a
Carolina Prieto Soler MD^b

Overexpression of factor VIII: risk for thrombosis and treatment

^a Medicina Interna, Universidad El Bosque. Hospital Santa Clara. Bogotá DC, Colombia.

^b Universidad de la Sabana, Especialización en Epidemiología, Universidad del Rosario, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la trombosis venosa profunda (TVP) es una enfermedad multifactorial, la cual se ha relacionado con estados de hipercoagulabilidad, alteraciones del flujo sanguíneo y lesiones vasculares endoteliales. Se ha estimado una tasa de incidencia de 1 a 2 casos por mil habitantes año, y casi 2 millones de nuevos casos anuales en Estados Unidos. Existen factores de riesgo establecidos y las trombofilias parecen ocupar un lugar importante en su etiología y los estados de hipercoagulabilidad secundarios a niveles elevados de factor de coagulación VIII asociado a disfunción endotelial, y al incremento de adhesión plaquetaria confieren también una gran predisposición a la aparición de trombosis. **Presentación del caso:** paciente de 24 años de edad, sin antecedentes de importancia. Consulta por una masa indurada en región axilar derecha, que resultó ser TVP de la vena yugular externa, confluyente yuguloclavio, vena supraclavicular axilar y humeral con alto riesgo de embolización; a su vez se documentó tromboembolia pulmonar y se sospechó trombosis cerebral. La búsqueda de estados procoagulantes no arrojó ningún resultado, posteriormente se mide Factor VIII con sobreexpresión de 223% del valor normal y tras una revisión literaria del tratamiento documentada en el presente artículo se determina que el tratamiento más adecuado es warfarina.

Palabras clave: trombosis venosa profunda; elevación factor VIII; hipercoagulabilidad; pruebas de trombofilia; estado hipercoagulable; proteína C y S.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: abril 28 de 2020
Fecha aceptado: octubre 5 de 2021

Autor para correspondencia:
Dr. Santiago Romero
dsromero@unbosque.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1055

ABSTRACT

Introduction: Deep vein thrombosis (DVT) is a multifactorial medical condition that has been related to hypercoagulable states, alterations in blood flow and lesions in vessel endothelium. The incidence of DVT ranges between 1 and 2 cases per 1000 people and almost two million new cases per year in the United States. Some risk factors have been identified. Thrombophilias seem to play an important role in DVT etiology. Hypercoagulability states secondary to high blood coagulation factor VIII levels associated with endothelial dysfunction and increased platelet adhesion, pose a higher predisposition for thrombosis. **Case report:** we present the case of a 24-year-old male patient, with no relevant past history, who presented with an indurated mass in the right axillary region, which turned out to be a DVT of the external jugular vein, jugulo-subclavian confluence, supraclavicular, axillary and humeral veins with high risk of embolism. Pulmonary thromboembolism was documented and cerebral venous thrombosis was suspected. The search for procoagulant states yielded no results. Factor VIII levels were measured revealing an overexpression of factor VIII at 223% [normal range 50 – 200%]. A literature review determined warfarin to be the proper treatment.

Key words: deep vein thrombosis; elevated factor VIII; hypercoagulability; thrombophilia testing; hypercoagulable states; protein C and protein S.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La TVP es más común de lo que se piensa, cerca de 30 a 50% de los pacientes que cursan con trombosis venosa profunda podrían ser diagnosticados con una afección congénita o adquirida llamada “estado hipercoagulable o trombofilia”, lo que los predispone a la aparición de trombosis. Su etiología descrita abarca las causas genéticas o congénitas, adquiridas o mixtas (resultantes de una combinación de factores genéticos y ambientales). Sin embargo de todos estos, los defectos más comunes son causados por mutaciones genéticas, dados por los genes de los factores V y II.¹ La deficiencia de proteína C es un tipo de trombofilia que podría ser un factor de riesgo para TVP, otros que se reportan: deficiencia antitrombina, déficit de proteína S, mutación del factor V de leiden, mutación del factor II G20210.²

Es así como los niveles plasmáticos elevados de factores de coagulación se han asociado con un mayor riesgo de TVP.³ Varios estudios han demostrado persistentemente que los altos niveles del factor VIII es un riesgo fuerte e independiente para TEV, por otra parte la evidencia de otros factores (fibrinógeno y factores V, VII, IX, X y XI) son más limitados, y se confirma solo para algunos de ellos (fibrinógeno, factores IX y XI) pero no para otros (es decir, factores V, VII y X).

El factor VIII es una proteína clave en el funcionamiento del sistema de la coagulación. Su función más importante es actuar como cofactor de una enzima, factor IXa en presencia de calcio y fosfolípidos, permitiendo la actividad del factor X.⁴ Es así como los defectos en su síntesis incrementan la concentración en plasma, este es permanente en el individuo y se sabe que no es secundario a una reacción de fase

aguda.⁵ Finalmente lo documentado hasta el momento por la literatura acerca del tratamiento es warfarina o heparinas de manera indeterminada; los anticoagulantes directos han presentado resultados inciertos con trabajos de relevancia estadística discutible conferida por la frecuencia tan baja de estas enfermedades.⁶

Se presenta el caso de un paciente de 24 años de quien consulta por una masa indurada en región axilar derecha diagnosticada como TVP de la vena yugular externa, confluente yugulosubclavio, vena supraclavicular axilar y humeral con alto riesgo de embolización, a su vez se documentó tromboembolia pulmonar y se sospechó trombosis cerebral. La búsqueda de estados procoagulantes no arrojó ningún resultado, sin embargo posteriormente se mide factor VIII con sobreexpresión de 223% por encima del rango normal.

METODOLOGÍA

Previa realización y aceptación del consentimiento informado, se toman datos de historia clínica. Se realizó una revisión de la literatura, los meta buscadores PubMed y Google scholar fueron utilizados para la obtención de los artículos disponibles en la literatura. La búsqueda incluyó artículos escritos desde 2015 hasta 2019 en español e inglés, además se adicionaron artículos de literatura gris. Se descartaron artículos que no estaban relacionados con nuestros objetivos. Finalmente los artículos que se incluyeron se leyeron en su totalidad y se agruparon por subtemas definidos por las palabras clave seleccionadas por cada autor. Es así como los

niveles plasmáticos elevados de factores de coagulación se han asociado con un mayor riesgo de TVP.³ Varios estudios han demostrado persistentemente que los altos niveles del factor VIII es un riesgo fuerte e independiente para TEV, por otra parte la evidencia de otros factores (fibrinógeno y factores V, VII, IX, X y XI) son más limitados, y se confirma solo para algunos de ellos (fibrinógeno, factores IX y XI) pero no para otros (es decir, factores V, VII y X).

El factor VIII es una proteína clave en el funcionamiento del sistema de la coagulación. Su función más importante es actuar como cofactor de una enzima, factor IXa en presencia de calcio y fosfolípidos, permitiendo la actividad del factor X.⁴ Es así como los defectos en su síntesis incrementan la concentración en plasma, este es permanente en el individuo y se sabe que no es secundario a una reacción de fase

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se reporta el caso de un paciente de 24 años de edad, sin antecedentes de importancia, quien se presenta al servicio de urgencias de un hospital de Bogotá, con una masa indurada en región axilar derecha, de aproximadamente 6 cms de longitud y 5 cms de ancho, acompañada de rubor y eritema en tejido adyacente.

Inicialmente se aproxima como una adenitis infecciosa y se inicia tratamiento con dicloxacilina 500 mgs cada 6 horas, e ibuprofeno 400 mgs cada 6 horas. Tras instauración de dichas medidas el paciente no presenta mejoría y se solicita doppler venoso del miembro superior afectado, encontrando una TVP de la vena yugular externa, confluyente yugulosubclavio, vena supraclavicular axilar y humeral con alto riesgo de embolización, determinando anticoagulación con heparina de bajo peso molecular.

Durante la estancia hospitalaria el paciente presenta disnea súbita y saturación arterial de oxígeno límite; se solicita RX de tórax que no muestra cambios significativos (**figura 1**). Sin embargo en virtud del diagnóstico reciente de TVP e instauración hiperaguda del cuadro clínico, se sospecha inmediatamente de tromboembolismo pulmonar y se solicita TAC de tórax evidenciando opacidades heterogéneas subpleurales y defectos de llenamiento de ramas segmentarias basales derechas, que soportaron diagnóstico de infarto pulmonar. (**figura 2**) Tras ello, se diagnostica tromboembolia pulmonar y se continúa con tratamiento anticoagulante, a pesar de ello el paciente presenta alteración del sensorio y cefalea occipital súbita con alteración de la marcha. Se solicita tomografía cerebral cuyo reporte se encontró dentro de límites normales.

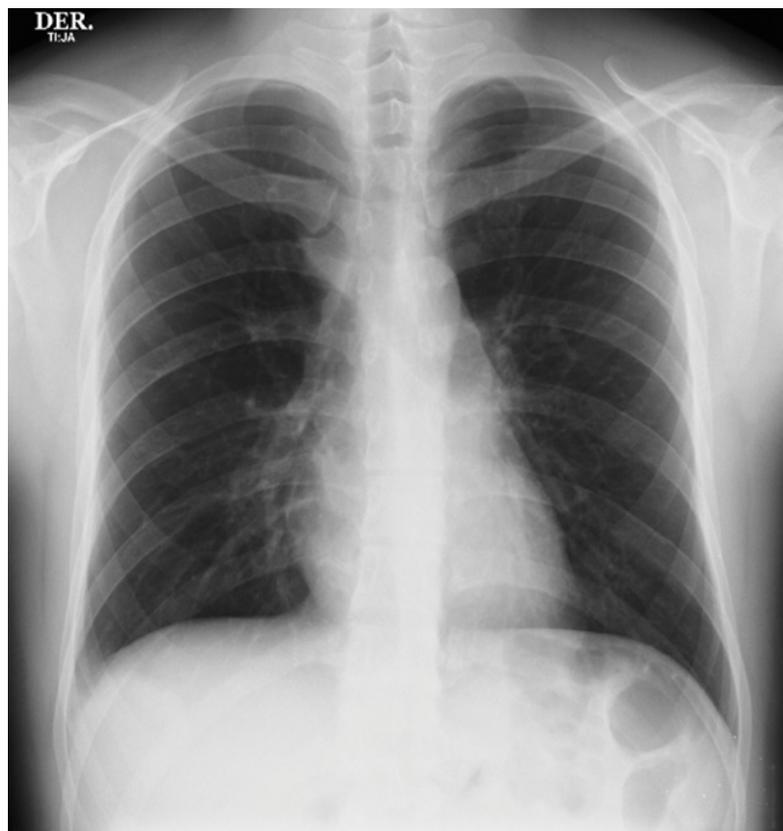


Figura 1. RX de tórax: radiografía sin opacidades o cambios significativos que expliquen deterioro respiratorio presentado. Fuente: los autores.

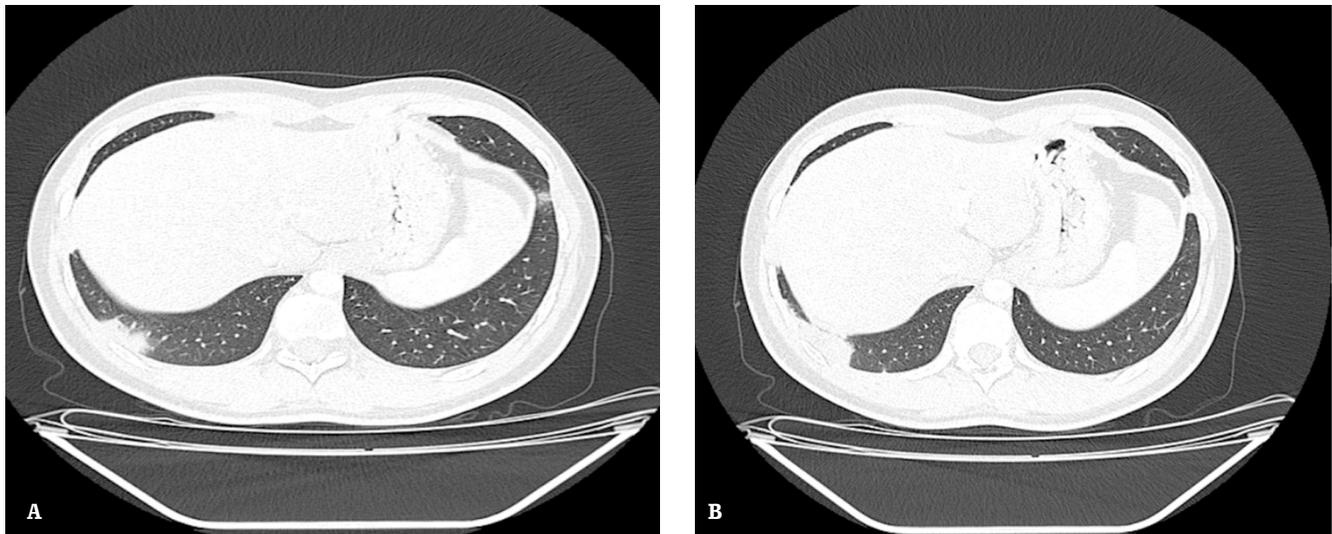


Figura 2. A. TAC de tórax - B. TAC de tórax. Ventana pulmonar de tac de tórax muestra opacidad alveolar en cuña en región basal derecha, compatible con área de isquemia por infarto pulmonar. Fuente: los autores.

Tabla 1. Reporte de paraclínicos tomados al paciente

	Valor	Interpretación
EANA	1:160 Moteado fino	Positivo
C3	156.5	Normal
C4:	39	Normal
RNP anticuerpos IgG	1.4	Negativo
Sm Anticuerpos IgG	1.67	Negativo
SSA (Ro) Anti IgG	1.32	Negativo
SSb (la) anti IgG	1.26	Negativo
Ac anti fosfolipidos IgG IgM		
Ac anti fosfolipidos IgG IgM		
Veneno víbora de Russell	Anticoagulante lupico positivo	Positivo
Beta 2 glicoproteina I IgG	0.87	Negativo
Cardiolipina IGG	1.02	Negativo
Cardiolipina IgM	0.16	Negativo
Beta 2 Glicoproteina IgM	3.18	Negativo
Mutación Factor V (Leiden)	Negativo	Negativo
Antitrombina III	Negativo	Negativo
108%		
Proteína c	140	Normal
Proteína S	138,5	Normal
Citometría para Hemoglobinuria Paroxística Nocturna	Negativo	Negativo
Factor VIII	223%	Elevado

Fuente: los autores.

Se consideró entonces la probabilidad de trombosis de seno venoso, sin embargo no hubo posibilidad de realizar estudios imagenológicos complementarios, por lo que se inició la búsqueda de estados procoagulantes; se tomó anticuerpos antinucleares reportados positivos 1/160 patrón moteado fino y perfil de anticuerpos antifosfolípidos de los cuales se recibió veneno de víbora de Russell positivo para anticoagulante lúpico, resto de paraclínicos de perfil negativos. A su vez laboratorios de estudio inicial de trombofilias negativos (proteína C, proteína S, mutación factor V leyden, citometría de flujo para hemoglobinuria paroxística nocturna).

Dada la naturaleza tan infrecuente del cuadro clínico y el hecho de no tener un diagnóstico etiológico del paciente, se solicita valoración por hematología quienes proponen cuantificar factor VIII de anticoagulación que arroja un resultado de sobreexpresión de 223% por encima del rango normal (**tabla 1**).

Tras ello y una exhaustiva revisión de la literatura, en virtud de carencia de estudios clínicos aleatorizados que aclaren el anticoagulante que le traería más beneficio, se determinó que el tratamiento más adecuado en este paciente era con warfarina. Actualmente se encuentra en seguimiento por hematología y medicina interna con evolución favorable y con adecuada calidad de vida.

DISCUSIÓN

La incidencia anual de TVP en la población general es de aproximadamente de 1: 1000, cerca de un 30 a 50% de estos pacientes podrían ser diagnosticados con una afección

congénita o adquirida llamada estado hipercoagulable o trombofilia, lo que los predispone a la aparición de trombosis.¹ Se ha documentado en la literatura los términos “trombofilia” y “estados hipercoagulables”, aunque pueden usarse como sinónimos, existe una distinción entre ellos, dados por una patogénesis diferente de ambos y por lo tanto, necesitan un tratamiento diferente.²

La trombofilia es un defecto de coagulación, ya sea hereditario o adquirido, se conoce que conduce a una mayor predisposición a trombosis, aunque es multifactorial (congénitos, adquiridos o mixtas (resultantes de una combinación de factores genéticos y ambientales), de todos estos los defectos más comunes son causados por mutaciones genéticas en genes que codifican para los factores V y II.¹

La deficiencia de proteína C es un tipo de trombofilia que podría ser un factor de riesgo para TVP, otros que se reportan: deficiencia antitrombina, déficit de proteína S, mutación del factor V de Leiden, mutación del factor II G20210.³

Los niveles plasmáticos elevados de factores de coagulación se han asociado con un mayor riesgo de TVP. Los niveles de factor plasmático están influenciados por la edad y la inflamación, y un cambio del equilibrio hemostático hacia un estado procoagulante y parece ser el mecanismo más plausible para el aumento del riesgo trombotico.⁷ Varios estudios han demostrado continuamente que los altos niveles de factor VIII son un riesgo fuerte e independiente para TEV, por otra parte la evidencia de otros factores (fibrinógeno y factores V, VII, IX, X y XI) son más limitados y se confirma solo para algunos de ellos (es decir, fibrinógeno, factores IX y XI) pero no para otros (es decir, factores V, VII y X).⁴

Niveles de factores como de fibrinógeno superiores a 5.0 g / l se han asociado con un aumento de casi cuatro veces en el riesgo de TVP. Por otra parte en el estudio de Leiden Thrombophilia se reporta que personas con niveles de factor IX superiores al percentil 90 (> 129 U / dl) tienen un riesgo dos veces mayor de TVP después de ajustarse por edad, género, uso de anticonceptivos orales y lo que llama la atención, altos niveles de factor VIII y XI.⁵

El factor VIII es una proteína clave para el buen funcionamiento del sistema de la coagulación, tiene un peso molecular de 265 kDa y su vida media es de 8 a 12 horas.⁴

Recientemente se ha documentado que existe una relación entre el incremento de la concentración plasmática de FVIII y riesgo de trombosis arterial y venosa. Este factor tiene como función esencial el activar el factor X actuando como cofactor de una enzima, el factor IX activado en presencia de calcio y fosfolípidos.⁵ La deficiencia de este factor llega a producir hemofilia A, la segunda enfermedad hemorrágica más frecuente en el mundo, sin embargo el aumento de este se ha asociado con un defecto en su síntesis con modificaciones postraduccionales que llegan a producir una mayor actividad de este factor lo que se traduce en riesgo de trombosis. Al ser un reactivo de fase aguda, su elevación no es por efecto de reactante de fase aguda. Así,

concentraciones mayores a 150 ui/dl incrementan 6 veces el riesgo de trombosis.⁷⁻⁸

La determinación de la concentración plasmática del factor VIII es compleja ya que en ella intervienen múltiples factores de los que se resalta la concentración de FvW, además de estos factores ambientales y genéticos (**tabla 2**).

Tabla 2. Factores que intervienen en la concentración plasmática de FVIII

Coeficiente FVIII/FvW
<p>Elevado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variantes del gen del FVIII (incrementan la producción) - Variantes del gen del FvW (aumentan la afinidad por el FVIII) - Disminución de la depuración del FVIII (genética o adquirida)
<p>Normal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo sanguíneo - Variantes del gen del FvW - Variantes en otros genes de la biosíntesis del FvW - Reacción de fase aguda - Disminución de la depuración de FVIII (genética o adquirida) - Disfunción endotelial.

Fuente: los autores.

Factores como el género (mujeres tienen mayores concentraciones), la raza negra, el ejercicio rutinario, la edad (cada década de vida aumenta 5 a 6 ui/dl entre otros). Existen defectos en la síntesis de factor VIII que incrementan su concentración en plasma. Este incremento es permanente en el individuo y se sabe que no es secundario a una reacción de fase aguda.⁵

En la actualidad el factor VIII y trombosis es más común de lo que se piensa y puede estar más allá de la descripción de series de casos. Estos han permitido establecer algunas frecuencias, prevalencias y riesgos relativos de la asociación. Es así, como el incremento de este factor se ha visto con una prevalencia de 10 a 15% en paciente con TVP, mientras que en la población general llegan hasta 8%. En una revisión de la literatura se analizó la relación entre factor VIII y trombosis, de este se concluyó que es importante reconocerlo como un factor que causa trombosis y se debe cuantificar en todo paciente con riesgo⁹, además debe realizarse de rutina en pacientes en quienes se investiga trombofilia. Otros estudios han propuesto que la suma de factores de riesgo para trombofilia puede aumentar proporcionalmente este desenlace, así el incremento del factor VIII puede sumarse a otros factores y potenciar su efecto trombogénico.

Al activarse este factor se separa del factor vW y forma el complejo factor Xa. Este se genera por medio del factor IXa y factor VIIa, al activarse la protrombina se formará trombina y se convertirá al fibrinógeno en fibrina insoluble y posteriormente formar un coágulo/trombo. Es así como el exceso de trombina puede llegar a facilitar una mayor activación plaquetaria y así incrementar el tamaño del trombo.¹⁰ Otro mecanismo puede estar dado por la

sensibilidad reducida de la proteína C activada que es el principal anticoagulante natural, lo cual tendría un impacto protrombótico importante.¹¹

Abordaje general del paciente con trombofilia

La evaluación de los estados hipercoagulables subyacentes en pacientes con trombosis es un acertijo clínico frecuente. Las pruebas de trombofilias a menudo se realizan de forma reflexiva sin un enfoque estratégico ni una apreciación clara de las implicaciones clínicas¹² (figura 3).

Si bien, la literatura reporta el bajo rendimiento diagnóstico de las pruebas de trombofilia, estas no deben ordenarse de forma rutinaria durante el contexto agudo dado que rara vez en el paciente con resultado positivo afectará el manejo clínico.⁸ La aproximación a cualquier paciente con eventos trombóticos y la búsqueda de su etiología está ligada con diferentes circunstancias clínicas. El punto más importante es determinar si se está frente a una trombofilia provocada o no provocada; las características que más se asocian para realizar trombosis no provocadas son: una edad menor a 50 años; la historia familiar en primer grado con historia de trombofilia, trombosis arterial o trombosis venosa en lugares inusuales (seno venoso cerebral o abdominal) y tromboembolia venosa recurrente.¹³

Al tener certeza que el paciente puede presentar riesgo de trombofilia no provocada, debe investigarse enfermedades congénitas y hereditarias solicitando perfil autoinmune, perfil de síndrome antifosfolípido, niveles de proteína C y

S, nivel de antitrombina, protrombina y nivel de factor V de Leyden; es importante tener en cuenta que es posible orientar la solicitud de dichos laboratorios y elevar la sospecha de una etiología está ligada con diferentes circunstancias clínicas del paciente.¹⁴

Es así como ya se ha dicho previamente que el aumento de los niveles de factor VIII es un factor de riesgo bien establecido para la TVP, cuyo etiopatogenia aún no se conoce bien.¹⁵ Corroborando estudios previos, el aumento de FVIII, VWF y dímero D en pacientes con TVP previa, hasta casi 50% de los pacientes presentaron niveles elevados de FVIII, lo que sugiere la presencia de un persistente estado hipercoagulable. Sin embargo, los determinantes de la elevación constante de FVIII en pacientes con TVP previa siguen siendo una cuestión de debate.^{15,16}

Una aproximación al tratamiento

La terapia anticoagulante está indicada en todos los pacientes con TVP dado que la embolia pulmonar se puede llegar a producir en cerca de 50% de los individuos no tratados. Dado que los eventos trombóticos de este tipo de pacientes no son provocados por un evento externo, la medida terapéutica de cualquier trombofilia heredada es anticoagulación de manera indeterminada. En la literatura médica existen pocos estudios que involucran pacientes con mutaciones genéticas y dado que su frecuencia es tan baja, existe literatura escasa, sin embargo el lineamiento actual parece ser warfarina.⁶

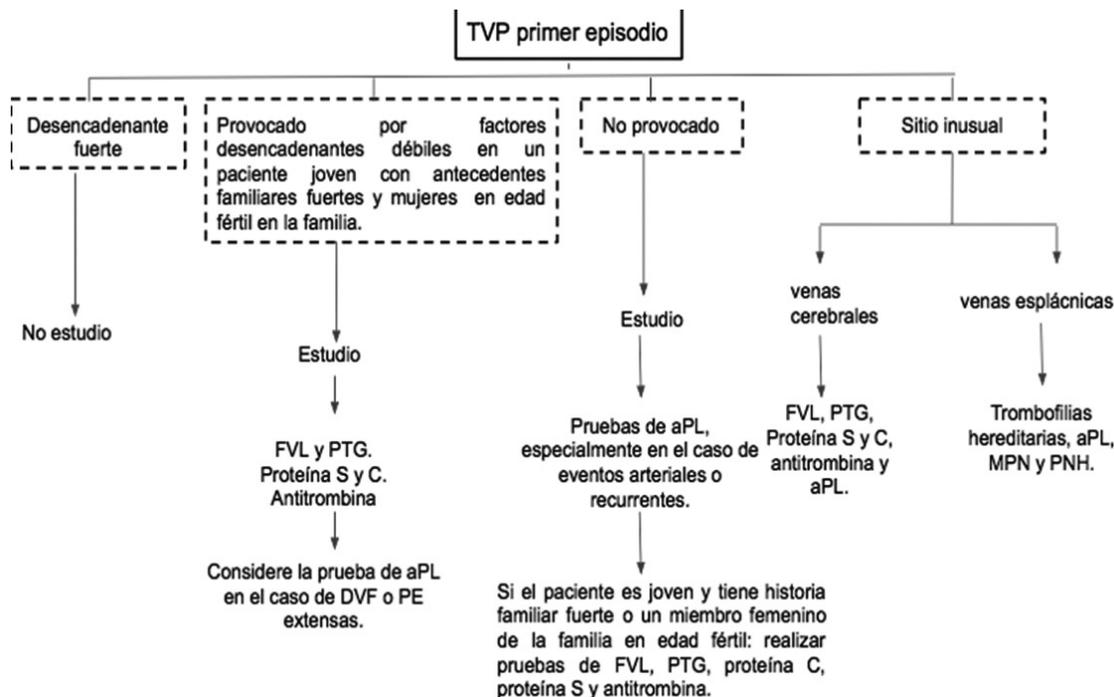


Figura 3. Tomada de Connors, J. M. (2017). Thrombophilia testing and venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 377 (12), 1177-1187. FVL: Factor V Leyden, PTG: mutación en gen de protrombina, aPL: Síndrome antifosfolípido, MPN: Neoplasia mieloproliferativa. Factores provocadores débiles: Cirugía menor o viaje aéreo prolongado.

Según la literatura, la mutación mencionada propiamente, reportes de casos de pacientes con factor VIII sobreexpresado denotan el riesgo tan importante de trombosis (37% en los primeros dos años) y su profilaxis secundaria realizada con warfarina o heparina permanente teniendo resultados favorables, por lo que hasta el momento, este sigue siendo el pilar angular del tratamiento para estos pacientes.^{17,18}

La warfarina es un antagonista de la vitamina K, anticoagulante oral más utilizado para la prevención y tratamiento de tromboembolismo venoso y arterial. Su mecanismo de acción radica en la inhibición de la enzima epóxido reductasa, bloqueando así la activación de factores de coagulación vitamina K-dependientes (factores II, VI, IX y X) y se debe evaluar la relación riesgo/beneficio de la terapia a largo plazo.¹⁹ La duración de la terapia anticoagulante varía con el contexto clínico, así como con los valores y las preferencias del paciente. Es importante realizar más estudios a futuro, prospectivos y de intervención para tener evidencia más sólida en cuanto al manejo de estos pacientes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Spychalska-Zwolińska M, Zwoliński T, Mieczkowski A, Budzyński J. Thrombophilia diagnosis: a retrospective analysis of a single-center experience. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet] 2015;26(6):649-654. doi: 10.1097/MBC.0000000000000332
2. Nishimura E, Misawa T, Kitamura H, Fujioka S, Akiba T, Yanaga, K. A case of portal vein thrombosis caused by blunt abdominal trauma in a patient with low protein C activity. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018;11(6):507-513. doi: 10.1007/s12328-018-0879-8
3. Zamora-González Y, Agramonte-Llanes OM, Rodríguez-Pérez L. Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(1):40-47.
4. Kaufman RJ, Pipe SW, Tagliavacca L, Swaroop M, Moussalli M. Biosynthesis, assembly and secretion of coagulation factor VIII. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997;8 Suppl 2:S3-14.
5. Hernández-Jerónimo J, Pérez-Campos E, Matadamas C, Majluf-Cruz A. Un nuevo factor de riesgo trombofílico: el aumento del factor VIII plasmático. *Investig. Clín.* 2003;55(4):448-457.
6. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, Douketis JD. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-164. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1
7. Hernández V, Muñoz N, Montero MA, Camacho A, Lozano F, Fernández V. Infarto agudo de miocardio por oclusión trombótica en paciente con elevación del factor VIII de la coagulación. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(7):673-674. doi: 10.1016/j.recresp.2011.10.011
8. Gavva C, Johnson M, De Simone N, Sarode R. An Audit of Thrombophilia Testing in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: The Futility of Testing. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(11):3301-3305. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.032
9. Brandt JT. Measurement of factor VIII. A potential risk factor for vascular disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117(1):48-51.
10. Laffan MA, Manning R. The influence of factor VIII on measurement of activated protein C resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996;7(8):761-765. doi: 10.1097/00001721-199611000-00003
11. Henkens CM, Bom VJ, & Van der Meer J. Lowered APC-sensitivity ratio related to increased factor VIII-clotting activity. *Thromb Haemost.* 1995;74(04):198-199.
12. Carroll BJ, Piazza G. Hypercoagulable states in arterial and venous thrombosis: When, how, and who to test?. *Vascular Medicine.* 2018;23(4):388-399. doi: 10.1177/1358863X18755927
13. Lim MY, Moll S. Thrombophilia. *Vascular Medicine.* 2015;20(2):193-196. https://doi.org/10.1177/1358863X15575769
14. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1177-1187. doi: 10.1056/NEJMr1700365
15. Bittar LF, de Moraes Mazetto B, Andrade Orsi FL, Collela MP, De Paula EV, Annichino-Bizzacchi JM. Long-term increased factor VIII levels are associated to interleukin-6 levels but not to post-thrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res.* 2015;135(3):497-501. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.024
16. Algahtani FH, Stuckey R. High factor VIII levels and arterial thrombosis: illustrative case and literature review. *Ther Adv Hematol.* 2019;10: 2040620719886685. doi: 10.1177/2040620719886685
17. McBride A, Diri R, Krishnadasan R, Chalasani P, Abraham I, Campen C. Evaluation of direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism for inherited thrombophilia disorders. *Blood.* 2016;128(22):50007. https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5007.5007
18. Julapalli VR, Bray PE, Duchini A. Elevated Factor VIII and Portal Vein Thrombosis. *Dig Dis Sci.* 2003;48(12):2369-71. doi: 10.1023/b:ddas.0000007877.17861.0a
19. Bermúdez JM, Vivas JJ, Jaramillo G, Vernal W. Trombosis venosa profunda en un paciente con hipertiroidismo de novo. Presentación de caso. *Repert. Med. Cir.* 2017;26(1):44-49. http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.03.004