



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “SIGLO XXI”**

**“RELACIÓN ENTRE LA DISLIPIDEMIA Y LA HIPERACTIVIDAD  
DEL FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN EN POBLACIÓN CON  
TROMBOSIS ATENDIDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO  
XXI”**

**TESIS QUE PRESENTA:**

**DR. ARTURO ESPINOSA PARTIDA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE:**

**HEMATOLOGÍA**

**ASESORES:**

**DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS**

**MEDICO ADSCRITO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO  
XXI**

**DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI**



**MÉXICO, D. F.**

**FEBRERO 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

-  
DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

-  
DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA.  
ASESOR DE INVESTIGACIÓN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI

-  
DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS  
ASESOR DE INVESTIGACIÓN  
MEDICO ADSCRITO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI  
Correo electrónico: [dr.ramosblas@gmail.com](mailto:dr.ramosblas@gmail.com)



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 21/07/2015

**DR. GUSTAVO JONY RAMOS BLAS**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**RELACIÓN ENTRE LA DISLIPIDEMIA Y LA HIPERACTIVIDAD DEL FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN EN POBLACIÓN CON Y SIN TROMBOSIS ATENDIDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2015-3601-143</b>

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

# INDICE

---

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
OBJETIVOS.....	15
HIPÓTESIS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
ASPECTOS ÉTICOS.....	20
RESULTADOS.....	23
DISCUSION Y CONCLUSIONES .....	30
BIBLIOGRAFIA.....	36
ANEXOS.....	39

<b>1. Datos del Alumno (Autor)</b>	<b>1. Datos del Alumno</b>
<b>Apellido Paterno:</b> <b>Apellido Materno:</b> <b>Nombre:</b> <b>Teléfono:</b> <b>Universidad:</b> <b>Facultad o Escuela:</b> <b>Carrera:</b> <b>No. De cuenta:</b>	Espinosa Partida Arturo 9612834075 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Hematología 513228083
<b>2. Datos del Asesor</b>	<b>2. Datos del Asesor</b>
<b>Apellido paterno:</b> <b>Apellido materno:</b> <b>Nombre (s)</b>	Ramos Blas Gustavo Jony
<b>3. Datos de la tesis</b>	<b>3. Datos de la tesis</b>
<b>Título:</b> <b>Subtítulo:</b>  <b>No. De páginas:</b>	Relación entre la dislipidemia y la hiperactividad del factor VIII de la coagulación en población con trombosis atendida en el servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI. Páginas: 39
<b>Año:</b> <b>Número de registro:</b>	2016 R-2015-3601-143

## RESUMEN

---

### “RELACIÓN ENTRE LA DISLIPIDEMIA Y LA HIPERACTIVIDAD DEL FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN EN POBLACIÓN CON TROMBOSIS ATENDIDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI”

**Introducción:** La hiperactividad del factor VIII es un factor de riesgo pro-trombótico que representa un riesgo de 4.8 veces para enfermedad tromboembólica en relación con población sana. No se conoce con exactitud la incidencia de esta condición protrombótica, aunque se ha determinado en algunos estudios hasta 15.2% en pacientes con episodios de trombosis. Se ha determinado en estudios experimentales que el factor VIII es catabolizado por un mecanismo mediado por el receptor de lipoproteínas de bajo peso molecular (LDL).

**Objetivo:** Determinar cuál es la relación que existe entre la dislipidemia y la hiperactividad del factor VIII en los pacientes con trombosis a los que se les ha determinado factor VIII elevado.

**Material y métodos:** Se revisaron los casos de pacientes con hiperactividad del factor VIII del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI; se recabaron datos de los niveles de colesterol total y triglicéridos. Se establecieron correlaciones entre los niveles de colesterol, triglicéridos, con la actividad de factor VIII, número de trombosis.

**Resultados:** Se encontraron 58 pacientes con diagnóstico de Hiperactividad del Factor VIII, de los cuales 27 fueron excluidos del estudio por no cumplir criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 50 años (30 a 74 años); de estos, el 64.5% fueron pacientes femeninas, y 35.5% masculinos. La media de actividad de factor VIII fue de 234.29% (200-432%). Con respecto a los eventos de trombosis documentados en esta población, la mediana de dichos eventos fue de 2 (1-9 eventos). Se realizó análisis estadístico por Chi-cuadrada de Pearson comparando los niveles de factor VIII y el número de eventos de trombosis encontrando un valor significativo de correlación de  $p=0.011$  ( $p<0.5$ ). Se realizó un análisis comparativo de variables con correlación de Pearson para tratar de identificar la relación entre el nivel de factor VIII y el sitio de trombosis sin encontrar

significancia estadística para un sitio específico de trombosis. El análisis comparativo por Chi-cuadrada de Pearson para establecer correlación entre los niveles de colesterol total y la actividad del factor VIII no mostro valor de significancia estadística ( $p=0.254$ ).

**Conclusiones:** La prevalencia de Hiperactividad del Factor VIII de la coagulación en nuestro universo de trabajo, en los 6 años estudiados, fue de 12.4%, que resulta similar a las cifras reportado en la literatura para esta condición protrombótica. La Hiperactividad del Factor VIII de la coagulación per se, excluyendo otros factores de riesgo cardiovascular definido, resulta ser un factor de riesgo importante para génesis de eventos tromboticos. A un mayor nivel de actividad de Factor VIII de la coagulación se documenta un mayor riesgo para presentar re trombosis. En la población estudiada no parece existir una relación significativa entre los niveles plasmáticos de colesterol total con los niveles de actividad del Factor VIII de la coagulación de los individuos que sufrieron cualquier tipo de trombosis en el presente

## INTRODUCCION

---

La trombosis venosa es una enfermedad causada por múltiples mecanismos, incluyendo factores ambientales y genéticos<sup>1</sup>. Tiene una incidencia de 1 a 2 por cada 1000 individuos por años, cercano a 1% por año en mayores de 70 años, es de las causas mas importantes de mortalidad en pacientes hospitalizados<sup>2</sup>.

Muchos de estos mecanismos mencionados se relacionan con cambios en el flujo sanguíneo y cambios en la composición de la sangre<sup>1</sup>. Desde el primer reporte de elevación del FVIII en plasma asociado a riesgo de trombosis venosa, se han reportado estudios de los efectos en trombosis venosa profunda en los factores de coagulación, reportándose riesgo de trombosis incrementado linealmente con los FVIII, FIX, FXII, FII; otras factores solo se asociaron cuando los niveles superaban el percentil 90 (FVII, FV, FX, TAFI) o menores al percentil 10 (TFPI)<sup>1</sup>.

El trombo embolismo venoso idiopático implica la aparición de un evento trombótico en ausencia de factores desencadenantes como inmovilización, trauma, cirugía, cáncer, la proporción varia entre 26 y 48%, siendo estos candidatos a estudio para trombofilia<sup>3</sup>.

El FVIII es bastante prevalente en pacientes con trombosis un hecho que sugiere no solo un incremento en el riesgo relativo sino un importante riesgo atribuible, que es comparable con la mutación del factor V de Leiden o el polimorfismo G20210A de la protrombina, dos de los más frecuentes defectos de la trombofilia heredada<sup>4</sup>. Vagdatli reportó una incidencia del 11.8% en un grupo de personas con historia familiar de trombosis, pero sin historia personal de trombosis<sup>5</sup>.

El factor VIII de la coagulación es una glicoproteína de 300kDa que actúa como un cofactor del factor IX activado, en la vía intrínseca de la coagulación<sup>6</sup>, el hecho de que tanto su deficiencia como su disfunción se asocian a la discrasia hemorrágica conocida como hemofilia A demuestra que es un cofactor indispensable para una hemostasia apropiada. Asimismo, los niveles altos de Factor VIII (FVIII), constituyen un factor de riesgo conocido para trombosis venosa profunda<sup>4</sup>.

En trombosis pacientes con altos niveles de FVIII, las tasas de recurrencia de trombosis venosa profunda son mas grandes que en otros pacientes con anomalías en la coagulación, los genes para el FVIII y el Factor de von Willebrand pueden ser parcialmente excluidos como primera razón de hiperactividad del FVIII en pacientes con trombosis venosa profunda<sup>4</sup>.

El factor VIII consiste en dominios homologías A y C, un dominio único B, los cuales están dispuestos en el siguiente orden A1-A2-B-A3-C1-C2, contiene uniones de heterodímeros producidos por unión B-A3, generando una cadena ligera consistente en un dominios A3, C1 y C2; y una cadena pesada consistente en los dominio A1, A2 y B<sup>6</sup>.

Estudios tanto en animales como en humanos han demostrado que los hepatocitos con los mayores productores de FVIII, inmediatamente después de su liberación en la circulación el factor VIII tiene alta afinidad a su proteína acarreadora el Factor de von Willebrand, que es producido y secretado por células endoteliales vasculares<sup>7</sup>. El factor de von Willebrand tiene un rol predominante de estabilización del FVIII y previene su depuración temprana. En relación a la activación de la coagulación, el FVIII se activa mediante múltiples clivajes proteolíticos por trombina o factor Xa, resultando en una disociación con el factor de von Willebrand. Posterior a su participación en el complejo de activación del factor X es rápidamente inactivado por disociación espontánea subunitaria o degradación enzimática.

En tromboembolismo venoso, una fracción de FVIII no unida al Factor de von Willebrand indica alteración en la regulación del FVIII<sup>4</sup>. En la pasada década se han realizado importantes progresos en el entendimiento de los mecanismos que controlan los niveles plasmáticos del FVIII<sup>8</sup>. Uno de los muchos parámetros que regulan los niveles plasmáticos del factor VIII es su remoción del plasma, investigaciones en bases moleculares han demostrado que su depuración es facilitada por proteoglicanos de heparán sulfato en la superficie celular, que actúan como ligandos que subsecuentemente transfieren los ligandos a receptores endocíticos.

La infusión de complejos de factor VIII y factor de von Willebrand, plasma purificado, o factor VIII recombinante en pacientes con hemofilia A y en pacientes sanos resultan en

una desaparición del factor con una vida media de 12 a 14 horas<sup>6</sup>, si bien la unión de factor VIII con el factor de von Willebrand es crucial para esta vida media, los mecanismos asociados con su disociación y su depuración no están bien definidos.

Recientemente se ha demostrado que el factor VIII contiene múltiples sitios de unión que median la interacción con el receptor relacionado a proteína de lipoproteínas de baja densidad<sup>7</sup>.

El receptor relacionado a proteína de lipoproteína de baja densidad (LRP por su siglas en inglés), es un receptor de superficie expresado en una variedad de tejidos y que se presenta en un amplio rango de células incluyendo hepatocitos, monocitos y células de músculo liso. Las LRP son miembros de los receptores de lipoproteínas de baja densidad con receptores endocíticos, y reconocen un amplio rango de ligandos diferentes estructural y funcionalmente. Uno de estos ligandos de 39 kDa conocido como receptor asociado a proteína (RAP) sirve como chaperón de LRP y bloquea todos los ligandos de unión con el receptor<sup>7</sup>.

Se ha establecido que LRP contribuyen para la captación celular y posterior entrega lisosomal de factor VIII in vitro. Estudios murinos han encontrado in vivo prolongación de la vida media del FVIII en ratones a los cuales se les administró un bolo de RAP purificado. Efectos similares en modelos murinos con deficiencia de factor de von Willebrand a los cuales se le administró RAP. Se considera inconcluso el rol de regulación de los LRP debido a que RAP bloquea muchos otros ligandos endocíticos<sup>7,9</sup>.

Se ha determinado que la deleción de LRP-proteína 1 en macrófagos incrementa los niveles de factor de von Willebrand mediante un mecanismo que involucra beta 2 integrinas, por lo tanto una inhibición en las beta 2 integrinas generarán un incremento en los niveles de factor de von Willebrand<sup>10</sup>. Schooten analizó muestras de bazo e hígado de modelos murinos deficientes de factor de von Willebrand infundidos con factor de von Willebrand recombinante o Factor VIII recombinante, revelando que ambas proteínas fueron dirigidas a macrófagos. Cuando realizaron inactivación de los macrófagos con cloruro de gadolinio se incrementaron al doble los niveles de Factor VIII y factor de von Willebrand<sup>11</sup>, sugiriendo que un componente importante para determinar la vida media

del factor VIII está determinada por la eliminación de su chaperón factor de von Willebrand<sup>12</sup>.

Dentro de la literatura se reporta que LRP une al FVIII vía dominios A2, A3 y C2<sup>7</sup>. Estudios recientes sugieren participación del dominio C1 en la unión del FVIII a lípidos, incluyendo el fosfatidilinositol, especulando que la acción de depuración de los receptores se debe a la sobreposición de sitios de unión y afinidades comparables tanto de fosfolípidos, LRP y factor de von Willebrand. La unión a los fosfolípidos genera interacciones de bloqueo macromolecular involucrando los dominios C1 y C2 del factor VIII<sup>13,14</sup>; Pisal y colaboradores demostraron que la unión a fosfolípidos redujo el catabolismo del FVIII en modelos murinos deficientes con Hemofilia A y deficiencia de factor de von Willebrand<sup>15</sup>.

Saenko y colaboradores demostraron que el factor VIII de la coagulación se une específicamente a los LRP y que estos median su internalización y subsecuente degradación en estudios in vitro con fibroblastos cultivados, encontrando una interacción del dominio A2 del factor VIII con los LRP<sup>6</sup>. Sarafanov identificó la existencia de múltiples sitios de unión de los LRP al dominio A2 del factor VIII, cada sitio compuesto por dos repeticiones complementarias adyacentes, concluyendo la unión a los clusters II y IV de los LRP<sup>16,17</sup>.

Bovenschen reportó que los niveles del factor VIII son regulados por un sistema dual que involucra no solo a los LRP, sino a los receptores de lipoproteína de baja densidad (LDLR), encontrando interacción in vivo del factor VIII con LDLR determinando 2 ligandos específicos (apoE y ApoB-100) en contraste con los 35 ligandos de los LRP que han sido identificados hasta la fecha<sup>18</sup>.

Por tanto, el clivaje por parte de la trombina en la cadena pesada del factor VIII con el fin de activarla, genera una molécula con una afinidad aumentada a los LRP, probablemente asociado a una mayor exposición del dominio A2; esta activación también resulta en una disociación del factor VIII activado del factor de von Willebrand exponiendo dominios A3 y C2 que también tienen sitios de reconocimiento por parte de los LRP incrementando la afinidad por los mismos<sup>19,20</sup>.

La interacción del factor VIII no activada con LRP está predominantemente mediada por la cadena ligera requiriendo una previa disociación del complejo factor de von Willebrand – Factor VIII, por lo que la depuración dependiente de LRP es dependiente de la tasa de disociación del factor de von Willebrand – Factor VIII<sup>19</sup>.

Se han determinado diversos polimorfismos del LRP considerados predictores de niveles elevados de FVIII. Martinelli evaluó 3 nucleótidos en el locus SMARCA 4-LDLR, encontrando que los genotipos rs688 y rs2228671 fueron predictores de niveles elevados de factor VIII de la coagulación; rs688 se asoció a enfermedad arterial coronaria a diferencia del rs2228671; el tercer alelo estudiado, rs1122608T, se asoció a prevalencia disminuida de enfermedad arterial coronaria<sup>21</sup>.

La Disintegrina y Metaloproteasa A (ADAM) genera proteólisis de ectodominios de LRP. Berger y colaboradores asociaron a la Decisina 1 parecida a ADAM (ADAMDEC 1) presente en el cromosoma 8, con niveles elevados de Factor VIII en particular el haplotipo TGTGG<sup>22</sup>.

Bovenschen investigó el rol de los receptores de lipoproteína de muy bajo peso molecular (VLDLR) en el catabolismo del factor VIII en modelos murinos, concluyendo que si bien in vitro existe un discreto aumento en la depuración del factor VIII, in vivo no se demostró un rol en el catabolismo del mismo<sup>23</sup>.

La hiperactividad del factor VIII se define como la presencia de una actividad del factor VIII de la coagulación por arriba de 150%; en la mayoría de los estudios se realiza la medición por ensayos cromogénicos y son reportados en porcentaje, en donde 1000 UI/L de Factor VIII corresponde a 100% de actividad<sup>4</sup>. El incremento de estos niveles aumentan el riesgo para tromboembolismo venoso hasta en cinco veces<sup>22</sup>. Schmaier en 2013 reporta niveles normales de actividad del factor VIII de 50 a 200%<sup>29</sup>. Así mismo Sterling dentro del intervalo de normalidad reporta en población pediátrica normalidad de 76 a 199% y en población adulta de 80-181%<sup>30</sup>

En México se han realizado estudios determinando incremento en el Factor VIII de la coagulación en población joven con Infarto Agudo del Miocardio, donde la prevalencia del

aumento del Factor VIII fue alta; aunque la actividad del factor no fue extremadamente elevada, sí fue significativa en la comparación de grupos, encontrando una mayor asociación en comparación con otros factores de riesgo aterotrombótico clásico (Diabetes Mellitus 2, Hipertensión Arterial Sistémica), estos pacientes no se asociaron con una elevación del colesterol LDL<sup>24</sup>.

Se ha determinado que los niveles de factor VIII de la coagulación son predictores importantes para recurrencia de eventos isquémicos arteriales, además de otras condiciones tromboembólicas como embolismo pulmonar e infarto agudo del miocardio. Gouse y colaboradores encontraron una tasa de recurrencia tromboembólica en pacientes hospitalizados con elevación del factor VIII de 18.7% contra un 8.4% de pacientes sin elevación del factor VIII<sup>25</sup>.

En Estados Unidos de América se ha estimado que cada año 785000 individuos presentarán un nuevo evento coronario agudo, 470000 tendrán eventos recurrentes, causando 1 de cada 6 muertes. La dislipidemia es el mayor riesgo para enfermedad coronaria aguda, se estima que 33,600,000 adultos mayores de 20 años tienen un nivel total de colesterol por arriba de 240 mg/dL, presentando una prevalencia de 15%<sup>26</sup>. El riesgo trombótico de la dislipidemia es mayormente arterial; sin embargo, estudios recientes asociando dislipidemia con trombosis venosa demostraron un riesgo de trombosis 4 veces mayor en individuos con alteraciones en el perfil de lípidos<sup>27</sup>.

Respecto a la asociación de hiperactividad del factor VIII con dislipidemia, la cual se define como incremento en los niveles de colesterol total y colesterol LDL, el incremento de colesterol total se considera como una cifra >200 mg/dL y para el colesterol LDL como una cifra >130 mg/dL<sup>26</sup>. Huijgen reportó que pacientes con Hipercolesterolemia Familiar heterocigota presentaron niveles 9% mas altos de FVIII que sus parientes no afectados<sup>28</sup>. En el estudio PROSPER (Freeman y colaboradores) se reportó que el incremento del Factor VIII de la coagulación es un factor de riesgo incrementado para trombosis venosa, donde los niveles de colesterol LDL fueron 1.1mmol/L mayores, sin embargo concluyeron que los marcadores de inflamación y hemostasia no fueron fuertes predictores de

tromboembolismo en pacientes mayores de 70 años, y el manejo con pravastatina no previno la aparición de eventos tromboembólicos en esta población<sup>2</sup>.



## JUSTIFICACIÓN

---

La hiperactividad del factor VIII es un factor pro-trombótico relacionado principalmente con eventos de trombosis arterial. Se ha determinado en estudios experimentales que el factor VIII es catabolizado por un mecanismo mediado por el receptor de lipoproteínas de bajo peso molecular (LDL).

La dislipidemia es un padecimiento prevalente en nuestra población, su asociación con incremento en la actividad del factor VIII puede considerarse un factor incrementado al riesgo de trombosis, sin embargo esta relación no se ha establecido adecuadamente.

En la consulta de trombosis y hemostasia de nuestra institución, se ha encontrado una prevalencia de niveles elevados de factor VIII en población con historia de trombosis tanto arterial como venosa; sin embargo, no se ha establecido una incidencia real de esta condición, dado que no existen estudios al respecto en la UMAE. Asimismo, no se ha determinado la relación que existe entre los niveles elevados de colesterol y el incremento en la actividad del factor VIII de la coagulación en población mexicana, tal y como se ha demostrado en algunos estudios.

La enfermedad tromboembólica venosa es una condición relativamente frecuente en nuestro medio, la cual conlleva diversas complicaciones: tromboembolismo pulmonar, insuficiencia venosa crónica, síndrome posttrombótico y, todas estas condiciones, se convierten en un factor de riesgo para re trombosis.

El conocer la relación que guarda la dislipidemia con los niveles del factor VIII de la coagulación podría permitir identificar población susceptible de padecer eventos de trombosis en un futuro, así como de tomar medidas al respecto desde el punto de vista terapéutico a fin de disminuir la incidencia de la enfermedad tromboembólica de la población.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

¿Cuál es la relación que existe entre dislipidemia y los niveles elevados de factor VIII en los pacientes que son atendidos en la clínica de trombofilia del servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

---

## **OBJETIVOS**

---

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar cuál es la relación que existe entre la dislipidemia y los niveles elevados de factor VIII en los pacientes con antecedente de trombosis afiliado a hiperactividad del factor VIII que se atienden en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Conocer la prevalencia de hiperactividad de factor VIII en la población.
  2. Definir la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables en el grupo de los casos.
  3. Instaurar la frecuencia de ambos géneros en la hiperactividad de factor VIII.
  4. Determinar valores de tendencia central para la edad de los individuos con niveles elevados de factor VIII.
  5. Determinar la asociación entre dislipidemia y niveles elevados de factor VIII en nuestra población.
-

## HIPÓTESIS

---

### **HIPÓTESIS GENERAL:**

Existe una relación directamente proporcional entre los niveles de colesterol y los de factor VIII de la coagulación en pacientes con antecedentes de trombosis que se atienden en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

### **HIPÓTESIS NULA:**

No existe una relación directamente proporcional entre los niveles de colesterol y los de actividad de factor VIII de la coagulación en pacientes con antecedentes de trombosis que se atienden en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

---

## MATERIAL Y METODOS

---

### 1. TIPO DE ESTUDIO.

Transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo, serie de casos.

### 2. UNIVERSO DE TRABAJO.

Se revisaron las hojas diarias de consulta externa (formato 4-30-6) de la clínica de Trombosis y Hemostasia del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El universo de trabajo incluyó a 31 pacientes; se seleccionaron los pacientes que contaban con diagnóstico de Hiperactividad del factor VIII, y que cumplieron con los criterios para dicha condición, así como la presencia o ausencia de dislipidemia de estos pacientes mediante la determinación de colesterol total, triglicéridos y colesterol-LDL, dentro del periodo de tiempo comprendido de enero 2010 a enero 2016.

### 3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES SEGÚN METODOLOGÍA.

#### A) VARIABLE DEPENDIENTE:

- **Hiperactividad del Factor VIII.**

*Definición conceptual:* Incremento en la actividad del Factor VIII o aumento del antígeno del Factor VIII que predispone a eventos de trombosis.

*Definición operativa:* Presencia de actividad de FVIII por arriba o igual a 200% (que correlaciona con una actividad antigénica del factor de 200 UI/dL o mas), la determinación se realizó mediante método coagulométrico automatizado marca Stago, se realizó por lo menos 1 determinación de factor VIII en los pacientes de la clínica. Se

determino la cifra de 200% debido a encontrar 3 bibliografías reportando niveles de actividad diferente, por lo que se tomo la mas alta.

*Tipo de variable:* Categórica nominal.

## **B) VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- **Dislipidemia.**

*Definición conceptual:* presencia de alteraciones en el perfil lipídico como resultado de un metabolismo anormal de estos compuestos.

*Definición operativa:* incremento en los niveles de colesterol total y colesterol LDL (en relación con el propósito del presente estudio). El incremento de colesterol total se consideró como una cifra > 200 mg/dL y para el colesterol LDL como una cifra > 130 mg/dL, de acuerdo con los criterios de la Sociedad Americana de Endocrinología.

*Tipo de variable:* Categórica nominal.

- **Trombosis.**

*Definición conceptual:* formación de un coágulo en el interior de un vaso sanguíneo (arterial o venoso).

*Definición operativa:* demostración de trombosis mediante estudios de imagen (ultrasonido doppler, angiogramografía, flebografía, gammagrama, etc.)

*Tipo de variable:* Dicotómica.

- **Factores de riesgo cardiovascular.**

*Definición conceptual:* factores o condiciones que aumentan la posibilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

*Definición operativa:* trastornos o conductas que aumentan la posibilidad de desarrollar una enfermedad cardiovascular; se definen en: modificables (hipercolesterolemia, consumo de tabaco, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, sobrepeso/obesidad y sedentarismo) y no modificables (edad y género).

*Tipo de variable:* Dicotómica

- **Edad.**

*Definición conceptual:* tiempo transcurrido (en años) desde el nacimiento de un individuo.

*Definición operativa:* cantidad de años vividos a partir del nacimiento.

*Tipo de variable:* categórica nominal.

- **Género.**

*Definición conceptual:* conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.

*Definición operativa:* una de las dos alternativas que produce el sexo. Manera en que una persona ejerce su sexualidad: masculino o femenino.

*Tipo de variable:* dicotómica.

#### **4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

##### **A) TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

*Técnica de muestreo:* No probabilístico por selección de casos consecutivos. Se evaluaron los expedientes de los pacientes que fueron diagnosticados con hiperactividad del factor VIII de la coagulación en la consulta externa de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que reunieron los criterios de inclusión durante el periodo de tiempo comprendido de enero de 2010 a enero 2016.

##### **B) CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

###### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes adultos (mayores de 16 años) quienes fueron sido diagnosticados de acuerdo con los criterios para definir hiperactividad del factor VIII de la coagulación, evaluados en la consulta externa del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.
- Tener o no el antecedente de trombosis (arterial o venosa).
- Contar con expediente clínico del paciente para revisión.

###### **Criterios de no inclusión:**

- No contar con expediente clínico para revisión.
- No aceptar participar en el protocolo de investigación.
- Estar en tratamiento con algún agente hipolipemiente (específicamente estatinas) al momento del diagnóstico.

## **6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se utilizó estadística descriptiva con base a las variables de interés. Así para las variables categóricas se reportaron tasas o proporciones. Para variables no categóricas se midieron a través de media, moda y desviación estándar según correspondió al caso.

Se realizó análisis estadístico en programa SPSS versión 21 para Macintosh para correlación entre los niveles de actividad del factor VIII de la coagulación y los niveles de colesterol, triglicéridos y LDL.

Para efectos del análisis desarrollado, se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## ASPECTOS ÉTICOS

---

El presente trabajo de investigación fue elaborado con base en los lineamientos éticos estipulados en la Declaración de Helsinki para investigación en seres humanos y en los códigos de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social en materia de investigación en salud.

Dado que por el hecho de realizar determinaciones séricas en el paciente se consideró el riesgo de este estudio como mínimo o tipo II; se requirió la firma de un consentimiento informado por parte de la población de estudio.

Se respetó la confidencialidad de los datos y éstos no fueron modificados, sirvieron como herramienta únicamente para el análisis que pretendió el estudio.

## RESULTADOS

---

Durante el período de estudio, se encontraron 58 pacientes con diagnóstico de Hiperactividad del Factor VIII, de los cuales 27 fueron excluidos del estudio por no cumplir criterios de inclusión o no tener expediente clínico completo, la causa más común de exclusión fue niveles de actividad de factor VIII menor a 200% en 21 casos (77%). La media de actividad de factor VIII fue de 234.29% (200-432%) en la población motivo de estudio.

Con respecto a la población estudiada, la mediana de edad fue de 50 años (30 a 74 años); de estos, el 64.5% fueron pacientes femeninas, y 35.5% masculinos. Todos los pacientes presentaron la trombosis previo a la determinación del factor VIII, la mediana de dichos eventos fue de 2 (1-9 eventos). (Figura 1)

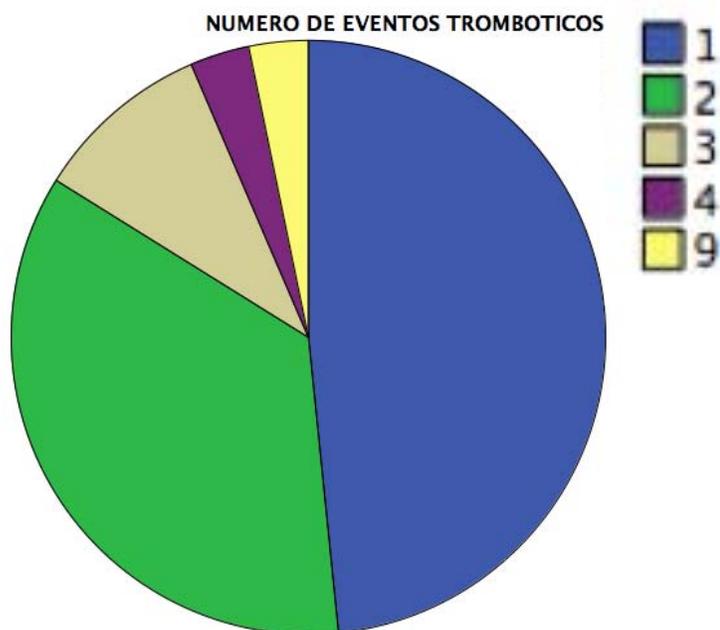


Figura 1: Distribución del número total de eventos trombóticos.

Respecto a los niveles de colesterol, la media fue de 200.23mg/dl (112-266mg/dl), 17 pacientes (54.8%) presentaban niveles de colesterol mayor a 200mg/dl; de éstos, 7 pacientes presentaban niveles mayores a 250mg/dl; 5 pacientes (29.4%) ya se conocían con dislipidemia sin tratamiento con hipolipemiantes, únicamente con dieta. Cabe mencionar que 2 pacientes eran conocidos con dislipidemia previo a la determinación de colesterol total y estaban tratados con medidas higiénico-dietéticas, por lo que presentaron niveles de colesterol por debajo de 200mg/dl.

Al realizar el análisis estadístico de los factores de riesgo trombótico mediante estadística descriptiva de frecuencias: el hábito tabáquico fue positivo en 45.2% (14 pacientes) (Figura 2); la obesidad estaba presente previo a trombosis en 8 pacientes (25.8%) (Figura 3); portadores de hipertensión arterial sistémica: 7 casos (22.6%) (figura 4); Diabetes Mellitus 2 positivo en 22.6% (7 pacientes) (Figura 5). Solo 1 caso (3.2%) refirió uso de anticonceptivos orales; abortos previos a la trombosis en 2 casos (6.5% del total de pacientes y 10% de los casos femeninos), cabe destacar que ambos abortos fueron durante el primer trimestre del embarazo.

12 individuos (37.2% de los casos) no presentaron algún otro factor de riesgo identificable previo a la trombosis.

En relación al tipo de trombosis 80.6% de los pacientes presentaron únicamente trombosis venosas, 3.22% (1 paciente) presento únicamente trombosis arterial y 16.1% presentaron tanto trombosis venosa como arterial. (Figuras 6 y 7)

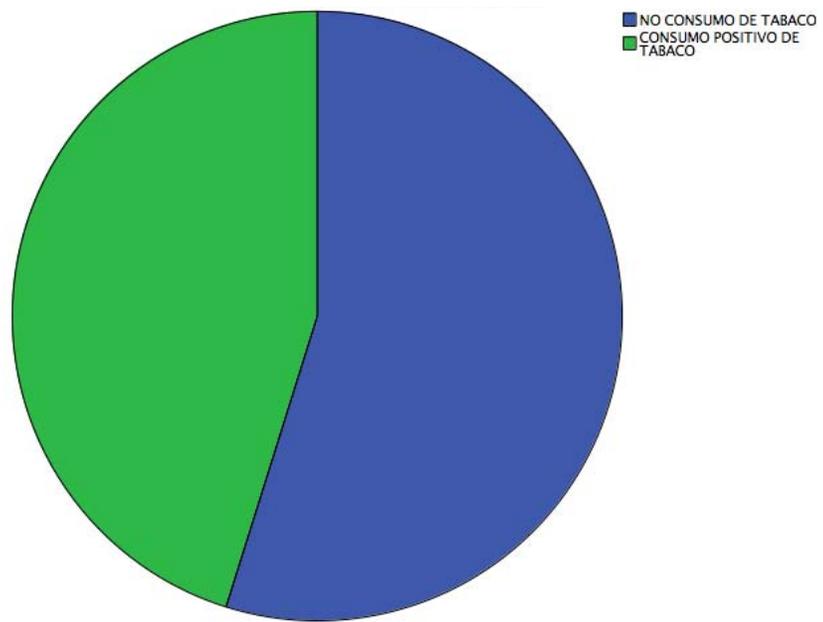


Figura 2: Distribución de Habito tabáquico en el grupo motivo de estudio

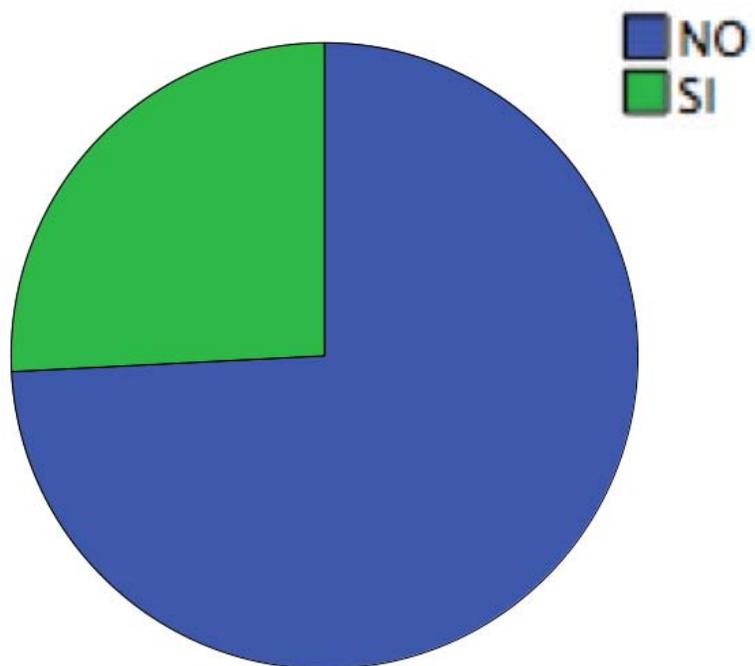


Figura 3: Distribución de Individuos con Obesidad en el grupo.

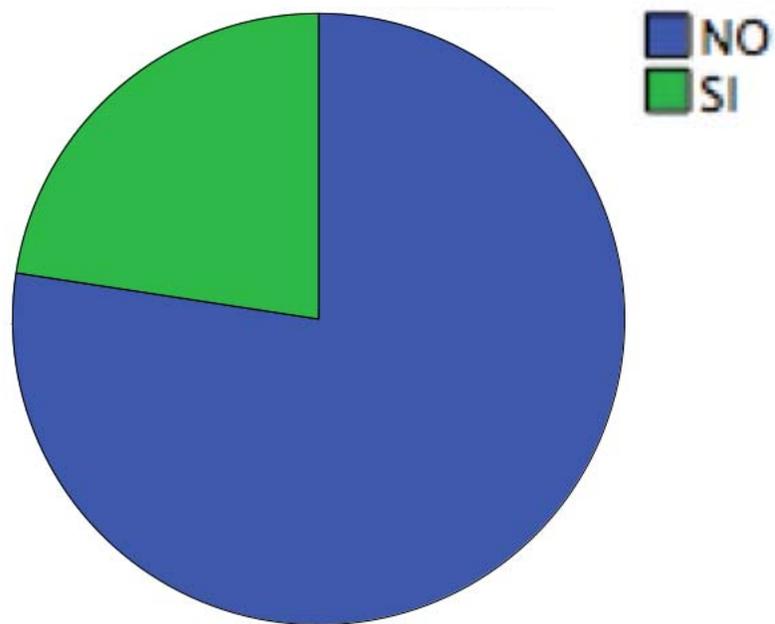


Figura 4: Distribución de Individuos con Hipertensión Arterial en el grupo.

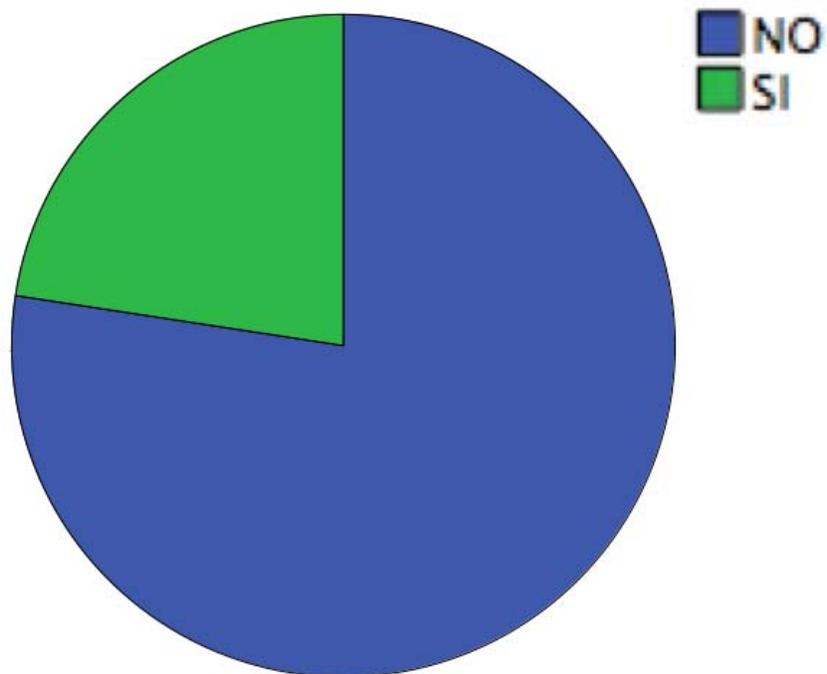


Figura 5: Distribución de Individuos con Diabetes Mellitus 2 en el grupo.

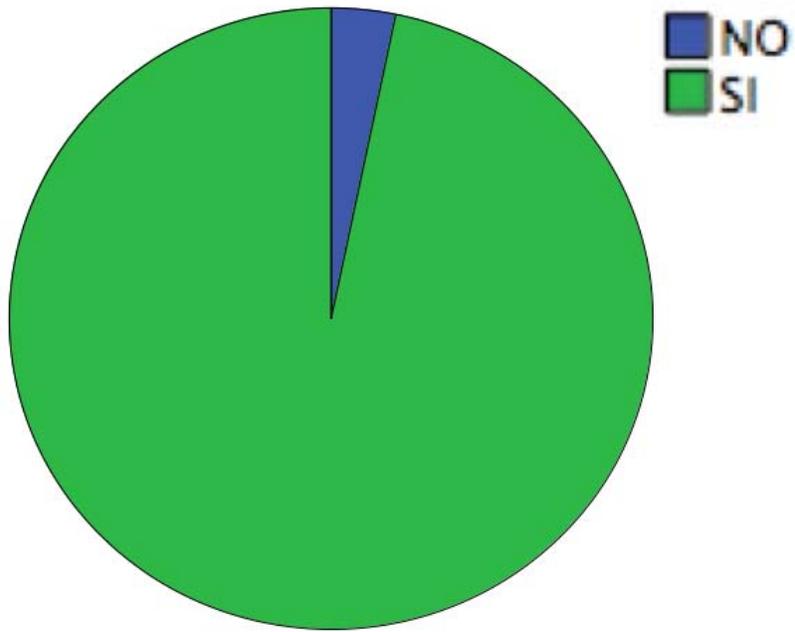


Figura 6: Distribución de Trombosis venosa en el grupo.

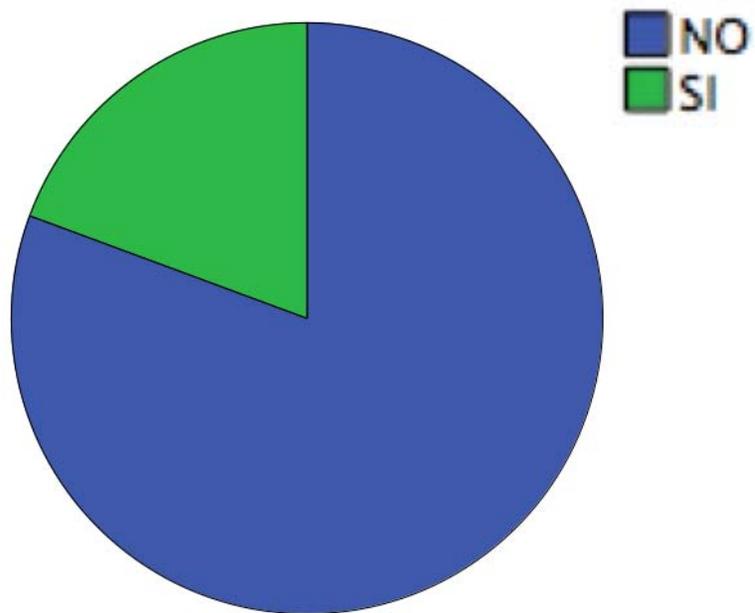


Figura 7: Distribución de Trombosis arterial en el grupo.

Se realizó análisis estadístico por Chi-cuadrada de Pearson comparando los niveles de factor VIII y el número de eventos de trombosis encontrando un valor significativo de correlación de  $p=0.011$  ( $p<0.5$ ). (Tabla A)

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	97,378 <sup>a</sup>	68	,011
Razón de verosimilitudes	51,727	68	,929
Asociación lineal por lineal	,072	1	,788
N de casos válidos	31		

a. 90 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,03.

Tabla A: Prueba de Chi-cuadrada comparando Actividad de Factor VIII con número de trombosis.

Se realizó un análisis comparativo de variables con correlación de Pearson para tratar de identificar la relación entre el nivel de factor VIII y el sitio de trombosis sin encontrar significancia estadística para un sitio específico de trombosis. (Tabla B)

#### CORRELACIONES

		TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	TROMBOEMBOLIA PULMONAR	EVC ARTERIAL	TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL	TROMBOSIS MESENERICA	TROMBOSIS PORTAL
ACTIVIDAD DE FACTOR VIII	Correlación de Pearson	,150	-,239	,092	-,093	,182	,049
	<b>Sig. (unilateral)</b>	<b>,210</b>	<b>,097</b>	<b>,312</b>	<b>,309</b>	<b>,164</b>	<b>,397</b>
	N	31	31	31	31	31	31

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (unilateral).

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (unilateral).

Tabla B: Correlación de Pearson entre Actividad de Factor VIII y sitios de trombosis.

El análisis comparativo por Chi-cuadrada de Pearson para establecer correlación entre los niveles de colesterol total y la actividad del factor VIII no mostro valor de significancia estadística ( $p=0.254$ ). (Tabla C)

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	496,000 <sup>a</sup>	476	,254
Razón de verosimilitudes	165,268	476	1,000
Asociación lineal por lineal	,076	1	,783
N de casos válidos	31		

a. 522 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,03.

Tabla C: Prueba de Chi-cuadrada comparando Niveles de Colesterol total con Actividad de Factor VIII.

El análisis comparativo por Chi-cuadrada de Pearson para establecer correlación entre los niveles de colesterol total y la presencia de eventos de trombosis no mostro significancia estadística ( $p=0.676$ ). (Tabla D)

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	104,648 <sup>a</sup>	112	,676
Razón de verosimilitudes	66,775	112	1,000
Asociación lineal por lineal	,927	1	,336
N de casos válidos	31		

a. 145 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.  
La frecuencia mínima esperada es ,03.

Tabla D: Prueba de Chi-cuadrada comparando Niveles de Colesterol con numero de trombosis.

## DISCUSION

---

Bertina<sup>1</sup> y colaboradores comentan que la trombosis venosa profunda es una enfermedad que es causada por múltiples mecanismos tanto ambientales como genéticos, en ocasiones combinación de estos, en la muestra de la población analizada en este trabajo, el 62.8% de los estudiados presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular identificado (habito tabáquico, obesidad, portadores de hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, uso de anticonceptivos orales) antes de la presentación de la primer episodio clínico de trombosis, en el 37.2% (12 casos) la única causa identificada de riesgo para trombosis fue la hiperactividad de factor VIII de la coagulación; dato que está en relación a lo hallado en la literatura donde los niveles altos de Factor VIII constituyen un factor de riesgo importante para trombosis venosa profunda<sup>4</sup>.

Consideramos conveniente resaltar, que al igual que Schambeck<sup>4</sup> y Shrivastava<sup>3</sup> en sus respectivas publicaciones que las tasas de recurrencia de trombosis venosa profunda en pacientes portadores de hiperactividad de factor VIII son mayores a las tasas de recurrencia que se han documentado en otros pacientes con anomalías de la coagulación diferente a la del factor VIII.

En nuestro análisis estadístico por Chi-cuadrada de Pearson cuando se compararon los niveles de Factor VIII con el número de eventos tromboticos, encontramos un valor estadístico significativo con una  $p=0.011$ , por lo que nuestros hallazgos son semejantes a los reportados en la literatura.

Cabe mencionar asimismo, que no se encontró una correlación estadística significativa de la presentación de episodios tromboticos en los enfermos con hiperactividad del factor VIII de la coagulación con cualquier territorio vascular específico o tratándose de los sistemas arteriales como venosos. No se pudo realizara correlación con marcadores de inflamación incluyendo PCR ya que no se les solicito a todos los pacientes durante el protocolo de estudio.

Se considera que la hiperactividad del factor VIII recientemente ha incrementado su prevalencia en pacientes con episodios trombóticos, reportándose incidencias de hasta 11.8% en personas con historia familiar de trombosis<sup>4</sup>.

En nuestra población se identificó una prevalencia de Hiperactividad del factor VIII de la coagulación en 31 de 250 pacientes documentados en 6 años de revisión en la clínica de hemostasia y trombosis del hospital de especialidades en el que realizamos el estudio, resultando una prevalencia de 12.4%, similar a los datos reportados en la literatura.

Una limitante importante del estudio es la presencia de expedientes clínicos incompletos, que se consideró como criterio de exclusión para el estudio.

Saenko<sup>6</sup> demostró en su estudio que el factor VIII de la coagulación se une específicamente a receptor proteico de la familia de lipoproteínas de baja densidad (LRP) y que estos median su internalización y subsecuente degradación, lo que regula sus niveles séricos, hallazgo documentado en estudios in vitro, con fibroblastos cultivados; relacionando una interacción del dominio A2 del factor VIII con los LRP; Bovenschen<sup>18</sup> reportó que los niveles del factor VIII son regulados por un sistema dual que involucra no solo a los LRP, sino a los receptores de lipoproteína de baja densidad (LDLR) considerándose hasta el momento los únicos receptores lipídicos asociados a la internalización y degradación del Factor VIII de la coagulación, sin embargo los autores citados no descartan la existencia de otros subtipos de receptores lipídicos asociados; estos hallazgos han sido documentados in vitro; Por otra parte, estudios en modelos murinos han tenido resultados contradictorios: Schwartz<sup>6</sup> en este escenario encontró prolongación de la vida media del FVIII en ratones a los cuales se les administró un bolo de receptor asociado a proteína (RAP) purificado que actúa como chaperón de LRP y bloquea todos los ligandos de unión con el receptor; En contraposición Bovenschen<sup>23</sup> investigó el rol de los receptores de lipoproteína de muy bajo peso molecular (VLDLR) en el catabolismo del factor VIII en modelos murinos, concluyendo que si bien in vitro existe un discreto aumento en la depuración del factor VIII, in vivo no pudo ser demostrado un rol en el catabolismo del mismo; los estudios en seres

humanos son escasos, Huijgen<sup>28</sup> reportó que pacientes con Hipercolesterolemia Familiar heterocigota presentaban niveles 9% mas altos de FVIII que sus parientes no afectados. En nuestro estudio realizamos un análisis comparativo con Chi-cuadrada de Pearson para establecer correlación entre los niveles de colesterol total y la actividad del factor VIII no habiéndose documentado un valor de significancia estadística ( $p=0.254$ ), lo cual coincide con los datos ofrecidos por Bovenschen<sup>23</sup> quien no encontró efecto in vivo, al igual que Huijgen quien si bien encontró aumento de la actividad del Factor VIII de la coagulación, éste fue sólo en 9% de su actividad, lo que no necesariamente significaba que presentarían niveles de FVIII por arriba de los criterios diagnósticos.

De la misma manera en nuestro estudio no encontramos una diferencia significativa al comparar mediante Chi-cuadrada de Pearson una correlación entre los niveles de colesterol total y el número de eventos tromboticos ( $p=0.676$ ), por lo que se considera que el nivel de factor VIII per se es un factor de mayor peso para la recurrencia de trombosis que los niveles plasmáticos de colesterol total.

Es importante aclarar que en universo de pacientes no había considerado el diagnostico de dislipidemia por lo que no se contó con la información de un perfil completo de lípidos plasmático lo que impidió realizar una correlación estadística de los eventos tromboticos con las sub fracciones de lípidos, Solamente se solicitó en su momento perfil lipídico completo en 8 de 31 pacientes, correspondiendo al 25.8% de los casos.

A los pacientes que se inició manejo hipolipemiente, no protocolizó el seguimiento de niveles de actividad de Factor VIII para evaluar si el manejo con hipolipemiantes hubiera generado algún efecto sobre los niveles de Factor VIII.

En base a lo encontrado en este estudio, es importante realizar ensayos clínicos posteriores para evaluar el efecto de los fármacos hipolipemiantes, en la disminución de colesterol y de colesterol LDL comparado con los niveles de actividad factor VIII.

La posibilidad de un error estadístico tipo 1 por baja prevalencia de la enfermedad implica el continuar coleccionando datos de pacientes con hiperactividad del factor VIII en futuros estudios.

---

## CONCLUSIONES.

---

Los cambios epidemiológicos a nivel mundial que involucran eventos vasculares oclusivos en edades cada vez mas tempranas de la vida generan sufrimiento y costos directos e indirectos que justifican plenamente una ampliación de los enfoques etiológicos para estar en condiciones de ofrecer mejores y mas tempranos manejos.

La trombofilia tiene una papel definido.

El Síndrome metabólico definido como la suma de obesidad mas diabetes o hipertensión arterial sistémica o dislipidemia o hiperuricemia ha surgido en los años mas recientes como un energético candidato contribuyente en la génesis de este escenario.

La prevalencia de Hiperactividad del Factor VIII de la coagulación en nuestro universo de trabajo, en los 6 años estudiados, fue de 12.4%, que resulta similar a las cifras reportado en la literatura para esta condición protrombótica.

La Hiperactividad del Factor VIII de la coagulación per se, excluyendo otros factores de riesgo cardiovascular definido, resulta ser un factor de riesgo importante para génesis de eventos tromboticos.

A un mayor nivel de actividad de Factor VIII de la coagulación se documenta un mayor riesgo para presentar re trombosis.

No se documentó una asociación directa entre la Hiperactividad del Factor VIII de la coagulación con algún sitio anatómico especifico o si se tratara de procesos arteriales o venosos de trombosis.

En la población estudiada no parece existir una relación significativa entre los niveles plasmáticos de colesterol total con los niveles de actividad del Factor VIII de la coagulación de los individuos que sufrieron cualquier tipo de trombosis en el presente estudio.

Es necesaria la realización de mas estudios es este escenario para establecer la contribución real de cada uno de los factores mencionados en la presentación de una cada vez mayor cantidad de enfermedades tromboticas con las indeseables consecuencias que conlleva.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Bertina R. Elevated clotting factor levels and venous thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004;33:397-400.
2. Freeman D, Robertson M, Brown E, et al. Incident venous thromboembolic events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *BMC Geriatrics* 2011;11:pp.8. En: <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/11/8> (última revisión 12 de mayo de 2015).
3. Shrivastava S, Ridker P, Glynn R, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:1208-14.
4. Schambeck C, Grossmann R, Zonnur S, et al. High factor VIII (FVIII) levels in venous thromboembolism: role of unbound FVIII. *Thromb Haemost* 2004;92:42-6.
5. Vagdatli E, Serafimidou O, Pantziarella E, et al. Prevalence of thrombophilia in asymptomatic individuals with a family history of thrombosis. *Hippokratia* 2013;17(4):359-362.
6. Saenko E, Yakhyaev A, Mikhailenko I, et al. Role of the low density lipoprotein-related protein receptor in mediation of factor VIII catabolism. *J Biol Chem* 1999;274(53):37685-37692.
7. Bovenschen N, Herz J, Grimbergen J, et al. Elevated plasma factor VIII in a mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency. *Blood* 2003;101(10):3933-3939.
8. Lenting P, van Schooten C, Denis C. Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII. *J Thromb Haemost* 2007;5:1353-60.
9. Schwartz H, Lenting P, Binder B, et al. Involvement of low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) in the clearance of factor VIII in von Willebrand factor-deficient mice. *Blood* 2000;95(5):1703-1708.
10. Rastegarlar G, Pegon J, Casari C, et al. Macrophage LRP1 contributes to the clearance of von Willebrand factor. *Blood* 2012;119(9):2126-2134.

11. Van Schooten C, Shahbazi S, Groot E, et al. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo. *Blood* 2008;112(5):1704-1712.
12. Zollner S, Raquet E, Claar P, et al. Non clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-single chain, a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res* 2014;134(1):125-31.
13. Gilbert G, Novakovic V, Kaufman R, et al. Conservative mutations in the C2 domains of factor VIII and factor V alter phospholipid binding and cofactor activity. *Blood* 2012;120(9):1923-1932.
14. Pisal D, Balu-Iyer S. Phospholipid binding lowers immunogenicity of human recombinant factor VIII in von Willebrand factor knockout mice. *Thromb Haemost* 2011;105(6):1115-1118.
15. Pisal D, Balu-Iyer S. Phospholipid binding improves plasma survival of factor VIII. *Thromb Haemost* 2010;104(5):1073-1075.
16. Sarafanov A, Makogonenko E, Andersen O, et al. Localization of the low-density lipoprotein receptor-related protein regions involved in binding to the A2 domain of coagulation factor VIII. *Thromb Haemost* 2007;98(6):1170-1181.
17. Kurasawa J, Shestopal S, Karnaukhova E, et al. Mapping the binding region of the low density lipoprotein receptor for blood coagulation factor VIII. *J Biol Chem* 2013;288(30):22033-22041.
18. Bovenschen N, Mertens K, Hu L, et al. LDL receptor cooperates with LDL receptor-related protein in regulating plasma levels of coagulation factor VIII in vivo. *Blood* 2005;106(3):906-912.
19. Bovenschen N, van Stempvoort G, Voorberg J, et al. Proteolytic cleavage of factor VIII heavy chain is required to expose the binding-site for low-density lipoprotein receptor-related protein within the A2 domain. *J Thromb Haemost* 2006;4(7):1487-1493.
20. Strickland D, Medved L. Low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP)-mediated clearance of activated blood coagulation co-factors and proteases: clearance mechanism or regulation?. *J Thromb Haemost* 2006;4(7):1484-1486.

21. Martinelli N, Girelli D, Lunghi B, et al. Polymorphisms at LDLR locus may be associated with coronary artery disease through modulation of coagulation factor VIII activity and independently from lipid profile. *Blood* 2010;116(25):5688-5697.
22. Berger M, Moscatelli H, Kulle B, et al. Association of ADAMDEC I haplotype with high factor VIII levels in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008;99(5):905-908.
23. Bovenschen N, van Dijk K, Havekes L, et al. Clearance of coagulation factor VIII in very low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Br J Haematol* 2004;126(5):722-725.
24. Majluf-Cruz A, Moreno-Hernández M, Martínez-Esquivel N, et al. Actividad del factor VIII en jóvenes mexicanos con infarto agudo del miocardio. *Gac Méd Méx* 2008;144(3):199-206.
25. Gouse B, Boehme A, Monlezun D, et al. New thrombotic events in ischemic stroke patients with elevated factor VIII. *Thrombosis* 2014;2014:302861. En <http://dx.doi.org/10.1155/2014/302861> (última revisión 14 de mayo de 2015)
26. Jellinger P, Mehta A, Handelsman Y, et al. American Association of clinical endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012;18(suppl 1):1-78.
27. García A, Ene G, Miranda C, et al. Association between venous thrombosis and dyslipidemia. *Med Clin (Barc)* 2014;143(1):1-5.
28. Huijgen R, Kastelein J, Meijers J. Increased coagulation factor VIII activity in patients with familial hypercholesterolemia. *Blood* 2011;118(26):6990-6991.
29. Schmaier AH. Laboratory evaluation of hemostatic and thrombotic disorders. En Hoffman R, Benz EJ Jr, *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6ta Edición ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013
30. Sterling T. *Laboratory Hemostasis: A Practical Guide for Pathologists* Springer segunda edición 2015 pp 96-97.

## ANEXOS

---

### ANEXO 1

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_  
EDAD AL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_  
NSS: \_\_\_\_\_ GENERO: \_\_\_\_\_  
FECHA DE DIAGNÓSTICO DE HIPERACTIVIDAD DE F-VIII: \_\_\_\_\_  
NIVEL DE ACTIVIDAD DE F-VIII AL DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_  
ANTECEDENTE DE TROMBOSIS: SI \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_  
SITIO DE TROMBOSIS: \_\_\_\_\_  
TIPO DE TROMBOSIS: ARTERIAL \_\_\_\_\_ VENOSA \_\_\_\_\_  
NÚMERO DE EVENTOS DE TROMBOSIS: \_\_\_\_\_  
FECHA DE DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS: \_\_\_\_\_  
DISLIPIDEMIA: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA: \_\_\_\_\_ TIEMPO: \_\_\_\_\_  
COLESTEROL TOTAL: \_\_\_\_\_ COLESTEROL LDL: \_\_\_\_\_  
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
OBESIDAD \_\_\_\_\_ SOBREPESO \_\_\_\_\_ TABACO \_\_\_\_\_ DISLIPIDEMIA \_\_\_\_\_  
DM \_\_\_\_\_ HAS \_\_\_\_\_ SEDENTARISMO \_\_\_\_\_