



Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



Reporte de caso

Trombosis venosa profunda en un paciente con hipertiroidismo de novo. Presentación de caso



Javier Mauricio Benavides Bermúdez^a, Jhon Jairo Vivas Diaz^a,
Gilberto Jaramillo Trujillo^{a,*} y Wikler Bernal Torres^b

^a Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José, Bogotá, D.C., Colombia

^b Fundación Universitaria San Martín, Cali, Valle del Cauca, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de febrero de 2017

Aceptado el 23 de marzo de 2017

On-line el 29 de abril de 2017

Palabras clave:

Trombosis venosa profunda

Hipertiroidismo

Coagulación

Factor VIII

R E S U M E N

La trombosis venosa es una condición clínica en la cual un trombo se genera y ocluye la luz de un vaso venoso con el consecuente riesgo de embolia pulmonar. La fisiopatología se relaciona con estados de hipercoagulabilidad, alteraciones del flujo sanguíneo y lesiones vasculares endoteliales, conocida como la triada de Virchow. Dentro de los factores de riesgo se encuentran el cáncer, la estancia hospitalaria prolongada, la cirugía mayor, el trauma mayor y las trombofilias; sin embargo en el 25-50% de los casos es imposible identificar el factor etiológico. Presentamos el caso de un hombre con clínica y diagnóstico de trombosis venosa profunda en manejo extrahospitalario con cumínicos, que acude al Hospital Infantil Universitario de San José por incremento de los signos inflamatorios en el miembro inferior derecho. Al ingreso hay aumento de la extensión de la trombosis venosa y niveles subterapéuticos de INR, a pesar de dosis óptimas de cumínicos. La evolución transcurrió con taquicardia y episodios de diaforesis. Se documenta y realiza el diagnóstico de hipertiroidismo asociado con elevación del factor VIII de coagulación.

Conclusión: Se considera que la trombosis venosa profunda está favorecida por un estado de hipercoagulación determinado por hipertiroidismo.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A case of deep venous thrombosis in a patient with de novo hyperthyroidism

A B S T R A C T

Venous thrombosis is a clinical condition that occurs when a thrombus forms and obstructs the lumen of a vein constituting a risk for pulmonary embolism. Pathophysiology features Virchow's triad, that is, hypercoagulability, blood flow alterations and vascular endothelial damage. Risk factors include, cancer, prolonged length of hospital stay, major surgery, major trauma and thrombophilias, although, identifying the etiological factor is impossible in

Keywords:

Deep venous thrombosis

Hyperthyroidism

Coagulation

Factor VIII

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gilbertojaramillot@gmail.com (G. Jaramillo Trujillo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.03.004>

0121-7372/© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

25 to 50% of all cases. A case is presented in a man with clinical presentation and diagnosis of deep venous thrombosis who had been managed with coumarin before consulting to our institution. He came to Hospital Infantil Universitario de San José for presenting an increase of the inflammatory signs on his right leg. At admission, a greater area was affected by venous thrombosis and subtherapeutic INR values were evidenced despite patient had received optimal doses of coumarin derivatives. He presented tachycardia and episodes of diaphoresis during his hospital stay. A diagnosis of hyperthyroidism associated with high concentrations of coagulation factor VIII was documented.

Conclusion: It is considered that DVT is favored by hypercoagulable states determined by hyperthyroidism.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) es una enfermedad multifactorial cuya fisiopatología se ha relacionado con estados de hipercoagulabilidad, alteraciones del flujo sanguíneo y lesiones vasculares endoteliales. Se considera un problema de salud pública con un alto impacto en la morbilidad, la mortalidad y los costos en el sistema de salud¹. Es una entidad frecuente en la atención en urgencias; se ha estimado cerca de 2 millones de nuevos casos en EE. UU. cada año, con una tasa de incidencia de 1 a 2 casos por mil habitantes año².

Una de las complicaciones es que el trombo generado en las extremidades puede desprenderse y embolizar a las arterias pulmonares, lo que se conoce como embolia pulmonar (EP), conformando el espectro diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa, entidad causante de entre 60.000 y 300.000 muertes anuales en EE. UU., número que excede el total de muertes por enfermedad cardiovascular o cáncer de seno. De ahí la importancia en su prevención, diagnóstico temprano y tratamiento³⁻⁵.

Los principales factores de riesgo para TVP son: cáncer, reposo en cama prolongado, cirugía ortopédica (cadera, rodilla), trauma mayor y trombofilias; sin embargo en el 25-50% de los casos no es posible identificar un factor etiológico⁶. Han sido descritos casos de TVP en pacientes con hipertiroidismo sintomático, cuyo mecanismo desarrollador es un estado de hipercoagulabilidad secundario a niveles elevados de factor de coagulación VIII y de factor von Willebrand (FVW)⁷, sumado a disfunción endotelial⁸⁻¹⁰ y al incremento de adhesión plaquetaria^{11,12}. Los pacientes con hipertiroidismo muestran una tendencia a complicaciones tromboembólicas (8-40%), que representan el 18% de las muertes asociadas con tirotoxicosis¹³. Lin et al.¹⁴ evaluaron el riesgo de EP entre los pacientes con hipertiroidismo durante un período de 5 años. Después del ajuste por características clínicas, demográficas y factores de riesgo, la posibilidad de tener EP fue de 2,31 veces (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,20-4,45; $p=0,012$) en los pacientes con hipertiroidismo. Por ello, los clínicos deben estar alerta de los riesgos tromboembólicos en los pacientes con hipertiroidismo.

Presentación de caso

Paciente masculino de 51 años de edad quien consulta a un hospital de tercer nivel en la ciudad de Bogotá el día 25 de junio del 2016, por cuadro clínico de 12 días de dolor en miembro inferior derecho asociado con edema. Manifiesta que en los últimos 3 meses cursó con pérdida de peso de 9 kg, hiperdefecación de características café y líquidas, con una frecuencia de 3 veces al día, sin sangre, no relacionadas con ingesta de alimentos. Al examen físico se evidencian signos de TVP por lo que se realiza ecografía doppler venosa de miembro inferior derecho con reporte de: TVP subaguda que compromete venas iliaca externa, femoral profunda, femoral superficial, perforantes, musculares y tibial posterior. Se hospitaliza e inicia manejo con warfarina y se solicita guayaco seriado, antígeno prostático específico, perfil hepático, función renal y colonoscopia, que reporta hemorroides grado 1 y sugieren descartar neoplasia oculta que explique el evento trombotico extenso. Tras los resultados normales de los estudios para patología neoplásica se da egreso con warfarina tableta 5 mg vía oral/día e international normalized ratio (INR) en 3 seg.

Consulta al Hospital Infantil Universitario de San José el 5 de agosto de 2016 por cuadro clínico de 3 días de evolución consistente en dolor tipo urente, de intensidad 8/10, localizado en miembro inferior derecho, no irradiado, asociado con edema, calor, rubor en trayecto venoso del miembro comprometido, fiebre de 39° C y limitación para la marcha. A la revisión por sistemas refiere cuadro de ansiedad, intolerancia al calor, palpitaciones, persistencia de hiperdefecación y mayor pérdida de peso. Al examen físico se encuentra paciente alerta, álgido, ansioso, cuyos signos vitales son frecuencia cardiaca 119 latidos/minuto, temperatura 38,5° C, frecuencia respiratoria 19 por minuto, saturación de oxígeno 99%, tensión arterial 138/75 mm Hg. A la auscultación cardiopulmonar, ruidos cardiacos taquicárdicos, sin soplos. En miembro inferior derecho, cambios inflamatorios a nivel del tracto venoso de la pierna, diámetro circunferencial de 39 cm, signo de Homans y Olow positivo.

Se considera que cursa con diagnóstico de tromboflebitis en miembro inferior derecho, TVP extensa de la iliaca externa,

Tabla 1 – Estudios paraclínicos realizados dentro de la segunda hospitalización

Laboratorio	Valor	Rango normal
Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo-Positivo
Cardiolipina IgG	2,40	Menor de 10 gpl u/ml
Cardiolipina IgM	0,80	Menor de 7 mpl u/ml
B2 glucoproteína IgG, IgM	2,50	Negativo menor de 5 u/ml
Antitrombina III	112 normal	220-390 mg/l
Proteína S	82,4%	62-119 UI/dl
Proteína C	80% normal	70-130 UI/dl
Factor VIII	20 elevado	0,50-1,5 UI
ANA	Negativo	Negativo-Positivo
C3	Normal 1,19	0,9-1,8
C4	Normal 0,3	0,1-0,4
INR		1,5 seg
Albúmina en sangre	3,8 g/dl	3,5-5,2
Fosfatasa alcalina	137,80 u/l	35-105
Deshidrogenasa láctica	216	135-225
HDL	29 mg/dl	40-60 mg/dl
Colesterol	137 mg/dl	Menor de 200 (óptimo)
Triglicéridos	127 mg/dl	Menor de 150 mg/dl
Glucemia basal	135 mg/dl	70-100
Hemoglobina glucosilada	6,1%	4,8-5,9%
TSH	0,002 mUI/l	0,27-4,2 mUI/l
T4 libre	2,8 ng/dl	0,7-1,7 ng/dl
Anticuerpos tiroideos tiroglobulínicos	94,10 UI/ml	Menor de 7 UI/ml
Dímero d	982 ng/ml	Menor de 198 ng/ml
Serología VIH	No reactivo	Reactivo-No reactivo
	No reactivo	Reactivo-No reactivo
Hemograma		
Leucocitos	13,49	4,37-9,68
Neutrófilos	11,8	42,5-73,2
Linfocitos	2,5	18,2-47,4
Hemoglobina	14,80 g/dl	10,6-13,5
Hematocrito	44%	32,9-41,2
Plaquetas:	270.000	151-304
Uroanálisis	Normal	

femoral superficial y profunda, perforantes, musculares, tibial posterior derecha y se sospecha trombofilia adquirida versus congénita, neoplasia oculta e hipertiroidismo. Se solicitan estudios paraclínicos séricos inmunológicos y autoinmunes (tabla 1), que demuestran hipertiroidismo, con niveles elevados de factor VIII, leucocitosis leve y estudio coprocópico sin hallazgos de infección o sangrado oculto, con INR en 1,5 seg.

Como estudios adicionales se solicitó angiogramografía computarizada de tórax, con reporte negativo para tromboembolismo pulmonar o hipertensión pulmonar, aunque se evidencia una imagen de morfología triangular y densidad de tejidos blandos compatible con nódulo subpleural adyacente a la cisura menor. Se realiza aspiración guiada por ecografía, cuyo reporte de citología fue extendido inflamatorio de predominio agudo, negativo para malignidad.

Se realizó ultrasonografía de tiroides con reporte de heterogeneidad de la glándula. Endoscopia de vías digestivas altas: pólipo sénil en cuerpo gástrico; se toman biopsias con reporte de gastritis crónica corporal con actividad severa y atrofia

difusa leve, sin metaplasia ni displasia, además de pólipo antral hiperplásico.

Se indica manejo ajustado al peso de 60 kg con metimazol 15 mg/12 h (0,5 mg/kg/día) y propranolol 20 mg/12 h. Adicionalmente cubrimiento antibiótico con oxacilina, la cual recibió por 10 días con resolución de cambios inflamatorios y del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Tras instaurar manejo antitiroideo y betabloqueador se disminuyen las deposiciones diarreas, así como la taquicardia y ansiedad, por lo que se da egreso con igual tratamiento y anticoagulación con enoxaparina 60 mg/12 h (1 mg/kg/12 h).

Discusión

El hipertiroidismo consiste en un incremento en la síntesis y secreción de hormona tiroidea. Se ha descrito una incidencia a nivel mundial del 0,5-2,5%. Se debe distinguir de la tirotoxicosis la cual se refiere a los cambios fisiopatológicos que se producen por el exceso de estímulo en el receptor de hormona tiroidea, independiente de su etiología (tabla 2). El diagnóstico se realiza cuando el resultado de la hormona estimulante de tiroides (TSH) se encuentra suprimido, casi siempre en cifras menores de 0,1 (valor de referencia normal 0,27-4,2 mUI/l). Este examen debe complementarse con la T4 libre, la cual por lo regular se encuentra elevada (valores de referencia entre 0,7-1,7 ng/dl); si está en rangos normales con TSH suprimida y ausencia de síntomas se denomina «hipertiroidismo subclínico»¹⁵.

Los síntomas típicos de hipertiroidismo incluyen fatiga, nerviosismo, ansiedad, pérdida de peso, palpitaciones y sensibilidad al calor; en ocasiones se asocia con hiperemesis e hiperdefecación. Desde inicios del siglo xx se ha descrito también una relación entre el hipertiroidismo y la presencia de eventos tromboembólicos, en especial a nivel de las venas cerebrales¹⁶. Aunque se ha propuesto una serie de vías potenciales para explicar la asociación entre el hipertiroidismo y estados protrombóticos, los mecanismos patogénicos exactos que influyen en las anomalías hemostáticas no han sido del todo aclaradas¹⁷. Se ha considerado que lo hace por la transcripción de genes mediada por el receptor de hormona tiroidea a nivel de célula hepática o endotelial, o de ambas. Otras hipótesis incluyen efectos indirectos mediados por la función del receptor β -adrenérgico.

Tabla 2 – Causas de hipertiroidismo y tirotoxicosis

Hipertiroidismo	Tirotoxicosis
Enfermedad de Graves	Tiroiditis subaguda
Bocio uninodular tóxico	Tiroiditis posparto
Bocio multinodular tóxico	Hormona tiroidea exógena (iatrogénico)
Adenoma hipofisario productor de TSH	Inducido por litio, interferón gamma, interleucina-2
Inducido por yodo (Jod Basedow)	Tiroiditis infecciosa
Inducido por amiodarona	Exacerbación aguda de tiroiditis autoinmune
Fuente: Rengifo ¹⁵ .	

Las hormonas tiroideas cumplen un papel importante en el sistema hemostático, ya que participan en la modulación de proteínas de la coagulación, como lo demostraron Homoncik et al.¹¹ quienes observaron un aumento plasmático de FVW, factor VIII e incremento en la función plaquetaria en pacientes con hipertiroidismo, en comparación con controles eutiroideos. La normalización de la función tiroidea con metimazol mostró disminución de los niveles de FVW, de la actividad de cofactor de ristocetina de FVW, del factor VIII ($p=0,01$ frente a la línea de base) y de los tiempos de coagulación en comparación con los valores basales, los cuales se encontraban prolongados ($p=0,01$).

Algunos autores han planteado que el riesgo de trombosis depende de los niveles de T4L y no de los de la TSH. Debeij J et al.¹⁸ analizaron las relaciones entre los niveles de T4 libre, TSH y anticuerpos antiperoxidasa con el riesgo de TVP en 446 pacientes, encontrando un riesgo de 2,5 (IC 95%: 1,3-5) para los niveles de T4 libre por encima del percentil 98. La asociación entre los niveles de TSH con el riesgo de trombosis fue menos marcada y no se evidenció relación alguna entre los niveles de anticuerpos antiperoxidasa y el riesgo de trombosis venosa. El riesgo absoluto dentro de los 6 meses en la población con los niveles de T4 libre por encima del percentil 98 fue de 6,1/1.000 años/ persona (IC 95%: 1,7-15,7).

Van Zaane et al.¹² investigaron el riesgo de TVP para los diferentes niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos. En ausencia de los tradicionales factores de riesgo adquiridos, los niveles de T4 libre por encima de 17 pmol/l (1,32 ng/ml) dieron un OR ajustada por edad y sexo de 2,2 (IC 95%: 1,2-4,2), y en aquellos con T4 libre por encima del rango de referencia, hasta un OR de 13 (IC 95%: 1,1-154,1). Los investigadores no encontraron asociación clara entre la TSH o anticuerpos antiperoxidasa y TVP.

En otro estudio realizado por Debeij et al.¹⁹ no se evidenció en los pacientes con niveles de T4L estables y aumento de TSH un efecto claro sobre los parámetros de coagulación. Mientras que en los pacientes que cambiaron de un estado de niveles elevados de TSH y T4 libre bajos a uno de niveles bajos de TSH y T4 libre ligeramente elevado, presentaron un claro aumento en los factores VIII, IX, FVW y en los niveles de fibrinógeno. Estos resultados indican que los cambios en los factores de coagulación relacionados con la función tiroidea están mediados principalmente por la T4 libre y no por la TSH. Es probable que el riesgo de TVP asociado con los niveles de T4L refleje las alteraciones inducidas por hormonas tiroideas en la síntesis y secreción del factor VIII. También se observó un cambio en otros factores de coagulación (FII, antitrombina III y proteína S) sobre todo hacia una tendencia protrombótica, aunque menos marcada.

Otras investigaciones también han reportado, en comparación con los controles eutiroideos, niveles elevados de fibrinógeno en plasma, factor IX, VWF, inhibidor de la antitrombina y activador del plasminógeno (PAI-1), junto con una disminución del factor X y activador del plasminógeno tisular (t-PA), lo que indica una actividad fibrinolítica reducida^{17,20}. Lippi et al.²¹ demostraron en una gran muestra de pacientes ambulatorios ($n=1.329$), que aquellos con hipertiroidismo tenían menor tiempo de tromboplastina parcial activada y niveles más elevados de fibrinógeno en plasma en comparación con los eutiroideos. En el estudio realizado por van Zaane

et al.²² se les administró levotiroxina a voluntarios sanos en un patrón cruzado aleatorio controlado; aquellos con la dosis más alta (0,45 o 0,6 mg/día durante 14 días) presentaron un aumento significativo de fibrinógeno (17%), de la actividad VWF (24%), antígeno de VWF (26%), factor VIII (19%), factor IX (14%), factor X (7%) y PAI-1 (116%), mientras que el tiempo de tromboplastina parcial se redujo en un 3%. Con la dosis más baja (0,3 mg/día durante 14 días), solo el aumento de la actividad VWF (7%) y del antígeno de VWF (10%) se mantuvieron significativas.

La terapia anticoagulante está indicada en todos los pacientes con TVP sea proximal, distal, superficial o profunda, ya que la EP se produce en cerca del 50% de los individuos no tratados, con mayor frecuencia en cuestión de días o semanas del evento^{23,24}.

La warfarina, un antagonista de la vitamina K, es el anticoagulante oral más utilizado para la prevención y tratamiento de tromboembolismo venoso y arterial, actúa mediante la inhibición de la enzima epóxido reductasa, bloqueando de este modo la activación de factores de coagulación vitamina K-dependientes (factores II, VII, IX y X). La intensidad de la anticoagulación se evalúa mediante la medición del INR²⁵. La disponibilidad de la warfarina puede verse afectada por medicamentos, como el metimazol, mitigando su capacidad para lograr el rango terapéutico. Akin et al.²⁶ presentaron el caso de una paciente de 22 años con TVP manejada con warfarina y metimazol que no logra rangos terapéuticos de INR luego de 6 meses de tratamiento, por lo que deciden iniciar la administración de litio, que luego de 2 semanas logra estado eutiroideo junto con un nivel de INR terapéutico al recibir 10 mg/día de warfarina.

Las heparinas de bajo peso molecular y el fondaparinux son los pilares del tratamiento inicial para pacientes con TVP y EP^{23,24}; se consideran un mejor esquema de tratamiento que los antagonistas de la vitamina K debido a su menor riesgo de sangrado y menores interacciones. No se han realizado estudios que evalúen la efectividad de la heparina de bajo peso molecular en pacientes con hipertiroidismo que presentan TVP o EP.

La duración de la terapia anticoagulante varía con el contexto clínico, así como con los valores y las preferencias del paciente. Los pacientes con un primer evento tromboembólico en el contexto de un factor de riesgo reversible (por ejemplo, trauma, cirugía), deben ser tratados por un mínimo de 3 meses. La terapia indefinida se prefiere en pacientes con 2 o más episodios tromboembólicos, en aquellos con un primer episodio tromboembólico idiopático y en enfermedades oncológicas. Después de esto, todos los pacientes deben ser evaluados para la relación riesgo/beneficio de la terapia a largo plazo²³. Aquellos con hipertiroidismo se pueden considerar como pacientes con factor de riesgo reversible, por lo que se puede realizar la terapia anticoagulante por 3 meses y hacer control de los niveles de hormona tiroidea, en especial en los niveles de T4 libre también cada 3 meses.

Conclusiones

Las alteraciones de la hormona tiroidea pueden conducir ya sea a un desequilibrio en la producción y el aclaramiento, o a

una transcripción genética elevada o baja de los factores de coagulación, llevando a un riesgo de trombosis. Hasta este punto, no hay ninguna explicación definitiva para el mecanismo exacto, sin embargo el FVW, el factor VIII y la función plaquetaria son los principales factores de coagulación asociados con este estado protrombótico. Estudios poblacionales sobre el efecto de la disfunción de la tiroides sobre la coagulación y los factores fibrinolíticos muestran que un estado procoagulante está presente en el hipertiroidismo sintomático, así como han revelado un mayor riesgo de mortalidad de enfermedades cerebrales y cardiovasculares, por eso es importante en los pacientes con hipertiroidismo evaluar el riesgo de trombosis venosa, así como en aquellos que presenten enfermedad tromboembólica evaluar la función tiroidea. Se considera importante la realización de estudios donde se evalúe cuál es la terapia anticoagulante más efectiva en este tipo de paciente, así como la duración del tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Vaya A, Mira Y, Martínez M, Villa P, Ferrando F, Estelles A, et al. Biological risk factors for deep vein thrombosis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2002;26:41-53.
- Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Secular trends in incidence and mortality of acute venous thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study. *Am J Med.* 2016.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370-2.
- Vázquez FJ, Posadas-Martínez ML, Vicens J, de Quirós FGB, Giunta DH. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: A prospective cohort. *Thromb J.* 2013;11:1.
- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism a statement for healthcare professionals from the Council on Thrombosis (in Consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation.* 1996;93:2212-45.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107 23 Suppl 1:14-8.
- Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VEA. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2415-20.
- Erem C, Ersoz H, Karti SS, Ukinc K, Hacıhasanoglu A, Değer O, et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:345-50.
- Rogers JS, Shane SR, Jencks FS. Factor VIII activity and thyroid function. *Ann Intern Med.* 1982;97:713-6.
- Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, Vischer UM, de Meyer P, Pijl H, et al. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol. *Thyroid.* 2001;11:153-60.
- Homoncik M, Gessl A, Ferlitsch A, Jilma B, Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3006-12.
- Van Zaane B, Squizzato A, Huijgen R, van Zanten AP, Fliers E, Cannegieter SC, et al. Increasing levels of free thyroxine as a risk factor for a first venous thrombosis: A case-control study. *Blood.* 2010;115:4344-9.
- Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 1997;136:1-7.
- Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: A 5-year follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2176-81.
- Rengifo HM. Hipertiroidismo. En: Sociedad Colombiana de Endocrinología. Fascículo tiroides [Internet]. 2011 [revisado 28 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Hipertiroidismo.pdf>
- Maes J, Michotte A, Velkeniers B, Stadnik T, Jochmans K. Hyperthyroidism with increased factor VIII procoagulant protein as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:458.
- Franchini M, Lippi G, Targher G. Hyperthyroidism, venous thrombosis: a casual or causal association? A systematic literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17:387-92.
- Debeij J, Dekkers OM, Asvold BO, Christiansen SC, Naess IA, Hammerstrom J, et al. Increased levels of free thyroxine and risk of venous thrombosis in a large population-based prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:1539-46.
- Debeij J, Cannegieter SC, van Zaane B, Smit JWA, Corssmit EPM, Rosendaal FR, et al. The effect of changes in thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels on the coagulation system. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2823-6.
- Stuijver DJF, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes DPM, Gerdes VEA, Squizzato A. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors. *Thromb Haemost.* 2012;108:1077-88.
- Lippi G, Franchini M, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC, et al. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28:362-5.
- Van Zaane B, Squizzato A, Debeij J, Dekkers OM, Meijers JCM, van Zanten AP, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis after levothyroxine exposure in healthy volunteers: A controlled randomized crossover study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1816-24.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2008;133 6 Suppl:454S-545S.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis:

-
- American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141 2 Suppl:e419S-24S.
25. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy¹. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1633-52.
26. Akin F, Yaylali GF, Bastemir M, Yapar B. Effect of methimazole on warfarin anticoagulation in a case of Graves' disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19:89-91.