

Malattia tromboembolica e broncopneumopatia cronica ostruttiva

Caso clinico

Roberta Re¹

Abstract

Venous thromboembolism is still a leading cause of mortality and morbidity for hospitalised patients. While the awareness of the risk for thromboembolic complications for surgical patients is high, and effective prophylactic treatment is normally and systematically prescribed, the situation is very different regarding patients admitted in an internal medical ward. Only recently the usefulness of prophylactic treatment was recognised also for medical patients. A thromboembolic event can be a life threatening complication especially for people affected by chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that represents a significant part of medical hospitalised patients. Moreover symptoms and signs related to the chronic pulmonary disease can be confusing factors that may delay a timely and correct diagnosis of a thromboembolic complication.

Keywords: *thromboembolic disease, chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, dyspnea*

Thromboembolic disease and chronic obstructive pulmonary disease
CMI 2010; 4(Suppl. 3): 55-61

¹ Medicina generale II.
ASU Maggiore della
Carità, Novara

INTRODUZIONE

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una delle principali cause di mortalità e morbilità nei pazienti ospedalizzati [1,2]. L'incidenza di malattia varia da 70 a 117 casi per 100.000 abitanti all'anno e cresce con l'aumentare dell'età e con l'aumentare di fattori di rischio concomitanti. I pazienti internistici, a differenza di quelli chirurgici in cui il rischio di TEV è maggiormente standardizzato e conosciuto, e che quindi vengono sottoposti a profilassi tromboembolica in modo sistematico, sono molto eterogenei, spesso affetti da polipatologie e a volte anche con più malattie croniche e acute concomitanti per cui è molto più difficile stimare il rischio o stabilire una correlazione causale e temporale tra la patologia e l'insorgenza di TEV.

Dei decessi dovuti a TEV si stima che il 93% sia dovuto a morte improvvisa per embolia polmonare (EP) come conseguenza di TEV non diagnosticato, mentre solo il 7%

si verificherebbe in pazienti a cui era stata formulata la diagnosi di TEV ed era quindi stata intrapresa terapia specifica; inoltre più del 75% dei casi di EP fatale avvengono in pazienti non chirurgici [3].

È interessante sottolineare che tali decessi sono superiori alle morti per HIV, per neoplasia della prostata o della mammella oppure dovute a incidenti stradali.

Poiché la profilassi del TEV è efficace, sufficientemente conosciuta e facilmente disponibile, si può pensare che almeno i casi secondari al ricovero ospedaliero si potrebbero prevenire, evitando addirittura i 3/4 circa delle morti TEV-correlate. È ormai noto come il tipo, il dosaggio e la durata degli interventi utilizzati possano significativamente modificare l'outcome della profilassi tromboembolica [4,5].

Il TEV non solo è gravato da elevata mortalità ma implica anche un notevole impatto in termini assistenziali e di allocazione di risorse, anche e soprattutto per i casi non

Corresponding author
Dott.ssa Roberta Re
roberta.re@tin.it

fatali, perché la gestione (sia in ospedale sia successivamente nel post-ospedaliero) risulta spesso impegnativa e anche gravata dal rischio di complicanze come emorragie (maggiori e non) correlate all'uso della terapia anticoagulante, la recidiva del TEV e la sindrome post-trombotica [6,7].

Tra le patologie che più frequentemente predispongono all'insorgenza di malattia tromboembolica vi è sicuramente la riacutizzazione della bronchite cronica; infatti i pazienti con BPCO riacutizzata sono considerati almeno a "rischio moderato" a causa della concomitanza di fattori di rischio quali la flogosi, l'immobilizzazione, la compromissione ventricolare destra, la policitemia o la disidratazione.

In generale le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano la terza causa di morte in Italia, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie. L'interesse nei confronti delle broncopneumopatie è dovuto all'impatto di tale patologia sulla società, ed è correlato all'incremento del numero dei fumatori e alla sempre più precoce attitudine al fumo in classi di età anche molto giovani. La morbilità è prevista in notevole aumento nel mondo con uno spostamento dal 12° al 6° posto; in termini di ricoveri ospedalieri in Italia i casi di BPCO risultano al 7° posto (secondo dati ISTAT 2003).

L'analisi degli studi dimostra un'elevata prevalenza di embolia polmonare nei pazienti che sono ospedalizzati per una BPCO riacutizzata. Infatti circa un paziente ogni quattro ricoverati per una BPCO e studiati per la presenza di una manifestazione tromboembolica, presenta una embolia polmonare.

In maggior dettaglio si dimostra, negli studi che hanno considerato tutti i pazienti con BPCO, senza differenza fra soggetti ospedalizzati o trattati a domicilio, una prevalenza complessiva di EP del 19,9% (95% CI, 6,7-33,0%; $p = 0,014$). Considerando solo i pazienti con BPCO ricoverati in ospedale la prevalenza era maggiore, pari al 24,7% (95% CI, 17,9-31,4%; $p = 0,001$). In generale la prevalenza di trombosi venosa profonda è inferiore rispetto a quella dell'embolia polmonare e pari al 12,4% (95% CI, -2,2-27,1%; $p = 0,074$). La prevalenza è maggiore se si considerano solo i pazienti ricoverati, arrivando al 16,6% (95% CI, 1,1-32,1%; $p = 0,044$) [8].

La BPCO è causa di circa il 50% delle morti per malattie dell'apparato respiratorio, interessa le fasce di età più avanzate ed è 2-3 volte maggiore nei maschi rispetto alle

femmine, ma è in aumento anche tra queste ultime. Le comorbidità hanno un importante effetto sulla prognosi del paziente con BPCO. L'insufficienza respiratoria progressiva spiega solo un terzo circa della mortalità legata alla BPCO; quindi fattori diversi dalla progressione della malattia polmonare devono avere un ruolo di rilievo.

I decessi dei pazienti con BPCO avvengono prevalentemente a causa delle comorbidità piuttosto che per la BPCO in sé. Nei pazienti affetti da BPCO il 40-50% dei casi di morte è imputabile a cause cardiovascolari; infatti almeno 1/3 dei pazienti affetti da cardiopatie è affetto anche da BPCO, che ne aumenta il rischio di morte [9]. Tra le principali comorbidità si possono elencare l'insufficienza cardiaca cronica, la cardiopatia ischemica, la vasculopatia periferica, l'embolia polmonare, le aritmie, le neoplasie polmonari, il diabete mellito, l'osteoporosi e la sindrome depressiva. In generale la malattia neoplastica e lo scompenso cardiaco congestizio paiono essere le comorbidità più frequenti nei pazienti con BPCO e TVP [10].

L'embolia polmonare giustifica da sola circa il 10% dei decessi nei pazienti broncopneumopatici ma è stata riscontrata *post mortem* nel 28-51% dei casi [11]; ovviamente ciò non significa che sia stata la primitiva causa di morte, ma che in qualche modo possa aver contribuito a peggiorare una situazione emodinamica e respiratoria già compromessa. Inoltre non è mai stato dimostrato che età, valori di emoglobina o ematocrito, pO_2 , pCO_2 , pH, FEV1, VC o valori differenti nelle scale della dispnea potessero in qualche modo predire il maggior rischio di sviluppare una trombosi venosa profonda [12]. Purtroppo però il sospetto clinico viene posto solo in circa il 50% dei casi e non sono descritti sintomi specifici in quanto spesso essi sono sovrapponibili a quelli caratteristici della BPCO stessa: da qui l'importanza del sospetto clinico di embolia polmonare nei pazienti broncopneumopatici.

CASO CLINICO

Un uomo di 65 anni lamenta da 5-6 giorni dispnea peggiorata dallo sforzo anche modesto, ma non ortopnea, presenza di febbre (38 °C) accompagnata da tosse produttiva con escreato giallastro. Il medico curante aveva posto diagnosi di bronchite acuta con caratteristiche asmatiformi e aveva prescritto terapia antibiotica con amoxicillina-acido

clavulanico, mucolitici in sciroppo e terapia cortisonica per os (prednisone = 25 mg 1 cpr/die).

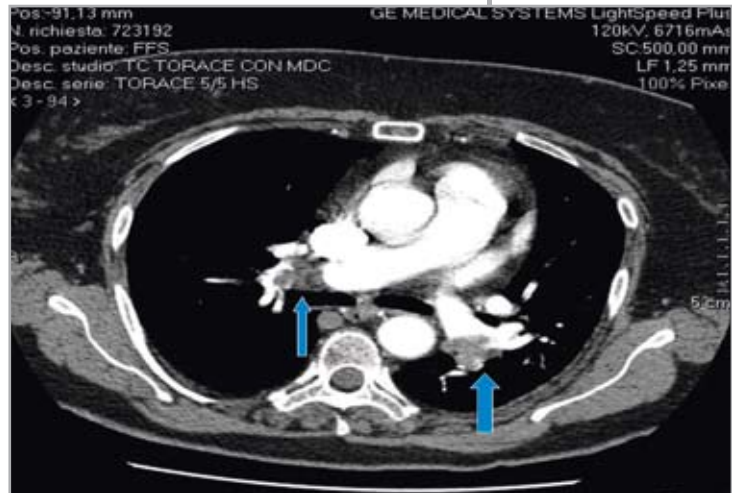
Per la persistenza di febbre, dispnea ingravescente con tosse produttiva ed escreato striato di sangue, il paziente si reca in Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA).

In anamnesi vengono riferiti diabete mellito in terapia solo dietetica, ipertensione arteriosa, forte fumatore da circa 40 anni; riferisce inoltre allergia ad acido acetilsalicilico e nichel. In DEA al paziente viene assegnato un codice giallo: infatti è tachicardico (FC = 120/min) e tachipnoico (FR = 30/min), febbrile (temperatura corporea = 38 °C), utilizza i muscoli accessori ed è inoltre presente insufficienza respiratoria (SatO₂ = 85% AA); obiettivamente il murmure vescicolare è ridotto alla base polmonare di sinistra con espirazione prolungata, sono presenti anche ronchi, sibili e gemiti diffusi. Alla radiografia del torace non si evidenziano addensamenti polmonari ma solo ispessimento della trama come per fenomeni bronchitici e peri-bronchitici; dagli esami ematici emerge leucocitosi neutrofila (globuli bianchi = 18.000/mm³; neutrofili = 87%), incremento degli indici di flogosi (PCR = 9,8), scompenso glicemico (glicemia 305 mg/dl) modesta insufficienza renale (creatinina = 1,5 mg/dl), D-dimero ai limiti di significatività (550 µg/l). All'emogasanalisi modesta acidosi respiratoria con IR tipo II (pH = 7,33; pCO₂ = 50 mmHg; pO₂ = 47; bicarbonati = 29; SatO₂ = 85%; lattati = 2,2).

Il paziente viene quindi ricoverato con diagnosi di "bronchite cronica riacutizzata" e trattato con terapia antibiotica ad ampio spettro (amoxicillina-acido clavulanico e levofloxacina) salbutamolo, ossitropio e steroidi inalatori, steroidi per os (prednisone = 50 mg), antipiretici, idratazione, insulina rapida ai pasti, ossigenoterapia con maschera Venturi al 40% con però solo modesto miglioramento dei sintomi e SatO₂ che raggiunge 91% AA.

Quindi, effettuando un'attenta analisi del caso clinico si può fissare l'attenzione su alcuni importanti dati: il paziente ha plurimi fattori di rischio ed è affetto da malattia medica acuta; inoltre è stato allettato per bronchite. È quindi lecito sospettare una complicanza tromboembolica.

Il paziente però ha riferito come dato anamnestico di essere allergico a FANS e nichel per cui non potrebbe effettuare angio-TC in regime d'urgenza in assoluta sicurezza. Per tale motivo si esegue un eco-



cardiogramma al letto del malato che evidenzia un quadro di dilatazione delle camere destre con ipertrofia della parete del ventricolo destro, ipertensione polmonare (PAPS = 48 mmHg) ma non segno di McConnell (verosimile cuore polmonare cronico).

Figura 1
TC torace con mezzo di contrasto effettuata dal paziente

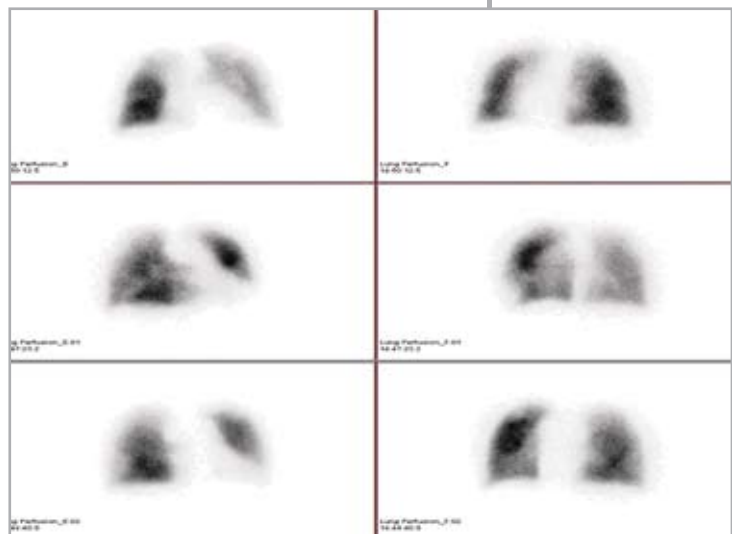


Figura 2
Esiti della scintigrafia polmonare del paziente

A seguire, per cercare di porre una diagnosi precisa viene eseguita anche una scintigrafia polmonare perfusoria che evidenzia un «diffuso difetto di perfusione privo di chiaro aspetto segmentario con diffuse disomogeneità bilaterali. Quadro compatibile con probabilità intermedia-indeterminata» (Figura 2). Il paziente, alla luce dell'alto sospetto diagnostico viene comunque trattato con fondaparinux a dose anti-coagulante (7,5 U 1 fl/sc die) e inizia preparazione per pazienti allergici con cortisone ad alto dosaggio per effettuare 24 ore dopo TC con mezzo di contrasto (mdc) (Figura 1). La TC torace dà

finalmente conferma ai nostri sospetti: infatti evidenza «la presenza di trombi in arteria polmonare destra, a livello dell'arteria segmentaria anteriore del lobo inferiore sinistro, dell'arteria linguare e in corrispondenza del ramo lobare inferiore dell'arteria polmonare sinistra». Il paziente ha iniziato warfarin in I giornata e le sue condizioni sono progressivamente migliorate; l'eco-colordoppler arti inferiori eseguito a completamento diagnostico ha evidenziato TVP femorale comune sinistra. L'EGA alla dimissione e le prove di funzionalità respiratoria hanno evidenziato un quadro misconosciuto di bronchite cronica con IR di tipo II e ostruzione moderata.

DISCUSSIONE

La maggior parte dei pazienti che quotidianamente affolla le nostre Divisioni di Medicina Interna presenta numerosi e frequenti fattori di rischio per la comparsa di malattia tromboembolica: per questo motivo, se non sussistono controindicazioni, la profilassi tromboembolica dovrebbe almeno essere presa in considerazione all'ammissione in reparto dei nuovi pazienti ricoverati. Tra i fattori di rischio più frequenti:

- predisposizione congenita;
- interventi chirurgici e traumi;
- diabete mellito;
- porpora trombocitopenica trombotica;
- malattie infiammatorie intestinali;
- uso di contraccettivi orali o terapia sostitutiva ormonale;
- insufficienza venosa cronica;
- obesità;
- sepsi;
- scompenso cardiaco e cardiopatie;
- iperlipidemia;
- iperviscosità;
- tumori e malattie mieloproliferative;
- patologie autoimmuni;
- sindrome nefrosica;
- gravidanza e puerperio;
- fumo;
- età avanzata;
- immobilizzazione prolungata (ictus).

Un fattore frequentemente fuorviante è la presentazione clinica dell'embolia polmonare: infatti tra i segni e sintomi più frequenti troviamo la dispnea, il dolore toracico retrosternale o di tipo pleurítico, la

tosse, l'emottisi, la sincope, la tachicardia, la tachipnea, la febbre, l'ipotensione, la cianosi o addirittura l'arresto cardiocircolatorio per PEA (*Pulseless Electric Activity*). Come si può vedere, essi sono altamente aspecifici. Proprio per questo motivo, come già accennato in precedenza, il sospetto clinico viene formulato solo nella metà dei casi e quindi in una percentuale relativamente bassa rispetto alla reale presenza di patologia in questo sottogruppo di pazienti.

La diagnosi strumentale di embolia polmonare nel paziente con BPCO è ovviamente analoga a quella che viene effettuata nei pazienti senza questa patologia, ma presenta alcune piccole differenze. La scintigrafia polmonare ventilatoria e perfusoria (ampiamente utilizzate nello studio PIOPED) [13] o solo perfusoria (nello studio Pisaped) ha buona sensibilità (92%) e specificità (88%) ma deve essere guidata da giudizio clinico. Poiché utilizza albumina marcata con tecnezio è incruenta e sicura ma presenta dei limiti; in BPCO infatti la perfusione polmonare può essere compromessa a causa di vasocostrizione reattiva secondaria all'ostruzione delle vie aeree, ma non è ancora definito se il grado di severità della BPCO possa influire diversamente sulla possibilità di risultare non diagnostica. In uno studio di Hartman si era dimostrato che la scintigrafia polmonare era risultata non diagnostica nel 47% dei pazienti con BPCO rispetto al 21% di quelli che non erano affetti da questa patologia [14]. L'angio-TC con mdc ha una buona sensibilità (85%) e specificità (93%); inoltre ha il vantaggio di consentire una diretta visualizzazione dell'embolo dentro all'arteria, permettendo un'adeguata visualizzazione fino ai rami lobari e segmentari, a volte anche sottosegmentari (vantaggio non trascurabile in quanto un'embolia periferica, ossia oltre i vasi sottosegmentari, si riscontra nel 6-17% dei casi!). È molto utile anche per rivalutazione dopo trombolisi perché visualizza il trombo senza necessità di puntura vascolare. Lo svantaggio più consistente è la necessità di impiegare un mdc (ponendo di conseguenza particolare cautela in pazienti allergici o con IRC moderata-severa), ma in compenso le performance della angio-TC presentano il notevole vantaggio di non essere condizionate dalla presenza di BPCO, non essendo influenzate dal rapporto ventilazione/perfusione [15].

L'arteriografia polmonare è ormai utilizzata molto poco, essenzialmente se esami incruenti non sono risultati diagnostici o se

si pensa a embolectomia o trombolisi. Può dare risultati dubbi, ma solo in casi molto selezionati in quanto una comorbilità può influenzare la vascolarizzazione polmonare e determinare una perfusione polmonare non uniforme (ad es. malattie infiammatorie, disordini congeniti, ostruzione estrinseca o invasione, reazione di Eisenmenger) [16].

L'ecocardiografia è un esame incruento, facile e veloce in emergenza (l'unico in PEA in grado di consentire una visualizzazione trans-toracica e trans-esofagea). Permette di valutare la presenza di sovraccarico e disfunzione del ventricolo destro con aumento al doppler della pressione polmonare, *bulging* del setto interventricolare verso sinistra, aumentata velocità del rigurgito tricuspide e vena cava dilatata che non collassa in inspirazione. Può differenziare forme acute da croniche (spessore parete ventricolo destro > 5 mm, ventricolo destro dilatato ma setto normale e cava che collassa) ma l'utilità maggiore è soprattutto per la diagnosi differenziale della dispnea, del dolore toracico e dello shock cardiogeno in quanto ci consente di valutare discinesie indicative di infarto miocardico acuto, presenza di tamponamento pericardio o segni di dissecazione aortica.

La RMN consente di visualizzare il parenchima e i vasi segmentari ed è un imaging dinamico sia perfusivo sia ventilatorio. Attualmente è ancora un esame di nicchia; ma per il futuro si auspica un più diffuso utilizzo [17].

Uno studio di estremo interesse, condotto da Carson [18], ha dimostrato che i pazienti affetti da BPCO ed embolia hanno una mortalità a un anno (53,3%) significativamente aumentata rispetto a pazienti egualmente broncopneumopatici che non hanno però sviluppato un'embolia polmonare (15%). La ragione di ciò non è stata completamente stabilita; le cause di morte sono analoghe ma si possono ipotizzare alcune spiegazioni, ad esempio che l'embolia polmonare colpisca più frequentemente pazienti con BPCO più severa oppure che si debba ricercare la causa della maggiore mortalità tra gli effetti indiretti della TEP, tra cui la comparsa di ipertensione polmonare; purtroppo molto spesso i grandi trial clinici (es. PIOPED) non utilizzano test funzionali per definire la severità della BPCO. Da ciò l'importanza di sospettare il rischio di embolia polmonare nei pazienti broncopneumopatici per effettuare adeguate profilassi, diagnosi e terapia per migliorare l'outcome a lungo termine.

Parametro	Punteggio
Età	
• 60-79 anni	1
• ≥ 80 anni	2
DVT precedente o PE	2
Recente intervento chirurgico (nelle 4 settimane precedenti)	3
Frequenza cardiaca > 100 bpm	1
PaCO ₂	
• < 35 mmHg	2
• 35-39 mmHg	1
PaO ₂	
• < 49 mmHg	4
• 49-59 mmHg	3
• 60-71 mmHg	2
• 72-82 mmHg	1
Rx torace	
Band atelectasis	1
Elevazione dell'emidiaframma	1
Risultati	
• < 5 punti: bassa probabilità di PE	
• 5-8: moderata probabilità di PE	
• > 8: alta probabilità di PE	

In conclusione è bene ricordare due indicazioni estrapolate dalle linee guida 2008 dell'*American College of Chest Physicians* [4], di seguito riportare:

- «In pazienti affetti da patologia medica acuta ricoverati in ospedale per scompenso cardiaco, severa patologia respiratoria, o allettati con uno o più fattori di rischio aggiuntivi, come cancro attivo, precedente TEV, sepsi, malattia neurologica acuta, malattia infiammatoria cronica intestinale, si raccomanda profilassi con eparine a basso peso molecolare (enoxaparina 40 mg o dalteparina 5.000 U), basse dosi di eparina non frazionata (5.000 x 2 o x 3/ die) o fondaparinux 2,5 mg (grado 1A). In pazienti di Medicina Interna con fattori di rischio per TEV e controindicazioni alla profilassi anticoagulante, si raccomanda profilassi meccanica con calze elastiche oppure compressione pneumatica intermittente (grado 1A)»;
- «Nei pazienti con un alto sospetto clinico di DVT o PE si raccomanda l'uso di terapia anticoagulanti in attesa di completare le indagini diagnostiche (grado 1C)».

Tali indicazioni quindi sono piuttosto chiare sulle indicazioni sia profilattiche nei pazienti di Medicina Interna sia terapeutiche nei pazienti con alto sospetto di embolia polmonare, per cui nello specifico del nostro

Tabella 1

Original Geneva Score. Lo score è calcolato attraverso l'impiego di 7 fattori di rischio e variabili cliniche. Il punteggio ottenuto stima la probabilità pre-test del paziente di avere una malattia tromboembolica

DVT = Deep Vein Thrombosis

Variabile	Punteggio
Fattori predisponenti	
Età > 65 anni	+1
Precedente TEV	+3
Chirurgia o frattura nel mese precedente	+2
Neoplasia attiva	+2
Sintomi	
Dolore unilaterale all'arto inferiore	+3
Emottisi	+2
Segni clinici	
Frequenza cardiaca	
• 75-94 bpm	+3
• ≥ 65 bpm	+5
Dolore alla palpazione venosa degli arti inferiori o edema unilaterale	+4
Risultati	
• 0-3: bassa probabilità di PE (8%)	
• 4-10: media probabilità di PE (28%)	
• ≥ 11 : alta probabilità di PE (74%)	

Tabella II*Revised Geneva Score*

paziente, visto che avevamo già intrapreso la terapia anticoagulante con fondaparinux a dose piena, avremmo potuto non eseguire la scintigrafia polmonare (poco diagnostica) o l'ecocardiogramma (paziente stabile

emodinamicamente) in attesa di effettuare l'esame *gold standard*, cioè l'angio-TC il giorno successivo. In questo caso gli esami effettuati sono sicuri e privi di rischi, al massimo possono sovraccaricare il lavoro di singoli specialisti o di divisioni ospedaliere, ma in altri casi l'eccessiva prescrizione ed esecuzione di esami potrebbe comportare potenzialmente dei rischi. Per definire la probabilità pre-test di malattia tromboembolica polmonare è possibile utilizzare alcune tabelle di rischio come ad esempio lo score di Wells o, meglio ancora nel caso del malato broncopneumopatico, il Geneva score o il Geneva modificato (Tabella I e Tabella II). Nello specifico, nello studio di Tillie-Leblond e colleghi [19], utilizzando lo score di Ginevra soprattutto tre elementi clinici paiono correlati nei pazienti con BPCO con lo sviluppo di EP:

- precedente storia di neoplasia maligna;
- storia di TVP o EP;
- riduzione della $\text{PaCO}_2 > 5$ mm Hg.

DISCLOSURE

L'Autrice dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440-56
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9
3. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1254-7
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samana CM, Lassen MR et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8 th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S
5. Gussoni G, Campanini M, Silingardi M, Scannapieco G, Mazzone A, Magni G et al; GEMINI Study Group. In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. Findings from a multicenter, prospective study. *Thromb Haemost* 2009; 101: 893-901
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG et al; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE) . Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756-64
7. Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 943-53
8. Rizkallah J, Man P, Sin D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD. A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2009; 135: 786-93
9. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for Diagnosis; Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Bethesda, MD: NIH, 2007
10. Shetty R, Seddighzadeh A, Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic obstructive pulmonary disease and deep vein thrombosis: a prevalent combination. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 35-40
11. Mitchell RS, Walker SH, Silvers GW, Dart G, Maisel JC. The causes of death in chronic airway obstruction. I. The unreliability of death certificates and routine autopsies. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 601-10
12. Schonhofer B, Kohler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 1998; 65: 173-7
13. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. *JAMA* 1990; 263: 2753-9
14. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism. *Am J Respir Critic Care Med* 2000; 162: 2232-7
15. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD et al; PIOPED II Investigators. PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-27
16. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Paré PD. Diagnosis of diseases of the chest. *JAMA* 2000; 283: 2850
17. Gupta A. Acute pulmonary embolism: diagnosis with M.R.A. *Radiology* 1999; 210: 353
18. Carson JL, Terrin ML, Duff A, Kelley MA. Patients With COPD Pulmonary Embolism and Mortality in patients with COPD. *Chest* 1996; 110: 1212-9
19. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390-6