

Hipertensión arterial pulmonar en adultos con cardiopatía congénita

Beatriz Bouzas^{a,b} y Michael A. Gatzoulis^b

^a Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

^b Adult Congenital Heart Programme. Royal Brompton Hospital and National Heart & Lung Institute. Imperial College. London. United Kingdom.

La hipertensión arterial pulmonar es un cuadro de elevación persistente y crónica de la presión en la arteria pulmonar sin evidencia de insuficiencia cardíaca izquierda. La hipertensión pulmonar es frecuente en los pacientes adultos con cardiopatía congénita y suele ser el resultado del aumento del flujo sanguíneo pulmonar debido a la existencia de un cortocircuito izquierda-derecha de gran tamaño. Este trastorno es progresivo y los pacientes sintomáticos suelen fallecer entre el tercero y el quinto decenios de la vida. Hasta el momento, no se ha establecido un tratamiento estandarizado para este cuadro y se recomienda en términos generales un manejo conservador para evitar la desestabilización de una situación fisiológica equilibrada. Se ha demostrado que las prostaglandinas administradas por vía intravenosa pueden ser útiles, pero éste es un tratamiento limitado por su carácter invasivo y la asociación de efectos adversos importantes. El trasplante pulmonar y el trasplante combinado de corazón-pulmón podrían constituir una opción terapéutica en pacientes seleccionados, pero está limitado por la escasez de donantes. Recientemente, se ha demostrado que diversos tratamientos orales avanzados mejoran la hemodinámica y la supervivencia en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática o con hipertensión pulmonar secundaria a esclerodermia, de manera que también podrían ser útiles en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a una cardiopatía congénita.

Palabras clave: *Cardiopatía congénita. Hipertensión arterial pulmonar. Síndrome de Eisenmenger.*

Pulmonary Arterial Hypertension in Adults With Congenital Heart Disease

Pulmonary arterial hypertension is a chronic, persistent elevation in pulmonary artery pressure without evidence of left heart failure. Pulmonary hypertension is common in patients with adult congenital heart disease and is usually the result of an increase of pulmonary blood flow through a large left to right shunt. This condition is progressive and patients are symptomatic and usually die between the third and fifth decades of life. To date, there is no standardized treatment for this condition and a general policy of non-intervention to avoid destabilization of the balanced physiology is recommended. Intravenous prostanooids have been shown to have an effect but they are invasive and associated with major side effects. Lung and combined heart and lung transplantation might be a therapeutic option for selected patients. However, donor shortage is a major issue. Oral advanced therapies have been recently shown to improve haemodynamics and survival in idiopathic pulmonary hypertension or in pulmonary hypertension related to scleroderma and may have a role in patients with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease.

Key words: *Congenital heart disease. Pulmonary arterial hypertension. Eisenmenger syndrome.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

La hipertensión arterial pulmonar es un cuadro de elevación persistente y crónica de la presión en la arteria pulmonar sin evidencia de insuficiencia cardíaca iz-

quierda; se define como cualquier forma de elevación de la presión arterial pulmonar media > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg tras la realización de esfuerzo. La hipertensión pulmonar es frecuente en los pacientes adultos con cardiopatía congénita (aproximadamente el 10%) y suele ser debida a un flujo sanguíneo pulmonar excesivo en las primeras etapas de la vida a través de un cortocircuito sistémico-pulmonar preexistente de gran tamaño. Con el paso del tiempo, cuando la presión arterial pulmonar alcanza los valores de la presión arterial sistémica, tiene lugar una inversión de la dirección del cortocircuito (bidireccional o bien derecha-izquierda), con aparición de hipoxemia y cianosis. Esta situa-

B. Bouzas ha recibido ayuda económica de la Fundación Barrie de la Maza y de la Sociedad Española de Cardiología y la European Society of Cardiology. M.A.G. y el Royal Brompton Adult Congenital Heart Programme reciben una ayuda económica parcial de la British Heart Foundation.

Correspondencia: Michael A. Gatzoulis.
Director, Adult Congenital Heart Programme, Royal Brompton Hospital, Sydney Street. London SW3 6NP. United Kingdom.
Correo electrónico: m.gatzoulis@rbh.nthames.nhs.uk

TABLA 1. Marcadores de mal pronóstico en los adultos con síndrome de Eisenmenger

Edad menor al inicio de los síntomas
Cardiopatía congénita compleja
Síndrome de Down
Hipertrofia ventricular derecha en el electrocardiograma de superficie
Elevación de la presión auricular media
Disminución del flujo sanguíneo sistémico
Reducción de la capacidad funcional
Síncope
Arritmia supraventricular

ción, denominada síndrome de Eisenmenger, se sitúa en el extremo del espectro de la hipertensión pulmonar y afecta a alrededor del 1-2% de los pacientes con cardiopatía congénita.

Las cardiopatías congénitas que dan lugar a hipertensión pulmonar pueden ser simples (comunicación interauricular, comunicación interventricular, *ductus* arterioso permeable) o complejas (canal auriculoventricular, *truncus arteriosus*, corazón univentricular). El establecimiento de la enfermedad obstructiva vascular pulmonar depende del tamaño del cortocircuito, de su localización y de la cantidad de sangre que la atraviesa, así como del grado de sobrecarga de presión en el lecho vascular pulmonar. El síndrome de Eisenmenger aparece en casi todos los pacientes no intervenidos con *truncus arteriosus*, en el 50% de los que presentan comunicación interventricular y únicamente en el 10% de los pacientes con comunicación interauricular; estos últimos muestran principalmente una sobrecarga de volumen, más que de presión y volumen. Algunos casos de comunicación interauricular con inversión del cortocircuito pueden corresponder a cuadros de hipertensión pulmonar idiopática coincidentes con un defecto septal interauricular. La exposición crónica de la vasculatura pulmonar al incremento del flujo sanguíneo induce alteraciones en las células endoteliales, con liberación y activación de factores que, en última instancia, causan vasoconstricción y alteraciones estructurales (fibrosis de la íntima, hipertrofia de la capa media y aumento de la producción de la matriz extracelular en la adventicia). Estas alteraciones estructurales son similares a las que se observan en otras formas de hipertensión arterial pulmonar y dan lugar a un incremento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar. Las alteraciones de carácter proliferativo no suelen ser reversibles una vez se desarrollan.

Los síntomas están relacionados con la disminución del gasto cardíaco, la insuficiencia cardíaca congestiva, las arritmias y la hipoxemia. Los pacientes suelen presentar una capacidad funcional adecuada hasta el segundo decenio de vida, pero posteriormente presentan una reducción progresiva de la tolerancia al esfuer-

zo, con cianosis también progresiva. La supervivencia estimada a los 30 y los 50 años de edad en este grupo de pacientes es del 75 y el 55%, respectivamente¹. La supervivencia de los pacientes con síndrome de Eisenmenger es mejor que la de los que presentan hipertensión pulmonar idiopática. En un grupo de 100 pacientes con hipertensión arterial pulmonar, 37 de ellos con síndrome de Eisenmenger, la supervivencia en estos últimos fue del 97% al cabo de 1 año, del 89% a los 2 años y del 77% a los 3 años. Por el contrario, la supervivencia en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática fue del 77, el 69 y el 35%, respectivamente². Las dos terceras partes de los fallecimientos que tienen lugar en los pacientes con síndrome de Eisenmenger se deben a muerte súbita por causas cardíacas. Otras causas frecuentes de fallecimiento son la insuficiencia cardíaca congestiva y, en ocasiones, la hemoptisis masiva. El pronóstico general está relacionado tanto con la gravedad de la hipertensión pulmonar como con el tipo de cardiopatía congénita subyacente. Son factores predictores de mal pronóstico la menor edad cuando se inician los síntomas, las cardiopatías congénitas complejas, la capacidad funcional reducida, la presencia de síncope, las arritmias supraventriculares, la elevación de la presión auricular media y el síndrome de Down^{1,3,4} (tabla 1). El pronóstico de los pacientes con síndrome de Eisenmenger está relacionado también con el grado de hipoxemia. En los pacientes con cianosis se ponen en marcha mecanismos compensadores para incrementar el aporte tisular de oxígeno. La eritrocitosis secundaria (un incremento en el número de hematíes) es una respuesta fisiológica frente a la hipoxemia crónica. La eritrocitosis es diferente de la policitemia, un trastorno hematológico en el que no sólo aumenta la cantidad de hematíes, sino también la de leucocitos y plaquetas. La hipoxemia crónica y la eritrocitosis pueden dar lugar a complicaciones relacionadas con diversos órganos y sistemas, tal como el sistema hematológico, la coagulación, el riñón, el sistema gastrointestinal, el sistema nervioso, etc. (tabla 2). En este sentido, tienen un interés especial las alteraciones de la hemostasia. El síndrome de Eisenmenger se ha asociado tanto con hemorragia como con diátesis trombótica. Por un lado, los pacientes pueden presentar hemorragias superficiales en la piel y las mucosas. Por otro, hasta dos terceras partes de los pacientes presentan trombosis en la parte proximal de las arterias pulmonares. Los trombos en las arterias pulmonares pueden ser el origen de una embolia distal o bien pueden causar la muerte por asfixia al incrementar de manera importante la resistencia al flujo y, así, aumentar la derivación de sangre derecha-izquierda, causando un mayor grado de cianosis profunda⁵.

No hay ningún tratamiento estandarizado para los pacientes con síndrome de Eisenmenger. La clave de su manejo es evitar cualquier factor que pueda desestabilizar la situación fisiológica equilibrada^{6,7}. Los pa-

TABLA 2. Afección de múltiples órganos y sistemas en el síndrome de Eisenmenger

Alteraciones hematológicas y hemostáticas
Eritrocitosis secundaria
Deficiencia de hierro
Síndrome de hiperviscosidad
Hemorragias leves: hemorragias dentarias, epistaxis, metrorragia
Hemorragias graves: hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebral
Trombosis arterial pulmonar
Trastornos neurológicos
Accidente cerebrovascular
Accidente isquémico transitorio
Osteoartropatía pulmonar hipertrófica
Hiperuricemia y gota
Disfunción renal
Proteinuria
Insuficiencia renal
Alteraciones gastrointestinales: colelitiasis
Alteraciones dermatológicas: acné
Infecciones
Infecciones bacterianas: absceso cerebral, endocarditis, neumonía
Infecciones virales
Arritmias
Taquicardia supraventricular
Taquicardia ventricular
Insuficiencia cardíaca derecha

cientes deben evitar la deshidratación, las altitudes importantes y el ejercicio isométrico moderado o intenso. En las mujeres está absolutamente contraindicado el embarazo debido a que conlleva un riesgo de mortalidad del 30-50%. La anemia relativa secundaria a deficiencia de hierro se debe tratar mediante ferroterapia. La flebotomía sistemática compromete el aporte tisular de oxígeno y no se debe realizar (sólo está indicada en el síndrome de hiperviscosidad sintomático, administrando simultáneamente fluidos para sustituir el volumen extraído). La cirugía extracardíaca de cualquier tipo se asocia con una mortalidad relativamente elevada y, por ello, sólo se debe realizar en casos estrictamente necesarios⁸. En todas las vías intravenosas se deben incorporar filtros de burbujas. Se ha demostrado que la administración nocturna de oxígeno induce algunos efectos beneficiosos en los niños con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar, aunque no ha demostrado esto mismo en pacientes adultos con características fisiológicas de síndrome de Eisenmenger⁹. En la actualidad, no se recomienda la oxigenoterapia de manera sistemática, aunque puede ser adecuada en pacientes concretos. La decisión sobre el empleo de anticoagulación es compleja debido a que no hay datos que indiquen cuál es el mejor momento de inicio y cómo se debe llevar a cabo (su control puede ser problemático a causa de la eritrocitosis secundaria). Además, la anticoagulación se puede complicar con la bien conocida predisposición de los pacientes con sín-

drome de Eisenmenger hacia las diátesis trombótica y hemorrágica. Al contrario de lo que ocurre con los pacientes que presentan hipertensión pulmonar idiopática, en los que se ha demostrado que la anticoagulación incrementa la supervivencia, en los pacientes con síndrome de Eisenmenger no se ha definido el papel que puede desempeñar este tratamiento. No obstante, la trombosis intrapulmonar es frecuente en los pacientes con síndrome de Eisenmenger^{5,10}, por lo que es claramente necesaria la realización de nuevos estudios en este campo.

En la actualidad se están intentando nuevas formas de tratamiento médico avanzado en los pacientes con características de síndrome de Eisenmenger, con el objetivo de reducir la resistencia vascular pulmonar y mejorar el gasto cardíaco y la clase funcional. La mayor parte de estos fármacos ya han sido evaluados y han demostrado su utilidad en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática o hipertensión pulmonar secundaria a otras causas, como la esclerodermia. Sin embargo, la administración generalizada de estos medicamentos en pacientes con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar (con extrapolación de la información obtenida en los estudios sobre pacientes con hipertensión pulmonar idiopática) es inadecuada en este momento. Idealmente, la aplicación de tratamientos avanzados en pacientes con síndrome de Eisenmenger se debe realizar en el contexto de protocolos de investigación, con la posible excepción de los pacientes con limitaciones funcionales graves que presenten deterioro clínico importante. El nifedipino ha dado lugar a un incremento pequeño, pero significativo, de la tolerancia al esfuerzo¹¹, así como a una disminución de la resistencia vascular pulmonar en un pequeño grupo de niños¹². El óxido nítrico inhalado es un vasodilatador pulmonar altamente selectivo sin efectos hemodinámicos sobre la circulación sistémica^{13,14}; no obstante, las dificultades para la administración de este gas han limitado su uso a la prueba de respuesta para la identificación de los pacientes en los que se podrían conseguir efectos beneficiosos mediante otras formas de tratamiento vasodilatador. El sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa específica del guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) tipo 5, disminuye la degradación del GMPc. La consecuencia es la liberación local de óxido nítrico y vasodilatación. Se ha demostrado que la administración intravenosa de sildenafil es tan eficaz como el óxido nítrico inhalado para la vasodilatación pulmonar en los niños con cardiopatía congénita¹⁵. La experiencia disponible en adultos con cardiopatía congénita es muy limitada. Hasta el momento, no se han podido demostrar efectos beneficiosos a largo plazo sobre la supervivencia en pacientes tratados con sildenafil. Otro grupo de fármacos son las prostaglandinas. La prostaciclina es un vasodilatador potente de acción rápida que ha demostrado mejorar la hemodinámica, la capacidad de es-

fuerzo y la supervivencia en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática¹⁶. El epoprostenol también ha mejorado los parámetros hemodinámicos (disminución de la resistencia vascular pulmonar y aumento del gasto cardíaco) y la calidad de vida de los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita¹⁷. No obstante, su uso está limitado por los efectos adversos que causa (náuseas, vómitos, mareos y sofocos), así como por la elevada tasa de complicaciones que acompaña a la administración intravenosa continua (riesgo de infección, trombosis del catéter y sintomatología de rebote cuando se interrumpe la infusión). Para evitar los problemas que conlleva la administración intravenosa, se están desarrollando nuevas formas de administración de prostaciclina, como las vías inhalatoria, subcutánea y oral. El iloprost es una prostaglandina administrada mediante nebulización que ha demostrado mejorar la capacidad para el esfuerzo y los parámetros hemodinámicos del corazón derecho en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática¹⁸. Desgraciadamente, la corta vida media de este fármaco obliga a su administración mediante frecuentes inhalaciones; además, los efectos adversos comunes con otras prostaglandinas también limitan su aplicación generalizada. La endotelina (ET-1) es un potente vasoconstrictor y mitógeno. En los pacientes con hipertensión pulmonar hay un incremento en las concentraciones de ET-1¹⁹. El bosentán es un antagonista dual no selectivo del receptor de la endotelina que se administra por vía oral y causa vasodilatación, tanto en la circulación pulmonar como en la sistémica. En estudios realizados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática o con esclerodermia, el bosentán ha mejorado la hemodinámica pulmonar, la capacidad para el esfuerzo y la clase funcional^{20,21}. Los datos preliminares obtenidos en un análisis por intención de tratamiento en el que participaron 10 pacientes con síndrome de Eisenmenger indican que bosentán es seguro y bien tolerado por los pacientes adultos. Al cabo de 3 meses de tratamiento con bosentán, se mantenían las saturaciones de oxígeno y habían mejorado el test de marcha de 6 min y los parámetros de la hemodinámica pulmonar²². El BREATH-5 es un ensayo clínico multicéntrico actualmente en curso, con asignación aleatoria y controlado con placebo, del que se espera obtener importante información acerca del posible papel del bosentán en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a cardiopatía congénita.

Cuando la limitación funcional es muy severa y la supervivencia esperada al cabo de 1 año < 50% se debe considerar el trasplante pulmonar y la reparación cardíaca en los pacientes con cardiopatía congénita simple o el trasplante cardiopulmonar en los pacientes con cardiopatía congénita compleja o con disfunción ventricular derecha severa. Por ello, es necesaria una planificación cronológica muy detallada y una selección

adecuada de los pacientes para el trasplante, dado que la supervivencia tras el trasplante de pulmón o el trasplante cardiopulmonar puede ser incluso menor que la supervivencia sin el trasplante. La supervivencia al cabo de 1 año en los pacientes intervenidos mediante trasplante combinado de corazón-pulmón es del 70%, mientras que la correspondiente a los pacientes intervenidos mediante trasplante pulmonar es del 55%²³. No obstante, el trasplante mejora la calidad de vida de estos pacientes.

Resumen

El síndrome de Eisenmenger es un trastorno multisistémico que obliga a un abordaje multidisciplinario en centros hospitalarios de nivel terciario y por parte de clínicos que conozcan adecuadamente la compleja fisiopatología que presentan estos pacientes. La clave del tratamiento es evitar ciertos errores (como la flebotomía sistemática) y la precaución ante ciertas situaciones que generalmente son bien toleradas por los pacientes con cardiopatía congénita pero que conllevan un riesgo elevado en los pacientes con síndrome de Eisenmenger (p. ej., el embarazo o la cirugía extracardíaca). En la actualidad se han introducido nuevos fármacos prometedores que podrían retrasar o revertir la progresión de la afección vascular pulmonar, mejorando la calidad de vida y la supervivencia en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita. La realización de estudios dirigidos a pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita, algunos de ellos ya en marcha, está claramente justificada dada la incertidumbre que hay en este campo.

Apéndice

Queremos aprovechar la oportunidad para invitar a nuestros colegas españoles que trabajan en el campo de las cardiopatías congénitas del adulto a que se unan a la International Society for Adult Congenital Cardiac Disease (ISACCD): www.isaccd.org.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daliendo L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19:1845-55.
2. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:100-5.
3. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 1999; 84:677-81.

4. Oya H, Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am Heart J*. 2002;143:739-44.
5. Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, Miner PD, Child JS. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2003;92:182-7.
6. Therrien J, Warnes C, Daliento L, Hess J, Hoffmann A, Marelli A, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease part III. *Can J Cardiol*. 2001;17:1135-58.
7. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med*. 1998;128:745-55.
8. Ammash NM, Connolly HM, Abel MD, Warnes CA. Noncardiac surgery in Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:222-7.
9. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J*. 1986;55:385-90.
10. Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, Rubens M, Prasad SK, Gibbs JS, et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart*. 2004;90:e63.
11. Wong CK, Yeung DW, Lau CP, Cheng CH, Leung WH. Improvement of exercise capacity after nifedipine in patients with Eisenmenger syndrome complicating ventricular septal defect. *Clin Cardiol*. 1991;14:957-61.
12. Wimmer M, Schlemmer M. Long-term hemodynamic effects of nifedipine on congenital heart disease with Eisenmenger's mechanism in children. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1992;6:183-6.
13. Budts W, Van Pelt N, Gillyns H, Gewillig M, Van De Werf F, Janssens S. Residual pulmonary vasoreactivity to inhaled nitric oxide in patients with severe obstructive pulmonary hypertension and Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2001;86:553-8.
14. Post MC, Janssens S, Van de Werf F, Budts W. Responsiveness to inhaled nitric oxide is a predictor for mid-term survival in adult patients with congenital heart defects and pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2004;25:1651-6.
15. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hubler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II167-73.
16. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.
17. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
18. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
19. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*. 1991;114:464-9.
20. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
21. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;124:247-54.
22. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2005;98:147-51.
23. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:731-7.