

TRASPLANTE PULMONAR, CARDIOPULMONAR Y SEPTOSTOMÍA EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

Cristina López García-Gallo, Rosalía Laporta Hernández, Piedad Ussetti Gil

RESUMEN

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica a considerar en pacientes afectados de enfermedad pulmonar avanzada que no responden a otros tratamientos.

En la hipertensión pulmonar severa, la mejora en el tratamiento y control farmacológico⁽¹⁾ ha supuesto un cambio en el control de la enfermedad, aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de primera elección en los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica⁽²⁾ y tiene un papel relevante en la hipertensión pulmonar idiopática o asociada a otras condiciones cuando fracasa el tratamiento médico⁽³⁾.

Las alternativas quirúrgicas a considerar en la hipertensión pulmonar severa son⁽⁴⁾:

- El trasplante pulmonar, considerado como la última alternativa terapéutica en pacientes con hipertensión pulmonar severa.
- La tromboendarterectomía, tratamiento de elección en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Cuando las alteraciones vasculares son de localización muy distal, o en presencia de hipertensión pulmonar muy severa, se debe considerar la opción de un trasplante pulmonar.
- La septostomía interauricular es una técnica quirúrgica que descomprime la aurícula y el ventrículo derecho a través de una comunicación interauricular, lo que permite mejorar la presión arterial sistémica a expensas de un descenso en la saturación arterial de oxígeno⁽⁵⁾.

Cada una de estas técnicas quirúrgicas tiene sus indicaciones precisas y, en algunos

casos, pueden ser complementarias en un mismo paciente. En este sentido, la septostomía puede ser utilizada como puente al trasplante pulmonar y, en algunos pacientes en los que fracasa la tromboendarterectomía, se puede plantear el trasplante pulmonar.

TRASPLANTE PULMONAR Y CARDIOPULMONAR

Introducción

Tras aproximadamente 20 años de experiencia y más de 25.000 procedimientos en todo el mundo, el trasplante pulmonar ha evolucionado considerablemente y, actualmente, constituye una opción terapéutica a considerar en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. No obstante, sus inicios fueron difíciles y, tras una fase experimental en perros, el primer trasplante pulmonar en humanos fue realizado por Hardy en 1963⁽⁶⁾. A partir de esa fecha y hasta 1978, se realizaron 36 trasplantes pulmonares en todo el mundo, con muy poco éxito, ya que sólo dos receptores lograron sobrevivir durante más de 1 mes. La introducción de la ciclosporina A como fármaco inmunosupresor de primera línea, en la década de los 80, y las mejoras en las técnicas quirúrgicas, preservación del pulmón, y en el manejo de la lesión isquemia-perfusión e infecciones han contribuido al progreso del trasplante pulmonar. Así, en 1981, el grupo de Stanford realizó el primer trasplante cardiopulmonar con éxito a un paciente con enfermedad pulmonar vascular⁽⁷⁾. Dos años más tarde se realizó el primer trasplante unilateral en

un enfermo de 58 años afecto de fibrosis pulmonar, que sobrevivió a la intervención con buena calidad de vida durante más de 5 años. En los años 90 se consolida el trasplante pulmonar como opción terapéutica y, según los datos del Registro Internacional⁽⁸⁾, el número de trasplantes fue incrementándose progresivamente, hasta llegar a una meseta en los últimos años en relación con la estabilización del número de donantes, en unos 1.500 trasplantes anuales. Sin embargo, la indicación de trasplante pulmonar por hipertensión pulmonar ha descendido desde el 17 % en 1990 hasta el 2 % en el 2007. La disminución de las indicaciones de trasplante por enfermedad vascular pulmonar se atribuye a la mejora en el tratamiento médico de estos pacientes⁽¹⁾.

En nuestro país, la actividad en trasplante pulmonar se inició en el año 1990⁽⁹⁾, y hasta finales del año 2008 se han realizado un total de 2018 trasplantes, en los siete centros acreditados, con un incremento progresivo en los primeros años, y últimamente con una tendencia a la estabilización, de alrededor de 140 trasplantes por año. La indicación de trasplante pulmonar por hipertensión pulmonar en nuestro medio es similar a la del Registro Internacional, y oscila en alrededor del 2 % anual.

En los últimos años el número de órganos donantes disponibles es menor que el número de pacientes con enfermedad pulmonar terminal, que se pueden beneficiar de la cirugía. Por ello, es importante optimizar el uso de este recurso y realizar una selección de los candidatos a trasplante, que se espere que presenten mejores resultados a largo plazo⁽¹⁰⁾. En este sentido, es de destacar las medidas que se están tomando en nuestro país como son: el compartir a un donante para dos receptores pulmonares^(11,12), la reducción de volumen pulmonar para adaptar pulmones mayores de donantes en receptores más pequeños, y la utilización de donantes pulmonares en parada cardíaca, programa pionero de los hospitales Clínico San Carlos y Puerta de Hierro, de Madrid⁽¹³⁾.

TABLA 1. Indicaciones del trasplante pulmonar

- Enfermedad pulmonar avanzada (clase funcional III/IV)
- Sin otras posibilidades terapéuticas
- Adecuadamente informados
- Edad < 65 años
- Expectativa de vida < 2 años
- Ausencia de contraindicaciones

(Modificado de Referencia 14).

Indicaciones

Los pacientes con hipertensión pulmonar deben ser considerados para trasplante pulmonar cuando cumplen los requisitos generales de indicaciones (Tabla 1) y contraindicaciones (Tabla 2) de trasplante pulmonar. La presencia de contraindicaciones relativas debe ser valorada de forma individual en cada paciente en concreto (Tabla 2)⁽¹⁴⁾.

El receptor de trasplante pulmonar debe superar el procedimiento quirúrgico y tolerar la inmunosupresión posterior. La edad límite de contraindicación varía entre los 55 y los 65 años, según se plantee el trasplante cardiopulmonar en bloque o el trasplante exclusivamente pulmonar. Aunque no existe un acuerdo general sobre cuál es la mejor opción en estos pacientes, la posibilidades de considerar en la hipertensión pulmonar son el trasplante cardiopulmonar en bloque, el trasplante pulmonar bilateral y el unilateral. La elección del tipo de trasplante depende de la enfermedad subyacente y de la situación hemodinámica.

Momento o ventana de trasplante

La valoración clínica nos permite determinar si la indicación de trasplante es adecuada, y si el paciente se encuentra en el "momento óptimo" para ser incluido en la lista de espera. Se considera que se ha alcanzado el "momento o ventana de trasplante" cuando la expectativa y la calidad de vida son lo suficientemente malas como para precisar la intervención, pero el estado físico del pacien-

TABLA 2. Contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante pulmonar

Absolutas

- Disfunción de otros órganos vitales
- Neoplasia reciente (< 5 años)
- Serología para Ag HBs positiva
- Serología para virus de la hepatitis C con enfermedad hepática
- Deformidades torácicas o espinales significativas
- Adicción a drogas (alcohol, tabaco)
- Falta de adherencia a tratamientos previos
- Enfermedad psiquiátrica no tratable
- Ausencia de soporte social

Relativas

- Edad > 65 años
- Severa limitación funcional
- Obesidad (IMC > 30)
- Osteoporosis severa sintomática
- Ventilación mecánica
- Colonización por gérmenes panresistentes, hongos o micobacterias

(Modificado de Referencia 14).

te es lo suficientemente bueno como para sobrevivir a la cirugía.

Debemos diferenciar dos escenarios fundamentales en relación con la decisión de trasplante. En primer lugar hay que “remitir al paciente a una unidad de trasplante” y, en segundo lugar, hay que tomar la decisión de “incluir al paciente en lista de espera”. La decisión de “remitir a una unidad de trasplante” depende del médico encargado del cuidado del paciente, que deberá conocer los requisitos necesarios para ser candidato a trasplante, e informar al paciente sobre esta posibilidad terapéutica.

La decisión respecto a la aceptación del paciente y su “inclusión en la lista de espera” depende de la unidad de trasplante. Las tres variables fundamentales que entran en consideración en la decisión de incluir a un

paciente en lista de espera son: la supervivencia con trasplante, el pronóstico de la enfermedad de base y el tiempo medio en la lista de espera.

Supervivencia con trasplante

Se considera indicado el trasplante, cuando estimamos que la supervivencia sin trasplante va a ser menor que con trasplante.

Según los datos del Registro Americano publicados en 1991, la supervivencia media de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria era de 2,8 años –con una supervivencia del 68% el primer año y del 48% a los tres años–⁽¹⁵⁾. Series posteriores de Francia⁽¹⁶⁾ y Reino Unido⁽¹⁷⁾ describen una supervivencia media similar: 3 años desde el momento del diagnóstico. No obstante, el tratamiento con vasodilatadores ha modificado estas cifras, y los pacientes con respuesta a los antagonistas del calcio tienen un buen pronóstico a los 5 años⁽¹⁾. En los pacientes no respondedores, aunque el pronóstico es similar al previamente descrito, el tratamiento con epoprostenol produce una mejora en la supervivencia y en los síntomas⁽¹⁸⁾. Los pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva o hemangiomas pulmonar no responden al tratamiento médico, y pueden desarrollar edema pulmonar con epoprostenol. Por ello, deben incluirse en lista de espera de forma más precoz ante la ausencia de la alternativa del tratamiento médico.

Según los datos del Registro Internacional de Trasplante, la supervivencia general del trasplante pulmonar es del 79% en el primer año, del 64% a los 3 años y del 52% a los 5 años⁽⁸⁾. Por grupos de enfermedad, los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenger presentan una mayor mortalidad perioperatoria y una menor supervivencia precoz (0-30 días), que aquellos que presentan otros procesos patológicos, como enfisema, fibrosis quística o fibrosis pulmonar⁽⁹⁾. Esto es debido a la mayor complejidad quirúrgica, al mayor riesgo de sangrado, por la necesidad constante de circulación extracor-

TABLA 3. Criterios de trasplante en la hipertensión pulmonar**Criterios de derivación**

- Clase funcional III/IV (NYHA)
- Enfermedad rápidamente progresiva

Criterios de inclusión en lista de espera

- Clase funcional III/IV con máximo tratamiento médico
- < 380 metros en el T6M
- Fracaso del epoprosterenol i.v.
- Índice cardiaco < 2 L/min/m²
- PAD > 15 mmHg

(Modificado de Referencia 14)

NYHA: New York Heart Association, T6M: test de la marcha de los 6 minutos, PAD: presión de la aurícula derecha.

pórea, y a la inestabilidad hemodinámica precoz, como consecuencia de la disfunción transitoria del ventrículo derecho. Los datos de supervivencia con trasplante pulmonar son globalmente peores que los del registro de hipertensión pulmonar. Por ello, es muy importante que estos pacientes sean tratados en una unidad con experiencia, que deberá considerar el trasplante en los pacientes muy sintomáticos sin respuesta al tratamiento médico (Tabla 3), teniendo en cuenta el tiempo de espera y el elevado porcentaje de mortalidad en lista de los pacientes con hipertensión pulmonar.

Pronóstico de la enfermedad

La predicción de la expectativa de vida de un paciente en concreto es muy compleja, aunque nos podemos aproximar a ella por grupos de enfermedades.

Las sociedades médicas implicadas en el procedimiento de trasplante pulmonar publicaron en 1998 las primeras guías para la selección de los candidatos a trasplante pulmonar por grupos de enfermedades, que han sido recientemente renovadas⁽¹⁴⁾ (Tabla 3).

En la hipertensión pulmonar, los test pronósticos más relevantes son las pruebas de

esfuerzo, siendo el más utilizado el test de caminar 6 minutos, que se correlaciona con el grado funcional, el consumo de oxígeno y con la mortalidad de los pacientes con hipertensión pulmonar. La desaturación > 10% en este test incrementa la mortalidad 2,9 veces en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, y una distancia recorrida de menos de 332 metros pronostica una mortalidad al año del 40%⁽²⁰⁾. En el test de esfuerzo cardiopulmonar, un consumo máximo de oxígeno de menos de 10,4 ml/kg/min y una presión sistólica máxima de < 120 mmHg se ha asociado a una mortalidad al año del 50 y 70%, respectivamente. Cuando coinciden estos dos valores en un mismo paciente, la supervivencia al año es del 23%⁽²¹⁾. El cateterismo cardiaco también es predictivo de supervivencia, en función del índice cardiaco, resistencias pulmonares medias y presión de la arteria pulmonar media⁽¹⁵⁾. La determinación de algunos neuropéptidos, como el BNP, ha demostrado también correlacionarse con la disfunción ventricular y la mortalidad en la hipertensión pulmonar⁽²²⁾.

Tiempo en lista de espera

El tiempo medio que los pacientes deben permanecer en espera depende de la disponibilidad de órganos, por lo que no es comparable de unos países a otros, ni tampoco dentro de las distintas unidades de un mismo país.

La posición de los pacientes en lista de espera en nuestro medio depende de la antigüedad. Cuando surge un donante, se selecciona el receptor más antiguo en función del grupo sanguíneo y la capacidad pulmonar, que es una variable directamente dependiente de la altura. Por ello, otros factores que influyen en el tiempo de espera son el grupo sanguíneo y el tamaño del receptor. La desproporción entre el elevado número de candidatos y el limitado número de donantes es la responsable de la mortalidad en lista de espera.

Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística o hipertensión pul-

monar idiopática tienen una menor supervivencia en lista de espera, en comparación con pacientes con enfisema o síndrome de Eisenmenger⁽²³⁾.

Tipo de trasplante

En la HP idiopática se puede realizar trasplante unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar (nivel de recomendación I-C). Según el registro internacional, la HP supone un 3,3% de los trasplantes pulmonares realizados. De ellos, el 90% son bipulmonares. En cuanto al trasplante cardiopulmonar, la HP supone la indicación en el 27% de los casos⁽⁸⁾.

La decisión de qué tipo de trasplante realizar es a veces difícil, y depende de cada centro y de cada paciente. El trasplante unipulmonar ofrece la ventaja de que es técnicamente más sencillo, con menos tiempo de isquemia, permitiendo además optimizar el número de órganos disponibles. El mayor problema de realizar un trasplante unipulmonar es el manejo postoperatorio más complejo, ya que es frecuente la inestabilidad hemodinámica y el desarrollo de edema de reperfusión en el postoperatorio inmediato, por la persistencia de la disfunción ventricular en ese período, la presencia de desbalance entre la ventilación y la perfusión pulmonar, y la diferencia de perfusión que existe entre el injerto y el pulmón nativo, donde persiste elevada la RVP^(23,24).

Por el contrario, el trasplante bipulmonar presenta menor desbalance ventilación/perfusión, lo que facilita el manejo postoperatorio. Además, algunos autores han publicado una mejoría en la función pulmonar y en la supervivencia en estos pacientes⁽²³⁾. Sin embargo, otros estudios publicados por diferentes centros no encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los dos tipos de trasplante^(25,26).

Por tanto, en la actualidad las recomendaciones se inclinan a la realización de un trasplante bilateral⁽²⁷⁾. En aquellos pacientes con HP secundaria a patología respiratoria, el trasplante bipulmonar se considera de elección cuando la PAP > 40 mmHg

En cuanto al trasplante cardiopulmonar en la HP, inicialmente se asocia con un menor número de complicaciones postoperatorias. Sin embargo, en la actualidad, los buenos resultados obtenidos con el trasplante bipulmonar y la escasez de órganos disponibles llevarían a la realización del trasplante cardiopulmonar sólo en aquellos pacientes con HP asociada a disfunción del ventrículo izquierdo, Síndrome de Eisenmenger, o malformaciones cardíacas no reparables por cirugía⁽²³⁾.

Complicaciones postrasplante

La principal diferencia en el manejo postoperatorio del trasplante pulmonar por HP se debe a la mayor incidencia de disfunción precoz del injerto en estos pacientes. Se caracteriza por la aparición de edema pulmonar, que se manifiesta como hipoxemia e infiltrados pulmonares, y es secundaria al daño de isquemia-reperfusión del injerto, que en el caso de HP se ve además favorecida por la persistencia en algunos pacientes de disfunción ventricular derecha en el postrasplante inmediato, así como por el mayor flujo sanguíneo a través del injerto en el caso del trasplante unilateral. Por ello hay que forzar la realización de balance negativo, y utilizar ventilación mecánica con PEEP, la infusión de prostaglandina o la administración de óxido nítrico inhalado⁽²⁷⁾.

El resto de las complicaciones postrasplante son similares a las que se encuentran en otras patologías⁽⁴⁾. Las más frecuentes son infecciones pulmonares, rechazo agudo o síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO).

- **Infecciones pulmonares.** La infección más frecuente en el postoperatorio inmediato es la neumonía bacteriana y los gérmenes habituales son la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus*. A partir del primer mes aumenta la incidencia de infección por Citomegalovirus (CMV) que, además, tiene efecto inmunomodulador⁽⁴⁾.
- **Rechazo agudo.** Es otra complicación muy frecuente, y un alto porcentaje de pacientes presentan al menos un episodio duran-

te el primer año. Aunque no suele ser causa de mortalidad, se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo posterior de SBO.

- **Síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO).** Es la complicación que más morbilidad ocasiona pasado el primer año postrasplante. Se define como un descenso del $FEV_1 > 20\%$, tras descartar otras causas, como infecciones o alteraciones de la sutura bronquial. No se ha observado relación entre su aparición y el tipo de trasplante realizado. Para evitar estas complicaciones se debe iniciar desde el postoperatorio inmediato tratamiento inmunosupresor con tres fármacos, tratamiento precoz de infecciones, así como profilaxis antibiótica en todos los pacientes.

Resultados

- **Supervivencia:** según datos del Registro Internacional de Trasplantes, la supervivencia del trasplante pulmonar en la HP es del 78% a los tres meses, inferior a la obtenida en la EPOC y en la FQ, probablemente por la mayor incidencia de complicaciones precoces. Sin embargo, aquellos que sobreviven el primer año tienen mayor supervivencia a los diez años (45%) que los trasplantados por EPOC (28%) y FPI (30%)⁽⁸⁾, probablemente por ser pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad asociada. Al igual que en otras patologías, la mayor limitación de la supervivencia a largo plazo se debe a al desarrollo de SBO. Por su parte, la supervivencia del trasplante cardiopulmonar por HP es del 72% a los tres meses, y del 64% al año. La esperanza de vida media es de 9,2 años una vez superado el primer año.
- **Parámetros hemodinámicos:** tras la realización, trasplante pulmonar, el paciente habitualmente experimenta ya desde el postrasplante inmediato, una reducción de la presión media de la arteria pulmonar que, en la mayoría de los casos, oscila entre

20-25 mmHg⁽²⁸⁾. Otros parámetros hemodinámicos que mejoran en el postoperatorio inmediato son el índice cardiaco, la RVP y la disfunción ventricular derecha. En los casos en que esto no ocurre, el paciente presenta mayor riesgo de mortalidad perioperatoria.

SEPTOSTOMÍA

La septostomía consiste en crear un defecto interauricular que permita la descompresión del ventrículo derecho, para mejorar así el gasto cardiaco. Se produce un *shunt* derecha-izquierda, que conduce a un descenso en la saturación arterial de oxígeno, pero incrementa el gasto cardiaco y mejora el transporte de oxígeno a nivel sistémico^(4,23).

Las principales indicaciones son el empeoramiento de la función ventricular derecha –a pesar de tratamiento médico–, que produce insuficiencia cardiaca congestiva y síncope de esfuerzo.

Además, puede utilizarse como puente al trasplante y cuando no existe otra alternativa terapéutica eficaz (nivel de recomendación I-C).

Se realiza mediante cateterismo cardiaco derecho e izquierdo. Se perfora el septo interauricular, y posteriormente se dilata con balón. Durante la intervención se monitoriza la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la saturación de O_2 , hasta conseguir un descenso del 10%.

La mortalidad asociada al procedimiento es del 7% las primeras 24 horas, y del 15% durante el primer mes, por lo que se debe realizar en centros con experiencia y con posibilidad de trasplante en los pacientes candidatos al mismo⁽²³⁾.

Tras la intervención se produce mejoría de la función ventricular derecha, descenso de la presión de aurícula derecha así como disminución de los episodios sincopales y mejoría de la clase funcional.

CONCLUSIÓN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad infrecuente y grave, sobre la que se está

investigando con nuevas modalidades terapéuticas. El trasplante pulmonar representa la última alternativa terapéutica a considerar en pacientes con hipertensión pulmonar severa. El trasplante bipulmonar es el procedimiento de elección en la actualidad, aunque es necesario valorar cada paciente individualizadamente, contando con la experiencia del grupo trasplantador. Son necesarias, pues, unidades de referencia, con suficiente experiencia en el manejo de estos complejos pacientes, para dilucidar la mejor opción terapéutica en cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327 (2): 76-81.
- Daily PO, Dembitsky WP, Jamieson SW. The evolution and the current state of the art of pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 11 (2): 152-65.
- Trulock EP. Lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2001; 22 (3): 583-95. Review.
- Ussetti P, Varela A. Alternativas quirúrgicas en el tratamiento de la hipertensión pulmonar grave. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38 (supl 1): 33-8.
- Gaine SP, Rubin LJ. Medical and surgical treatment options for pulmonary hypertension. *Am J Med Sci.* 1998; 315 (3): 179-84. Review.
- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung homotransplantations in man. *JAMA.* 1963; 186: 1065-74.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. *N Engl J Med.* 1982; 306 (10): 557-64.
- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28 (10): 1031-49.
- Astudillo J, Morell F, Bravo C, et al. The lung transplant. *JANO* 1992; 63: 121-2.
- Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estadística de donación y trasplante. www.ont.es
- Morales P, Borro JM, Sales G, et al. The first simultaneous double unilateral lung transplantation in Spain: clinical course and results. Transplantation Group. *Arch Bronconeumol.* 1999; 35 (2): 97-9.
- Padilla J, Calvo V, Teixidor J, et al. Pulmonary "twinning" transplantation procedure. *Transplant Proc.* 2002; 34 (4): 1287-9.
- Núñez JR, Varela A, del Río F, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127 (1): 297-9
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International Guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 Update- A consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745-55.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115 (5): 343-9.
- Brenot F. Primary pulmonary hypertension. Case series from France. *Chest.* 1994; 105 (2 Suppl): 33S-36S.
- Oakley CW. Primary pulmonary hypertension. Case series from United Kingdom. *Chest.* 1994; 105: 29S.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, 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 (5): 296-302.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20 (8): 805-15.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (2 Pt 1): 487-92.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106 (3): 319-24.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000; 102 (8): 865-70.

23. Corris PA. Atrial septostomy and transplantation for patients with pulmonary arterial hypertension. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2009; 4 (30): 493-501.
24. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.
25. Conte JV, Borja MJ, Pate ChB, et al. Lung transplantation for primary and secondary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: 1673-80.
26. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension: single institution experience in 34 patients. *Circulation*. 1995; 92: 2252-8.
27. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and Surgical Modalities of Treatment in Pulmonary Hypertension. *JACC*. 2009; 54, (1 Suppl): S67-77.
28. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical Treatments/Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2004; 126; 63S-71S.