



Archivos de Cardiología de México

www.elsevier.com.mx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Utilidad clínica del iloprost inhalado en la hipertensión arterial pulmonar



Luis Efren Santos-Martínez^{a,*}, Luis Antonio Moreno-Ruiz^b, Moisés Jiménez-Santos^c, Sergio Gabriel Olmos-Temois^c, Luis Armando Bojorquez-Guerrero^d y Francisco Martín Baranda-Tovar^e

^a Departamento de Hipertensión Pulmonar y Función Ventricular Derecha, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

^b Departamento de Urgencias, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

^c Departamento de Radiología e Imagen, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional, Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

^d Departamento de Medical Affairs, Bayer de México S. A. de C.V., México DF, México

^e Departamento de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos Cardiovasculares, Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, Secretaría de Salud (SSA), México DF, México

Recibido el 5 de noviembre de 2013; aceptado el 31 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial pulmonar;
Vasodilatadores pulmonares;
Prostanoides;
Tratamiento combinado;
México

KEYWORDS

Pulmonary arterial hypertension;

Resumen El iloprost inhalado es un fármaco del grupo de las prostaciclina utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. La eficacia y seguridad de su administración han permitido su uso como monoterapia y en terapia combinada. En esta revisión se describen las características del medicamento, los grupos susceptibles de tratamiento y la evidencia clínica actualizada del uso del fármaco.

© 2013 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Clinical utility of inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension

Abstract Inhaled iloprost is a drug from the group of prostacyclins used in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Its efficacy and safety have allowed its use as monotherapy and

* Autor para correspondencia: Avenida Cuauhtémoc No. 330 Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, CP 06720, Distrito Federal, México. Correo electrónico: luis.santosma@imss.gob.mx (L.E. Santos-Martínez).

Pulmonary
vasodilators;
Prostanoids;
Combination therapy;
Mexico

combination therapy. This review describes the product characteristics, amenable to treatment groups, and updated clinical evidence of drug use.

© 2013 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por el incremento progresivo de la presión arterial pulmonar (PAP) que conduce a disfunción del ventrículo derecho (VD) y eventualmente a la muerte.

El grupo de hipertensión pulmonar (HP) se compone de 5 estratos de condiciones clínicas de acuerdo a la clasificación de Niza, Francia 2013¹.

Grupo 1. HAP;

Grupo 2. HP debida a enfermedades de corazón izquierdo;

Grupo 3. HP debida a enfermedades pulmonares e hipoxia;

Grupo 4. HP tromboembólica crónica;

Grupo 5. HP por mecanismos multifactoriales desconocidos.

Al primer grupo se le ha denominado como portadores de HAP, el resto (grupos 2 al 5) se considera que cursan con HP.

El diagnóstico de certeza requiere realizar cateterismo cardíaco derecho². La definición general de HP incluye el incremento en la presión pulmonar media (PAP-m) ≥ 25 mmHg en reposo, y para la HAP se ha sugerido incluir la resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood².

Se ha clasificado en función de sus parámetros hemodinámicos³⁻⁵:

HP precapilar: Se caracteriza por PAP-m ≥ 25 mmHg, presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg y gasto cardíaco (GC) normal o reducido; este perfil es similar en los grupos 1, 3, 4 y 5.

HP poscapilar: Se define por PAP-m ≥ 25 mmHg, presión capilar pulmonar ≥ 15 mmHg y GC normal o reducido; típico del grupo 2.

En los informes de los Institutos Nacionales de Salud de los EE. UU. en 1991⁶ el diagnóstico de la enfermedad fue establecido en promedio 1.9 a 2.8 años a partir del inicio de la sospecha clínica, tiempo que ha permanecido > 2 años en la actualidad (2010)⁷ a pesar de los esfuerzos de la organización mundial de la salud (OMS/WHO) para difundir su conocimiento. En nuestro medio (República Mexicana) se desconoce cuál es el tiempo estimado para la detección de la enfermedad. El retraso diagnóstico impacta en el pronóstico de la enfermedad.

El tratamiento se basa en el conocimiento de las alteraciones endoteliales asociadas a la HP⁸. El mantenimiento del tono vascular, la coordinación del crecimiento celular vascular, el control de procesos inflamatorios e inmunológicos y el mantenimiento del balance entre la actividad trombótica y fibrinolítica están regulados a través de mediadores; la prostaciclina (PGI₂) es uno de ellos y tiene un papel importante^{7,8}.

Se cuenta con algoritmos y recomendaciones de tratamiento internacionales^{3-5,9}. Las medidas adicionales engloban viajes, actividad física, rehabilitación supervisada, control del embarazo, prevención de la infección, apoyo psicosocial y tratamiento de soporte como anticoagulación, oxigenoterapia y diuréticos.

Las líneas de tratamiento específico^{3-5,9} incluyen 3 clases de medicamentos: prostanoides (epoprostenol, beraprost, treprostinil e iloprost), antagonistas de los receptores de endotelina (bosentán, ambrisentán) y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), además de los bloqueadores de los canales del calcio (nifedipina, amlodipina y diltiazem), limitados a pacientes denominados respondedores a maniobras de reto farmacológico en el cateterismo cardíaco derecho.

Estos fármacos se han utilizado para las entidades del grupo 1 (HAP) de manera primordial en clase funcional (CF) II a IV de la OMS/WHO, con diferentes dosis y vías de administración, intravenosa (iv), oral, subcutánea (sc) e inhalada (inh)^{3-5,9,10}. Con este conocimiento, la indicación de estos medicamentos se ha extrapolado a otras formas de HP. Pueden ser administrados como monoterapia, tratamiento combinado de acuerdo al mecanismo de acción o incluso utilizando combinaciones con 3 fármacos, práctica aún no sustentada en guías de tratamiento. Ante el deterioro clínico y como puente a trasplante pulmonar se ha utilizado la septostomía auricular^{9,11,12}, que consiste en la apertura de una comunicación entre ambas aurículas. El objetivo es descomprimir el VD; la última opción terapéutica en estos pacientes es el trasplante pulmonar^{9,13} o de corazón-pulmón.

De los fármacos clasificados como prostanoides, la prostaciclina (epoprostenol) fue el primer vasodilatador pulmonar específico para el tratamiento de la HAP^{14,15}. Se administra en infusión continua debido a su corto tiempo de acción, 1-2 min. Su efecto hemodinámico fue la disminución de la PAP y la RVP, sin embargo, se le relacionó con complicaciones debidas a la permanencia del catéter central, como la sepsis, trombosis y rebote de la presión pulmonar con el retiro del medicamento. El cambio de vía de administración con el treprostinil subcutáneo^{14,15} mantuvo los efectos benéficos previamente observados con el epoprostenol iv, anuló las complicaciones severas de la administración del epoprostenol, pero el dolor en el sitio de aplicación, infección local y sangrado fueron sus inconvenientes. Con la finalidad de disminuir estas complicaciones se estudió la ruta inhalada, además con el concepto de que el medicamento tendría su acción de manera más específica al actuar en el órgano blanco. Las diferencias clínicas entre los prostanoides se muestran en la [tabla 1](#)¹⁶⁻¹⁸.

En esta revisión se comentan las características farmacológicas y clínicas del iloprost-inh, sus indicaciones clínicas,

Tabla 1 Principales diferencias entre prostanoides

	Epoprostenol intravenoso	Iloprost inhalado	Treprostinil subcutáneo	Treprostinil inhalado	Beraprost oral
Estudio base	-	AIR ¹⁶	-	TRIUMPH ¹⁷	ALPHABET ¹⁸
Mejoría de capacidad de ejercicio	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Mejoría de clase funcional	Sí	Sí	No probado	No	Sí
Mejoría hemodinámica	Sí	Sí	Sí	No probado	No
Mejoría de signos y síntomas	No probado	Sí	Sí	No	Sí
Disminución del tiempo para deterioro clínico	No probado	Sí	Sí	No	Sí
Mejoría de supervivencia	Sí	No probado	No probado	No probado	No probado
Principales complicaciones	Infección, sepsis, trombosis, diarrea, cefalea y enrojecimiento	Enrojecimiento y tos	Dolor local severo, enrojecimiento y cefalea	Tos, cefalea, mareo, enrojecimiento, diarrea	Cefalea, dolor de mandíbula, vasodilatación, náuseas, diarrea, mareo

Fuente: Olschewski et al.¹⁰; Safdar et al.¹⁵; Olschewski et al.¹⁶; McLaughlin et al.¹⁷; Galié et al.¹⁸.

complicaciones, la monoterapia y el tratamiento combinado secuencial; y finalmente, la repercusión en la supervivencia de estos pacientes con el uso de prostanoides.

Generalidades del iloprost inhalado

El iloprost es el análogo sintético más estable de la prostaciclina endógena PGI_2 , pertenece al grupo de los prostanoides y es clasificado como eicosanoide. Tiene efecto similar a las hormonas y se forma por peroxidación regulada enzimáticamente de diversos ácidos grasos no saturados C_{20} , tal como el ácido araquidónico y el ácido dihomo- γ -linolénico. El grupo de eicosanoides incluye otros compuestos generados por la ciclooxigenasa (prostaglandinas, tromboxano A_2 y prostaciclina) y lipoxigenasa (leucotrieno)^{10,19-21}.

Tiene gran afinidad por el receptor de la prostaciclina y una alta estabilidad molecular. La mayor vida media del iloprost resulta del hecho de que el grupo enol en el anillo superior de la PGI_2 ha sido remplazado por un grupo metileno²².

El iloprost estimula la enzima adenilato-ciclase al unirse a receptores específicos como la prostaglandina I y otros receptores que están localizados en la superficie celular o el núcleo (receptor de la prostaglandina E o receptor PPAR). El resultado es el incremento en el nivel de adenosín-monofosfato-cíclico (AMPc) y a través de este la inhibición de la agregación plaquetaria y de las acciones relacionadas con la actividad trombótica. Este incremento en el nivel de AMPc en las células musculares activa las bombas de calcio, lo que lleva a este fuera de la célula; en adición, se abren los canales de potasio con lo que se provoca hiperpolarización. El AMPc activa las miosincinasas lo que produce vasodilatación, con reducción de la resistencia vascular e incremento del flujo sanguíneo¹⁹⁻²³. En la figura 1 se muestra la vía de la prostaciclina en la HAP²⁴.

Inhibe la activación de las plaquetas en todos los estados, independientemente del tipo o variedad del estímulo, y el efecto inhibitorio del iloprost es 10 veces más potente

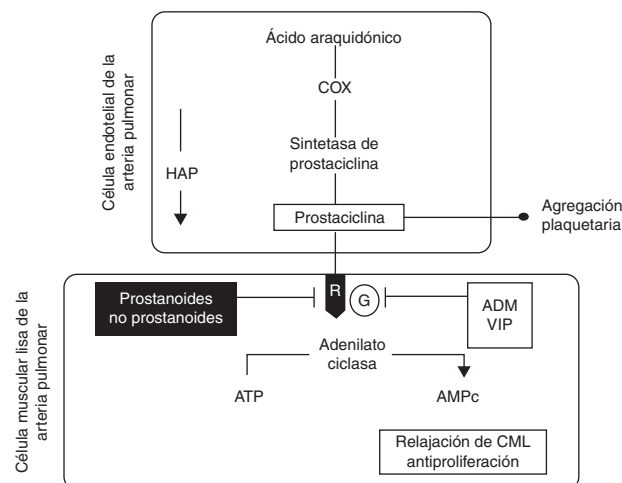


Figura 1 Esquema de la vía de la prostaciclina en la hipertensión arterial pulmonar. El ácido araquidónico es transformado por la Cox a un sustrato de la prostaciclina sintetasa para formar prostaciclina en la célula endotelial. En la CML la prostaciclina liga a un receptor de membrana (R) que estimula a la adenilato ciclase para producir AMPc y a través de esta, en la CML, promover relajación, además de tener efectos antiproliferadores. La prostaciclina inhibe la agregación plaquetaria. En la HAP los niveles de prostaciclina y de la sintetasa de prostaciclina están disminuidos. Fármacos prostanoides y no prostanoides pueden restaurar estos niveles parcialmente si actúan a nivel del receptor. Otras sustancias pueden activar a la adenilato ciclase si ligan a la proteína G, como sucede con la ADM y el VIP. ADM: adenomodulina; AMPc: adenosín-monofosfato-cíclico; ATP: trifosfato de adenosina; CML: célula de músculo liso; Cox: ciclooxigenasa; G: proteína G; HAP: hipertensión arterial pulmonar; R: receptor de prostaciclina; VIP: péptido intestinal vasoactivo. Figura modificada de Vachiéry²⁴.

que el de la PGI_2 . La inhibición de la agregación plaquetaria es reversible y retorna a sus niveles originales aproximadamente una hora después de la infusión^{20,21}.

En años recientes se han demostrado otros efectos del iloprost, que incluyen a los macrófagos, los monocitos y las células T (actuando como mediador)²¹. El iloprost tiene una influencia protectora en la integridad del endotelio; inhibe el proceso inflamatorio e influye en el remodelado vascular *in vitro*. Adicionalmente tiene efectos inmunomoduladores¹⁹⁻²¹.

La hipoxia y mediadores específicos como la trombina, tromboxano, angiotensina II y endotelina pueden inducir vasoconstricción mediada por receptores de membrana y cascadas de señalización intracelular.

La endotelina es secretada por células endoteliales hacia el músculo liso donde se liga a receptores específicos ET_A y ET_B . Estos receptores pueden ser encontrados en cerebro, riñón y pulmón de fetos humanos adultos y puede haber interacción entre ellos. Los receptores ET_A promueven la vasoconstricción y la proliferación celular en diversos tejidos. Los receptores ET_B estimulan la liberación de óxido nítrico y prostaciclina e inhiben la expresión de enzimas convertidoras de endotelina y la apoptosis; además, otra importante función que exhiben es la disminución de la endotelina circulante.

En el contexto de la HP, en el lecho vascular pulmonar existe un desequilibrio entre el efecto de estos receptores, por un lado la vasoconstricción y proliferación celular, y por otro la vasodilatación y la apoptosis. Se ha descrito la disminución de la síntesis de prostaciclina así como de la expresión de receptores de la prostaciclina endotelial²²⁻²⁴. En modelos realizados con ratones *knockout*, se demostró la influencia inhibitoria de la prostaciclina sobre la proliferación de las células del músculo liso²⁵; este potente efecto se ha demostrado también en modelos de HP por hipoxia en conejos²⁶. La disminución de la endotelina intrapulmonar ha sido demostrada con el uso del iloprost-inh en 15 sujetos con HP de diferente etiología²⁷.

Farmacocinética y metabolismo

Después de la aplicación iv del iloprost, los niveles plasmáticos caen en 2 fases. La primera fase depende de la distribución del agente en el organismo y corresponde a 2.8 ± 1.6 min, la segunda fase muestra el metabolismo del iloprost por β -oxidación y su vida media es de 26 ± 7.2 min. Aproximadamente el 70% de los metabolitos principales son eliminados a través del riñón como ácido glucurónico y/o conjugados de ácido sulfúrico^{10,21}.

La biodisponibilidad del fármaco es del 100% por vía intravenosa; en modelos experimentales en conejo se han estudiado 2 dosis inhaladas (75 y 900 ng) su biodisponibilidad fue de 63% y 14% respectivamente²⁸; la mayor dosis no llevó a mayor perfusión del medicamento, mecanismo aún no definido.

Se han estudiado cálculos farmacocinéticos concernientes a la aplicación inhalada del iloprost en humanos comparando 3 tipos de nebulizadores²⁹. La efectividad (el reservorio o la dosis nebulizada insertada en la boca) varió entre un 13 y 25%; para propósitos de investigación fue hecho un ajuste para los 5 μ g en la boquilla. Los tiempos de inhalación se mantuvieron entre 10 y 12 min; solo se requirieron

algunos minutos para detectar niveles en el suero. La concentración máxima después de la inhalación mostró tener un rango de 65 a 300 pg/ml. Este valor fue alcanzado hacia el final de la inhalación y cayó de forma rápida, con una vida media que fluctuó de 6.5 a 9.4 min.

Los nebulizadores adecuados para la inhalación de iloprost deben administrar 2.5 o 5 μ g a través de la boquilla en un tiempo aproximado de 4 a 10 min. La mediana del diámetro aerodinámico de masa del aerosol debe estar entre 1 y 5 μ m³⁰.

Indicaciones del iloprost inhalado en la hipertensión arterial pulmonar

Guías internacionales³⁻⁵ lo recomiendan como monoterapia o en terapia secuencial combinada en pacientes con CF-III y CF-IV de la OMS/WHO con respuesta subóptima. El iloprost-inh ha sido aprobado para su uso en la HAP por diferentes agencias encargadas de regular su uso: Europa (EMA) 2003, EE. UU. (Food and Drug Administration [FDA]) 2004 y Australia (Administración Australiana de Buenas Terapéuticas) 2004. En México se ha aprobado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México (COFEPRIS) para el tratamiento de:

1. HAP idiopática e HAP familiar;
2. HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo e HAP asociada a fármacos o toxinas;
3. HP debida a enfermedad embólica y/o trombótica crónica donde la cirugía no es una opción viable de tratamiento.

Guías de referencia nacionales³¹ lo mencionan como uno de los fármacos para realizar el reto farmacológico³² durante el cateterismo cardiaco derecho y determinar si existe o no un componente reversible del lecho vascular pulmonar en pacientes con HAP idiopática. Es similar a la adenosina iv pero mejor tolerado, además con su uso se ha identificado a pacientes que pueden ser respondedores a medicamentos bloqueadores de los canales del calcio a largo plazo.

En lo que respecta la indicación en términos de su aplicación, el iloprost-inh se distribuye en ampolletas de 2 ml a razón de 10 μ g/ml, y la prescripción será de 6 a 9 inhalaciones/día mediante un nebulizador. La duración en cada nebulización es de 10 a 12 min. La dosis puede ser individualizada. En algunos casos como en el estudio Aerosolized Iloprost Randomized Study Group (AIR)¹⁶ la dosis se individualizó durante los primeros 8 días de tratamiento.

Efectos benéficos

Los efectos benéficos de la vasodilatación de la circulación pulmonar relacionados con el uso del iloprost-inh reportados han sido disminución de la PAP-m, RVP y mejoría del GC, como fue mostrado en el estudio con 35 pacientes con HAP idiopática donde se demostró mayor efectividad al inhalar iloprost (14-17 μ g) que óxido nítrico (40 ppm)³³. Este efecto hemodinámico en condición aguda se mantuvo durante 45 min a diferencia de lo ocurrido con el óxido nítrico. Estos fármacos se consideran vasodilatadores pulmonares selectivos³⁴. Al comparar el epoprostenol iv con el

iloprost-inh se observó que ambos tuvieron efectos hemodinámicos similares, sin embargo, la diferencia estuvo en el tiempo, 30 min vs. 120 min, respectivamente; asimismo se evidenció una baja incidencia de efectos secundarios con el iloprost debido a su acción directa órgano-específica^{30,34}.

Otros efectos benéficos se han expresado en la capacidad de ejercicio, CF e intercambio gaseoso: saturación arterial de oxígeno y saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂)³⁻⁵.

Con dosis bajas de iloprost-inh³⁵ (2.5 µg) 6 veces al día, después de 24 semanas de tratamiento se observó mejoría de la caminata de 6 min (de 356 ± 98 m a 414 ± 99 m, $p < 0.001$) y de la CF ($p = 0.006$); el GC, índice cardiaco y la SvcO₂ mejoraron en la CF-II pero no en la CF-III ni en la CF-IV. Con ello se reafirma la importancia del diagnóstico oportuno con el objetivo de un tratamiento temprano.

Seguridad y eficacia

Su forma de administración a diferencia de otras prostaciclina análogas (epoprostenol iv, treprostinil subcutáneo) es diferente (por inhalación) lo que conlleva menor frecuencia de eventos secundarios (hipotensión arterial sistémica, taquifilaxia y rebote de la PAP con el retiro) relacionados con la administración sistémica de otros fármacos análogos de la prostaciclina como el epoprostenol, como fue demostrado cuando se comparó el iloprost-inh vs. epoprostenol iv en pacientes con HAP³⁶. Debido a estas características de administración se hace posible su empleo como monoterapia en pacientes graves en CF-IV y falla del VD³⁷, en terapia largo plazo^{16,38} e incluso en terapia combinada^{3-5,19-21}.

Los datos de seguridad del iloprost-inh fueron obtenidos de 215 pacientes con HAP en un estudio de 12 semanas y 2 brazos de extensión a largo plazo¹⁶. Los pacientes inhalaron iloprost una vez al día durante más de 3 años. La mediana de semanas de exposición fue de 15 semanas; 40 pacientes completaron 12 meses de la fase abierta del protocolo tratados con iloprost. La frecuencia de eventos adversos (EA) serios reportados incluyeron falla del VD, 4 (4%) y síncope, 5 (5%). EA: tos, 39 (38.6%); cefalea (29.7%); rubor facial, 27 (26.7%); síndrome gripal, 14 (13.9%); edema periférico, 13 (12.9%); dolor de mandíbula, 12 (11.9%); hipotensión arterial, 11 (10.9%); diarrea, 9 (8.9%); vértigo, 7 (6.9%); y otros como taquicardia, disnea, edema periférico, falla renal e insuficiencia cardíaca²⁶.

En el estudio Safety and pilot efficacy Trial in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension (STEP)³⁹ de terapia combinada a largo plazo donde los pacientes que ya tomaban un antagonista de los receptores de las endotelinas (bosentán) recibieron iloprost-inh, la seguridad fue consistentemente similar al estudio previo de fase 3 en el que los pacientes recibieron iloprost-inh como monoterapia¹⁶. Los EA³⁹ más frecuentes fueron cefalea, vasodilatación facial y dolor de mandíbula. Hubo síncope sin secuelas y no requirieron tratamiento, uno en el grupo con iloprost-inh y 2 en el grupo placebo. Pacientes 5/35 (14%) en el grupo de iloprost-inh vs. 7/32 (22%) del grupo placebo experimentaron 12 EA serios que incluyeron deterioro de la HP que requirieron hospitalización en 4, falla del VD uno del grupo placebo y uno con anemia por lo cual

se les retiró del estudio; en el grupo iloprost-inh hubo cefalea en 2 pacientes, uno requirió salir del estudio, y sangrado rectal en 2.

Del estudio con bajas dosis de iloprost (2.5 µg)³⁵ 62 pacientes entraron al estudio; fueron retirados del estudio 14 (22.6%) de estos: 8 por deterioro clínico, 4 por cambio de protocolo y 2 se perdieron durante el seguimiento. Trece pacientes tuvieron 29 EA durante el período del estudio. Ocho tuvieron uno o más EA: 10 vasodilatación facial, tos 6, hipotensión arterial sistémica 4, cefalea 4, anorexia 3, distensión abdominal uno y sensación de tensión en el tórax otro. La mayoría de estos EA serios fueron de leves a moderados y generalmente desaparecieron pocos días después del inicio de la inhalación. Sin embargo la anorexia, la distensión abdominal y la sensación de tensión torácica fueron relativamente importantes durante meses y limitados a la inhalación diaria. Ninguno de estos eventos causó el término del estudio. Entre 8 pacientes con deterioro clínico, 4 murieron por falla del VD, 3 tuvieron síntomas de falla del VD por lo que se incrementó la dosis de iloprost o se inició tratamiento combinado, y un paciente requirió trasplante pulmonar.

Desventaja

Su desventaja frente a otros medicamentos de la misma clase (análogos de la prostaciclina) como el epoprostenol iv o el treprostinil subcutáneo, es que requiere ser inhalado de manera frecuente para mantener el efecto (6 a 9 veces al día)^{3-5,10,19-21}. Esta desventaja parece disminuida por la menor frecuencia de eventos secundarios^{18,36}.

Iloprost inhalado a largo plazo

En el estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, placebo-controlado (AIR)¹⁶ fueron aceptados 203 pacientes, clasificados como HAP idiopática, HAP asociada a enfermedades de la colágena e HP tromboembólica crónica. Se les trató con 6-9 inhalaciones diarias de 2.5-5 µg/iloprost vs. placebo. Hubo mejoría en la CF y en la caminata de 6 min a los 3 meses de tratamiento. En el punto final combinado de deterioro clínico y muerte, el brazo de iloprost tuvo mejores resultados que el grupo placebo. El grupo con HAP idiopática fue el más beneficiado en la caminata de 6 min, además no hubo diferencias entre los tipos de HAP para llegar al punto final combinado de acuerdo al modelo de regresión logística.

En el estudio a largo plazo con iloprost³⁹, se incluyeron 63 pacientes diferentes a los del estudio AIR, el tipo de HAP fue diversa, 52 entraron a la fase de largo plazo, y de estos, 36 (69%) completaron los 2 años del estudio. Se encontró beneficio hemodinámico, CF, ejercicio, estabilización de la escala de disnea de Mahler y mejoría de la calidad de vida evaluada a través de la escala visual análoga EuroQoL-VAS. Un 50% del grupo total tuvo EA serios balanceados en ambos brazos, estos fueron tos, vasodilatación, edema periférico, dolor de tórax, cefalea y falla cardíaca derecha. Durante los primeros 3 meses la frecuencia de EA serios fue similar en ambos brazos: 23% iloprost-inh vs. placebo (21%); a los 2 años la frecuencia de EA serios fue de un 57%; los más

frecuentes fueron la falla cardiaca derecha, la muerte y la cirugía.

La tasa de supervivencia³⁸ estimada a los 2 años fue del 91.4% (81-100%, IC 95%) para los pacientes con HAP idiopática; para los otros grupos de HAP fue del 61.9% (41-83%, IC 95%).

Con estos 2 trabajos se demostró la eficacia y seguridad del iloprost-inh a corto y largo plazo en pacientes con HAP. Otros estudios han reportado resultados similares. En el estudio monocéntrico⁴⁰ con 24 pacientes con HAP idiopática, quienes recibieron tratamiento durante 12 meses con iloprost-inh a razón de 100 a 150 µg/día, se apreció mejoría hemodinámica y en la caminata de 6 min. Estos datos son diferentes a los de otro estudio en el que no se apreció la mejoría hemodinámica en 15/18 pacientes con HAP idiopática⁴¹. En el trabajo multicéntrico de Berlín⁴² que incluyó a 81 pacientes, 64 fueron de HAP idiopática, 59 recibieron tratamiento con iloprost-inh durante más de 24 meses y el principal efecto obtenido fue el mantenimiento de la estabilidad clínica.

En el estudio alemán³³ con 19 pacientes con HAP, 12/19 de ellos con HAP idiopática y falla del VD, hubo mejoría inicial, se continuó el tratamiento de 100 a 200 µg/día; a los 3 meses hubo mejoría hemodinámica y de la caminata de 6 min, 4 pacientes fallecieron (21%). En otro trabajo⁴³ se incluyó a 12 pacientes con HAP, 7/12 de ellos con HP tromboembólica crónica, se les administró iloprost 100-150 µg/día y fueron tratados durante 10 ± 5 meses; no se observó mejoría clínica, y la mayoría de los pacientes terminaron tratamiento por deterioro hemodinámico y clínico. De manera retrospectiva⁴⁴ se estudiaron 37 pacientes con HAP en 11 centros. Se cambiaron de epoprostenol iv o treprostinil subcutáneo a iloprost-inh. Al año, 78.4% permanecían con terapia inhalada y el 81.1% estuvieron libres de deterioro clínico.

Iloprost inhalado en terapia combinada

La respuesta insuficiente a la monoterapia en HAP es habitualmente la indicación para iniciar la administración de un segundo medicamento. Otra posibilidad tal vez menos utilizada es la de usar 2 fármacos de manera simultánea. No hay una recomendación específica en la literatura de cuándo usar una combinación específica y cuál sería la más idónea. Debido a esto las guías³⁻⁵ de tratamiento son cautas en esta recomendación. Por lo tanto, la combinación a utilizar depende del criterio médico y de la disponibilidad de fármacos.

El estudio STEP³⁹ fue el segundo ensayo clínico controlado de tratamiento combinado con prostanoides y el primero que añadió iloprost-inh a tratamiento previo con bosentán en pacientes con HAP. La dosis del iloprost inhalado fue de 5 µg/inhalación o placebo. Se incluyeron 67 pacientes, el 55% con HAP idiopática, el 45% con enfermedad sistémica o cardiopatía congénita corregida, el 97% en CF-III; y se les administraron 6 inhalaciones al día durante 12 semanas. El tiempo mínimo en tratamiento con bosentán fue de 4 meses. Al final del estudio los pacientes del grupo iloprost caminaron más, tuvieron mejor CF y parámetros hemodinámicos, y mayor tiempo hasta empeoramiento clínico que los del grupo placebo. Los efectos secundarios atribuibles

al iloprost-inh, como el enrojecimiento facial, cefalea y las artralgias, fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron iloprost-inh. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a efectos secundarios y anomalías graves de laboratorio entre ambos grupos. Debido a este estudio, la FDA de los EE. UU. reconoció en el año 2005 esta combinación para el tratamiento de la HAP.

Esta asociación de un prostanoides (iloprost o beraprost) y un antagonista de los receptores de endotelina (bosentán) en otro estudio⁴⁵ evidenció mejoría en la caminata de 6 min a los 3 meses de haberse iniciado el tratamiento combinado. La combinación fue bien tolerada por todos los pacientes. El tratamiento con bosentán añadido a los prostanoides de base proporcionó un incremento en el consumo pico de oxígeno, así como mejoría en el umbral anaeróbico, pulso pico de oxígeno y de la presión arterial sistólica sistémica durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar. No se observaron episodios de hipotensión o síncope. Sin embargo, en un ensayo realizado en Alemania⁴⁶, similar al estudio STEP, en donde se planeó incluir una muestra de 72 pacientes, se finalizó pronto dado que en un análisis intermedio con 40 pacientes no se observaron diferencias entre los 2 grupos.

La combinación de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil oral) y un prostanoides (iloprost-inh) es otra de la que se dispone de información. Para comparar los efectos del iloprost-inh, sildenafil oral o la combinación de ambos⁴⁷ en los parámetros hemodinámicos pulmonares y sistémicos en pacientes con HP primaria se estudiaron 5 pacientes con HAP idiopática en CF-III o CF-IV; 4 pacientes recibían previamente iloprost-inh durante 2 a 4 años. Los resultados demostraron que: 1. iloprost-inh redujo la PAP-m ($p < 0.0001$), con un descenso posterior a la primera inhalación de 9.6 ± 1.3 mmHg, alcanzando un efecto máximo a los 15-30 min (-17.1% , $p < 0.025$) y volviendo a los valores basales a los 120 min. Iloprost redujo en un 43.8% la RVP ($p < 0.001$) con un consecuente aumento en el GC del 43.6% ($p < 0.05$) y un incremento de la SvcO₂. No hubo retorno completo al valor basal de la RVP transcurridos 120 min desde su administración. 2. Sildenafil redujo la PAP-m ($p < 0.01$) en 6.4 ± 1.1 mmHg (-12.6% , $p < 0.005$) con un efecto máximo tras la primera dosis. Las dosis de sildenafil administradas posteriormente no produjeron una reducción acumulativa en la PAP-m durante el período de observación de 90 min. La RVP se redujo en un -21.8% ($p < 0.03$) tras la primera dosis. Tampoco hubo un descenso adicional de la RVP después de las administraciones consecutivas de sildenafil. 3. La combinación de iloprost y sildenafil redujo la PAP-m a 14 ± 1.4 mmHg (-24.7% , $p = 0.02$) respecto al valor basal. Los valores de PAP-m continuaron por debajo de los valores basales en 4 pacientes después de 120 min de observación ($-1,3\%$). La RVP se redujo en -43% ($p < 0.02$), sin volver a los valores basales a los 120 min. El GC aumentó independientemente de la frecuencia cardiaca en un 22.5% ($p < 0.03$) y la SvcO₂ aumentó.

El sildenafil redujo de forma constante los valores medios de PAP y RVP, con una mejora adicional después de la inhalación de iloprost. Estos datos sugieren que el iloprost-inh puede ser un adyuvante de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 en el tratamiento de la HP.

Para evaluar la eficacia y la seguridad de sildenafil oral en monoterapia o en combinación con iloprost-inh en el tratamiento de la HP se diseñó un ensayo clínico

prospectivo, abierto, comparativo, aleatorizado⁴⁸, en el que se compararon diversas dosis de sildenafil oral en monoterapia o asociado con iloprost-inh y un grupo control con óxido nítrico. Se estudiaron 30 pacientes, 10/30 con HAP idiopática, 13/30 con HP tromboembólica crónica, y otras diversas, todos ellos en CF-III o CF-IV. Los resultados mostraron que el tratamiento más eficaz con respecto a la potencia vasodilatadora pulmonar fue el de sildenafil 50 mg + iloprost 2.8 µg, seguido de sildenafil 12.5 mg + iloprost 2.8 µg, por encima de iloprost o sildenafil 50 mg en monoterapia y finalmente sildenafil 12.5 mg y óxido nítrico. En comparación con la monoterapia, la combinación de sildenafil e iloprost aumentó la vasodilatación pulmonar, redujo la RVP ($p < 0.001$) y aumentó el índice cardíaco ($p < 0.001$). La reducción máxima de la RVP fue del 44.2% con la dosis de 50 mg de sildenafil + iloprost. Los efectos de óxido nítrico desaparecieron en 15 min; los de iloprost en monoterapia se mantuvieron durante 60-90 min, mientras que con sildenafil oral el efecto alcanzó una meseta a los 45-60 min pero persistió a los 120 min. El resultado del tratamiento combinado se mantuvo hasta más allá de los 180 min. No hubo EA durante el tratamiento combinado. En conclusión, en combinación con iloprost-inh, el sildenafil tiene un efecto hemodinámico sinérgico. Esta combinación consigue una importante vasodilatación pulmonar en pacientes con HAP o tromboembólica crónica.

Estos mismos investigadores⁴⁹ publicaron posteriormente los resultados clínicos de 14 pacientes en tratamiento con iloprost-inh, en quienes se había comprobado deterioro de la capacidad de ejercicio. Se añadió sildenafil oral al tratamiento, con lo cual mejoró de forma significativa su CF, y esta mejoría se mantuvo al menos por un año. Durante este período hubo 2 muertes por neumonía que no fueron atribuidas al tratamiento.

Se estudiaron 8 pacientes⁵⁰ con HAP en CF-IV y en falla cardíaca, 4 de ellos candidatos a trasplante pulmonar. Como una alternativa al epoprostenol iv se utilizó la combinación de iloprost-inh y sildenafil. A los 3 meses de tratamiento hubo mejoría en la CF y la caminata de 6 min mejoró, de no poder caminar a andar 322 ± 90 m. La supervivencia a uno y 5 años fue del 100 y 75% respectivamente. De los candidatos a trasplante pulmonar, a uno se le realizó 6.8 años después y uno murió 1.2 años después de iniciado el tratamiento.

Supervivencia con monoterapia y tratamiento combinado

En el metaanálisis publicado en 2009⁵¹ se evaluaron en 18 años (1990-2008) 23 ensayos clínicos aleatorizados, 8 incluyeron fármacos prostanoides y uno iloprost-inh¹⁶. La HAP idiopática fue la entidad que más se estudió y predominó la CF-III. El total de pacientes incluidos en este metaanálisis fue de 3,140; la mortalidad global en el grupo con tratamiento fue del 1.54 vs. 3.80% placebo en 14.3 semanas promedio. El riesgo relativo acumulado estimó una reducción del 43% de muerte para el grupo con tratamiento, ($p < 0.023$). Con todo esto se puede concluir que el tratamiento específico con monoterapia con fármacos prostanoides de manera global disminuyó la mortalidad en este grupo de pacientes.

En 2010⁵² se publicó otro metaanálisis donde se identificaron 1,541 trabajos y resúmenes, se aceptaron para análisis 24 artículos con 3,758 pacientes, de los cuales 11 correspondieron a prostanoides (análogos de las prostaciclina) con 1,404 pacientes. Los datos se agruparon en 3 clases de medicamentos: prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5. La mortalidad en el brazo control fue del 4.2%, con un tiempo de estudio de 14.9 semanas promedio. Hubo beneficio en cuanto a mortalidad en el grupo de prostanoides (RR 0.49 [IC 0.29 a 0.82]) beneficio que no fue observado con las otras líneas de tratamiento. La reducción de la mortalidad fue del 51% (RR 0.49, IC 0.29 a 0.82). Los 3 tipos de medicamentos tuvieron mejoría clínica y hemodinámica y los EA con prostanoides incluyeron dolor de mandíbula, diarrea, edema periférico, cefalea y náuseas. En conclusión, los prostanoides disminuyeron la mortalidad y mejoraron múltiples eventos clínicos y hemodinámicos.

En 2011 en otro metaanálisis⁵³ se valoró si el tratamiento combinado podría ser al menos igual que el tratamiento con monoterapia. Se incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados con 729 pacientes con un seguimiento de 12 a 16 semanas. Al comparar el tratamiento de monoterapia con el combinado, este último (no obstante evidenciar un modesto incremento en la caminata de 6 min al final del seguimiento) no demostró disminución de la mortalidad, admisiones hospitalarias por deterioro de la HAP, escalar el tratamiento o de la clase funcional. Se menciona la necesidad de más estudios y mejor calidad en los datos.

Conclusiones

El iloprost-inh es un medicamento análogo de la prostaciclina con efecto específico vasodilatador pulmonar de alrededor de 120 min posterior a su aplicación.

Además de su uso aceptado para el tratamiento de pacientes con HAP en CF-III y IV, se ha aceptado para el reto farmacológico en el cateterismo cardíaco derecho.

Como monoterapia ha demostrado mejorar la hemodinámica pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida a corto y largo plazo; junto a otros prostanoides ha impactado con mayor tiempo de supervivencia.

Es posible su uso en combinación con otros fármacos vasodilatadores específicos pulmonares; aunque ha mejorado la evolución clínica del paciente con HAP, no se ha demostrado aún un efecto definido en la supervivencia.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

El Dr. Santos Martínez ha sido invitado por Bayer de México como profesor para iloprost inhalado (Ventavis®) y ribroxavan (Xarelto®). El Dr. Bojorquez-Guerrero es Gerente Médico del área cardiovascular, de Bayer de México S. A de C.V. DF. México.

El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41.
- Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D42-50.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al., ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009;119:2250-94.
- Galié N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;20:2493-537.
- Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154S:S20-33.
- 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;115:343-9.
- Badesch D, Raskob G, Elliot G, et al. Pulmonary arterial hypertension baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest*. 2010;137:376-87.
- Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159-65.
- Galié N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60-72.
- Olschewski H, Rose F, Schermuly R, et al. Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther*. 2004;102:139-53.
- Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:297-304.
- Sandoval J, Gaspar J, Peña H, et al. Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38:1343-8.
- Long J, Russo MJ, Muller CH, et al. Surgical treatment of pulmonary hypertension: Lung transplantation. *Pulm Circ*. 2011;1:327-33.
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 1990;112:485-91.
- Safdar Z. Treatment of pulmonary arterial hypertension: The role of prostacyclins and prostaglandin analogs. *Respir Med*. 2011;105:818-27.
- Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
- McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial Hypertension: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1915-22.
- Galié N, Humbert M, Vachiéry JL, et al., Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.
- Ewert R, Glase S, Opitz C. Iloprost in pulmonary medicine. *Exper Rev Resp Med*. 2008;2:689-702.
- Ewert R, Schäper C, Halank M, et al. Inhalative iloprost-pharmacology and clinical application. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:1-13.
- Ewert R, Gläser S, Bollmann T, et al. Inhaled iloprost for therapy in pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Resp Med*. 2011;5:145-52.
- Olschewski H, Rose F, Grünig E, et al. Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med*. 2001;138:367-77.
- Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expressions is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1925-32.
- Vachiéry JL. Prostacyclins in pulmonary arterial hypertension: The need for earlier therapy. *Adv Ther*. 2011;28:251-69.
- Hoshikawa Y, Voelkel NF, Gessell TL, et al. Prostacyclin receptor-dependent modulation of pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:314-8.
- Weissmann N, Gerigk B, Kocer O, et al. Hypoxia-induced pulmonary hypertension: Different impact of iloprost, sildenafil and nitric oxide. *Respir Med*. 2007;101:2125-32.
- Wilkens H, Bauer M, Forestier N, et al. Influence of inhaled iloprost on transpulmonary gradient of big endothelin in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003;107:1509-13.
- Schermuly RT, Schulz A, Ghofrani HA, et al. Pharmacokinetics and metabolism of infused versus inhaled iloprost in isolated rabbit lungs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303:741-5.
- Olschewski H, Rohde B, Behr J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;124:1294-304.
- Olschewski H, Walrmath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 1996;124:820-4.
- Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria en el adulto. Evidencias y recomendaciones. México: Catálogo maestro de guías de práctica clínica. Secretaría de Salud 2010, IMSS -433-11.
- Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:1354-60.
- Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al., German PPH study group. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:176-82.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338:1173-4.
- Yun-Juan S, Chang-Ming X, Guang-Liang S, et al. Inhaled low-dose iloprost for pulmonary hypertension: A prospective, multicenter, open-label study. *Clin Cardiol*. 2012;35:365-70.
- Galié N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003;2:123-37.
- Martischniq AM, Tichy A, Nikfardjam M, et al. Inhaled iloprost for patients with precapillary pulmonary hypertension and right-side heart failure. *J Cardiac Fail*. 2011;17:813-8.
- Olschewski H, Hoepfer MM, Behr J, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2010;104:731-40.

39. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257–63.
40. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med*. 2000;342:1866–70.
41. Ewert R, Wensel R, Opitz CF. Aerosolized iloprost for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2000;343:1421–32.
42. Ewert R, Opitz c, Wensell R, et al., Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension. Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. *Z Kardiol*. 2000;89: 987–99.
43. Machherndl S, Kneussl M, Baumgartner H, et al. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost. *Eur Respir J*. 2001;12:8–13.
44. Channick RN, Frantz RP, Kawut SM, et al. A multicenter, retrospective study of patients with pulmonary arterial hypertension transitioned from parenteral prostacyclin therapy to inhaled iloprost. *Pulm Circ*. 2013;3:381–8.
45. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving non-parenteral prostanoids. *Eur Respir J*. 2003;22:330–4.
46. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28:691–4.
47. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:1218–22.
48. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002;136:515–22.
49. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:158–64.
50. Lopez-Meseguer M, Berastegui C, Monforte V, et al. Inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with severe pulmonary arterial hypertension delays the need for lung transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45:2347–50.
51. Galié N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394–403.
52. Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, et al. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2010;11:12–22.
53. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011;108:1177–82.