



Iloprost en hipertensión pulmonar: Renacimiento de un viejo conocido

Ricardo Campos Cerda,¹ María de Jesús R Rosas Romero,² Jaime Eduardo Morales-Blanhir³

RESUMEN. La hipertensión pulmonar se define como la presencia de presión pulmonar media mayor de 25 mmHg en reposo, o 30 mmHg durante el ejercicio, determinado durante el cateterismo cardiaco derecho. Descrita hace más de 100 años, en la actualidad persisten aún muchas preguntas acerca de su etiología, diagnóstico temprano y tratamiento. En el transcurso de los últimos 50 años, se han desarrollado diversas estrategias de diagnóstico y tratamiento que han modificado la evolución de la misma. La terapia con diuréticos, digitálicos y vasodilatadores iniciaron el camino; el estudio hemodinámico de estos pacientes permitió evaluar diferentes medicamentos y su influencia sobre la enfermedad. Los prostanoides y sus derivados demostraron mejorar la hemodinámica cardiopulmonar, sin los efectos deletéreos de los antagonistas de los canales de calcio, vasodilatadores venosos y arteriales utilizados.

Iloprost, un análogo de prostaciclina, se utilizó en un inicio como vasodilatador en la enfermedad vascular periférica, desde la década de los 80 demostró poseer actividad vasodilatadora pulmonar cuando se empleó por vía endovenosa. Posteriormente, se confirmó dicha actividad y se desarrolló la administración inhalada, demostrando mayor selectividad vascular pulmonar y mejoría en la función cardiopulmonar. Su efecto hemodinámico agudo, similar al óxido nítrico y prostaciclina, lo hace una herramienta útil en el diagnóstico y estratificación de los pacientes. Su administración a largo plazo, permite un control sostenido de la presión pulmonar, incrementa la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, mejorando así la clase funcional.

Actualmente se encuentra en estudio la terapia combinada con inhibidores de fosfodiesterasa e inhibidores de endotelina para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial, y así, modificar el espectro actual de la enfermedad.

Palabras clave: Iloprost, iloprost inhalado, hipertensión pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar.

ABSTRACT. Pulmonary hypertension is the presence of median pulmonary pressure > 25 mmHg at rest or 30 mmHg during exercise in the right heart catheterization. It has been described over 100 years, and actually persist many questions about etiology, early diagnosis and treatment. In the last 50 years, has been created many diagnostic and treatment strategies that have modified the disease course. Treatment with digitalis, diuretics, and vasodilators has had a substantial impact on the evolution of this disease, the hemodynamic study evaluate the different drug profile and their effect on pulmonary hypertension. Prostanoids and derivates improve the cardiopulmonary hemodynamics, without the secondary effects of calcium-channel blockers, venous and arterial vasodilators used before.

Iloprost, prostacyclin analogue, initially as vasodilator in peripheral vascular disease, showed since 1980's pulmonary vasodilator properties by intravenous infusion. In the next years, those actions were confirmed and inhaled administration was introduced, observing pulmonary selectivity and improvement of cardiopulmonary hemodynamics. It has an acute effect, similar to nitric oxide and prostacyclin, which made it useful in the diagnosis and stratification of the patients. When it is used as long-term therapy, permit long term pulmonary pressure control, increase survival, functional improvement on exercise testing, increasing functional class. Currently, is recommended for pulmonary hypertension, and it is under investigation with sildenafil or bosentan for the long-term treatment of severe pulmonary hypertension, and thus, modify the disease prognosis.

Key words: Iloprost, inhaled iloprost, idiopathic pulmonary hypertension, pulmonary hypertension.

¹ Residente de Cardioneumología.

² Investigador Asociado A. Co-Investigador en Cardioneumología.

³ Profesor Titular de Cardioneumología.

Dpto. de Neumología, INCMNSZ.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir

Dpto. de Neumología, INCMNSZ. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan 14000, México, DF. México.

E-mail: moralesjaime@usa.net

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (PH) se define como una elevación de la presión pulmonar media (mPAP) mayor de 25 mmHg en reposo o 30 mmHg en ejercicio.¹ Una de las formas de PH más severas, la hipertensión pulmonar idiopática (IPH), llamada previamente como primaria, se consideró hasta hace unos años como una enfermedad incurable, progresiva y potencialmente fatal.² Los sínto-

mas de la PH son relativamente inespecíficos, siendo la disnea el más común; cuando existe la sospecha diagnóstica, debe referirse al paciente con un especialista sobre la enfermedad y realizar electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, espirometría y ecocardiografía que demuestre la presencia de PH. El diagnóstico debe confirmarse con cateterismo cardiaco derecho y realizar el test de reactividad vascular pulmonar (TRVP). La respuesta definirá a los pacientes que responderán al tratamiento vasodilatador a largo plazo. El tratamiento vasodilatador con antagonistas de canales de calcio puede mejorar los síntomas, la hemodinámica pulmonar y la sobrevida en pacientes que responden en el TRVP. En los pacientes con hipertensión pulmonar severa (idiopática, familiar, asociada a anorexigénicos, enfermedades del tejido conectivo, cardiopatía congénita, hipertensión portal, asociada a HIV, sarcoidosis o enfermedad tromboembólica crónica) debe considerarse la utilización de terapia a largo plazo con infusión endovenosa de prostaglandinas (prostaciclina, epoprostenol, iloprost y teprostínil).³

El iloprost, aprobado inicialmente para enfermedad arterial oclusiva, sin embargo, se utiliza actualmente como alternativa de tratamiento en PH.⁴ Cuenta con unión natural a los receptores de prostaglandinas, se utiliza por vía endovenosa e inhalada. La actividad vasodilatadora pulmonar está relacionada con su depósito a nivel alveolar. La primera vez que se utilizó en pacientes con hipertensión pulmonar severa fue en 1994. Durante su nebulización existió una disminución en la mPAP y en la resistencia vascular pulmonar (PVR) minutos después de su administración; además también se observó un incremento en los niveles de saturación de oxígeno e incremento en el gasto cardiaco (CO).

Se ha utilizado en el tratamiento a largo plazo de pacientes con IPH, secundario a enfermedades de la colágena y enfermedad tromboembólica crónica; con buenos resultados. Tiene un amplio perfil de seguridad, siendo la tos el efecto secundario más frecuente, que no influye en el apego al tratamiento.⁵

HISTORIA

La hipertensión pulmonar idiopática (IPH) es una enfermedad con una incidencia de 1-2 por millón/año, predomina en mujeres con relación 4:1, su mayor incidencia es en la edad adulta temprana, en personas mayores de 60 años se presenta en un 6%; la incidencia familiar es de 6.4%.^{1,2,6,7}

Presenta síntomas discapacitantes y sin tratamiento tiene un curso fatal. Hasta 1981 cuando inició el trasplante de corazón-pulmón, no existía tratamiento. Cuando

surgió esta nueva modalidad su limitación fue el número de donadores existentes.^{3,8}

El tratamiento de la enfermedad ha mostrado varias modificaciones durante el transcurso de las últimas décadas. Inicialmente se consideró el tratamiento vasodilatador con antagonistas de canales de calcio en pacientes que respondían al TRVP porque mejoraban los síntomas, la hemodinámica y la sobrevida. Posteriormente se incluyó en el tratamiento la warfarina y en ausencia de contraindicaciones se debe considerar su uso en la forma de IPH. La digoxina ingresó al tratamiento de la PH sólo en ciertos casos donde se demuestra mejoría en la clase funcional. La terapia con oxígeno suplementario se recomendó en pacientes con hipoxemia nocturna con oximetría menor del 90% o en la enfermedad pulmonar crónica con hipoxia y PH asociada; preceptos que prevalecen hasta la actualidad.⁹

La terapia a largo plazo con infusión endovenosa de prostaglandinas y análogos en pacientes con hipertensión pulmonar severa fue un punto de corte en el tratamiento de la enfermedad. Los efectos demostrados en pacientes clase III y IV, y los cambios hemodinámicos a corto y mediano plazo, permitieron el desarrollo de estrategias en el tratamiento. La introducción de óxido nítrico (NO) como herramienta diagnóstica, y la terapia endovenosa a largo plazo con epoprostenol, mostraron el inicio del incremento de la sobrevida y calidad de vida de los pacientes; tendencia que continúa el tratamiento con iloprost, teprostínil, inhibidores de endotelina y recientemente inhibidores de fosfodiesterasa.¹⁰

El iloprost es un análogo de la prostaciclina, con administración endovenosa o inhalada. Derivado de carbaciclina, ZK 36375 o ciloprost, se inició su estudio en 1982 como análogo de prostaglandina con efectos sobre la agregación plaquetaria y con estabilidad de la membrana celular en casos de isquemia tisular.¹¹ Posteriormente en 1984 Kauniken et al, demostraron los efectos hemodinámicos asociados con vasodilatación sistémica, pulmonar y modificaciones del CO.¹² Turker et al mostraron los efectos sobre la vasculatura pulmonar. En los siguientes años se confirmaron sus efectos sobre la perfusión renal, cutánea, pulmonar, y su uso potencial en aquellos casos con isquemia tisular de fondo.¹³

Con la introducción de epoprostenol en el tratamiento de la PH, se iniciaron las evaluaciones hemodinámicas de iloprost en el tratamiento de la misma. En 1994, Olschewsky et al, demostraron los primeros casos de pacientes con IPH con respuesta a corto y mediano plazo con iloprost inhalado. Posteriormente se confirmó su potencial utilidad como herramienta diagnóstica en la respuesta aguda por administración endovenosa o inhalada. Además, las modificaciones de la sobrevida en pacien-

tes con hipertensión pulmonar severa y la respuesta a la terapia combinada.¹⁴

FARMACODINAMIA

Los efectos hemodinámicos de la prostaciclina incluyen vasodilatación sistémica y pulmonar, cronotropismo positivo, incremento del CO y la ausencia de efectos inotrópicos negativos. Por otro lado, interfiere con la vasoconstricción pulmonar hipóxica y por lo tanto, incrementa los cortocircuitos pulmonares.^{15,16} Al inducir vasodilatación sistémica, la caída de la presión arterial se puede evitar cuando se incrementa la dosis gradualmente. En caso de falla ventricular derecha, la disminución de la presión arterial es deletérea.¹⁷ Los efectos benéficos a largo plazo de la prostaciclina no se ha determinado claramente. Posiblemente están relacionados con sus efectos antiproliferativos, antitrombóticos y antagonismo en el sistema de la endotelina.¹⁸

El iloprost tiene una unión natural a los receptores de prostaglandinas. Sus efectos son similares a la prostaciclina, con mayor estabilidad química, estable a temperatura ambiente, pH neutro y no se inactiva con la luz natural. Consiste de una mezcla de isómeros (4R y 4S) diastéromeros en una proporción de 53:47. Es una sustancia oleosa, soluble en metanol, etanol, etilacetato, acetona, y en buffer con pH 7. Altamente soluble en agua destilada, buffer pH 3 y 5, peso molecular de 360, y su fórmula molecular es $C_{22}H_{32}O_4$. (Figura 1). La solución de inhalación es clara, sin color, en solución estéril.

Cuando se emplea en infusión endovenosa, produce cambios en la cascada de coagulación que incluye inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria, activación de la fibrinólisis, sus efectos vasculares son principalmente dilatación de arteriolas y vénulas. Ante la presencia de cambios inflamatorios induce incremento de la densidad capilar y reducción de la permeabilidad capilar aumentada en la microcirculación, inhibición de la migración y adhesividad de los leucocitos luego de daño endotelial y disminución en la liberación de radicales libres de oxígeno. Los mecanismos relacionados con todos estos efectos no están bien definidos, posiblemente inducidos por la modulación en la respuesta inflamatoria por la estimulación de receptores de prostaglandinas y estabilidad de la membrana celular.^{19,20}

El iloprost inhalado tiene mayor vida media en comparación con la administración endovenosa de prostaciclina. La fórmula endovenosa se aprobó inicialmente para enfermedad arterial oclusiva, sin embargo, su forma inhalada se ha desarrollado como alternativa al tratamiento endovenoso de prostaciclina en PH.^{4,5,21}

El uso de prostaciclina inhalada o iloprost son alternativas al uso de NO inhalado. La distancia entre la pared alveolar y el músculo liso vascular es menor de 10 μ m, lo

que permite mayor selectividad pulmonar de ambas.²² La actividad vasodilatadora pulmonar está relacionada con su depósito a nivel alveolar, ya que las arterias pulmonares intraacinares se encuentran íntimamente rodeadas de superficie alveolar. Para el tratamiento a largo plazo, se requiere de 6-9 aplicaciones cada 24 h, y cada inhalación dura aproximadamente 10-15 minutos.

Los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del iloprost inhalado en tres nebulizadores jet, cuentan con perfiles similares. Se observó reducción de la PVR, mPAP sin afectar las resistencias vasculares sistémicas (SVR). Incrementaron significativamente el CO, la saturación de la sangre venosa mixta y arterial. Se observó un rápido inicio de acción, con niveles plasmáticos demostrables inmediatamente después de las maniobras de inhalación, con vida media de 7 minutos. Sin embargo, la vida media farmacológica en la vasculatura pulmonar es aproximadamente 25 minutos, a pesar de existir disminución de los niveles plasmáticos de la droga; esto soporta la hipótesis del depósito local que contribuye a sus efectos predominantes en la vasculatura pulmonar.²³

FARMACOCINÉTICA

- Absorción

Niveles plasmáticos estables se alcanzan rápidamente a los 10-20 minutos de comenzar la infusión intrave-

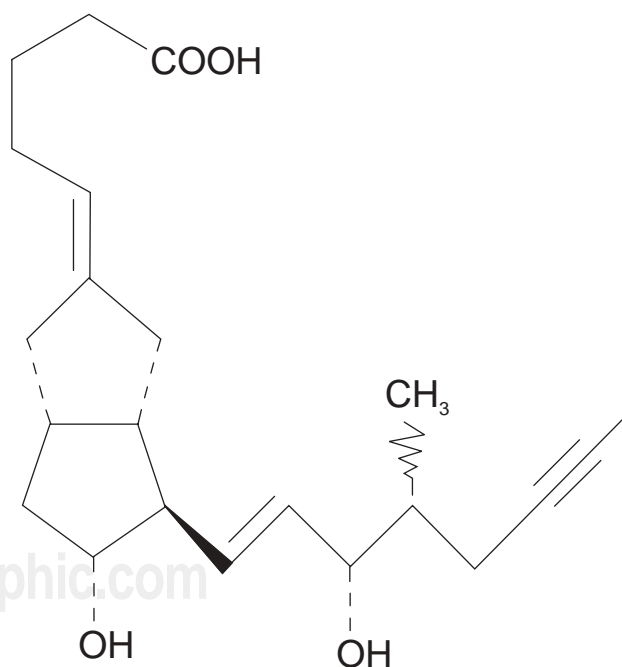


Figura 1. Fórmula molecular de iloprost.

nosa y son directamente proporcionales a la tasa de infusión por ejemplo, con 3 ng/kg/minuto se alcanzan niveles de 135 ± 24 pg/mL. Los niveles séricos disminuyen rápidamente luego de finalizar la infusión a causa de su acelerada tasa de metabolismo.

Al administrar iloprost inhalado en pacientes con PH (dosis 5 µg), alcanzaron niveles séricos máximos de 100 a 200 pg/mL al finalizar la inhalación. Entre los 30 minutos y la hora después de finalizada la inhalación, iloprost no es detectable en el suero (límite de cuantificación de 25 pg/mL).¹⁷

- **Distribución**

Después de la infusión intravenosa, el volumen aparente de distribución fue de 0.6 a 0.8 L/kg en pacientes sanos. La unión total de iloprost a proteínas plasmáticas es independiente de la concentración. Con un rango de 30 a 3,000 pg/mL alcanza aproximadamente el 60%, del cual el 75% se debe a la unión con la albúmina.

- **Metabolismo**

Se metaboliza por medio de la oxidación de la cadena de carboxilos. El principal metabolito es tetranor-iloprost, que se encuentra en la orina en forma libre y conjugada en 4 diastereoisómeros. Tetranor-iloprost es farmacológicamente inactivo, según consta en experimentos animales. Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que el metabolismo de iloprost a nivel pulmonar es similar después de la administración intravenosa o la inhalación.²⁴

- **Eliminación**

En sujetos con función renal y hepática normal, la depuración posterior a la infusión endovenosa se caracteriza por un perfil en dos etapas con vida media promedio de 3 a 5 minutos y de 15 a 30 minutos. La depuración en plasma es de 20 ± 5 mL/kg/minuto. La vida media de la fase final plasmática es de 30 minutos como resultado de la disminución de sus niveles a menos del 10% a las 2 horas de finalizada la infusión. La farmacocinética es independiente de la edad o sexo del paciente.²⁵

La depuración total es aproximadamente 20 mL/kg/min, lo que indica metabolismo extrahepático adicional. Se realizó un estudio de equilibrio del volumen con el empleo de 3H-iloprost. Luego de la infusión intravenosa, la recuperación de la radiactividad total es del 81%, y la recuperación respectiva en la orina y heces fueron del 68 y 12%. Los metabolitos se eliminan en 2 etapas, para las cuales se ha calculado una

vida media de aproximadamente 2 y 5 horas en plasma y 2 a 18 horas en orina.²⁴

Las interacciones con otras drogas a nivel de las proteínas plasmáticas son improbables dado que una gran proporción del iloprost se une a la albúmina plasmática y sólo se alcanza una escasa concentración. Efectos sobre el metabolismo de otras drogas son improbables dada su vía metabólica y la baja dosis absoluta. Se metaboliza por beta oxidación. No se elimina nada de sustancia sin modificaciones.

Los metabolitos se excretan por vía renal en un 80 y 20% por vía biliar. Es 100% biodisponible luego de la administración intravenosa.²⁴

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con iloprost endovenoso debe realizarse solamente en hospitales o clínicas que dispongan del equipo clínico adecuado. En mujeres, antes de iniciar el tratamiento, debe descartarse la presencia de embarazo. La dosis se ajusta según la tolerancia individual y oscila en promedio generalmente entre 0.5-2.0 ng/kg de peso corporal/minuto durante 6 horas al día. En el síndrome de Raynaud suelen ser suficientes para una mejoría de varias semanas, tratamientos de menor duración 3-5 días.

Para su empleo por vía intravenosa en la enfermedad arterial periférica, se diluye en solución estéril, salina o solución glucosada al 5%. El contenido debe mezclarse agitando bien. La solución lista para el empleo (concentración de 0.2 µg/mL), se administra mediante una bomba de infusión por una vena periférica o, mediante un catéter a una vena central, durante un periodo de 6 horas diarias como regla general.

La solución para infusión debe ser preparada en el momento, para garantizar de este modo su esterilidad. El tratamiento se inicia en los 2-3 primeros días con una velocidad de infusión de 10 mL/h, elevándose la dosis cada 30 minutos, de 10 en 10 mL/h, hasta alcanzar una velocidad máxima de 40 mL/h (en pacientes con un peso corporal de más de 75 kg hasta 50 mL/h), siempre en función de la aparición de efectos secundarios como cefalea, náusea o descenso de la presión arterial. En caso de presentarse efectos secundarios, la velocidad de infusión se reducirá al nivel de la dosificación próxima más baja. Si aparecieran efectos secundarios severos, se interrumpirá la infusión.²⁶

El tratamiento se continuará durante 4 semanas, a la dosis que se encontró tolerable en los 2-3 primeros días. Al comienzo de la administración y después de cada elevación de la velocidad de infusión, se controlarán la fre-

cuencia cardíaca y la presión arterial. En pacientes en diálisis o con cirrosis hepática hay que evaluar la disminución de la eliminación. En estos pacientes es necesaria una menor dosis (a la mitad de la recomendada). No se debe utilizar una infusión continua durante varios días a causa del posible desarrollo de taquifilaxia (efecto sobre los trombocitos) y una posible “hiperagregabilidad de rebote” de los trombocitos al final del tratamiento, aun cuando hasta la fecha no se conocen complicaciones clínicas en relación con este fenómeno.

Se puede utilizar una bomba de infusión que disponga de una jeringa de 50 mL. En este caso se diluye en 50 mL de solución a una concentración final de 2 µg/mL la velocidad de infusión seguirá un esquema de 1–5 mL/h similar al arriba mencionado.²⁷

Para el tratamiento a largo plazo en HP, se deben seguir las mismas recomendaciones en la preparación. Se utilizará, al igual que la prostaciclina, una vía venosa central para su administración. Existen actualmente dispositivos que permiten la terapia endovenosa móvil, tomando en cuenta las recomendaciones para cuidados de los catéteres venosos a largo plazo, así como la preparación del mismo.²⁸

El equipo para inhalación del iloprost permite modificar su efectividad, efectos secundarios y la aceptación del paciente a la terapia. Los mejores resultados se obtienen durante una lenta y profunda inhalación acompañada de espiración rápida. Los nuevos dispositivos permiten alcanzar partículas de aproximadamente 3 µ de diámetro, distribución estándar del tamaño de partículas, alcanzando la superficie alveolar de forma segura; por otro lado, fácil manejo incluyendo la limpieza del dispositivo.²⁹

Al momento se cuenta con dos sistemas de nebulizadores. Los nebulizadores jet, con tres diferentes métodos de dispersión de partículas: espaciador, máscara venturi, liberación pulsátil computarizada. En cualquiera de los casos, requiere compresores portátiles, que cuentan con la desventaja de no ser silenciosos, y que sólo 20-40% del medicamento será inhalado por el paciente. Olschewsky et al, compararon estos tres métodos, no encontrando diferencias entre ellos.²³

Los nebulizadores ultrasónicos se desarrollaron como alternativa a los métodos anteriores. No cuentan con válvula entre el nebulizador y la pieza bucal. Liberan el medicamento por medio de aerosol con menor pérdida del mismo, con tiempo de administración promedio de 4 minutos sin pérdida de la selectividad pulmonar de la droga.³⁰

Los nebulizadores adecuados para la inhalación de iloprost deben suministrar 2.5 µg o 5 µg de iloprost en la boquilla durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 a 10 minutos. El diámetro aerodinámico medio de volumen (del inglés, MMAD, Mass Median Aerodynamic Diameter) del aerosol es de 3-4 micrómetros y la salida total es de 0.05–0.4 mL/min. A fin de minimizar la exposición accidental, se recomienda el uso de nebulizadores con un filtro o con sistemas disparadores inhalatorios y mantener el ambiente bien ventilado.

Un ejemplo de nebulizadores que son adecuados para su uso y cumplen con las especificaciones internacionales son AAD®, I-neb® AAD® y HaloLite® (Figuras 2 y 3). Se ha demostrado que estos nebulizadores son adecuados para su administración.

Para cada sesión inhalatoria, se debe transferir el contenido completo de una ampolleta en la cámara del nebulizador de inmediato antes de su uso. La solución no uti-



Figura 2. Sistema de nebulización prodosis AAD®, Adaptado de respironics®.



Figura 3. Sistema de nebulización I-neb™AD®, adaptado de Respironics®.

lizada en el nebulizador durante una sesión debe desecharse. En general, los nebulizadores adecuados para terapia inhalada cuentan con certificados de calidad y funcionan presurizados (*Figura 4*).³⁰

GRUPOS DE ESTUDIOS

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La terapia inhalada en la hipertensión pulmonar permite la selectividad en la vasculatura pulmonar, evitando los efectos secundarios en la circulación sistémica. La vasodilatación selectiva se describió con el uso de NO inhalado, pero este agente tiene varios efectos secundarios que limitan su uso. No existe evidencia que demuestre un incremento en la sobrevida durante la terapia con NO.

Se han realizado evaluaciones sobre la respuesta farmacológica aguda de iloprost, así como el tratamiento a largo plazo en pacientes con hipertensión pulmonar. Se ha comparado con NO, prostaciclina y sus derivados, inhibidores de fosfodiesterasa, y actualmente se encuentra aprobado para el diagnóstico y tratamiento de PH.³¹

a. Test de Reactividad Vascular Pulmonar

Iloprost produce una disminución en la miAP y la PVR minutos después de su administración inhalada; además, también incrementa los niveles de saturación de oxígeno y del CO. El perfil hemodinámico principal es disminución en las PVR con incremento del CO, sin estar asociado al efecto barorreflejo que se presenta con la prostaciclina endovenosa.¹⁴

Hoeper et al, compararon los efectos de iloprost en aerosol vs NO inhalado (*Figura 5*). Durante la inhalación de NO disminuyó la presión pulmonar 4.3 mmHg y durante la inhalación de iloprost disminuyó hasta 10 mmHg; la misma magnitud en la diferencia de los cambios se observaron en la PVR (34%), concluyeron que fue ligeramente mayor la respuesta con iloprost en comparación con NO.³²

Posteriormente, se han realizado comparaciones entre prostaciclina endovenosa, iloprost inhalado y endovenoso con resultados similares. Opitz et al estudiaron 21 pacientes con IPH, clase III de la NYHA, con un desempeño en prueba de ejercicio de 330 metros en promedio. Todos los pacientes se encontraban bajo terapia convencional: diuréticos, calcioantagonistas y digitálicos. La reducción de las PVR fue similar con iloprost y prostaciclina, pero con menor disminución en la SVR, presión de la aurícula derecha y mayor incremento del CO (*Cuadro 1*). Estos efectos fueron mayores con iloprost inhalado *versus* endovenoso.³³

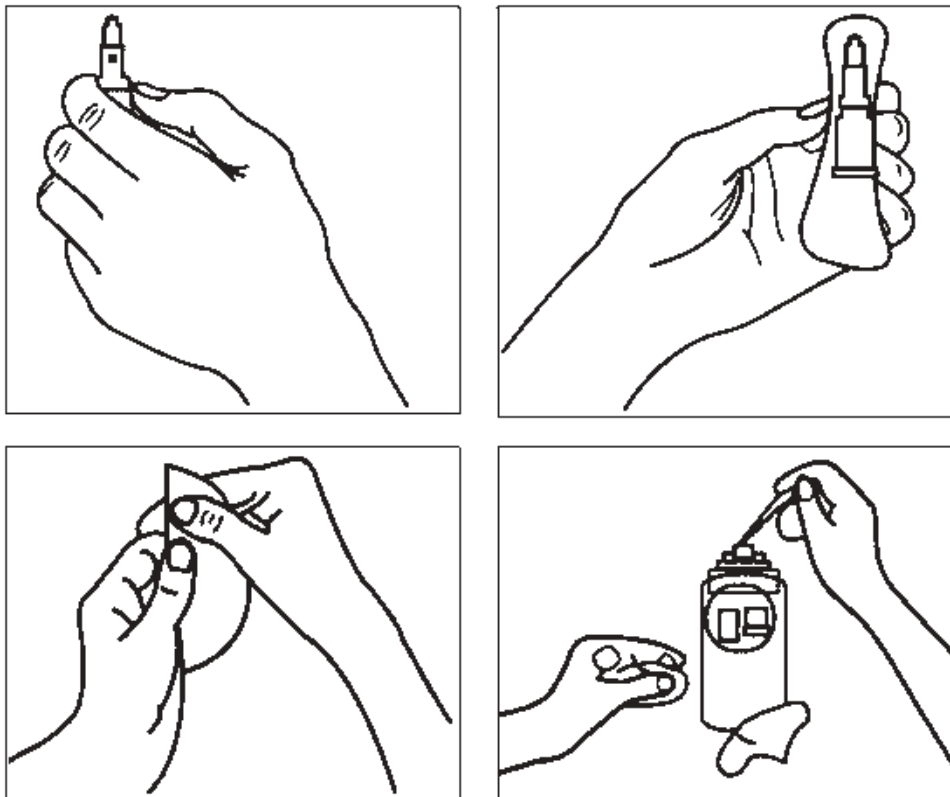
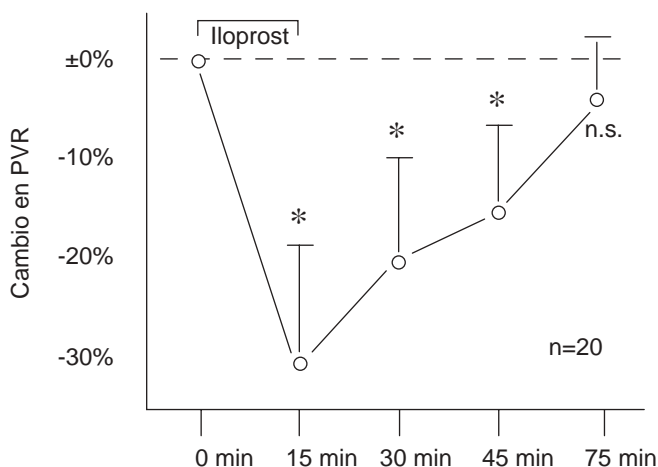


Figura 4. Preparación de iloprost inhalado, adaptado de *respiro-nics*®.



Adaptado de Hoepfer et al. *J Am Coll Cardiol*, 2000

Figura 5. Efectos de iloprost inhalado sobre la resistencia vascular pulmonar (PVR). Los pacientes inhalaban 14–17 µg de iloprost durante 15 minutos, y se realizaron determinaciones de variables hemodinámicas cada 15 minutos. Los cambios en la PVR (%) se muestran como mediana y límite superior de confianza 95% de la mediana. Asterisco indica $p < 0.05$ vs línea basal.

El efecto agudo de iloprost se ha evaluado tanto en dosis única, como en vigilancia durante 24 h, por medio de monitoreo hemodinámico continuo. Un estudio que incluyó 5 pacientes con PH, utilizó iloprost inhalado a 6 dosis cada 4 h. Se empleó un monitor hemodinámico fijo que incluyó un sensor colocado en el ventrículo derecho. El tratamiento con una dosis de iloprost inhalado disminuyó aproximadamente 30% de las PVR, y durante el monitoreo de 24 h, se demostró la persistencia del efecto durante cada inhalación.³⁴

El efecto hemodinámico de iloprost inhalado en reposo y durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar fue evaluado por Wensel et al, en 11 pacientes con IPH. Todos los pacientes se encontraron en clase funcional III de la NYHA y con edad media de 40 años (Figura 6). Durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar, disminuyó las PVR (1,509 vs 1,175 dinas-seg/cm⁵), se incrementó la duración en la prueba de ejercicio (379 vs 438 seg), consumo máximo de oxígeno (12.8 vs 14.2 mL/kg/min) y curva VE/VCO₂ (58 vs 51.4). No se encontraron cambios en la PaO₂ y PaCO₂.³⁵

Posteriormente, se evaluaron los efectos de iloprost inhalado en reposo y ejercicio (cicloergómetro durante 5 minutos, con carga de 25 a 50 W) en 16 pacientes con IPH o PH secundaria. Se determinaron parámetros hemodinámicos en basal y durante el ejercicio. Posteriormente se utilizó 50 µg de iloprost inhalado y disminuyó la mPAP, así como la PVR. Durante el ejercicio, se observó menor incremento de mPAP 70 ± 13 mmHg vs 57 ± 8 mmHg ($p < 0.05$); no se vieron afectados los niveles de tensión arterial.³⁶

La PH asociada a HIV, se considera similar a la IPH por su comportamiento clínico. Se demostraron los efectos hemodinámicos de iloprost en 8 pacientes con PH asociado a infección por HIV, y se comparó con NO y oxígeno. Similar a estudios previos, disminuyeron las PVR, la mPAP con incremento del CO. En la caminata de 6 minutos, se observó una tendencia al incremento de metros caminados, pero no significativo.³⁷

b. Tratamiento a largo plazo

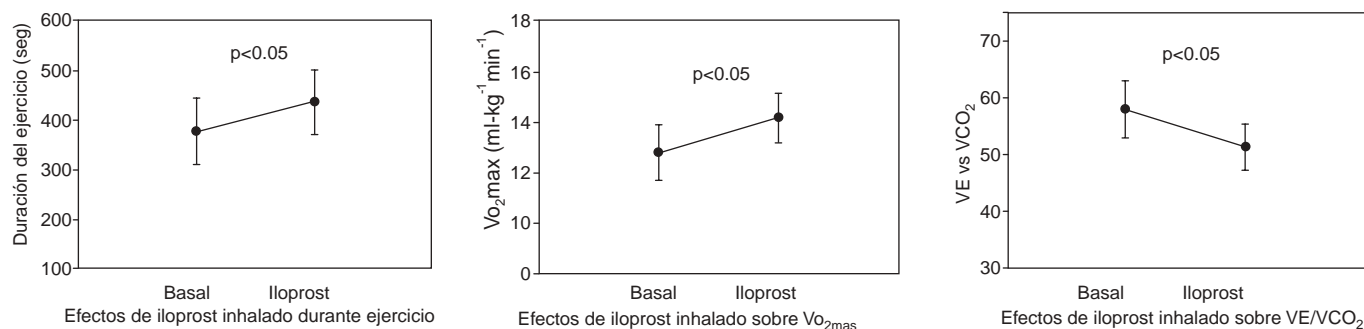
Olschewsky et al, observaron en 19 pacientes con IPH la respuesta a iloprost inhalado, con dosis de 50-200 µg con 6-12 inhalaciones al día, durante 12 semanas. Demostraron mejoría en la clase funcional, incremento en la capacidad de ejercicio (> 120 m en la caminata de 6 minutos),

Cuadro 1. Cambios relativos significativos de prostaciclina vs iloprost inhalado y endovenoso.

	Prostaciclina endovenosa	Cambios en % Iloprost Inhalado	p	Prostaciclina endovenosa	Cambios en % Iloprost endovenoso	p
CO	38	10	< 0.05	35 ± 22	48 ± 33	0.3
Qp	33 ± 25	20 ± 20	< 0.05	40 ± 26	42 ± 36	0.9
Qs	40 ± 23	14 ± 2	< 0.01	38 ± 24	38 ± 32	0.96
PVR	-22 ± 21	-25 ± 19	0.5	-26 ± 26	-28 ± 21	0.7
SVR	-32 ± 16	-9 ± 15	< 0.001	-33 ± 25	-26 ± 16	0.4
RAP	-16 ± 29	-26 ± 20	< 0.05	-17 ± 19	-18 ± 34	0.9
SvO ₂	19 ± 16	13 ± 12	0.2	39 ± 34	50 ± 38	0.3

CO, Gasto cardiaco; Qp, Flujo vascular pulmonar; Qs, flujo vascular sistémico; PVR, resistencia vascular pulmonar; SVR, resistencia vascular sistémica; RAP, Presión aurícula derecha; SvO₂, Saturación venosa de O₂.

Adaptado de Optiz et al. *Eur Resp J*, 2002



Adaptado de Wensel et al. *Circulation*, 2000

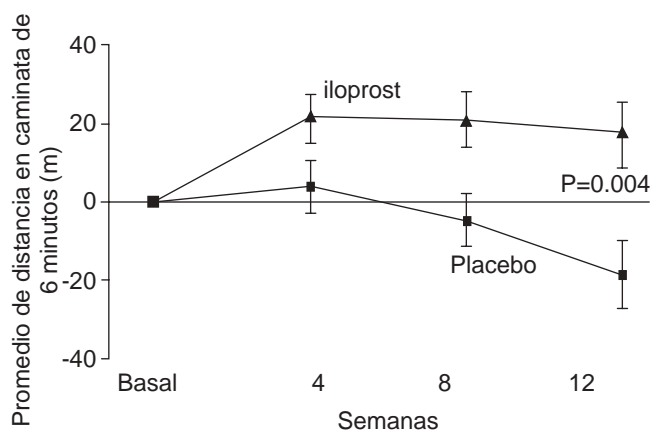
Figura 6. Efectos de iloprost inhalado sobre la duración del ejercicio, VO_{2max} y relación VE/VCO_2 .

disminución en mPAP; durante el estudio fallecieron 4 pacientes, ninguno relacionado al tratamiento.³⁸

Posteriormente, Olschewsky et al, en un estudio multicéntrico controlado, doble ciego, durante 3 meses de tratamiento con iloprost inhalado, 203 pacientes clase funcional III y IV de la NYHA, con IPH o asociada a uso de supresores del apetito, enfermedades de la colágena o enfermedad tromboembólica no quirúrgica, mostraron incremento al menos del 10% en la caminata de 6 minutos, sin deterioro de su clase funcional o incremento en la mortalidad, menor percepción de disnea por medio del índice de disnea de Mahler. Este efecto se alcanzó con dosis de 2.5-5 μg 6-9 dosis/día (Figura 7). Además con mejor apego al tratamiento, de acuerdo a la frecuencia de abandono del tratamiento, siendo menor en el grupo de iloprost (Figura 8). No se demostró taquifilaxis a los 3 meses de tratamiento. Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia fueron tos, eritema facial y cefalea. La presencia de síncope fue similar en ambos grupos y se relacionó con la enfermedad de base.³⁹

Hoepfer et al, en un estudio abierto no controlado, en 24 pacientes con IPH, utilizó iloprost inhalado durante 12 meses, con dosis de 100 μg a 150 μg en 6-8 inhalaciones por día; observaron un incremento en la capacidad de ejercicio por medio de caminata de 6 minutos (> de 75 m), y una disminución de mPAP. El tratamiento fue bien tolerado, los efectos colaterales más frecuentes fueron: tos, cefalea leve, dolor mandibular; ninguno de ellos ameritó la suspensión del tratamiento (Figura 9).⁴⁰

D'Alonzo et al realizaron en Alemania un estudio multicéntrico, de 2 años de tratamiento de pacientes con PH e iloprost inhalado. Se realizó en 63 pacientes (40 pacientes con diagnóstico de IPH), la dosis/día de iloprost fue 100 μg dividido en 6 dosis promedio; el 66% de los pacientes se encontraba en clase III de la NYHA. Finalizaron el tratamiento 37 pacientes (13 pacientes abandonaron el tratamiento, y 5 pacientes cambiaron a iloprost

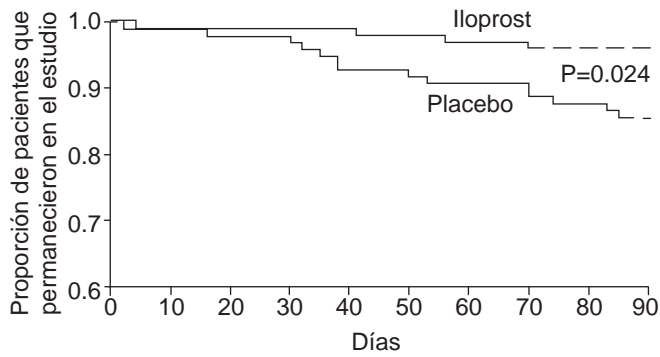


Adaptado de Olschewsky et al. *N Engl J Med* 2002.

Figura 7. Efecto del iloprost inhalado y placebo sobre la distancia caminada en la prueba de caminata de 6 minutos. Los valores de P se obtuvieron con test de Wilcoxon para dos muestras independientes.

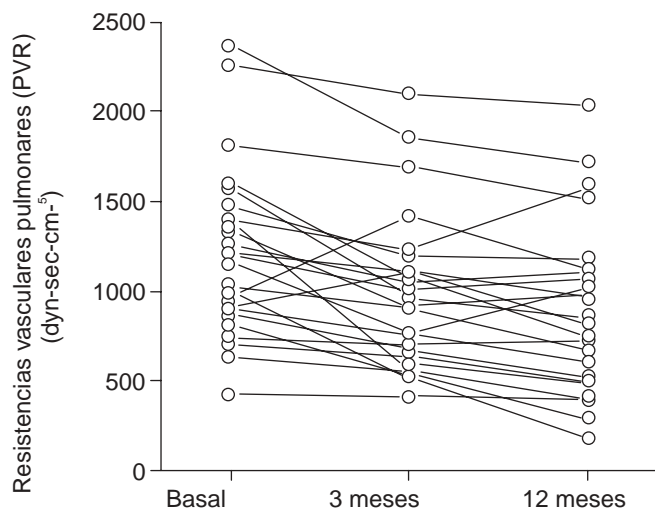
endovenoso). El análisis de Kaplan-Meier demostró una supervivencia a 2 años con iloprost de 0.85 para todos los casos de HP, y hasta 0.914 para pacientes con IPH.⁴¹

Actualmente, el tratamiento a largo plazo con iloprost en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa o inhibidores de endotelina ha demostrado resultados importantes. Estudios preliminares observaron mayor respuesta vascular pulmonar cuando se combinan con sildenafil oral. Durante el tratamiento a largo plazo, existe un mayor y sostenido decremento de PVR y mPAP,⁴² mayor desempeño en las pruebas de ejercicio (prueba de ejercicio cardiopulmonar y caminata de 6 minutos),⁴³ incremento en la calidad de vida y disminución en la morbilidad y mortalidad. Iloprost inhalado se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de PH, no así su administración endovenosa.⁴⁴



Adaptado de Olschwesky et al. *N Engl J Med* 2002

Figura 8. Estimado de Kaplan-Meier del estudio a las 12 semanas. Las razones para no terminar el estudio incluyó: muerte, abandono del medicamento, y retractarse del consentimiento.



Adaptado de Hoepfer et al. *N Engl J Med* 2000

Figura 9. Resistencia vascular pulmonar (PVR) basal, después de 3 y 12 meses de tratamiento con iloprost inhalado. La PVR disminuyó en todos, excepto dos pacientes después de 3 meses de tratamiento con iloprost inhalado. Cuando se comparan con los niveles basales, la PVR fue menor en 19/24 pacientes.

LESIÓN PULMONAR AGUDA

La lesión pulmonar aguda (ALI) se define como hipoxemia secundaria a defectos de ventilación-perfusión, principalmente por cortocircuitos intrapulmonares y áreas con atelectasias. La hipoxia, la vasoconstricción pulmonar concomitante, y la oclusión de la microvasculatura causan PH, incrementando los defectos de ventilación-per-

fusión. Los vasodilatadores inhalados de corta acción, como prostaciclina, iloprost y NO pueden reducir los cortocircuitos, mejorar la oxigenación, reducen la PH por vasodilatación selectiva. A pesar de que los estudios clínicos no han mostrado incremento de la sobrevida en los pacientes, aún se recomienda su utilización en PH e hipoxemia severa. Deben administrarse con cautela, ya que su retiro abrupto puede inducir fenómeno de rebote con incremento de la presión pulmonar. Cuando se empleó iloprost en ALI, se mostró vasodilatación pulmonar sin afectar la función cardiovascular. Además se observó una mejoría no significativa en intercambio de gases, posiblemente asociado a su efecto vasodilatador, disminución de cortocircuitos pulmonares, y la reducción del edema pulmonar.⁴⁵

Schermuly et al demostraron una rápida absorción de iloprost en pulmón sano, y en aquéllos con lesión pulmonar. Las modificaciones en el gradiente ventilación perfusión inducidos por iloprost en modelos con ALI, aún son contradictorios. Sin embargo, existe una tendencia a mostrar mejoría en dicho gradiente en modelos experimentales, efecto demostrable después de 1-2 h de su administración tanto endovenosa como inhalada. Es posible que se lleve a cabo por varios mecanismos, especialmente por la disminución del edema intersticial presente en la lesión pulmonar, los cambios inducidos en la vasculatura pulmonar y el incremento en el CO.⁴⁶

INSUFICIENCIA ARTERIAL PERIFÉRICA

Se ha utilizado iloprost en el tratamiento de insuficiencia arterial periférica, tanto en lesiones ulceradas como en la enfermedad generalizada. Existen reportes donde mejora la historia natural de la enfermedad, sin embargo, aún persiste la controversia. Se han mostrado resultados favorables a corto plazo en el tratamiento del fenómeno de Raynaud y lesiones ulceradas de origen isquémico de pacientes con esclerodermia; pero hasta el momento en pocos estudios se han podido reproducir dichos resultados en el tratamiento a largo plazo. Durante el tratamiento con iloprost en infusión a 36 meses de lesiones digitales ulceradas, en el 90% de los pacientes se demostró mejoría en las lesiones, disminución en la puntuación de la escala visual análoga sobre la percepción de la magnitud del fenómeno de Raynaud, y mejoría en la escala de Rodnan para evaluar grosor cutáneo.²⁷

La tromboangiítis obliterante (TAO), es una manifestación rara, vascular periférica, del fenómeno de Raynaud, donde existe isquemia tisular secundaria a vasoconstricción. Existen múltiples estrategias de tratamiento para la misma, que incluyen vasodilatadores locales, sistémicos

y medidas generales. El grupo europeo para el estudio de la TAO, utilizó iloprost para el tratamiento de la enfermedad, demostrando mayor control de dolor, menor uso de analgésicos; sin embargo, no se demostró incremento en la mejoría de las lesiones a 6 meses de tratamiento.⁴⁷

INSUFICIENCIA RENAL

Las prostaglandinas actúan como reguladores del tono vascular renal, ejerciendo su acción directamente sobre las arteriolas aferentes y eferentes. Además, inhiben la producción local de endotelina, que actúa como péptido vasoconstrictor. Iloprost cuenta con potente efecto vasodilatador y sobre la agregación plaquetaria, estas propiedades pueden explicar su efectividad en pacientes con daño renal secundario a vasoespasmo.⁴⁸

Los efectos de iloprost sobre el flujo plasmático renal y el sistema renina-angiotensina-aldosterona se han estudiado en pacientes con enfermedad vascular periférica y función renal normal; donde se demostró incremento del flujo plasmático renal y en la fracción excretora de sodio sin afectar el índice de filtración glomerular o la actividad de la renina plasmática.⁴⁹ En modelos experimentales de lesión renal isquémica aguda y en enfermedad renal crónica con incremento del índice de resistencia vascular, han mostrado efecto protector sobre la resistencia vascular y flujo plasmático renal, con modificaciones en la depuración renal de agua y de sodio durante su administración aguda y crónica.^{50,51}

INSUFICIENCIA CARDIACA

En la insuficiencia cardiaca derecha o izquierda, existen PVR elevadas, así como incremento del gradiente transpulmonar. Ambos, contribuyen a la morbilidad y mortalidad asociada durante las agudizaciones de la insuficiencia cardiaca, o los estados posquirúrgicos, especialmente durante la cirugía cardiaca. El tratamiento para el control de la PH asociada a insuficiencia cardiaca es de gran interés, especialmente en los pacientes posquirúrgicos. Las opciones de tratamiento de las PVR elevadas incluyen: nitratos, nitroprusiato de sodio, o prostaglandinas.

La ventaja de las prostaglandinas son: menores efectos indeseables y fácil administración. Se ha comparado la prostaciclina y sus análogos con NO en el tratamiento de la falla ventricular derecha con resultados contradictorios. Se demostró una reducción significativa de mPAP, PVR, incremento del CO e índice cardiaco sin decremento en las SVR.⁵²

En estudios experimentales se han documentado efectos inotrópicos positivos de los prostanoides; sin embargo, no se han traducido clínicamente en humanos. Erick-

son et al demostraron con el empleo de NO incremento en la presión de oclusión pulmonar, sin decremento del CO, efecto no observado con la utilización de prostaciclina inhalada.

Los efectos de iloprost inhalado son similares a los demostrados con prostaciclina, pero con la diferencia de menor vasodilatación sistémica. Esta característica permite su empleo en pacientes con insuficiencia cardiaca, tanto con falla izquierda como derecha. Los resultados son promisorios en estado posquirúrgico de corazón, y pacientes con insuficiencia cardiaca y PH en agudización.⁵³

PERFIL DE SEGURIDAD

Disfunción renal: La infusión intravenosa en pacientes con insuficiencia renal terminal, sometidos a un tratamiento de diálisis intermitente, demostraron depuración relativamente inferior (CL promedio = 5 ± 2 mL/minuto/kg) del observado en pacientes con insuficiencia renal no sometidos al tratamiento de diálisis intermitente (CL promedio = 18 ± 2 mL/minuto/kg).⁵⁴

Disfunción hepática: Debido a que se metaboliza en el hígado, los niveles de la sustancia en el plasma se ven reflejados por los cambios en la función hepática. En un estudio con medicación intravenosa, se obtuvieron resultados que involucraron a 8 pacientes que padecían cirrosis hepática. Se estimó que la depuración media es de 10 mL/minuto/kg.⁵⁵

La eliminación se reduce en pacientes con disfunción hepática y en pacientes con disfunción renal que requieren de diálisis, y se debe tener presente la reducción de la dosis. Se recomienda el incremento cauteloso de la dosis con el empleo de intervalos de dosificación de por lo menos 3 horas.

Edad y sexo: La edad y el sexo no revisten de importancia clínica para la farmacocinética del medicamento.

Pruebas de funcionamiento pulmonar: Durante el tratamiento endovenoso por 36 meses en pacientes con esclerodermia con lesiones digitales ulceradas por fenómeno de Raynaud, no observaron cambios en la FVC (capacidad vital forzada) o en la difusión de monóxido de carbono (DLCO).²⁷ Thurm et al administraron iloprost endovenoso durante 3 días, observaron los cambios hemodinámicos asociados pero no demostraron alteraciones en la difusión de gases. Hasta el momento, la administración endovenosa, a pesar de los cambios inducidos en la vasculatura pulmonar, no produce alteración en la difusión de gases determinado por DLCO, o cambios en la espirometría.⁵⁶

Hasta el momento, no se han evaluado los efectos de iloprost inhalado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En pacientes con neumatías in-

tersticiales difusas no se observó disminución en los parámetros funcionales. En modelos experimentales y pacientes con lesión pulmonar aguda no se demostró disminución en las pruebas de funcionamiento respiratorio, por el contrario, se observó una tendencia a disminuir el gradiente alvéolo-arterial observado en la lesión pulmonar aguda.⁴⁵ Al parecer, la presencia de infecciones no afectan la absorción pulmonar, ya que la presencia de edema e incremento del flujo asociado a la actividad inflamatoria no interfiere en la absorción.¹⁶

En las neumopatías intersticiales difusas con PH cuando se administró epoprostenol se observó un incremento de cortocircuitos pulmonares al inducir vasodilatación sistémica; en cambio, cuando se emplea iloprost se reduce dicho efecto. Por ende, el último, tiene mayor seguridad en pacientes con falla ventricular derecha descompensada.

Otros: su administración inhalada ofrece menor posibilidad de infecciones asociadas a catéter, permite mejor control en pacientes con cortocircuitos pulmonares o en aquéllos con mayor probabilidad de desarrollarlos durante el tratamiento. Una de sus desventajas es la vida media de 90 minutos y la necesidad de múltiples aplicaciones.⁴¹

El tratamiento oral prolongado con iloprost se asoció con niveles aumentados de glucosa en sangre en ayunas. No se puede excluir que esto también tenga importancia con la terapia prolongada. Por otro lado, Paolisso et al demostraron que a menor dosis existe una disminución de los niveles plasmáticos y metabolismo de la glucosa.⁵⁷

Embarazo y lactancia: No existen datos adecuados en mujeres embarazadas. En estudios de embriotoxicidad y fetotoxicidad en ratas, la infusión endovenosa continua aumentó las anomalías del esqueleto con 0.01 mg/kg/día (osificación incompleta y dígitos acortados de las patas delanteras) y resorción embriofetal con 1 mg/kg/día. También se observó la creciente resorción embriofetal y/o la osificación incompleta, pero no los dígitos acortados en ratas tratadas con 34.4 mg/kg/día por cebadura oral (aproximado 600 veces la exposición clínica en base a AUC) o en conejos tratados con 0.5 mg/kg/día por infusión IV continua o 5.6 mg/kg/día por cebadura oral (300 veces la exposición clínica en base a AUC). No se presentaron evidencias de toxicidad embriofetal en un estudio con monos de hasta 40 µg/kg/día (9 fetos examinados con esta dosis) por infusión endovenosa continua (60 veces la exposición clínica anticipada en base a AUC). El periodo de gestación en ratas también se prolongó ligeramente a 1 mg/kg/día por infusión continua.

Los niveles reducidos de iloprost o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas durante la lactancia. La viabilidad de las crías se redujo cuando las ratas durante

el periodo de lactancia fueron tratadas con 1 mg/kg/día con infusión IV continua o 34.4 mg/kg/día por cebadura oral sin efectos sobre el desarrollo posnatal con 0.1 mg/kg/día (68 veces la exposición clínica en base a AUC) y 0.7 mg/kg/día (20 veces la exposición clínica en base a AUC). No existen datos en humanos sobre la excreción de iloprost en la leche humana o en la seguridad de la exposición en niños. La fertilidad no sufrió deterioros en las ratas tratadas con hasta 1 mg/kg/día y hasta 34.4 mg/kg/día.⁵⁸

EFFECTOS COLATERALES

Sobredosificación: Los síntomas de la sobredosificación son: pronunciado enrojecimiento facial y cefalea severa, dolor torácico o de extremidades. Reacción vagal con palidez, diaforesis, náuseas, vómitos, diarrea. Aumento o disminución de la presión sanguínea y taquicardia o bradicardia. La terapia indicada ante tal situación consiste en la suspensión de la infusión y la implementación de medidas sintomáticas. No se conoce antídoto específico. En caso de que la sobredosificación con iloprost motive una isquemia miocárdica, la administración de 125 mg de aminofilina intravenosa, se ha mostrado como una medida efectiva.

Efectos secundarios: Los efectos secundarios más frecuentes reportados incluyen:

Aparato cardiovascular: rubicundez facial, cefalea, mareo, dolor en la extremidad afectada, hipotensión o hipertensión, taquicardia, arritmias cardíacas. Existe vasodilatación cutánea inocua que origina eritema en el trayecto de la vena periférica de la infusión. En pacientes con enfermedad coronaria grave y ante el empleo de dosis elevadas 4 a 6 ng/kg/min se ha reportado angina. En algunos pacientes se ha reportado insuficiencia cardíaca y edema agudo de pulmón relacionado con la velocidad de infusión.

Aparato digestivo: náusea, vómito, dolores abdominales espasmódicos.

Aparato respiratorio: disnea e hiperreactividad bronquial, especialmente en aquellos pacientes con reactividad de la vía aérea conocida.

Efectos misceláneos: rubefacción y dolor en el sitio de la inyección, lasitud, malestar, sensación de calor, sudoración, intranquilidad, parestesias.

Olschewsky et al, los efectos secundarios fueron leves y transitorios. Observó que la tos fue el efecto secundario más frecuente, seguido por cefalea y eritema facial (38, 29 y 26% respectivamente). La presencia de síncope fue similar que en el grupo control y no se asoció con deterioro de la enfermedad. Los pacientes con antecedentes de síncope junto con hipertensión pulmonar deben evitar esfuerzos inusuales, por ejemplo durante el ejercicio. Si ocurrie-

se al levantarse, puede resultar útil administrarse la primera dosis del día al despertarse cuando aún está recostado. Si empeora debido a la enfermedad subyacente, se debe considerar un cambio de terapia.³⁹

Interacciones con otras drogas

Iloprost puede aumentar la actividad antihipertensiva de los receptores B bloqueadores, los antagonistas de calcio y los inhibidores ECA. Debido a que inhibe la función plaquetaria, su uso con anticoagulantes (ejemplo, heparina, anticoagulantes tipo cumarina) u otros inhibidores de la agregación plaquetaria (ejemplo ácido acetilsalicílico, anti-inflamatorios no esteroides, inhibidores de fosfodiesterasa y nitro vasodilatadores) pueden aumentar el riesgo de hemorragias.

El potencial de interacción con digoxina, ácido acetilsalicílico y el activador de plasminógeno en los tejidos (t-PA) fue estudiado luego de la infusión intravenosa. Los resultados demuestran que no afectan la farmacocinética de las múltiples dosis orales de digoxina en pacientes y no tiene impacto sobre la farmacocinética del t-PA administrado en forma conjunta.

En un estudio con animales, se observó que puede provocar una reducción de la concentración plasmática a estado estable del t-PA. En experimentos en animales, el efecto vasodilatador se atenúa cuando los animales son tratados previamente con glucocorticoides, mientras que el efecto inhibitor sobre la agregación plaquetaria permanece sin cambios.⁵⁹

CONCLUSIONES

El análogo de prostaciclina, iloprost, cuenta con potencial diagnóstico y terapéutico en la hipertensión pulmonar. Posee múltiples ventajas, vía de administración accesible, mayor vida media, selectividad pulmonar, menos efectos hemodinámicos deletéreos, y además, los beneficios cardiopulmonares y hematológicos de los prostanoïdes. Inicialmente se utilizó en la enfermedad arterial periférica pero ahora ha mostrado su utilidad en la insuficiencia cardíaca, lesión pulmonar aguda y lesión renal de origen isquémico.

El uso inhalado del iloprost permite un mejor control de la presión pulmonar media, de las resistencias vasculares pulmonares y del gasto cardíaco. Su administración endovenosa mantiene la selectividad pulmonar y proporciona buenos resultados. Los métodos de administración actuales permiten mejorar la calidad de vida, mayor apego al tratamiento y mejor control por parte del enfermo. La terapia combinada con nuevos fármacos como sildenafil o bosentan, permitirá ampliar el horizonte del tratamiento de la hipertensión pulmonar.

REFERENCIAS

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 336: 111-17.
2. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survive in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733-44.
3. Pulido-Zamudio T. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Arch Cardiol Mex* 2004; 74 (Supl. 2): S349-52.
4. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for the treatment of severe pulmonary artery hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-55.
5. Higenbottam T, Butt AY, Dinh-Xuan AT. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998; 79: 175-82.
6. Rich S, Dantzker D, Ayres S, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Int Med* 1987; 107: 216-23.
7. D'Alonzo GE, Barst R, Ayres RJ, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1991; 115: 343-49.
8. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
9. Badesh DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35s-62s.
10. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA. A comparison for continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
11. Schror K, Darius H, Ohlendorf R, et al. Dissociation of antiplatelet effects from myocardial cytoprotective activity during acute myocardial ischemia in cats by a new carbacyclin derivative (ZK 36 375). *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4:554-61.
12. Kaukinen S, Ylitalo P, Pessi T, Vapatalo H. Hemodynamic effects of iloprost, a prostacyclin analog. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 464-9.
13. Turker RK, Ercan ZS, Zengil H, Akar F. Iloprost (ZK 36 374) modulates the responses to beta-adrenoceptor agonists in guinea-pig airways and pulmonary vasculature. *Arch Int Physiol Biochim* 1985; 93: 263-9.
14. Olschewsky H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1996; 124: 820-4.
15. Walrath D, Schneider T, Pilch J, et al. Aerosolized prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1993; 342: 961-2.
16. Olschewski H, Gofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary artery hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 600-7.
17. Olschewski H, Gofrani HA, Walrath D, et al. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension with aerosolization of iloprost. *Intens Care Med* 1998; 24: 631-4.

18. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al. ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: 398-405.
19. Belch JJ, Greer I, McLaren M, et al. The effects of intravenous ZK 36 374, a stable prostacyclin analogue, on normal volunteers. *Prostaglandins* 1984; 28:67-77.
20. Smith EF, Kloster G, Stocklin G, Schror K. Effect of iloprost (ZK 36 374) on membrane integrity in ischemic rabbit hearts. *Biomed Biochim Acta* 1984; 43: 155s-8s.
21. Hsu HH, Robin LJ. Iloprost inhalation solution for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6 1921-1930.
22. Welte M, Zwissler B, Habazetti H. PGI₂ aerosol *versus* nitric oxide for selective pulmonary vasodilation in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Eur Surg Res* 1993; 25: 329-40.
23. Olschewsky H, Rohde B, Behr J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled iloprost, aerosolized by three different devices in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 124: 1294-304.
24. Krause W, Humpel M, Hoyer GA. Biotransformation of the stable prostacyclin analogue, iloprost, in the rat. *Drug Metab Dispos* 1984; 12: 645-51.
25. Hildebrand M, Krause W, Fabian H, Koziol T, Neumayer HH. Pharmacokinetics of iloprost in patients with chronic renal failure and on maintenance haemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10: 285-92.
26. de Donato G, Gussoni G, de Donato G, et al. The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled, double-blind study by the Italian Society for vascular and endovascular surgery. *Ann Surg* 2006; 244: 185-93.
27. Bettoni L, Geri A, Airo P, et al. Systemic sclerosis therapy with iloprost: A prospective observational study of 30 patients treated form a median of 3 years. *Clin Reumatol* 2002; 21: 244-50.
28. Hoeper MM, Spiekerkoetter E, Westerkamp V, et al. Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolized iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 339-343.
29. Ghofrani H, Schermuly R, Wiedermann. Ventilation/perfusion patterns in primary and secondary pulmonary hypertension during non selective and selective vasodilation. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: A592.
30. Gessler T, Schmehl T, Hoeper MM. Ultrasonic *versus* jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2001; 17: 14-19.
31. Morales-Blanhir J. Hipertensión pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp* 2004; 17: 8s-9s.
32. Hoeper MM, Olschewsky H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamics effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 179-82.
33. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *European Heart Journal* 2003; 24: 356-65.
34. Fruhwald F, Kjellstro B; Perthold W, et al. Continuous hemodynamic monitoring in pulmonary hypertensive patients treated with inhaled iloprost. *Chest* 2003; 124: 351-59.
35. Wensel R, Opitz F, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 101: 2388-92.
36. Blumberg F, Riegger G, Pfeifer M. Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. *Chest* 2002; 121: 1566-71.
37. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 321-26.
38. Olschewsky H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension: an uncontrolled trial. German PHH Study Group. *Ann Int Med* 2000; 132: 435-43.
39. Olschewsky H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-29.
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. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 56s-61s.
42. 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.
43. Seyfarth HJ, Pankau H, Hammerschmidt S, et al. Bosentan improves exercise tolerance and Tei index in patients with pulmonary hypertension and prostanoid therapy. *Chest* 2005; 128: 709-13.
44. Gombert-Maitland M, Preston IR. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension: new directions. *Sem Resp Crit Care Med* 2005; 26: 394-402.
45. Dembinski R, Brackhahn W, Henzler D, et al. Cardiopulmonary effects of iloprost in experimental acute lung injury. *Eur Respir J* 2005; 25: 81-7.
46. 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: 741-45.
47. European TAO Study Group. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 300-7.
48. Frishman WH, Fink AN, Azizad M, Agarwal Y. Use of prostacyclin and its analogues in the treatment of cardiovascular disease. *Heart Dis* 1999; 1: 29-40.
49. Ylitalo P, Kaukinen S, Seppala E, et al. Pharmacological effects of iloprost (ZK 36 374), a stable prostacyclin analogue, in man. *Biomed Biochim Acta* 1984; 43: 399s-402s.
50. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Effects of iloprost, a prostacyclin analog derivate, on renal plasma flow, renal function, and renin-aldosterone system in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 211-16.

51. Lifschitz MD, Barnes JL. Prostaglandin I₂ attenuates ischemic acute renal failure in the rat. *Am J Physiol* 1984; 247: 714–17.
52. Langer F, Wendler O, Wilhelm W. Treatment of a case of acute right heart failure by inhalation of iloprost, a long-acting prostacyclin analogue. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 770-3.
53. Sablotzki A, Czeslick E, Schubert S, et al. Iloprost improves hemodynamics in patients with severe chronic cardiac failure and secondary pulmonary hypertension. *Can J Anesth* 2002; 49: 1076–1080.
54. Hildebrand M, Krause W, Oberender HA, Zurdel-Dillinger S, Junger M, Bodenburg H. Pharmacokinetics of iloprost in patients with severe peripheral arterial occlusive disease. *Eicosanoids* 1990; 3: 145-8.
55. Hildebrand M, Krause W, Angeli P, et al. Pharmacokinetics of iloprost in patients with hepatic dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 430-4.
56. Thurm CA, Wigley FM, Dole WP, Wise RA. Failure of vasodilator infusion to alter pulmonary diffusing capacity in systemic sclerosis. *Am J Med* 1991; 90: 547-52.
57. Paolisso G, Gambardella A, Saccomanno F, et al. Low-dose iloprost infusion improves insulin action and non-oxidative glucose metabolism in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 333-8.
58. Spinks NR, O'Neill C. Antagonists of embryo-derived platelet-activating factor prevent implantation of mouse embryos. *J Reprod Fertil* 1988; 84: 89-98.
59. Adis International Limited. Inhaled iloprost in primary pulmonary hypertension: profile report. *Drugs & Therapy Perspectives* 2004; 20: 6-8.

