



# Evaluación de la reactividad vascular pulmonar con iloprost inhalado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en la sala de hemodinamia del Hospital Central Militar

## RESUMEN

**Antecedentes:** el iloprost nebulizado está indicado para evaluar la vasorreactividad pulmonar e identificar a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar y respuesta al tratamiento con calcioantagonistas.

**Objetivo:** investigar los cambios hemodinámicos agudos y la tolerabilidad a la administración de iloprost nebulizado y confirmar su ventaja en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en la sala de hemodinamia.

**Material y métodos:** estudio efectuado de septiembre de 2013 a noviembre de 2014 para evaluar la vasorreactividad pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a quienes se administraron 20 mcg de iloprost nebulizado.

**Resultados:** el fármaco en estudio redujo la presión arterial pulmonar de  $42.91 \pm 12.49$  a  $33.09 \pm 7.67$  mmHg ( $p < 0.05$ ) y la resistencia vascular pulmonar de  $466.45 \pm 417.69$  a  $296.98 \pm 225.83$  dynas\*s\*cm-5 ( $p 0.053$ ). El índice cardiaco disminuyó  $0.18$  L/min/m<sup>2</sup> ( $p 0.699$ ). Hubo respuesta vasodilatadora positiva en 27% de los pacientes. No hubo efectos adversos que hicieran suspender su administración. Iloprost nebulizado es un fármaco útil para identificar pacientes con hipertensión arterial pulmonar y respuesta a los calcioantagonistas.

**Palabras clave:** hipertensión arterial pulmonar, vasorreactividad, iloprost

## Assessment of pulmonary vascular reactivity of inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension in the cath lab of the Hospital Central Militar (Mexico)

### ABSTRACT

**Background:** Iloprost has been used to test acute pulmonary vasoreactivity and identify responders patients to treatment with calcium antagonists in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH).

**Objective:** We investigated the acute hemodynamic changes and tolerability to inhaled aerosolized iloprost and confirm its usefulness in patients with PAH in the cath lab.

Cor. M.C. Hugo Gutiérrez-Leonar<sup>1</sup>  
Gral. de Bgda. M.C. José Luis Ojeda-Delgado<sup>2</sup>  
M.M.C. Luis Manuel Páez-Lizárraga<sup>3</sup>  
M.M.C. Luis Enrique Berúmen-Domínguez<sup>4</sup>  
M.M.C. Miguel Ángel Ramírez-Aldaraca<sup>3</sup>  
Dr. Iván Salazar-Peña<sup>5</sup>  
M.M.C. Aldo Siney Hernández-Casas<sup>5</sup>  
Dr. Higinio García-Velásquez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Cardiólogo intervencionista, jefe del Área de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Cardiólogo intervencionista, director del C.H.E.M.P.

<sup>3</sup> Cardiólogo intervencionista.

<sup>4</sup> Cardiólogo intervencionista, jefe de sala de Cardiología intervencionista.

<sup>5</sup> Residente de cardiología intervencionista. Hospital Central Militar, México DF.

Recibido: 1 de julio 2015

Aceptado: 8 de agosto 2015

### Correspondencia:

Cor. M.C. Hugo Gutiérrez Leonar

José Rubén Romero 1

Circuito novelistas

Ciudad Satélite

Naucalpan, Estado de México

hugogutierrez\_leonard@hotmail.com



**Material and methods:** From September 2013 to November 2014, 11 patients with PAH inhaled a single dose of 20 mg iloprost, the acute hemodynamic changes were evaluated.

**Results:** Iloprost reduced the medium pulmonary artery pressure of  $42.91 \pm 12.49$  to  $33.09 \pm 7.67$  mmHg ( $p < 0.05$ ) and pulmonary vascular resistance of  $466.45 \pm 417.69$  to  $296.98 \pm 225.83$  dynes \* s \* cm<sup>-5</sup> ( $p 0.053$ ). Cardiac index declined  $0.18$  l / min / m<sup>2</sup> ( $p 0.699$ ). The positive vasodilator response occurred in 27.3%. No adverse events requiring termination inhalation. Nebulized iloprost is useful to identify long-term responders to CCBs drug in patients with PAH.

**Key words:** Pulmonary Arterial Hypertension, vasoreactivity, iloprost.

## ANTECEDENTES

La hipertensión pulmonar es un padecimiento hemodinámico, progresivo, con amplia diversidad de causas. La hipertensión pulmonar es el incremento anormal de la presión arterial pulmonar media en  $\geq 25$  mmHg en reposo.<sup>1-4</sup> La hipertensión pulmonar se clasifica en cinco grupos (Dana Point, 2008). En el grupo 1 están las enfermedades que ocasionan hipertensión arterial pulmonar.<sup>2,5</sup> La hipertensión arterial pulmonar incrementa progresivamente la resistencia vascular pulmonar que, eventualmente, lleva a disfunción ventricular derecha y al final a la muerte.<sup>2</sup>

Su prevalencia se estima en 15 casos por millón de habitantes;<sup>2</sup> su frecuencia es mayor en mujeres con una relación de 1.7:1, y la supervivencia media es de 2.8 años después del diagnóstico.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica hasta descartar otras causas de hipertensión pulmonar (grupo 2- 5, Dana Point).<sup>2-4,6</sup>

El cateterismo cardiaco derecho es un método de diagnóstico invasivo, que incluye el registro de las presiones intracavitarias y de la vascula-

tura pulmonar y la toma de gasometrías para el cálculo de la hemodinamia, constituido como el patrón para la confirmación de la hipertensión arterial pulmonar. Es indispensable en el abordaje de la enfermedad para conocer su gravedad, el grado de respuesta aguda vasodilatadora de la vasculatura pulmonar y con ello, establecer un tratamiento y pronóstico de los pacientes.<sup>2-6</sup>

La prueba de vasorreactividad aguda pulmonar debe efectuarse en todos los pacientes con hipertensión arterial pulmonar confirmada, preferentemente, durante el mismo estudio hemodinámico y, de forma periódica, en pacientes diagnosticados que reciben tratamiento según lo establecido en las guías de práctica clínica vigentes.<sup>2-7</sup> En la actualidad esta prueba se realiza con fármacos como: óxido nítrico inhalado,<sup>8</sup> epoprostenol intravenoso o adenosina intravenosa; sin embargo, en la práctica diaria existen inconvenientes para su administración, como la poca disposición de estos fármacos en México (epoprostenol), la complejidad de su administración (ON y adenosina) y sus efectos adversos derivados de su pobre selectividad pulmonar.

Ante esta situación en diversos estudios se ha demostrado que la administración del fármaco

iloprost en forma nebulizada (análogo de prostaciclina) tiene efectos similares a los anteriores en la reducción de la presión de la arteria pulmonar media y resistencia vascular pulmonar, con mayor selectividad de la vasculatura pulmonar y menos efectos adversos derivados de su administración.<sup>9-32</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

**a. Población de estudio.** Se realizó cateterismo cardiaco derecho a 11 pacientes mexicanos (militares activos y retirados, y sus derechohabientes) con hipertensión arterial pulmonar incorporados al estudio entre septiembre de 2013 y noviembre de 2014 en el departamento de Hemodinamia del Hospital Central Militar. La selección de los pacientes se efectuó con los siguientes criterios: pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar después de excluir otras causas de hipertensión pulmonar (grupos 2-5), pacientes con presión arterial pulmonar media mayor de 25 mmHg, pacientes con hipertensión arterial pulmonar en tratamiento y con deterioro clínico y pacientes con disfunción ventricular izquierda aptos para trasplante cardiaco con presión arterial pulmonar media mayor de 25 mmHg. Se excluyeron los pacientes con sensibilidad conocida a los fármacos análogos de prostaciclina. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Central Militar. Se informó del procedimiento a los pacientes y se firmó la carta de consentimiento informado.

**b. Registro hemodinámico.** Los pacientes se atendieron en la sala de Hemodinamia del Hospital Central Militar y monitoreados. Se realizó acceso arterial y venoso femoral con introductores 6 Fr o mediante la arteria radial derecha y de la vena basílica con introductores 6 Fr. Para la vía femoral se utilizaron catéteres de 6 Fr y de 5 Fr para la vía radial y basílica. La posición de los catéteres se realizó mediante

fluoroscopia. Los transductores se colocaron a la altura de la línea axilar media del paciente y puestos en cero con la presión atmosférica. Para el registro de la presión capilar pulmonar se colocó un catéter multipropósito y con su retiro se realizó el registro de las presiones de la arteria pulmonar, ventrículo derecho, aurícula derecha. Simultáneamente se registraron las presiones del ventrículo izquierdo y en la raíz de la aorta con un catéter pigtail. Se efectuó la toma de la muestra para gasometría en la raíz de la aorta y aurícula derecha antes y después de la administración del fármaco vasodilatador. El gasto cardiaco se calculó con método de Fick, el índice cardiaco se calculó dividiendo el gasto cardiaco entre el área de superficie corporal. Se realizó el cálculo de la resistencia vascular pulmonar, resistencia vascular total (RVT) y resistencia vascular sistémica (RVS). La saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) se estimó por pulsooximetría, presión arterial sistémica y frecuencia cardiaca, que permanentemente se monitorearon.

**c. Administración del fármaco vasodilatador.** Después de registrar los parámetros hemodinámicos basales y documentar que la presión de la arteria pulmonar media fue mayor de 25 mmHg, se administraron 20 mcg de iloprost (Ventavis<sup>®</sup>, Bayer) con el nebulizador MicroAir<sup>®</sup> (Omron Healthcare, Inc., Illinois, EUA) durante aproximadamente 15 minutos. Al término se tomaron gasometrías y el registro de control de los parámetros hemodinámicos.

**d. Respuesta vasodilatadora aguda.** La respuesta aguda positiva se definió de acuerdo con las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la ESC (2009), como una reducción de la presión de la arteria pulmonar media de  $\geq 10$  mmHg para alcanzar un valor absoluto de presión de la arteria pulmonar media mayor de  $\leq 40$  mmHg, con un gasto cardiaco aumentado o invariable.<sup>2</sup>



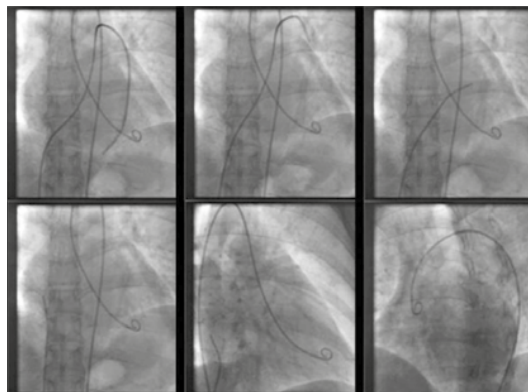
**e. Seguimiento.** Se registraron los efectos adversos de la administración de iloprost durante el procedimiento e incluso 24 horas después de concluido.

**f. Análisis estadístico.** Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las variables categóricas en número y porcentaje. Para el análisis estadístico se utilizó el programa de cómputo SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Los parámetros basales y posnebulización de iloprost, variables individuales y los cambios globales basales y durante las mediciones repetidas a los 15 minutos después de la inhalación se compararon mediante análisis de varianza para medidas repetidas. Al comparar los pacientes con aumento, sin cambio, o disminución de la presión de la arteria pulmonar media después de iloprost inhalado, se utilizó el análisis de varianza para las variables continuas y la prueba *t* de Student para comparaciones múltiples;  $\chi^2$ , prueba o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Todas las pruebas fueron bivariadas. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

**a. Población de estudio.** Se realizó cateterismo cardiaco derecho (Figura 1) y la prueba de vasorreactividad pulmonar con la administración de 20 mcg de Iloprost (Ventavis®) nebulizado en 11 pacientes con hipertensión arterial pulmonar incorporados al estudio consecutivamente de septiembre 2013 a noviembre 2014, se incluyeron 9 mujeres (82%) y 2 hombres (18%) con edad media de  $45.73 \pm 18.64$  (17-65) años. Las características clínicas se encuentran numeradas en el Cuadro 1.

La etiología de la hipertensión arterial pulmonar fue comunicación interauricular en 5 pacientes, enfermedad del tejido conectivo en 2 pacientes, miocardiopatía dilatada por miocardio no



**Figura 1.** Retiro de catéter multipropósito y registro de presiones desde la arteria pulmonar hasta la aurícula derecha. Catéter pigtail con registro simultáneo en el ventrículo izquierdo.

Fuente. Directa

**Cuadro 1.** Datos clínicos de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Mujeres	9 (81.8%)
Hombres	2 (18.2%)
Edad (años)	$45.73 \pm 18.64$
Peso (kg)	$68.07 \pm 17.79$
Talla (m)	$1.58 \pm 0.08$
Hemoglobina (g/dL)	$15.25 \pm 1.89$
Área de superficie corporal (m <sup>2</sup> )	$1.75 \pm 0.26$
MVO <sub>2</sub>	$219.20 \pm 31.85$
Clase funcional OMS	
I	1 (9.1%)
II	7 (63.6%)
III	3 (27.3%)
IV	0
Etiología	
Cardiopatía congénita (CIA)	5 (45.5%)
Miocardiopatía dilatada	2 (18.2%)
Enfermedad del tejido conectivo	2 (18.2%)
Hipertensión arterial pulmonar idiopática	1 (9.1%)
Hipertensión portal	1 (9.1%)

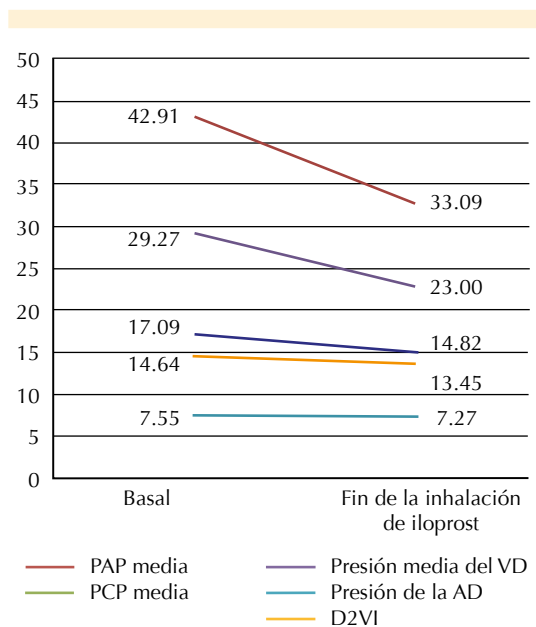
Fuente. Directa

compacto en 2 pacientes, hipertensión arterial pulmonar idiopática en 1 paciente e hipertensión

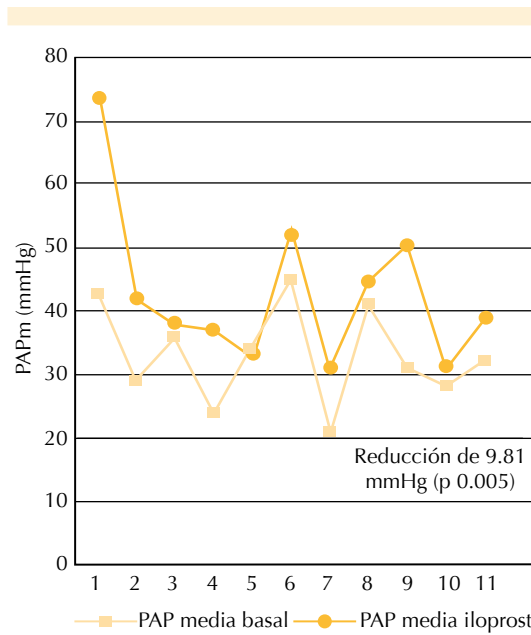
portal en 1 paciente. Los pacientes se encontraron en clase funcional I en 9.1%, clase funcional II en 63.6% y clase funcional III en 27.3%. Los datos hemodinámicos basales encontrados fueron: presión de la arteria pulmonar media mayor de  $42.91 \pm 12.49$  (31-74) mmHg, resistencia vascular pulmonar  $466.45 \pm 417.69$  dynas\*s\*cm<sup>-5</sup> y RVT  $766.76 \pm 458.82$  dynas\*s\*cm<sup>-5</sup>.

**b. Respuesta hemodinámica.** La medición y cálculo de los parámetros hemodinámicos fue realizada antes y después de la administración de 20 mcg de Iloprost (Ventavis®). Figura 2

Se observó reducción de la presión de la arteria pulmonar media mayor (Figura 3) de  $42.91 \pm 12.49$  a  $33.09 \pm 7.67$  mmHg ( $p < 0.05$ ); y reducción de la resistencia vascular pulmonar (Figura 4) de  $466.45 \pm 417.69$  a  $296.98 \pm 225.83$  dynas\*s\*cm<sup>-5</sup> ( $p 0.053$ ).



**Figura 2.** Modificación absoluta de los parámetros hemodinámicos en mmHg tras la administración de iloprost. Fuente. Directa.

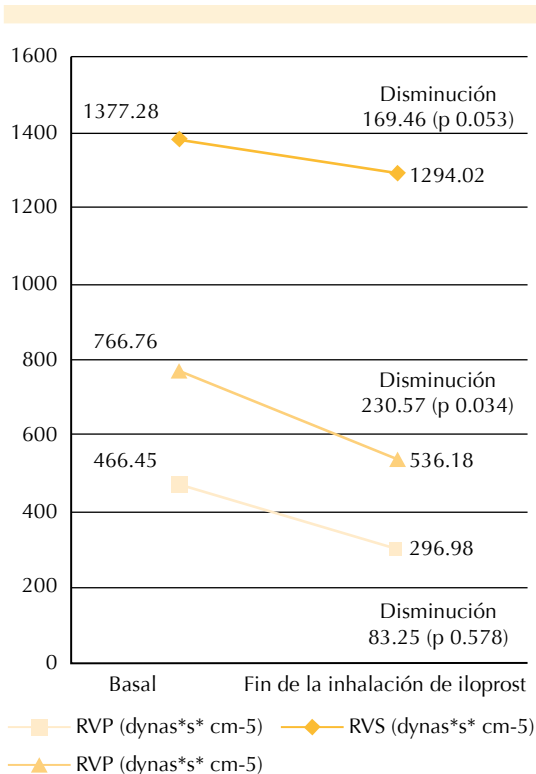


**Figura 3.** Reducción individual de la PAPm tras la administración de iloprost. Fuente. Directa.

La presión capilar pulmonar y la presión media de la aurícula derecha disminuyeron respecto de la basal ( $p 0.196$  y  $0.645$ , respectivamente) sin resultar estadísticamente significativa.

Hubo disminución de la presión arterial sistémica (Figura 5); la presión arterial sistémica media tuvo reducción de  $89.18 \pm 12.21$  a  $88.91 \pm 13.58$  mmHg ( $p 0.905$ ); la resistencia vascular sistémica disminuyó de  $1377.28 \pm 625.53$  a  $1294.02 \pm 539.75$  dynas\*s\*cm<sup>-5</sup> ( $p 0.578$ ) (Figura 4), sin condicionar hipotensión arterial sistémica sostenida.

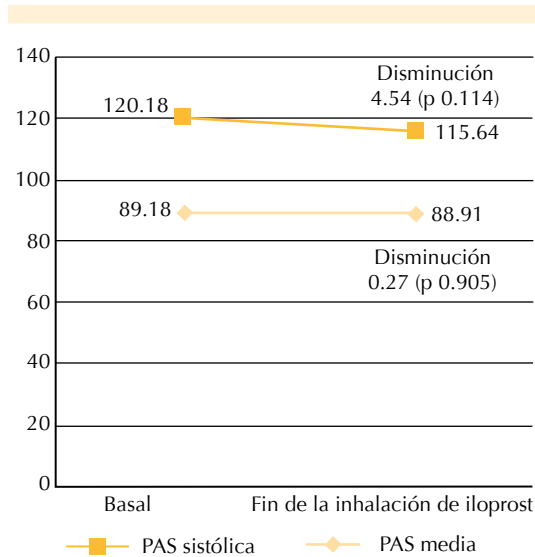
El gasto cardiaco e índice cardiaco se vieron disminuidos posterior a la administración de iloprost (de  $6.38 \pm 5.5$  a  $5.89 \pm 2.92$  L/min y  $3.48 \pm 2.49$  a  $3.3 \pm 1.31$  L/min/m<sup>2</sup>, respectivamente) sin condicionar síntomas relacionados con ello. Figura 6



**Figura 4.** Reducción absoluta de las resistencias vascular pulmonar, sistémica y total luego de la administración de iloprost. Fuente. Directa.

La oxigenación se incrementó de manera importante: la SaO<sub>2</sub> aumentó de 85.45 ± 9.79 a 95.09 ± 5.09 % (p 0.007) y la SvO<sub>2</sub> de 63.36 ± 12.69 a 74.73 ± 9.21 % (p 0.01). (Figura 7) La PaO<sub>2</sub> también se vio incrementada de 59.64 ± 17.98 a 106.27 ± 45.2 (p 0.005).

**c. Efectos adversos.** No hubo complicaciones relacionadas con el cateterismo cardiaco derecho. La inhalación de iloprost fue generalmente bien tolerada. Solo un paciente (9%) tuvo mareo durante la nebulización del fármaco y no fue necesario suspender su administración. No se presentaron efectos adversos que llevaran a terminar tempranamente la prueba ni durante las 24 horas siguientes al cateterismo.



**Figura 5.** Cambio absoluto en la presión arterial sistémica luego de la administración de iloprost. Fuente. Directa.

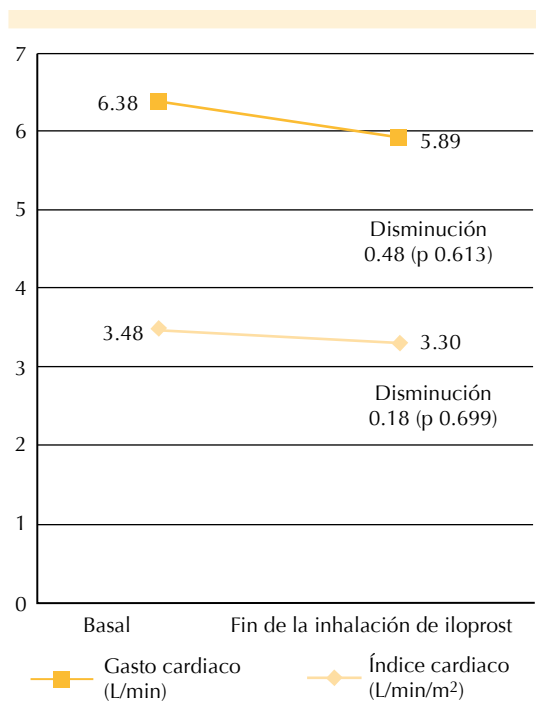
## DISCUSIÓN

Investigamos los efectos agudos y tolerabilidad de la administración inhalada de 20 mcg de iloprost en 11 pacientes mexicanos (militares activos y retirados, y sus derechohabientes) con hipertensión arterial pulmonar (grupo 1 Dana Point 2008). Su selectividad pulmonar y buena tolerancia sugieren que iloprost puede indicarse para identificar pacientes con respuesta al tratamiento vasodilatador con calcioantagonistas.

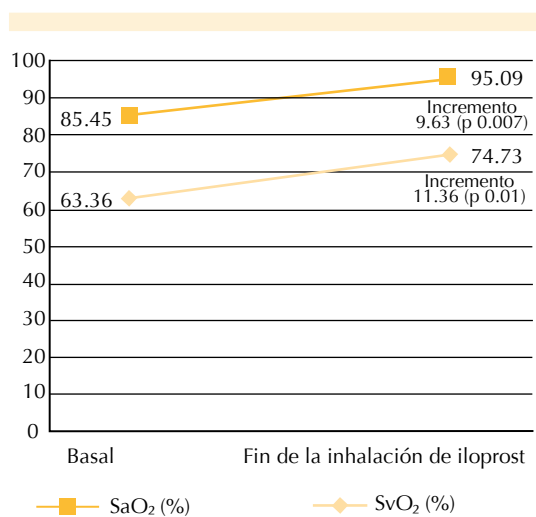
Olschewski y su grupo describieron al iloprost nebulizado en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar severa.<sup>22,24</sup> Desde entonces, varios estudios han demostrado sus efectos favorables a corto plazo en la hemodinámica pulmonar sin disminución significativa de la presión arterial sistémica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Observamos que con la administración de iloprost nebulizado se redujo de manera importante





**Figura 6.** Cambio absoluto en el gasto e índice cardiaco luego de la administración de iloprost. Fuente. Directa.



**Figura 7.** Modificación absoluta de la SaO<sub>2</sub> y SvO<sub>2</sub> con la administración de iloprost. Fuente. Directa.

la presión de la arteria pulmonar media mayor y la resistencia vascular pulmonar, y se incrementó favorablemente la SaO<sub>2</sub> y SvO<sub>2</sub>. Hubo una ligera disminución del gasto cardiaco e índice cardiaco, sin representar un problema clínico en los pacientes.

Los efectos hemodinámicos agudos del iloprost nebulizado en la presión arterial pulmonar, resistencias vasculares y presión arterial sistémica son similares a los observados en estudios previos.<sup>8</sup>

Con los criterios que definen la respuesta vasodilatadora pulmonar positiva, encontramos que 27.3% de nuestros pacientes quizá se beneficiarían del tratamiento inicial con calcioantagonistas. Este resultado contrasta con 12.6% de pacientes con respuesta vasodilatadora positiva que se ha reportado en otros estudios.<sup>2</sup>

También se ha descrito la evaluación de la vasorreactividad pulmonar con óxido nítrico y prostaciclina en pacientes aptos para trasplante cardiaco con hipertensión pulmonar. Sin embargo, la administración de prostaciclina intravenosa está siempre limitada por sus efectos en la presión arterial sistémica en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Esta hipotensión sistémica limita el uso intravenoso de vasodilatadores no selectivos en su evaluación y también el tratamiento de los pacientes en el posoperatorio después del trasplante. También se ha descrito la prescripción de iloprost en estos pacientes. Nosotros observamos reducción de la presión arterial pulmonar en 50% de estos pacientes, de la resistencia vascular pulmonar y de la presión capilar pulmonar.

Se han reportado: tos, enrojecimiento facial, cefalea e hipotensión arterial sistémica secundaria a la administración de iloprost como efectos adversos mas frecuentes. En un estudio con pacientes chinos con hipertensión arterial pulmonar idiopática, 2.7% tuvieron incremento de



la tos e hipotensión pero ninguno intolerable. En el estudio de Hoepfer y su grupo<sup>8</sup>, 5 de 35 pacientes (14.2%) con hipertensión arterial pulmonar primaria tuvieron cefalea ligera y enrojecimiento facial, y un paciente sufrió dolor torácico. En nuestro estudio 9.1% de los pacientes tuvieron mareo ligero, sin observar disminución importante del gasto cardíaco, insuficiencia cardíaca y resistencia vascular sistémica.

El fármaco ideal para evaluar la vasorreactividad pulmonar debería ser potente, con efectos reproducibles, de corta acción y de fácil administración. Epoprostenol, adenosina y el óxido nítrico son los más estudiados y recomendados por las guías de práctica clínica pero no cumplen con todos los criterios mencionados. Iloprost inhalado ha demostrado algunas ventajas, entre ellas: fácil administración con un nebulizador ultrasónico, efectos agudos más potentes en la resistencia vascular pulmonar y no solo reflejados en la reducción de la presión de la arteria pulmonar media mayor; es bien tolerado y seguro.

En el departamento de Hemodinamia del Hospital Central Militar se está evaluando la vasorreactividad pulmonar de los pacientes con hipertensión pulmonar tratados con iloprost nebulizado de manera sencilla, segura, reproducible y con resultados similares a lo realizado en otros centros hospitalarios de todo el mundo, efectiva y a un bajo costo; que resulta útil para el diagnóstico.

## REFERENCIAS

1. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Apr 22;51(16):1527-1538.
2. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, 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 Oct;30(20):2493-2537.
3. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S55-66.
4. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
5. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
6. Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología*. [10.1016/S0300-8932(10)70121-4]. 2010;63(05):583-596.
7. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J*. 2003 Feb;24(4):356-65.
8. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):176-182.
9. Campos R RM, Morales JE. Iloprost en hipertensión pulmonar: Renacimiento de un viejo conocido. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2006;65(3):132 - 145.
10. Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008 Apr;31(4):891-901.
11. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2009 Mar;18(111):29-34.
12. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):5S-12S.
13. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):296-301.
14. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 21;40(4):780-788.



15. Gessler T, Seeger W, Schmehl T. Inhaled prostanoids in the therapy of pulmonary hypertension. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008 Mar;21(1):1-12.
16. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1425-1436.
17. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 15;165(6):800-804.
18. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. 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 May 1;39(9):1496-1502.
19. Walmrath D, Schneider T, Schermuly R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Mar;153(3):991-996.
20. Walmrath D, Schneider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W. Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. *Lancet.* 1993 Oct 16;342(8877):961-962.
21. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1996 May 1;124(9):820-824.
22. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoeper MM, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med.* 2000 Mar 21;132(6):435-443.
23. Stricker H, Domenighetti G, Fiori G, Mombelli G. Sustained improvement of performance and haemodynamics with long-term aerosolised prostacyclin therapy in severe pulmonary hypertension. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999 Jun 19;129(24):923-927.
24. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1866-1870.
25. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension (PPH) with aerosolization of iloprost. *Intensive Care Med.* 1998 Jun;24(6):631-634.
26. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):600-607.
27. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):322-329.
28. Olschewski H, Hoeper MM, Behr J, Ewert R, Meyer A, Borst MM, et al. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine.* 2010;104(5):731-740.
29. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2006 Oct;28(4):691-694.
30. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 1;174(11):1257-1263.
31. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005 Sep;26(18):1895-1902.
32. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1;115(5):343-349.