

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl 3):e6555 doi: 10.5867/medwave.2016.6555

¿Es efectiva la N-acetilcisteína en el tratamiento de la fibrosis pulmonar?

Autores: Alejandro Jeldres Pulgar[1,2], Gonzalo Labarca[2,3,4]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Departamento de Medicina Interna, Hospital de Los Ángeles, Los Angeles, Región del Bío Bío, Chile

[3] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[4] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: glabarcacat@gmail.com

Citación: Jeldres Pulgar A, Labarca G. Is N-acetylcysteine effective in the treatment of pulmonary fibrosis?. *Medwave* 2010;16(Suppl 3):e6555 doi: 10.5867/medwave.2016.6555

Fecha de publicación: 29/9/2016

Resumen

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad respiratoria crónica y progresiva, que en etapas finales conlleva una alta mortalidad. Se han planteado múltiples opciones terapéuticas, entre ellas la N-acetilcisteína, pero su rol no está claramente establecido. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos ocho revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 16 estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que N-acetilcisteína probablemente aumenta el riesgo de hospitalización y exacerbaciones. Si bien no está claro si esto conlleva un aumento de mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja, en general existe consenso en que no debiera utilizarse, a no ser que sea en el contexto de un nuevo estudio clínico.

Problema

En el último tiempo ha surgido gran cantidad de evidencia en torno a la efectividad de distintas terapias para la fibrosis pulmonar idiopática, sobre todo considerando que ninguna intervención más que el trasplante pulmonar aumenta claramente la supervivencia [1].

La N-acetilcisteína, por su carácter reductor, ejerce una actividad citoprotectora en el aparato respiratorio humano, actuando frente a la acción perjudicial del estrés oxidativo generado por radicales libres de diversa etiología. En base a su estructura derivada de la cisteína, la N-acetilcisteína tiene un rol precursor en la síntesis de la molécula antioxidante glutatión y normaliza sus niveles cuando se ven reducidos por una acción oxidante continua sobre el aparato respiratorio. Es así como en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática la acción de este fármaco podría estar mediada por el mecanismo de acción previamente descrito [2].

Además, N-acetilcisteína está disponible ampliamente, y según la guía ATS/ERS 2011, usada sola o en combinación (con prednisona y azatriopina) podría ser una elección razonable en una minoría de pacientes con esta

enfermedad [1]. Sin embargo, una actualización de la misma guía el año 2015 propone prohibir su uso debido a un aumento del riesgo de hospitalización y muerte [3].

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tablas de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- N-acetilcisteína podría aumentar el riesgo de hospitalizaciones y exacerbaciones.
- Si bien un importante estudio fue detenido precozmente por un aumento de muertes con N-acetilcisteína, la evidencia acumulada es de muy baja certeza, por lo que se puede afirmar que no está claro si aumenta o no la mortalidad.
- En general existe consenso en que no debiera utilizarse N-acetilcisteína, a no ser que sea en el contexto de un nuevo estudio clínico.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.	Encontramos ocho revisiones sistemáticas publicadas en nueve referencias [4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12] que incluyen 16 estudios controlados aleatorizados publicados en 18 referencias [13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30].
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios	Todos los estudios incluyeron pacientes mayores de 18 años. En trece estudios el diagnóstico se realizó solo en base a las normas ATS/ERS/JRS/ALAT [13],[15],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30], en un estudio se incluyeron además pacientes con diagnóstico por imágenes o biopsia [16], en otro estudio se requirió además marcadores de injuria pulmonar [14] y en otro estudio el diagnóstico se realizó solo en base a imágenes y biopsia [18]. En tres estudios se incluyeron pacientes según test de función pulmonar o gases en sangre arterial [14],[16],[18], y un estudio especificó un score de disnea como criterio de inclusión [18].
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Dos estudios utilizaron N-acetilcisteína como monoterapia oral [15],[17], un estudio la utilizó como monoterapia inhalatoria [14], diez estudios la utilizaron en combinación con prednisona 0,4 a 0,5 mg/kg/día[13],[20],[21],[23],[24],[25],[26],[27],[30], un estudio la utilizó asociada con interferón [22], un estudio refiere asociar N-acetilcisteína a antiinflamatorios pero no especifica cuales [29], un estudio la utilizó asociada con prednisolona y azatriopina [18], y un estudio utilizó N-acetilcisteína asociada con prednisolona y azatriopina, el cual fue interrumpido precozmente por alta tasa de mortalidad[16]. Todos los estudios compararon contra placebo o tratamiento estándar (placebo, prednisolona y azatriopina), excepto un estudio que comparó con bromhexina [15].
Qué tipo de desenlaces midieron	Las distintas revisiones sistemáticas identificadas agruparon los desenlaces de la siguiente forma: • Mortalidad: definida como mortalidad a 1 año. • Muertes de causa respiratoria. • Eventos adversos: leves a moderados y severos (incluyendo muerte). • Exacerbaciones agudas. • Hospitalizaciones: por cualquier causa. • Cambio en capacidad vital forzada: definido como cambio en la capacidad vital forzada en litros o porcentaje del valor predicho para la edad. • Pacientes con cambio en capacidad vital forzada > o = a 10% posterior a intervenciones. • Cambio en DLco (porcentaje del predicho para la edad). • Calidad de vida: escalas SF-36, E5-QD, SGRQ. • Score de disnea al final de los tratamientos. • Caminata de 6 minutos al final de los tratamientos. • TLCO: cambio en porcentaje predicho para la edad. • PaCO2 al final de los tratamientos.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de N-acetilcisteína está basada en cuatro estudios aleatorizados [14],[15],[16],[18] que incluyen 694 pacientes. El resto de los estudios no presentaba datos sobre los desenlaces de interés, o no fue posible utilizarlos en un metanálisis. Cuatro estudios [14],[15],[16],[18] midieron el desenlace mortalidad, y sólo un estudio [16] midió el desenlace hospitalizaciones y exacerbaciones agudas. El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si el uso de N-acetilcisteína aumenta o disminuye la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- N-acetilcisteína podría aumentar el riesgo de hospitalizaciones, sin embargo, la certeza de la evidencia es baja..
- N-acetilcisteína podría aumentar el riesgo de exacerbaciones agudas, sin embargo, la certeza de la evidencia es baja.

N-acetilcisteína para la fibrosis pulmonar				
Pacientes	Adultos con fibrosis pulmonar idiopática			
Intervención	N-acetilcisteína			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN N-acetilcisteína	CON N-acetilcisteína		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	49 por 1000	55 por 1000	RR 1,11 (0,54 a 2,26)	⊕○○○ ^{1 2 3 4} Muy baja
	Diferencia: 6 pacientes más por 1000 (Margen de error: 22 menos a 61 más)			
Hospitalizaciones	90 por 1000	299 por 1000	RR 3,33 (1,52 a 7,30)	⊕⊕○○ ^{2 4} Baja
	Diferencia: 209 pacientes más por 1000 (Margen de error: de 47 a 565 más)			
Exacerbaciones agudas	8 por 1000	23 por 1000	RR 3,00 (0,31 a 29,22)	⊕⊕○○ ³ Baja
	Diferencia: 15 pacientes más por 1000 (Margen de error: 5 menos a 215 más)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página). *Los riesgos SIN N-acetilcisteína están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON N-acetilcisteína (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). 1 Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo. 2 Se disminuyó la certeza de la evidencia porque el estudio que entrega información sobre este desenlace fue interrumpido precozmente. 3 Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad tanto de un beneficio como de un riesgo clínicamente importante. 4 Se disminuyó la certeza de la evidencia por evidencia indirecta, debido a la heterogeneidad en las intervenciones, cointervenciones y comparadores.				

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada en este resumen se aplica a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática. Esta evidencia no se puede extrapolar a otros tipos de enfermedad pulmonar intersticial difusa

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces que fueron incluidos son los que fueron considerados como críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen, y coinciden con los más frecuentemente reportados por las revisiones y guías analizadas.
- Los desenlaces funcionales, como deterioro de capacidad vital funcional y mejoría en la prueba de caminata en seis minutos demostraron resultados positivos, con moderada certeza de evidencia. Sin embargo, dada la información existente sobre los desenlaces críticos para la toma de decisión, estos no fueron incluidos en la tabla de resumen de resultados

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- El presente estudio revela que el uso de N-acetilcisteína tiene un efecto poco claro en la mortalidad y, además, podría aumentar el riesgo de hospitalizaciones y de exacerbaciones, elementos determinantes en el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, la mejoría en los outcomes funcionales (no reportados en este resumen) no debiera constituir un factor relevante en la toma de decisiones clínicas.
- Si bien la certeza de la evidencia es muy limitada, lo más probable es que el balance beneficio/riesgo no sea favorable a esta intervención.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Considerando que se trata de una intervención que podría producir daño, la mayoría de los pacientes y tratantes probablemente se inclinarán en contra de la intervención.
- El hecho que las recomendaciones de una de las principales guías sea en contra del uso de N-Acetilcisteína probablemente reforzará la decisión de no utilizar esta intervención.

Consideraciones de recursos

- N-acetilcisteína tiene un relativo bajo costo y sus efectos adversos son escasos, por lo que el costo directo de la intervención no debiera tener relevancia en la toma de decisión.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

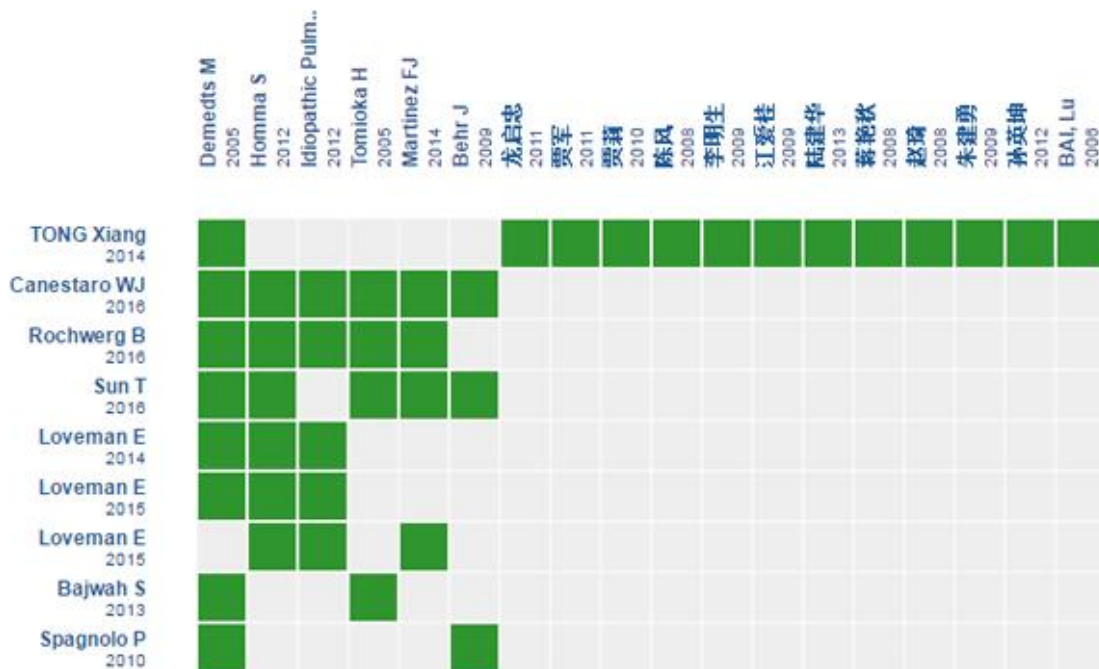
- Nuestro resumen coincide con la mayor parte de las revisiones, que no encuentran beneficio, o plantean que los datos son insuficientes, en relación al rol de N-acetilcisteína en la fibrosis pulmonar.
- Nuestro resumen coincide con la principal guía, la cual en su actualización del año 2015 [3] sobre la norma ATS para el tratamiento de la fibrosis pulmonar del año 2011, recomienda no utilizar N-acetilcisteína asociada a prednisona y azatriopina. La recomendación de la guía se basa en los datos aportados por la rama suspendida del ensayo clínico IPF Network [16]. Es cuestionable que este estudio se haya interrumpido de manera tan precoz (155 pacientes; 8 vs 1 muertes), ya que la evidencia que entrega (combinada con otros estudios) es de muy baja certeza.
- Nuestro resumen coincide con la guía y con lo que plantean otros expertos, en que no debiera utilizarse esta intervención, a menos que sea en el contexto de un nuevo estudio [31].
- La guía NICE de 2013 [32] menciona la falta de certeza en los beneficios del tratamiento con N-acetilcisteína pero no lo rechaza como posible tratamiento.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que esta información cambie en el futuro es alta debido a la pobre certeza de la evidencia
- No existen estudios en curso o nuevos respecto a esta materia.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las columnas muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [N-acetilcisteína para la fibrosis pulmonar idiopática](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clinical guideline CG163. London: NICE; 2013.
3. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Rochwerf B, Neupane B, Zhang Y, Garcia CC, Raghu G, Richeldi L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Feb 3;14:18. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Loveman E, Copley VR, Colquitt JL, Scott DA, Clegg AJ, Jones J, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review, network meta-analysis and health economic evaluation. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014 Nov 19;15:63. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Mar;19(20):i-xxiv, 1-336. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax*. 2013 Sep;68(9):867-79. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Fu XW, Tong X, Liu ST, Fan H. Efficacy of N-acetylcysteine for patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2014; 14(4): 449-455. | [CrossRef](#) |
9. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD003134. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Loveman E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis--a network meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015 Apr 18;15:37. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Canestaro WJ, Forrester SH, Raghu G, Ho L, Devine BE. Drug Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*. 2016 Mar;149(3):756-66. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Sun T, Liu J, Zhao de W. Efficacy of N-Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 May;95(19):e3629. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Chen Feng, Li Songkun, Liuzhang Bo. Shi Fu Lu large doses (N- acetylcysteine) efficacy in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis Analysis. *Chinese Journal of Medical Device*. 2008;21(7):33-34. | [CrossRef](#) |
14. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2012 Apr;17(3):467-77. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2005 Sep;10(4):449-55. | [PubMed](#) |
16. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012 May 24;366(21):1968-77. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2093-101. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Behr J, Demedts M, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen RP, Jansen HM, et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis--extended analyses of the IFIGENIA trial. *Respir Res*. 2009 Oct 27;10:101. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2229-42. | [PubMed](#) |
20. Jia Jun, Chen Bo-Jiang, Pu Qing, Wang Bo. Effects of cyclophosphamide and high-dose N-acetylcysteine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*. 2011;16(6). | [CrossRef](#) |
21. Jia Li, Meng Hongxia. Idiopathic pulmonary fibrosis Clinical Shi Fu Lu combined with prednisone therapy. *Medical Information*. 2010;5(7):1890-1891. | [CrossRef](#) |
22. Long Qizhong, Du Juan, Zhang Xianming, Ma Wen, Gui Kun. Curative Effect of Combination of Interferon- γ , N-acetylcysteine and Low Dose Prednisone on Idiopathic Pulmonary Interstitial Fibrosis. *Journal of Guiyang Medical College*. 2011;36(5):465-469. | [CrossRef](#) |
23. Li Mingsheng, Luming Ustede, Zheng Xiaolu, Li Jifu, Shi Liya, Chen Yongde. Effects of N-acetylcysteine TGF- β 1 and IL-13 on idiopathic pulmonary fibrosis. *Chinese Medicine and Pharmacology*. 2009;4(9):691-693. | [CrossRef](#) |
24. Jiang Ai-Gui, Lu Hui-Yu, Duan De-Jun. N- acetylcysteine efficacy associated with idiopathic pulmonary fibrosis was observed with methylprednisolone therapy. *Journal of Clinical Medicine in Practice*. 2009;(8):69-70. | [Link](#) |
25. Lu Jianhua, Gao Jingzhen. Idiopathic pulmonary fibrosis nitric oxide levels in the United acetylcysteine glucocorticoid treatment. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*. 2013;17(9):1692-1693. | [CrossRef](#) |
26. Jiang Yanqiu, Jiang Hong. Clinical analysis of 20 cases of N- acetylcysteine treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chinese Community Doctor*. 2008;10(15):43-44. | [Link](#) |
27. Zhao Qi, Lu Fuzhen, Mao Ziyuan. The N-acetyl Cysteine Treatment Idiopathic Pulmonary Fibrosis Curative

- Effect Observation. Heilongjiang Medical Journal. 2008;32(1):30-31. | [CrossRef](#) |
28. Zhu Jianyong, Zeng Yuqin, Yuan Liangjun, Chen Gong, Wang Yonglan, Hu Ke. Study on the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Prednisone, N-acetylcysteine Combined Captopril. Journal of Yunyang Medical College. 2009;28(6):582-584. | [Link](#) |
29. Sun Yingkun, Zhao Qi, Shao Yuxia. Clinical analysis of treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with N-acetylcysteine. Journal of Harbin Medical University. 2012;46(5):465-467.
30. Bai, Lu, Wu, Xiao-Mei. Effect of High Dose Fluimucil on the Pulmonary Function of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice. 2006;12(7):618-619. | [Link](#) |
31. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax. 2008 Sep;63 Suppl 5:v1-58. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
32. National Institute for Health and Clinical Excellence) Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management. NICE guideline (CG163). 2013 [on line] | [Link](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.