



Original

## Eficacia diagnóstica de la adenosina desaminasa en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis. Metaanálisis de estudios españoles



Rosa M. Palma<sup>a</sup>, Silvia Bielsa<sup>a</sup>, Aureli Esquerda<sup>b</sup>, Montserrat Martínez-Alonso<sup>c</sup> y José M. Porcel<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Medicina Pleural, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, IRBLLLEIDA, Lleida, España

<sup>b</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, IRBLLLEIDA, Lleida, España

<sup>c</sup> Unidad de Bioestadística y Epidemiología, IRBLLLEIDA, Lleida, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2018

Aceptado el 7 de mayo de 2018

On-line el 30 de junio de 2018

#### Palabras clave:

Adenosina desaminasa  
Derrame pleural tuberculoso  
Líquido pleural  
Metaanálisis

### R E S U M E N

**Objetivo:** Determinar la utilidad de la adenosina desaminasa (ADA) pleural para diagnosticar derrame pleural tuberculoso en población española, según la técnica de medición y punto de corte utilizados, y compararla con la descrita para otras poblaciones.

**Métodos:** Metaanálisis de estudios diagnósticos sobre ADA pleural en población española, extraídos de PubMed y Embase desde sus comienzos hasta julio de 2017, sin restricciones de lenguaje. Se analizó la eficacia diagnóstica global de la ADA, según sus técnicas de medición (Giusti, métodos cinéticos manuales y métodos cinéticos automatizados) y el punto de corte seleccionado. La herramienta QUADAS-2 evaluó la calidad de los estudios. Se utilizó un método bivariante de efectos aleatorios. Se compararon los resultados con los descritos en metaanálisis previos sobre población no española.

**Resultados:** Se incluyeron 16 estudios, con 4.147 pacientes, de los que 1.172 tenían derrame pleural tuberculoso. La ADA tuvo una sensibilidad del 93%, especificidad del 92%, *likelihood ratio* positiva de 12, *likelihood ratio* negativa de 0,08, y área bajo la curva de 0,968 para identificar tuberculosis. No hubo diferencias de eficacia diagnóstica entre las técnicas de medición de ADA o el punto de corte escogido. En 73 estudios de población no española se observó una tendencia hacia una menor sensibilidad (88%, IC95%: 86-90%) y especificidad (88%, IC95% 86-90%) de la ADA, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

**Conclusiones:** La ADA pleural en población española tiene una buena precisión diagnóstica (independientemente de la técnica de medición o punto de corte empleados), similar a la reportada en población no española.

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Diagnostic Accuracy of Pleural Fluid Adenosine Deaminase for Diagnosing Tuberculosis. Meta-analysis of Spanish Studies

#### A B S T R A C T

**Objective:** To evaluate the usefulness of pleural fluid adenosine deaminase (ADA) for diagnosing tuberculous pleural effusions in the Spanish population, according to laboratory technique and cut-off point, and to compare the results with other populations.

**Methods:** Meta-analysis of diagnostic studies on pleural fluid ADA in the Spanish population, extracted from the PubMed and Embase databases from inception until July 2017, with no language restrictions. The overall diagnostic accuracy of ADA and that of each of the measurement techniques (Giusti, manual and automated kinetic methods) and selected cut-offs were analyzed. The QUADAS-2 tool was used to evaluate the quality of studies. A bivariate random effects model was used. Results were compared with those obtained from previous meta-analyses in non-Spanish populations.

#### Keywords:

Adenosine deaminase  
Tuberculous pleural effusion  
Pleural fluid  
Meta-analysis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jporcel@yahoo.es](mailto:jporcel@yahoo.es) (J.M. Porcel).

**Results:** Sixteen studies in a total of 4,147 patients, 1,172 of whom had tuberculous pleural effusions, were included. ADA had 93% sensitivity, 92% specificity, positive likelihood ratio of 12, negative likelihood ratio of 0.08, and an area-under-the-curve of 0.968 for identifying tuberculosis. There were no differences in diagnostic accuracy between the techniques used for ADA measurement or the selected cut-offs. In 73 studies from non-Spanish populations a trend toward lower ADA sensitivity (88%, 95% CI:86%-90%) and specificity (88%, 95% CI: 86%-90%) was noted, but differences did not reach statistical significance.

**Conclusions:** Pleural fluid ADA in the Spanish population shows good diagnostic accuracy (regardless of the measurement technique or cut-off), similar to that reported in non-Spanish populations.

© 2018 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Durante el año 2016 se produjeron 10,4 millones de nuevos casos de tuberculosis (TB) en el mundo<sup>1</sup>. En ese año, la incidencia de TB en España fue de 12 casos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>. En el año 2014, el derrame pleural tuberculoso (DPT) fue la segunda forma más común de TB extrapulmonar (18,4%) en España, después de la afectación ganglionar (23,6%)<sup>2</sup>. En una serie española, la TB representó la cuarta causa (9%) de 3.077 derrames pleurales sometidos a toracocentesis, después del cáncer (27%), la insuficiencia cardíaca (21%) y la neumonía (19%)<sup>3</sup>.

El diagnóstico de certeza de un DPT requiere la demostración de bacilos tuberculosos en especímenes de esputo, líquido pleural (LP) o biopsia pleural. Sin embargo, la rentabilidad de los estudios microbiológicos es baja, particularmente cuando se utilizan solo medios de cultivo sólidos. Además, la obtención de los resultados precisa de varias semanas<sup>4</sup>. La biopsia pleural, que demuestra granulomas en 3 cuartas partes de los casos, permite un diagnóstico más precoz, pero es una técnica invasiva, no exenta de riesgos<sup>5</sup>.

La adenosina desaminasa (ADA) constituye el biomarcador más utilizado para el diagnóstico de DPT. Su medición en LP ha substituido en muchos centros a la realización de una biopsia pleural con finalidad diagnóstica<sup>4</sup>. De este modo, se suele aceptar el diagnóstico de TB pleural y, consecuentemente, iniciar un tratamiento antituberculoso empírico, en el paciente con un cuadro clínico subagudo de fiebre, síntomas respiratorios y derrame pleural unilateral que corresponda a un exudado linfocitario con estudios citológicos negativos para malignidad y concentraciones de ADA  $\geq 35$ -40 U/L (un punto de corte diagnóstico que podría ser inferior en pacientes de mayor edad)<sup>4</sup>. Hasta la actualidad, se han publicado 6 metaanálisis sobre la utilidad de esta enzima para diagnosticar DPT; ninguno en población exclusivamente española<sup>6-11</sup>. No obstante, estos estudios presentan algunas limitaciones. Por un lado, ninguno de ellos evaluó la influencia que sobre la eficacia diagnóstica de la ADA pleural pueden tener las distintas técnicas de medición de la misma o los puntos de corte dicotómicos seleccionados. Por otro lado, la mayoría de ellos combinaron poblaciones pertenecientes a áreas geográficas con diferente prevalencia de TB<sup>6,7,9,10</sup>. Es conocido que el valor predictivo positivo de la ADA pleural disminuye proporcionalmente a la prevalencia de TB; de modo que en un área con baja prevalencia de la enfermedad, una ADA pleural elevada tiene más posibilidades de corresponder a un falso positivo<sup>4</sup>.

Los objetivos diferenciales de este estudio con respecto a los reportados previamente fueron: 1) evaluar la utilidad de la ADA pleural para el diagnóstico de DPT en población española, 2) valorar si la técnica de medición de ADA o el punto de corte seleccionado influye en su eficacia diagnóstica, y 3) comparar estos resultados con los descritos para población no española en los metaanálisis ya publicados.

## Material y métodos

### Estrategia de búsqueda y selección de estudios

La revisión sistemática se realizó de acuerdo con las guías *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA)<sup>12</sup>. Se utilizaron las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE y Embase, desde sus inicios hasta julio de 2017. La estrategia de búsqueda empleó los términos: («pleural tuberculosis» OR «tuberculous pleuritis» OR «tuberculous pleurisy» OR «pleural») AND («adenosine deaminase» OR «ADA»). También se revisaron todas las referencias de los artículos seleccionados. Dos investigadores (R.M.P. y S.B.) evaluaron los estudios de forma independiente y las discrepancias se resolvieron por acuerdo.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron los estudios realizados sobre población española, sin restricción de lenguaje, que cumplieran 2 requisitos: 1) el diagnóstico de DPT se confirmó mediante biopsia pleural o aislamiento microbiológico de *Mycobacterium tuberculosis* en esputo, LP o biopsia pleural; y 2) se proporcionaban suficientes datos para construir una tabla de contingencia 2 × 2 que permitiera calcular la eficacia diagnóstica. Se excluyeron los estudios con duplicación o solapamiento de casos; situación en la que se seleccionó el artículo con mayor tamaño muestral.

### Extracción de datos

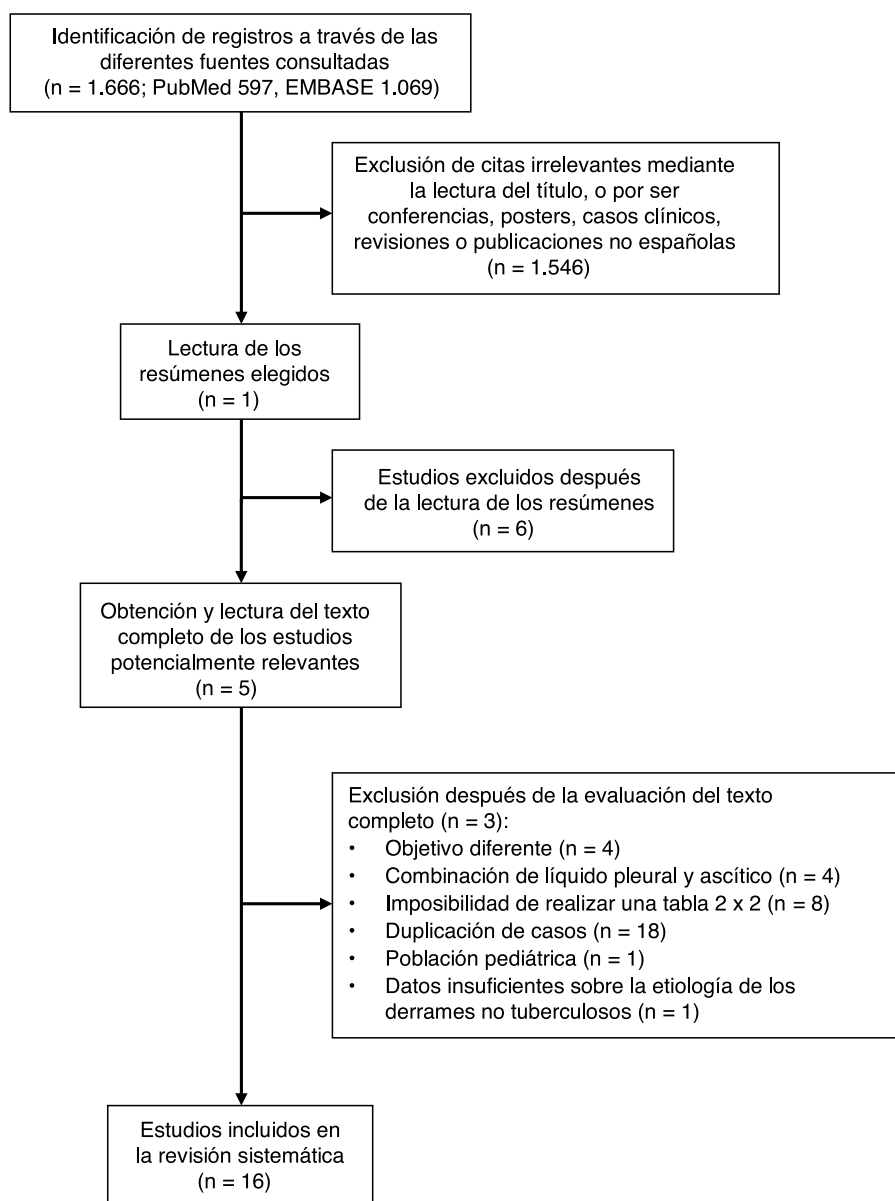
Se recogieron las siguientes características de los artículos seleccionados: autores, fecha de publicación, lugar de realización del estudio, diseño, número de pacientes y sus características demográficas, métodos diagnósticos del DPT, etiología de los derrames no tuberculosos, técnica utilizada para la detección de ADA en LP (Giusti, métodos cinéticos manuales o métodos cinéticos automatizados), y los datos necesarios para construir una tabla 2 × 2.

### Evaluación de la calidad de los estudios

Dos investigadores (R.M.P. y S.B.) evaluaron de forma independiente la calidad de los estudios mediante el uso de la herramienta *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2)<sup>13</sup>. Esta se compone de 4 dominios: 1) selección de pacientes, 2) prueba índice, 3) prueba de referencia y 4) flujo de pacientes y tiempo. Cada dominio se evalúa en función de su riesgo de sesgo (bajo, alto o incierto), y los 3 primeros dominios también por su aplicabilidad.

### Comparación con estudios internacionales

Se identificaron todos los metaanálisis publicados sobre la precisión diagnóstica de la ADA pleural en la TB<sup>6-11</sup>, de los que se seleccionaron los estudios realizados sobre población no española.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudios españoles.

Se revisó el texto completo de dichos estudios y finalmente se consideraron solo aquellos en los que el diagnóstico de DPT se había confirmado mediante biopsia pleural o aislamiento microbiológico en algún espécimen biológico. De cada uno de los artículos seleccionados se extrajeron los mismos datos que los referidos previamente para la población española.

#### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medias o medianas, y las categóricas como frecuencias y porcentajes. El acuerdo entre observadores para la herramienta QUADAS-2 se determinó usando el estadístico Kappa de Cohen no ponderado; el resultado se consideró bueno si fue  $>0,6$  y excelente cuando superaba  $0,8$ . La sensibilidad, especificidad, *likelihood ratio* (LR) positiva y negativa, y odds ratio diagnóstica (DOR) de la ADA pleural, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%), se calcularon a partir de una tabla  $2 \times 2$ , usando modelos bivariantes de efectos aleatorios. Para el cálculo de las LR se aplicó una corrección de  $0,5$  a todas las celdas en el caso de que estas contuvieran

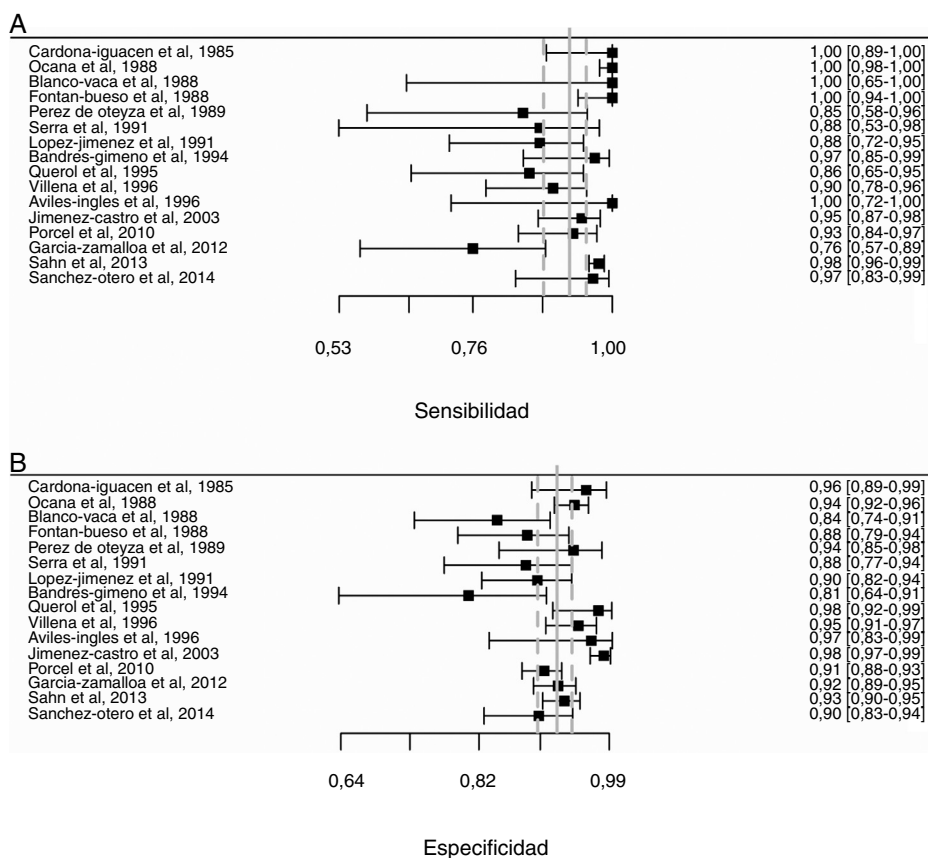
algún 0. Debido a la correlación negativa entre sensibilidad y especificidad, estos parámetros se analizaron simultáneamente mediante una metarregresión de efectos aleatorios, según los datos de sensibilidad y tasa de falsos positivos obtenidos de los estudios incluidos<sup>14</sup>. A partir de dicha metarregresión se estimó la curva ROC resumen. La metarregresión se ajustó por la técnica diagnóstica de ADA en LP (Giusti, método cinético manual o método cinético automatizado) y, en caso de diferencias significativas, el análisis se estratificó para cada una de las técnicas por separado. Se siguió el mismo proceso analítico ajustando por el punto de corte de ADA utilizado para el diagnóstico de TB. El sesgo de publicación se estimó mediante un gráfico de embudo (*funnel plot*) para las medidas de LR positiva y negativa. La heterogeneidad entre estudios se cuantificó mediante el estadístico  $I^2$  de Higgins, estimado a partir del metaanálisis univariante basado en el método de DerSimonian y Laird<sup>15</sup> para las 3 medidas del efecto (LR positiva, LR negativa y DOR). El análisis estadístico se realizó fijando un nivel de significación estadística de  $0,05$ . Los cálculos se realizaron con el programa «R» (R-project; <http://cran.r-project.org/web/packages/mada/index.html>).

**Tabla 1**  
Características de los estudios españoles que evalúan el rendimiento diagnóstico de la adenosina desaminasa en el líquido pleural

Autor	Ciudad	Diseño	N.º de pacientes con DPT/otras causas	Derrames no tuberculosos <sup>a</sup>	Técnica de medición de ADA	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FP	VN	FN
Cardona-Iguacén et al. <sup>16</sup>	Barcelona	NE	30/75	35 malignos (2 linfomas y 33 tumores sólidos), 30 paraneumónicos, 10 miscelánea	NE	45	30	3	72	0
Ocaña et al. <sup>17</sup>	Barcelona	Prospectivo	170/416	126 malignos, 76 paraneumónicos, 100 trasudados, 69 miscelánea, 45 pleuritis inespecíficas	Giusti	43	170	23	393	0
Blanco-Vaca et al. <sup>18</sup>	Barcelona	NE	7/64	24 malignos (24 tumores sólidos, 0 linfomas), 9 paraneumónicos, 12 trasudados, 5 miscelánea, 14 idiopáticos	Giusti	43	7	10	54	0
Fontan-Bueso et al. <sup>19</sup>	La Coruña	NE	61/77	42 malignos (4 linfomas, 38 tumores sólidos), 11 paraneumónicos, 14 trasudados, 10 miscelánea	Giusti	33	61	9	68	0
Pérez de Oteyza et al. <sup>20</sup>	Madrid	NE	13/53	22 malignos (3 linfomas, 19 tumores sólidos), 11 paraneumónicos, 10 trasudados, 10 miscelánea	Giusti	40	11	3	50	2
Serra et al. <sup>21</sup>	Barcelona	NE	8/59	11 malignos (8 tumores sólidos, 3 linfomas), 17 paraneumónicos, 22 trasudados, 4 miscelánea, 5 idiopáticos	Giusti	43	7	7	52	1
López-Jiménez et al. <sup>22</sup>	Madrid	NE	32/106	27 malignos, 35 paraneumónicos, 32 trasudados, 12 miscelánea	Cinético manual	32	28	11	95	4
Bandrés-Gimeno et al. <sup>23</sup>	Vigo	Retrospectivo	33/31	16 malignos (16 tumores sólidos, 0 linfomas), 9 paraneumónicos, 6 trasudados	Cinético manual	23	32	6	25	1
Querol et al. <sup>24</sup>	Xàtiva	NE	21/83	34 malignos (32 tumores sólidos, 2 linfomas), 22 paraneumónicos, 16 trasudados, 9 miscelánea	Cinético manual	45	18	2	81	3
Villena et al. <sup>25</sup>	Madrid	Prospectivo	49/179	95 malignos (87 tumores sólidos, 8 hematológicos), 32 paraneumónicos, 28 trasudados, 19 miscelánea, 5 idiopáticos	Cinético automatizado	33	44	9	170	5
Avilés-Inglés et al. <sup>26</sup>	Murcia	Prospectivo	10/30	10 malignos (10 tumores sólidos, 0 linfomas), 10 paraneumónicos, 10 trasudados	Cinético manual	40	10	1	29	0
Jiménez-Castro et al. <sup>27</sup>	Madrid	Prospectivo	76/410	221 malignos (214 tumores sólidos, 7 linfomas), 35 paraneumónicos, 51 trasudados, 27 miscelánea, 76 idiopáticos	Cinético manual	40	72	7	403	4
Porcel et al. <sup>28</sup>	Lleida	Retrospectivo	59/496	262 malignos (236 tumores sólidos, 26 linfomas), 62 paraneumónicos, 125 miscelánea, 7 Idiopáticos	Cinético automatizado	35	55	47	449	4
García-Zamalloa et al. <sup>29</sup>	Gipuzkoa	Retrospectivo	25/365	105 malignos, 121 paraneumónicos, 61 trasudados, 78 miscelánea	Cinético automatizado	40	19	28	337	6
Sahn et al. <sup>5</sup>	Santiago de Compostela	Retrospectivo	548/423	158 malignos (137 tumores sólidos, 21 linfomas), 113 paraneumónicos, 115 trasudados, 37 miscelánea	Giusti	45	535	29	394	13
Sánchez-Otero et al. <sup>30</sup>	Vigo	Retrospectivo	30/108	60 malignos (58 tumores sólidos, 2 linfomas), 21 paraneumónicos, 12 miscelánea, 15 idiopáticos	Cinético automatizado	40	29	11	97	1

ADA: adenosina desaminasa; DPT: derrame pleural tuberculoso; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; NE: no especificado; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

<sup>a</sup> Tumores sólidos hace referencia a neoplasias de pulmón, mama, ovario, gastrointestinal, tracto urinario, genital, origen desconocido y mesotelioma. Miscelánea hace referencia a derrames pleurales secundarios a tromboembolia pulmonar, síndrome de Dressler, postintervención quirúrgica, virus, enfermedades del pericardio, quiste hidatídico, traumatismos, pancreatitis, quilotórax, artritis reumatoide, sarcoidosis, porfiria, vasculitis y trasplante.



**Figura 2.** Forest plot de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. El punto estimado de sensibilidad y especificidad de cada estudio se muestra con un cuadrado sólido sobre una línea que representa el intervalo de confianza. La línea vertical continua representa las sensibilidades (A) y especificidades (B) medias ponderadas y las líneas verticales discontinuas el intervalo de confianza.

## Resultados

### Metaanálisis en población española

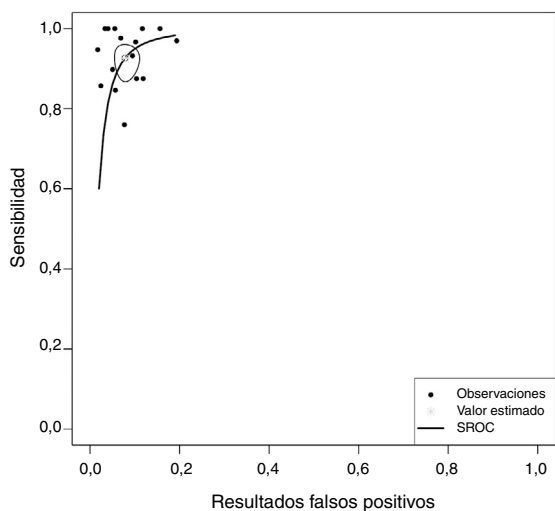
Se identificaron 1.666 artículos, de los que se leyó el texto completo de 52 potencialmente relevantes. Solo 16 de ellos cumplieron los criterios de inclusión<sup>5,16-30</sup> (fig. 1 y apéndice, tabla A.1). Los estudios seleccionados comprendieron un total de 1.172 pacientes con DPT y 2.975 con derrames de otras causas, entre las que destacaban derrames malignos (1.248, 42%; de los que 78 eran linfomas) y paraneumónicos (539, 18%; de los que 74 eranempiemas). Las características de estos estudios se resumen en la tabla 1. Las técnicas utilizadas para cuantificar la ADA fueron heterogéneas: 6 estudios utilizaron el método Giusti<sup>5,17-21</sup>, 5 técnicas cinéticas manuales<sup>22-24,26,27</sup> y 4 técnicas cinéticas automatizadas<sup>25,28-30</sup>. El punto de corte de la ADA para el diagnóstico de DPT varió entre 23<sup>23</sup> y 45 U/L<sup>5,16,24</sup>, aunque el más utilizado fue 40 U/L<sup>20,26,27,29,30</sup>. No se especificó la edad y el sexo de los pacientes en 8<sup>17,18,21-23,25-27</sup> y 9 estudios<sup>17,21-28</sup>, respectivamente; ni la raza en ninguno de ellos<sup>5,16-30</sup>. No se detectó alta probabilidad de sesgo en ningún dominio del QUADAS-2, aunque el dominio de selección de pacientes fue considerado «incierto» en 8 estudios<sup>16,18-24</sup>. La concordancia interobservador para la evaluación de los dominios del QUADAS-2 fue de 0,9 (IC95%: 0,78-1).

Globalmente, la ADA pleural tuvo una sensibilidad del 93% (IC95% 88-96%), especificidad del 92% (IC95% 90-94%) (fig. 2), LR positiva de 12 (IC95%: 9-16), LR negativa de 0,08 (IC95%: 0,05-0,13), DOR de 156 (IC95%: 80-275) y área bajo la curva ROC resumen de 0,968 (fig. 3) para identificar DPT. No hubo diferencias significativas de sensibilidad o especificidad entre las diferentes técnicas de

medición de la ADA. De este modo, la sensibilidad para los métodos Giusti, cinéticos manuales y cinéticos automatizados fue del 95, 91 y 90% ( $p=0,25$ ); y la especificidad del 91, 94 y 92%, respectivamente ( $p=0,31$ ) (tabla 2). Tampoco existieron diferencias de sensibilidad o especificidad entre los diferentes puntos de corte de ADA cuando estos se agruparon en 3 rangos de valores: 1) ADA de 23 a 35 U/L<sup>19,22,23,25,28</sup> (sensibilidad 92%, especificidad 90%); 2) ADA de 36 a 42 U/L<sup>20,26,27,29,30</sup> (sensibilidad 88%, especificidad 94%); y 3) ADA de 43 a 45 U/L<sup>5,16-18,21,24</sup> (sensibilidad 95%, especificidad 92%;  $p=0,54$  para las sensibilidades y  $p=0,1$  para las especificidades).

### Estudios en población no española

Se identificaron 6 metaanálisis<sup>6-11</sup> que comprendían un total de 195 estudios, de los que se excluyeron 122 por los siguientes motivos: 23 por tratarse de población española (en nuestro metaanálisis, 5 de ellos los excluimos por duplicación de pacientes y 2 por combinar resultados de LP y ascítico); 66 por solapamiento entre los diferentes metaanálisis; 20 por falta de confirmación histológica o microbiológica del DPT; 5 por no especificarse el método diagnóstico del DPT; 3 por realizarse sobre población pediátrica; 2 por tratarse de tesis doctorales sin posibilidad de acceso a los datos; 2 por incluir un grupo comparador inadecuado (TB probables); y uno por duplicación o solapamiento de pacientes (fig. 4 y apéndice, tabla A.2.). Se seleccionaron, por tanto, 73 artículos (apéndice, tabla A.3) que incluyeron un total de 2.789 pacientes con DPT y 3.756 con derrames pleurales de otras causas. Entre estos últimos existían 63 (1,6%) linfomas y 614 (16%) derrames paraneumónicos, de los que 206 eran empiemas. En 49 estudios se utilizó el método Giusti para cuantificar la ADA, en 5 técnicas



**Figura 3.** Curva resumen de las características operativas de la adenosina desaminasa pleural. Cada círculo representa un estudio del metaanálisis y el asterisco la estimación global.

cinéticas manuales, en 14 métodos cinéticos automatizados y en otros 5 no se especificó la técnica utilizada.

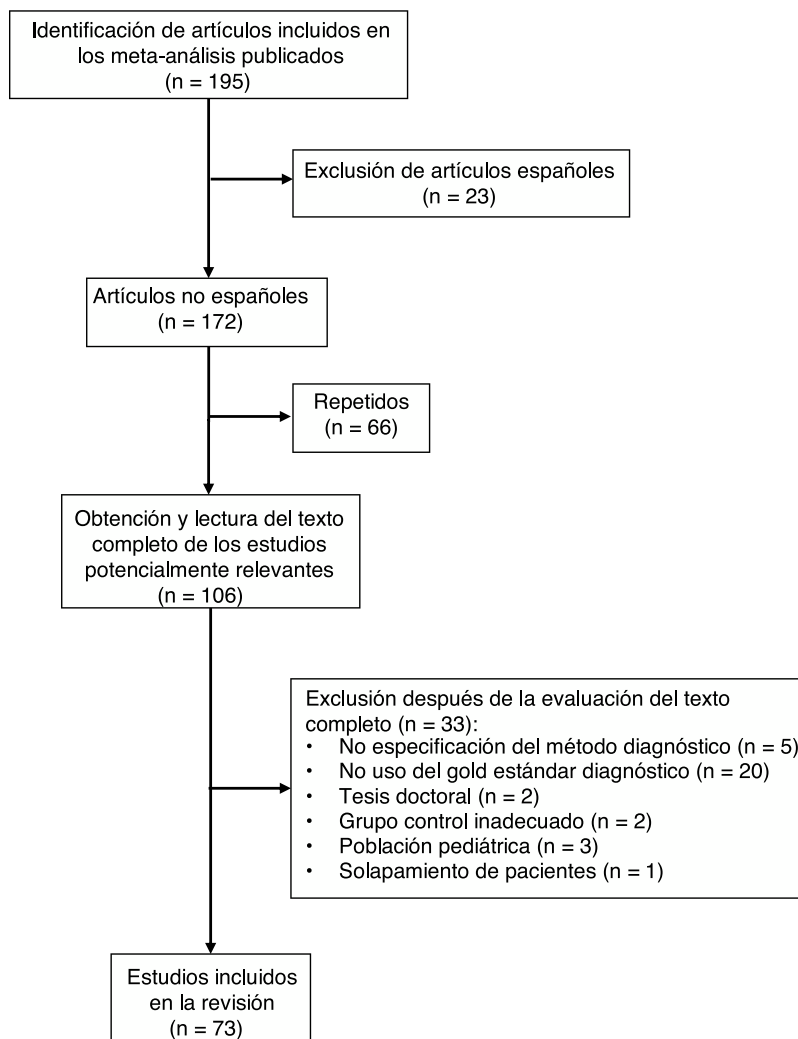
Globalmente, en los estudios no españoles, la ADA pleural mostró una sensibilidad del 88% (IC95%: 86-90%), especificidad del 88% (IC95%: 86-90%), LR positiva de 7 (IC95%: 6-9), LR negativa de 0,14 (IC95%: 0,11-0,16), DOR de 54 (IC95%: 38-73) y área bajo la curva ROC resumen de 0,937 para diagnosticar TB pleural.

#### Comparación entre estudios españoles y no españoles

Existió una tendencia no significativa hacia una mayor sensibilidad (93 vs. 88%,  $p=0,06$ ) y especificidad (92 vs. 88%,  $p=0,08$ ) de la ADA pleural en los estudios españoles respecto a los no españoles. También en los primeros la sensibilidad del método Giusti (95 vs. 89%,  $p=0,05$ ) y la especificidad de las técnicas cinéticas automatizadas (92 vs. 86%,  $p<0,01$ ) resultaron superiores que en los segundos. Para el resto de las técnicas no hubo diferencias significativas.

En lo referente a los rangos de puntos de corte de ADA antes referidos, el único aspecto diferencial entre estudios españoles y no españoles fue la mayor sensibilidad de los primeros para valores de ADA de 43 a 45 U/L (95 vs. 87%,  $p=0,04$ ) y la mayor especificidad para valores de ADA  $\geq 36$  U/L (ADA 36 a 42 U/L, 95 vs. 86%,  $p=0,04$ ; ADA 43 a 45 U/L, 92 vs. 87%,  $p=0,03$ , respectivamente) (tabla 3).

Respecto a la etiología de los derrames no tuberculosos, los linfomas fueron más numerosos en los estudios españoles (78/2.975, 2,7% vs. 63/3.756, 1,7%;  $p=0,01$ ) y losempiemas en los estudios no españoles (206/3.756, 5,5% vs. 75/2.975, 2,5%;  $p<0,01$ ). El



**Figura 4.** Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudios no españoles.



**Tabla 2**

Medidas de precisión diagnóstica de la adenosina desaminasa en el derrame pleural tuberculoso, según la técnica de medición utilizada

	Estudios españoles				Estudios no españoles			
	Giusti	Cinético manual	Cinético automatizado	Suma de estudios	Giusti	Cinético manual	Cinético automatizado	Suma de estudios
Número de estudios	6	5	4	16	49	5	14	73
Sensibilidad, % (IC95%)	94,7 (84,5-98,4)	90,6 (84,7-94,4)	89,8 (78,9-95,4)	92,6 (88,2-95,5)	88,8 (85,8-91,2)	87,8 (80,4-92,7)	85,1 (79,1-89,5)	87,9 (85,6-89,9)
Especificidad, % (IC95%)	90,6 (86,9-93,3)	94 (85,4-97,7)	91,6 (89,5-93,3)	92,2 (89,7-94,1)	88,9 (84,9-90,6)	92,8 (85,1-96,7)	86,4 (82,6-89,6)	87,9 (85,6-89,9)
LR positiva (IC95%)	10,2 (6,64-14,6)	16,9 (6,1-38,9)	10,6 (8,58-13,1)	12 (8,91-15,8)	7,5 (5,81-9,58)	13,3 (5,67-27,2)	6,32 (4,7-8,34)	7,32 (6,05-8,79)
LR negativa (IC95%)	0,068 (0,02-0,18)	0,1 (0,06-0,17)	0,119 (0,05-0,23)	0,08 (0,05-0,13)	0,13 (0,09-0,16)	0,14 (0,07-0,22)	0,18 (0,12-0,24)	0,14 (0,11-0,16)
DOR (IC 95%)	230 (39,5-657,03)	183 (44,7-507)	104 (43,2-211)	156 (80,3-275)	59,8 (37,7-90,3)	112 (28,7-304)	37,7 (20,5-63,9)	53,7 (38,3-73,3)
SROC	0,951	0,921	0,939	0,968	0,941	0,941	0,92	0,937

DOR: odds ratio diagnóstica; IC: intervalo de confianza; LR: *likelihood ratio*; SROC: área bajo la curva resumen.

porcentaje de linfomas y empiemas considerados conjuntamente fue superior en los estudios no españoles (7,2 vs. 5,2%;  $p < 0,01$ ).

### Riesgo de sesgo y heterogeneidad

El gráfico de embudo asimétrico (*asymmetric funnel test*) para LR no mostró sesgo de publicación significativo en los estudios españoles ( $p = 0,46$  para la LR positiva;  $p = 0,62$  para la LR negativa). Tampoco lo hubo cuando se consideraron individualmente las técnicas de medición de ADA o sus diferentes puntos de corte (todas las  $p > 0,1$ ). No existió heterogeneidad significativa en el conjunto de estudios españoles ( $I^2 = 20\%$  para la LR positiva;  $I^2 < 13\%$  para LR negativa y DOR) ni para los realizados con el método Giusti ( $I^2 = 0\%$ ), cinético manual ( $I^2 = 0\%$ ) o cinético automatizado ( $I^2 = 0,2\%$ ), ni tampoco cuando se utilizó un punto de corte de ADA  $< 36$  U/L ( $I^2 < 17,1\%$ ), entre 36 y 42 U/L ( $I^2 = 0\%$ ) o  $> 42$  U/L ( $I^2 < 17,3\%$ ).

### Discusión

Este metaanálisis demuestra la alta rentabilidad de la ADA pleural para el diagnóstico de TB en población española. Unas concentraciones elevadas (generalmente  $\geq 35$ -40 U/L) incrementan significativamente la probabilidad de DPT (LR positiva = 12), mientras que unos valores bajos la reducen (LR negativa = 0,08). Ni las diversas técnicas de medición de la ADA (Giusti, cinéticos manuales o cinéticos automatizados) ni los distintos puntos de corte diagnósticos de TB descritos en la literatura influyeron en la eficacia diagnóstica de esta enzima. En los estudios sobre población no española la ADA pleural mostró una sensibilidad (88 vs. 93%) y especificidad (88 vs. 92%) inferiores a la hallada en los estudios españoles, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Existen otras entidades diferentes a la TB que pueden acompañarse de una elevación de ADA pleural. Una serie de 2.100 pacientes con derrame pleural reportó que hasta el 70% de los empiemas y alrededor de la mitad de los linfomas presentaban concentraciones de ADA en LP  $\geq 35$  U/L<sup>28</sup>. En el presente metaanálisis se observó que el porcentaje de empiemas y linfomas juntos fue superior en los estudios no españoles (7,2 vs. 5,2%). Este hallazgo

podría justificar la tendencia hacia una menor especificidad de la ADA en población no española.

Las cifras de sensibilidad y especificidad de la ADA pleural en los estudios españoles fueron comparables a las reportadas en otros metaanálisis (tabla 4). Sin embargo, algunos de estos muestran deficiencias que se han intentado solventar en el presente trabajo. Por ejemplo, 3 de ellos no evaluaron las LR positiva, LR negativa ni la DOR<sup>6-8</sup>. De 172 estudios no españoles extraídos de los 6 metaanálisis publicados, solo cumplieron nuestros criterios de inclusión 73 (42%) (tabla 4 y apéndice, tabla A.2). Algunos de los motivos de exclusión (p. ej. *gold estándar* diagnóstico de DPT inadecuado en 20 estudios) podrían cuestionar la fortaleza de los resultados obtenidos en dichos metaanálisis.

Este metaanálisis es el primero que valora si las diferentes técnicas de medición de la ADA tienen una eficacia diagnóstica similar. En población española no se observaron diferencias entre ellas. Sin embargo, en la comparación de población española vs. no española, la ADA tuvo una sensibilidad superior en la primera cuando se analizaba mediante el método Giusti (95 vs. 89%;  $p = 0,05$ ) y una mayor especificidad cuando se utilizaban técnicas cinéticas automatizadas (92 vs. 86%;  $p < 0,01$ ).

El presente estudio no está exento de limitaciones. Aunque se ha centrado en población española para disminuir el efecto que, sobre la eficacia diagnóstica de la ADA, puede tener la prevalencia de TB en distintas poblaciones, también esta varía entre las diversas regiones de España. De hecho, la mayoría de los estudios incluidos en este metaanálisis proceden de las comunidades autónomas de Cataluña<sup>16-18,21,28</sup>, Galicia<sup>5,19,23,30</sup> o Madrid<sup>20,22,25,27</sup>. Además, los estudios comprendieron un periodo de tiempo prolongado, durante el cual también ha variado la prevalencia de TB<sup>31</sup>. Específicamente, en las 3 comunidades españolas antes mencionadas, la prevalencia de TB se redujo desde 41, 71 y 30 por 100.000 habitantes en 1997<sup>32,33</sup> hasta 15, 20 y 10 por 100.000 habitantes en 2014, respectivamente<sup>2</sup>. Existieron, además, otras fuentes de heterogeneidad como la inclusión, entre las causas de derrames no tuberculosos, de etiologías poco definidas o idiopáticas. No obstante, factores como las diferentes técnicas de medición de la ADA o la elección de distintos puntos de corte de ADA descritos en la bibliografía médica se controlaron en el análisis de metarregresión. Finalmente, al no ser este un metaanálisis de datos individuales no

**Tabla 3**

Medidas de precisión diagnóstica de la adenosina desaminasa en el derrame pleural tuberculoso, según el punto de corte utilizado

	Estudios españoles				Estudios no españoles			
	ADA 23-35 U/L	ADA 36-42 U/L	ADA > 43 U/L	Suma de estudios	ADA 23-35 U/L	ADA 36-42 U/L	ADA > 43 U/L	Suma de estudios
Número de estudios	5	5	6	16	23	23	27	73
Sensibilidad, % (IC95%)	92 (84,4-95,8)	88,3 (77-94,4)	95 (84,3-98,5)	92,6 (88,2-95,5)	87 (82-90,8)	88,8 (84,8-91,9)	88,6 (85,1-91,4)	87,9 (85,6-89,9)
Especificidad, % (IC95%)	89,8 (85,4-92,9)	94,5 (89,5-97,2)	91,7 (88,3-94,2)	92,2 (89,7-94,1)	90,4 (86,9-93,1)	86,1 (79,9-90,6)	86,9 (84,3-89,2)	87,9 (85,6-89,9)
LR positiva (IC95%)	9,12 (6,38-12,8)	16,9 (7,83-32,1)	11,6 (7,46-16,7)	12 (8,91-15,8)	9,23 (6,53-12,7)	6,51 (4,34-9,51)	6,8 (5,51-8,32)	7,32 (6,05-8,79)
LR negativa (IC 95%)	0,092 (0,05-0,15)	0,13 (0,06-0,25)	0,065 (0,02-0,18)	0,08 (0,05-0,13)	0,15 (0,1-0,2)	0,13 (0,09-0,18)	0,13 (0,09-0,18)	0,14 (0,11-0,16)
DOR (IC95%)	106 (57-179)	158 (35,7-459)	288 (44,6-993)	156 (80,3 - 275)	66,4 (35,6-113)	51,8 (25,7-93,3)	52,9 (32,6-81,4)	53,7 (38,3-73,3)
SROC	0,96	0,964	0,956	0,968	0,947	0,929	0,933	0,937

ADA: adenosina desaminasa; DOR: odds ratio diagnóstica; IC: intervalo de confianza; LR: *likelihood ratio*; SROC: área bajo la curva resumen.

**Tabla 4**  
Medidas de precisión diagnóstica de la adenosina desaminasa pleural en el derrame pleural tuberculoso, según los diferentes metaanálisis publicados

Estudio	N.º de estudios españoles/no españoles	Sensibilidad	Especificidad	LR positiva	LR negativa
Greco et al., 2003 <sup>6</sup>	5/26	93%	90%	9,3	0,07
Goto et al., 2003 <sup>7</sup>	8/32	92%	90%	9,03	0,1
Morisson et al., 2008 <sup>8</sup>	0/9	92%	89%	8,36	0,09
Liang et al., 2008 <sup>9</sup>	9/54	92%	90%	9,03	0,1
Gui et al., 2014 <sup>10</sup>	1/11	86%	88%	6,32	0,15
Aggarwal et al., 2016 <sup>11</sup>	0/40	94%	89%	8,57	0,07
Estudio actual	16/0	93%	92%	12	0,08

LR: likelihood ratio.

se ha podido evaluar la influencia de factores como la edad en el punto de corte idóneo de la ADA pleural para diagnosticar DPT. De este modo, diversos estudios retrospectivos sugieren que se deben adoptar puntos de corte dicotómicos más bajos en pacientes de mayor edad (>45-55 años)<sup>34-36</sup>.

En conclusión, este estudio solventa algunas deficiencias metodológicas de metaanálisis previos y demuestra que la ADA pleural tiene una buena precisión para diagnosticar DPT en población española, independientemente de la técnica de medición empleada para su análisis.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi: [10.1016/j.arbres.2018.05.007](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.05.007).

### Bibliografía

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report, WHO 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las enfermedades de declaración Obligatoria. España. Año 2014 [consultado 2 Ene 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf.2015/TB-Informe.2014.pdf>.
- Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3.000 toracocentesis consecutivas. Arch Bronconeumol. 2014;50:161-5.
- Porcel JM. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Ann Transl Med. 2016;4:282.
- Sahn SA, Huggins JT, San José ME, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone? Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17:787-93.
- Greco S, Girardi E, Masciangello R, Capocetta GB, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: A meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7:777-86.
- Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: A meta-analysis. Ann Clin Biochem. 2003;40:374-81.
- Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: A Brazilian meta-analysis. J Bras Pneumol. 2008;34:217-24.
- Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. Respir Med. 2008;102:744-54.
- Gui X, Xiao H. Diagnosis of tuberculosis pleurisy with adenosine deaminase (ADA): A systematic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2014;7:3126-35.
- Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooira S, Behera D. Meta-analysis of Indian studies evaluating adenosine deaminase for diagnosing tuberculous pleural effusion. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20:1386-91.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;151:264-9.
- Whiting P, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al., QUADAS-2 Group. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155:529-36.
- Reitsma J, Glas A, Rutjes A, Scholten R, Bossuyt P, Zwinderman A. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. J Clin Epidemiol. 2005;58:982-90.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. 1986;7:177-88.
- Cardona-Iguacén MJ, Orts-Costa J, Rodríguez-Sanchón B, Fuentes-Arderiu J, Manresa-Presas F. Tuberculosis pleural y determinación de adenosina desaminasa. Med Clin (Barc). 1985;85:559.
- Ocaña I, Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ruiz I, Bejarano E, Pigra C, et al. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. Ann Rheum Dis. 1988;47:394-7.
- Blanco-Vaca F, Mayos-Pérez M, Pérez-Domínguez C, Gómez-Gerique JA, Rubio-Gil J, Cornudella-Mir R, et al. Análisis de la adenosina desaminasa y sus subfracciones como parámetro diagnóstico del derrame pleural tuberculoso. Rev Clin Esp. 1989;184:7-11.
- Fontan-Bueso J, Vereá-Hernando H, García-Buela JP, Domínguez-Juncal L, Martín-Egaña MT, Montero-Martínez MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. Chest. 1988;93:303-7.
- Pérez de Oteyza C, Chantres MT, Rebollar JL, Muñoz-Yañez MC, García-Marcos F, Pérez-Barba M, et al. Adenosina desaminasa (ADA) en los derrames pleurales. Su utilidad en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. An Med Interna (Madrid). 1989;6:244-8.
- Serra J, Jané X, Solé C, Rosell F. Adenosina desaminasa como parámetro diagnóstico del derrame pleural tuberculoso. Med Clin (Barc). 1991;96:636-7.
- López-Jiménez M, Rodríguez-Piñero A, Carnicero MA, Zapatero A, Perianes J, Vigil L, et al. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. Adv Exp Med Biol. 1991;309:195-8.
- Bandrés-Gimeno R, Abal-Arca J, Blanco-Pérez J, Gómez-González MC, Cueto-Baelo M, Piñero-Amigo L. Actividad de adenosina desaminasa en líquido pleural. Estudio realizado en 64 casos. Arch Bronconeumol. 1994;30:8-11.
- Querol JM, Mínguez J, García-Sánchez E, Farga MA, Gimeno C, García-de-Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1977-81.
- Villena V, Navarro-González JA, García-Benayas C, Manzanos JA, Echave J, López-Encuentra A, et al. Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. Clin Chem. 1996;42:218-21.
- Avilés-Inglés MJ, Conessotto C, Ontañón J, Muro M, Berlinches P, de la Torre J, et al. Estudio comparativo de los niveles de receptor soluble de interleucina 2 y adenosin-desaminasa en líquidos pleurales tuberculosos y de otras etiologías. Arch Bronconeumol. 1996;32:523-56.
- Jiménez-Castro D, Díaz-Nuevo G, Pérez-Rodríguez, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. Eur Respir J. 2003;21:220-4.
- Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 patients. Eur J Intern Med. 2010;21:419-23.
- García-Zamalloa A, Taboada-Gómez J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase and lymphocyte proportion in pleural fluid for tuberculous pleurisy in different prevalence scenarios. PLoS One. 2012;7:e38729.
- Sánchez-Otero N, Rodríguez-Berrolcal FJ, Páez de la Cadena M, Botana-Rial MI, Cordero OJ. Evaluation of pleural effusion sCD26 and DPP-IV diagnostic biomarkers in lung disease. Sci Rep. 2014;4:3999.
- Valdés L, Ferreiro L, Cruz-Ferro E, González-Barcala FJ, Guide F, Ursúa MI, et al. Recent epidemiological trends in tuberculous pleural effusion in Galicia, Spain. Eur J Intern Med. 2012;23:727-32.
- Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). Med Clin (Barc). 2000;114:530-7.
- Ordobás-Gavín M, Cañellas-Llabrés S, García-Fernández C, García-Comas L, Gutiérrez-Rodríguez MA, Rodero-Garduño I, et al. Tuberculosis en la comunidad de Madrid. Incidencia en personas extranjeras y españolas durante el periodo 1996-2004. Rev Esp Salud Pública. 2007;81:597-604.
- Tay TR, Tee A. Factors affecting pleural fluid adenosine deaminase level and the implication on the diagnosis of tuberculous pleural effusion: A retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2013;13:546.
- Lee SJ, Kim HS, Lee SH, Lee TW, Lee HR, Cho YJ, et al. Factors influencing pleural adenosine deaminase level in patients with tuberculous pleurisy. Am J Med Sci. 2014;348:362-5.
- Abrao FC, de Abreu IR, Miyake DH, Busico MA, Younes RN. Role of adenosine deaminase and the influence of age on the diagnosis of pleural tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18:1363-9.