



Universitat de Lleida

# **Eficacia de la adenosina desaminasa en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis. Meta-análisis de estudios españoles**

Rosa María Palma Beltrán

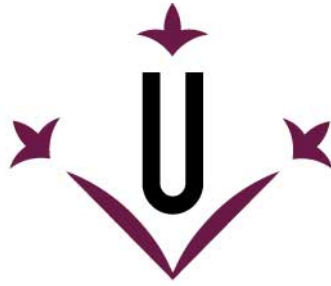
<http://hdl.handle.net/10803/664420>



*Eficacia de la adenosina desaminasa en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis. Meta-análisis de estudios españoles* està subjecte a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 No adaptada de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Les publicacions incloses en la tesi no estan subjectes a aquesta llicència i es mantenen sota les condicions originals.

(c) 2018, Rosa María Palma Beltrán



**Universitat de Lleida**

**TESIS DOCTORAL**

**Eficacia de la adenosina desaminasa  
en líquido pleural para diagnosticar  
tuberculosis.  
Meta-análisis de estudios españoles.**

Rosa María Palma Beltrán

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por la  
Universidad de Lleida  
Programa de Doctorado en Salud

Director/a  
José Manuel Porcel Pérez  
Silvia Bielsa Martín

Tutor/a  
José Manuel Porcel Pérez

2018



## **AGRADECIMIENTOS**

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización de este trabajo.

En primer lugar y en especial, al Dr. José Manuel Porcel, director de esta tesis, por ser un gran profesional e investigador y orientarme en este proyecto. Por su paciencia para corregir minuciosamente este manuscrito. Por sus críticas, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de esta investigación, ya que me han ayudado a aprender. Trabajar a su lado es un estímulo constante para mejorar. Gracias por acompañarme durante estos años y confiar en mí.

A la Dra. Silvia Bielsa, codirectora de esta tesis y amiga, por ser una trabajadora incansable y contagiar sus ganas de investigar, por su tiempo y dedicación, por su apoyo y sus consejos. Gracias por hacer fácil lo difícil.

A Montserrat Martínez, por el desarrollo del análisis estadístico, sin su ayuda esta tesis no hubiera podido llevarse a cabo.

A los médicos, residentes y adjuntos, con los que he compartido dudas, risas, cafés e incontables horas de trabajo.

A Josema, por editar las imágenes, por sus clases de informática, por estar siempre disponible y por acompañarme

en la vida. Y a sus hijos, Marta y David, por hacer de lo más simple lo más importante.

A mi padre, por su amor incondicional, su paciencia, su apoyo, su tiempo, sus ánimos y un incansable etc.

A Jaume, por ser compañero, amigo, confidente, por escucharme y acompañarme en los buenos y malos momentos y sacar lo mejor de mí. Por compartir su vida conmigo y hacerme feliz junto a Júlia.

Y cómo no, a mi madre.

## **ABREVIATURAS**

ADA: adenosina desaminasa

DOR: odds ratio diagnóstica: razón de probabilidades de diagnóstico

DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado

DPPNC: derrame pleural paraneumónico no complicado

DPT: derrame pleural tuberculoso

FN: falsos negativos

FP: falsos positivos

IC95%: intervalo de confianza del 95%

LP: líquido pleural

LR: likelihood ratio (razón de verosimilitud)

NE: no especificado

SROC: curva ROC resumen

TB: tuberculosis

QUADAS: quality assessment of diagnostic accuracy studies

VN: verdaderos negativos

VP: verdaderos positivos



## ÍNDICE





<b>TÍTULO</b> .....	1
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	3
<b>ABREVIATURAS</b> .....	5
<b>ÍNDICE</b> .....	7
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	11
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	17
<b>RESUMEN</b> .....	21
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	29
1.1 Derrame pleural tuberculoso.....	31
1.2 Adenosina desaminasa.....	37
1.3 Meta-análisis de precisión diagnóstica.....	39
1.4 Justificación del estudio.....	47
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	49
2.1 Hipótesis.....	51
2.2 Objetivos.....	52
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	53
3.1 Estrategia de búsqueda y selección de estudios.....	55
3.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	55
3.3 Extracción de datos.....	56
3.4 Evaluación de la calidad de los estudios.....	56
3.5 Comparación con estudios internacionales.....	57
3.6 Análisis estadístico.....	57

<b>RESULTADOS</b> .....	61
4.1 Meta-análisis en población española.....	63
4.1.1. Resultados globales.....	63
4.1.2. Resultados según la técnica de medición de la ADA.....	75
4.1.3. Resultados según el punto de corte de la ADA.....	81
4.2 Estudios en población no española.....	86
4.2.1. Resultados globales.....	86
4.2.2. Resultados según la técnica de medición de la ADA.....	95
4.2.3. Resultados según el punto de corte de la ADA.....	95
4.3 Comparación entre estudios españoles y no españoles.....	96
4.4 Riesgo de sesgo y heterogeneidad.....	99
<b>DISCUSIÓN</b> .....	103
<b>CONCLUSIONES</b> .....	109
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	113
<b>ANEXO-1</b> .....	139
8.1. QUADAS-2.....	141
<b>ANEXO-2</b> .....	147

## ÍNDICE DE FIGURAS



<b>Figura 1.</b> Distribución de 5018 casos de tuberculosis según la localización anatómica de la enfermedad. (España 2014, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica).....	32
<b>Figura 2.</b> Esquema de las vías y biomarcadores involucrados en la respuesta inmunológica de los derrames pleurales tuberculosos.....	35
<b>Figura 3.</b> <i>Florest plot</i> con estimación ponderada representada como un rombo.....	42
<b>Figura 4.</b> <i>Florest plot</i> con estimación ponderada representada como una línea vertical continua.....	43
<b>Figura 5.</b> Curva jerárquica ROC resumen.....	46
<b>Figura 6.</b> Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudios españoles.....	64
<b>Figura 7.</b> Calidad metodológica de los estudios mediante QUADAS-2.....	72
<b>Figura 8.</b> <i>Forest plot</i> de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso en los estudios españoles.....	74
<b>Figura 9.</b> Curva resumen de las características operativas de la adenosina desaminasa pleural en los estudios españoles.....	75

<b>Figura 10.</b> <i>Forest plot</i> de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa medida con el método Giusti para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso.....	77
<b>Figura 11.</b> <i>Forest plot</i> de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa medida con el método cinético manual para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso.....	78
<b>Figura 12.</b> <i>Forest plot</i> de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa medida con el método cinético automatizado para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso.....	79
<b>Figura 13.</b> Comparación de las curvas SROC de las características operativas de la adenosina desaminasa pleural dependiendo de las técnicas de medición utilizadas.....	80
<b>Figura 14.</b> <i>Forest plot</i> de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa utilizando el punto de corte entre 23 U/L y 35 U/L para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso.....	82
<b>Figura 15.</b> <i>Forest plot</i> de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa utilizando el punto de corte entre 36 U/L y 42 U/L para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso.....	83

<b>Figura 16.</b> <i>Forest plot</i> de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa utilizando el punto de corte entre 43 U/L y 45 U/L para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso.....	84
<b>Figura 17.</b> Comparación de las curvas SROC de las características operativas de la adenosina desaminasa pleural dependiendo de los puntos de corte utilizados.....	85
<b>Figura 18.</b> Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudios no españoles.....	87
<b>Figura 19.</b> Gráfico de embudo asimétrico para la likelihood ratio positiva.....	100
<b>Figura 20.</b> Gráfico de embudo asimétrico para la likelihood ratio negativa.....	101
<b>Figura 21.</b> Plantilla del QUADAS-2.....	141
<b>Figura 22.</b> Plantilla del QUADAS-2. Dominio 1: selección de pacientes. Dominio 2: prueba índice.....	142
<b>Figura 23.</b> Plantilla del QUADAS-2. Dominio 3: prueba de referencia. Dominio 4: flujo de pacientes y tiempo.....	143
<b>Figura 24.</b> Visualización gráfica de los resultados del QUADAS-2.....	145





## ÍNDICE DE TABLAS



<b>Tabla 1.</b> Etiología del derrame pleural.....	33
<b>Tabla 2.</b> Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed.....	55
<b>Tabla 3.</b> Lista de artículos españoles excluidos.....	65
<b>Tabla 4.</b> Características de los estudios españoles que evalúan el rendimiento diagnóstico de la adenosina desaminasa en el líquido pleural.....	67
<b>Tabla 5.</b> Lista de artículos no españoles excluidos.....	88
<b>Tabla 6.</b> Características de los estudios no españoles que evalúan el rendimiento diagnóstico de la adenosina desaminasa en el líquido pleural .....	90
<b>Tabla 7.</b> Medidas de precisión diagnóstica de la adenosina desaminasa en el derrame pleural tuberculoso, según la técnica de medición utilizada.....	97
<b>Tabla 8.</b> Medidas de precisión diagnóstica de la adenosina desaminasa en el derrame pleural tuberculoso, según el punto de corte utilizado.....	98
<b>Tabla 9.</b> Medidas de precisión diagnóstica de la adenosina desaminasa pleural en el derrame pleural tuberculoso, según los diferentes meta-análisis publicados.....	107



## RESUMEN



**Resumen****Objetivo:**

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

**Métodos:**

Meta-análisis 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 meta-análisis previos sobre población no española.

**Resultados:**

Se incluyeron 16 estudios, con 4147 pacientes, de los que 1172 tenían un DPT. La ADA tuvo una sensibilidad del 93%, especificidad del 92%, likelihood ratio (LR) positiva de 12, LR 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 empleada o del punto de corte empleados), similar a la reportada en población no española.

**Resum****Objectiu:**

Determinar la utilitat de l'adenosina desaminasa (ADA) pleural per a diagnosticar vessament pleural tuberculós en població espanyola, segons la tècnica de mesura i punt de tall utilitzats, i comparar-la amb la descrita en altres poblacions.

**Mètodes:**

Meta-anàlisi d'estudis diagnòstics sobre ADA pleural en població espanyola, extrets de PubMed i Embase des dels seus inicis fins a juliol de 2017, sense restriccions de llenguatge. Es va analitzar l'eficàcia diagnòstica global de l'ADA, segons les tècniques de mesura (Giusti, mètodes cinètics manuals i mètodes cinètics automatitzats), i el punt de tall seleccionat. El QUADAS-2 va avaluar la qualitat dels estudis. Es va utilitzar un model bivariàble d'efectes aleatoris. Es van comparar els resultats amb els descrits en meta-anàlisis previs sobre població no espanyola.

**Resultats:**

Es van incloure 16 estudis, amb 4147 pacients, dels que 1172 tenien un vessament pleural tuberculós. L'ADA va tenir una sensibilitat del 93%, especificitat del 92%, likelihood ratio (LR) positiva de 12, LR negativa de 0,08, i una àrea sota la corba de 0,968 per a identificar tuberculosi. No es van observar diferències d'eficàcia diagnòstica entre les diferents tècniques de mesura de l'ADA o el punt de tall triat. En 73

estudis de població no espanyola es va observar una tendència a una menor sensibilitat (88%, IC95% 86-90%) i especificitat (88%, IC95% 86-90%) de l'ADA, però les diferències no van aconseguir significació estadística.

**Conclusions:**

L'ADA pleural en població espanyola té una bona precisió diagnòstica (independentment de la tècnica de mesura o punt de tall utilitzats), similar a la utilitzada en població no espanyola.

**Abstract****Objective:**

To evaluate the utility of pleural adenosine deaminase (ADA) for diagnosing tuberculous pleural effusions (TPE) in the Spanish population, according to the laboratory technique employed and cutoff selected, and to compare it with that reported in other populations.

**Methods:**

Meta-analysis of diagnostic studies on pleural ADA in the Spanish population, which were extracted from the PubMed and Embase database from inception to July 2017, without language restrictions. The overall diagnostic accuracy of ADA and that of each of their techniques of measurement (Giusti, manual and automated kinetic methods) and selected cutoffs were analyzed. The QUADAS-2 tool evaluated the quality of studies. A bivariate random effects model was used. Results were compared with those obtained from previous meta-analyses referring to non-Spanish populations.

**Results:**

Sixteen studies, totaling 4147 patients, of whom 1172 had TPE, were included. ADA had 93% sensitivity, 92% specificity, likelihood ratio (LR) positive of 12, LR negative of 0.08, and area under the curve of 0.968 for identifying tuberculosis. There were no differences in diagnostic accuracy between techniques used for ADA measurement or the selected cutoffs. In 73 studies from non-Spanish populations a trend toward a lower

ADA sensitivity (88%, IC95% 86-90%) and specificity (88%, IC95% 86-90%) was noted, but differences did not reach statistical significance.

***Conclusions:***

Pleural ADA in the Spanish population has a meaningful diagnostic accuracy (regardless of technique used for measurement or cutoff selected), which is similar to that reported in non-Spanish populations.

## **INTRODUCCIÓN**

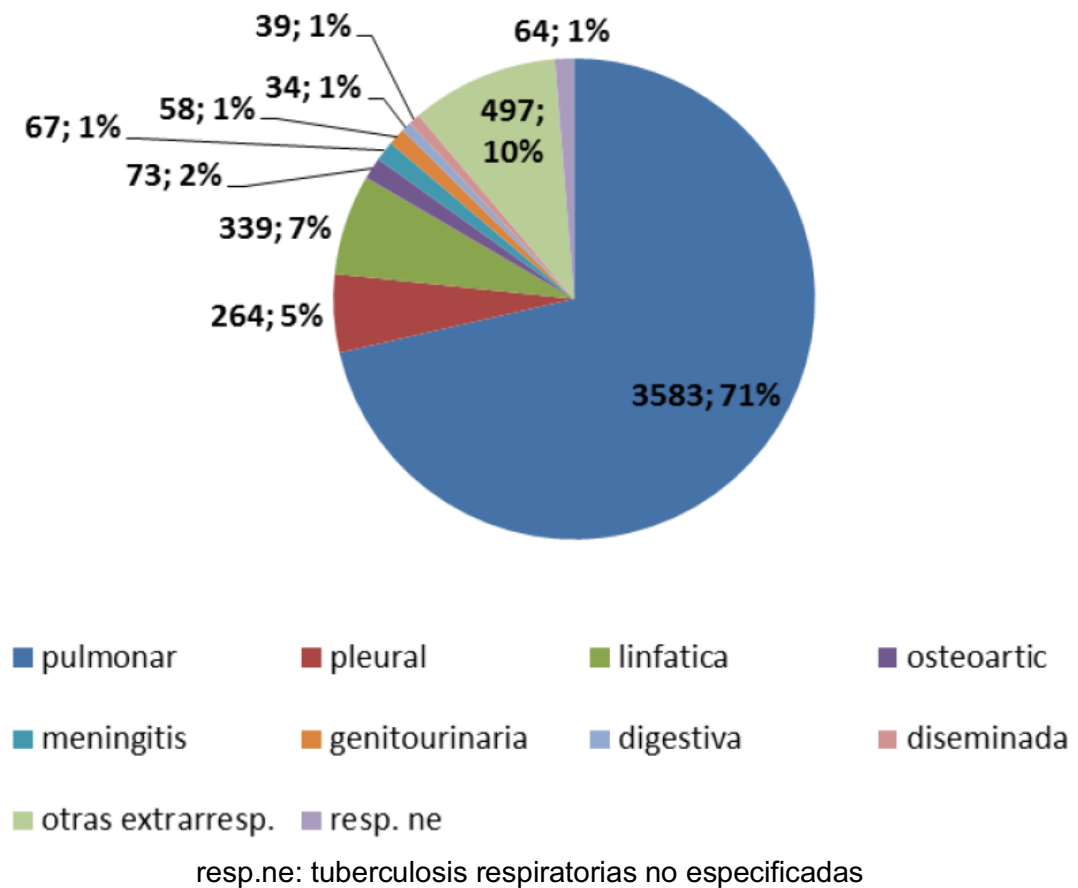


### **1.1 Derrame pleural tuberculoso.**

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas con mayor morbimortalidad mundialmente, por lo que constituye un auténtico problema de salud pública. Durante el año 2016 se produjeron 10,4 millones de nuevos casos de tuberculosis 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> (Figura 1). En una serie española, la TB representó la cuarta causa (9%) de 3077 derrames pleurales sometidos a toracocentesis, después del cáncer (27%), la insuficiencia cardiaca (21%) y la neumonía (19%)<sup>3</sup> (Tabla 1).



**Figura 1.** Distribución de 5018 casos de tuberculosis según la localización anatómica de la enfermedad (España, 2014. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica)<sup>2</sup>



**Tabla 1.** Etiología del derrame pleural<sup>3</sup>

<b>Causas</b>	<b>N (%)</b>	<b>Edad, mediana (cuartiles)</b>
Cáncer	840 (27)	70 (59-79)
Insuficiencia cardiaca	640 (21)	80 (74-85)*
Neumonía/infección	582(19)	57 (42-73)
DPPNC	202	
DPPC	216	
Empiema	164	
Tuberculosis	279 (9)	32 (25-44)**
Demostrada	96	
Probable	179	
Postcirugía abdominal	110 (4)	69 (53-77)
Enfermedades del pericardio	109 (4)	68 (54-77)
Hidrotórax hepático	97 (3)	67 (55-76)
Idiopático	94 (3)	70 (53-79)
Traumatismo	77 (2,5)	71 (42-79)
Tromboembolia pulmonar	48 (1,6)	70 (48-81)
Postcirugía cardiaca	32 (1)	68 (60-72)
Conectivopatías	27 (0,9)	50 (44-67)
Miscelánea <sup>a</sup>	146 (5)	70 (52-79)
Total	3077	69 (52-79)

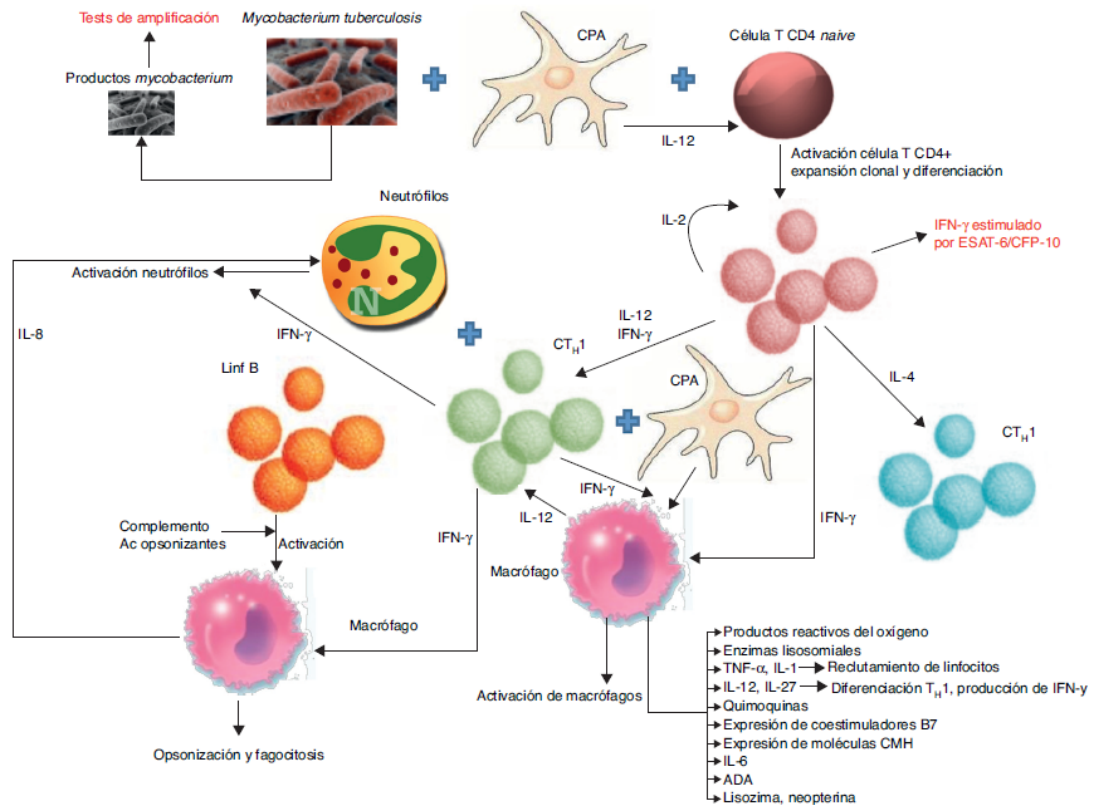
DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado, DPPNC: derrame pleural paraneumónico no complicado.

<sup>a</sup> Incluye, entre otros: hipoproteinemia (17), síndrome nefrótico (15), atelectasia (14), pancreatitis (14), pulmón atrapado (13), sobrecarga volumétrica (10), hipertensión pulmonar (8), uremia (8) y otros (47).

\* Significativamente superior al resto de los grupos ( $p < 0,01$ ). \*\* Significativamente inferior al resto de los grupos ( $p < 0,01$ ).

El DPT puede ser una manifestación tanto de una infección primaria como de una reactivación de la enfermedad. Este último mecanismo es el que predomina en los países desarrollados<sup>4</sup>. Se considera que el DPT se origina tras la rotura de un foco caseoso subpleural que libera su contenido en el espacio pleural. Los antígenos micobacterianos interaccionan con los linfocitos T-CD4+ dando lugar a una reacción de hipersensibilidad retardada en la que intervienen distintas citocinas que estimulan la acción antimicobacteriana de los macrófagos<sup>5</sup> (Figura 2). Todo ello produce un aumento de la permeabilidad capilar, que favorece la formación del derrame pleural<sup>5</sup>.

**Figura 2.** Esquema de las vías y biomarcadores involucrados en la respuesta inmunológica de los derrames pleurales tuberculosos<sup>5</sup>



B7: proteínas expresadas por las células presentadoras de antígeno, CFP: culture filtrate protein, CMH: complejo principal de histocompatibilidad, CPA: célula presentadora de antígeno, CTH1: linfocito T responsable de la inmunidad celular o retardada, CTH2: linfocito T responsable de la inmunidad humoral, ESAT: early secreted antigenic target, IFN: interferón-gamma, IL: interleucina, Lin B: linfocito B. Fuente: Ferreiro et al. 2014<sup>5</sup>.

Los pacientes con TB pleural con frecuencia son varones jóvenes (70%) que presentan un síndrome agudo a subagudo caracterizado por fiebre (>80%), tos (75%), dolor pleurítico (70%) y otros síntomas como disnea o síntomas constitucionales<sup>6,7</sup>.

El recuento leucocitario en sangre periférica suele ser normal. Los derrames son unilaterales en el 95% de los casos y ocupan la mitad o más del hemitórax en casi el 50% de los pacientes<sup>7</sup>. El 15-27% de los DPT coexisten

con una lesión parenquimatosa pulmonar ipsilateral en la radiografía de tórax<sup>7,8</sup>, porcentaje que se eleva al 85% en las tomografías computarizadas (principalmente micronódulos y engrosamiento septal interlobulillar)<sup>9</sup>. La prueba de la tuberculina es negativa en aproximadamente el 30-40% de los casos<sup>10</sup>.

El análisis del líquido pleural (LP) permite el diagnóstico de pleuritis tuberculosa en la mayoría de los pacientes<sup>4</sup>. El LP es un exudado de predominio linfocitario en aproximadamente un 90% de los casos. Sin embargo, se ha observado un predominio de neutrófilos en estadios iniciales de la enfermedad. En un modelo animal (conejo) de pleuritis tuberculosa se observó en las primeras 24 horas un LP con predominio de polimorfonucleares y un viraje a predominio mononuclear en las siguientes 96 horas, inicialmente a expensas de macrófagos y posteriormente de linfocitos<sup>11</sup>. Por tanto, se deduce que en periodos iniciales de la enfermedad, en el LP existe un predominio de polimorfonucleares, y posteriormente de linfocitos<sup>11</sup>. Cuando el DPT es rico en neutrófilos, la probabilidad de aislar *Mycobacterium tuberculosis* en LP o esputo aumenta significativamente<sup>7</sup>. Esto quedó reflejado en un estudio de 214 pacientes con DPT, donde se observó que los pacientes que presentaban un LP de predominio neutrofílico (11%), en comparación con los pacientes que presentaban un LP con predominio linfocitario, mostraron un mayor rendimiento del cultivo micobacteriano de esputo (50% vs 25%,  $p=0,03$ ) y del cultivo de LP (50% vs 10%,  $p<0,01$ )<sup>7</sup>.

Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan concentraciones de proteínas en LP  $>5$  g/dL, mientras que encontrar niveles de glucosa  $<60$  mg/dL

y pH <7,2 se observa en menos de un 25% y 10% de los casos, respectivamente<sup>7</sup>.

El diagnóstico de certeza de un DPT requiere de la demostración de bacilos tuberculosos en especímenes de esputo, LP o biopsia pleural<sup>4</sup>. Sin embargo, la rentabilidad de los estudios microbiológicos es baja, particularmente cuando se utilizan solo medios de cultivo sólidos. En una serie española de 1835 pacientes con tuberculosis pleural reclutados durante el período 2000-2009, la tinción de Ziehl-Neelsen y el cultivo de Löwenstein-Jensen de muestras de esputo fueron positivos en un 8% y un 41%, respectivamente<sup>8</sup>. En ausencia de una muestra de esputo adecuada, es necesario inducir el esputo con inhalación de una solución salina. Por otra parte, en otro estudio español las tinciones y cultivos del LP solo fueron positivos en el 6% y 36%, respectivamente, de 548 pacientes con TB<sup>12</sup>. El rendimiento de la tinción de las biopsias pleurales fue del 24% y el del cultivo de las mismas del 53%<sup>12</sup>. Además, la obtención de los resultados precisa de 4 a 6 semanas, lo que impide tomar decisiones terapéutica inmediatas<sup>4</sup>.

La biopsia pleural, que demuestra granulomas en tres cuartas partes de los casos, permite un diagnóstico más precoz, pero es una técnica invasiva, no exenta de riesgos<sup>12</sup>.

## **1.2 Adenosina desaminasa.**

La adenosina desaminasa (ADA) es una enzima que juega un papel relevante en la proliferación y diferenciación de los linfocitos<sup>5</sup>. Desde que se

describió por primera vez en 1978<sup>13</sup>, la medición de la ADA en LP ha demostrado una alta precisión para el diagnóstico de DPT.

Aunque el punto de corte de la ADA más ampliamente aceptado varía entre 35 y 40 U/L, algunos estudios han mostrado que la ADA en LP disminuye con la edad, lo que sugiere que en dicha población el punto de corte debería ser menor para reducir el número de falsos negativos<sup>4</sup>.

Existen otras enfermedades distintas al DPT que se asocian a niveles elevados de ADA, como los derrames paraneumónicos, empiemas y linfomas. Sin embargo, los dos primeros son fáciles de diferenciar de la TB por el cuadro clínico y el predominio de neutrófilos en el LP<sup>4</sup>.

La ADA tiene 2 isoenzimas: ADA1 y ADA2. La primera es una enzima ubicua que puede producirse por muchos tipos de células diferentes, incluidos los neutrófilos; hallazgo que explica la presencia de ADA elevada en derrames no tuberculosos. La ADA2 se secreta sólo por monocitos y macrófagos y es la isoenzima predominante en el DPT. Dado que la ADA2 aumenta solo ligeramente la sensibilidad y especificidad de la ADA total en el diagnóstico de DPT, su uso no parece justificado en la práctica clínica<sup>4</sup>.

Existen diferentes técnicas de medición de la ADA: Giusti, métodos cinéticos manuales y métodos cinéticos automatizados. Al existir diversos métodos de determinación, los resultados pueden no ser extrapolables, lo que a su vez puede influir en la variabilidad de los puntos de corte utilizados. Por tanto, el punto de corte diagnóstico debería establecerse según los resultados de cada centro o, al menos basándose en los estudios de poblaciones similares y con la misma metodología de medición de la enzima<sup>5</sup>.

### 1.3 Meta-análisis de precisión diagnóstica.

Los meta-análisis son revisiones sistemáticas en las que se aplican técnicas estadísticas para el análisis cuantitativo de los resultados de un conjunto de estudios sobre un tema común<sup>14</sup>.

El objetivo principal de una revisión sistemática es determinar el grado de evidencia existente para responder a una pregunta de investigación sobre cualquier tema (etiología, diagnóstico, tratamiento).

Existen dos tipos de revisiones sistemáticas: de intervención y de eficacia de una prueba diagnóstica. Ésta última, motivo de nuestro estudio está diseñada para:

1. Evaluar toda la información existente sobre la precisión de una prueba diagnóstica.
2. Estimar lo más exactamente posible dicha precisión.
3. Investigar las posibles diferencias en la precisión según diferentes subgrupos.

Una revisión sistemática debe realizarse con rigor científico. El esquema general de su diseño es el siguiente<sup>15</sup>:

1. Una hipótesis de trabajo.
2. Selección de la población de estudio.
  - Fuentes de información: bases informatizadas, búsqueda manual de bases de datos y, si es preciso, contacto con los autores de los estudios originales.



- Criterios de búsqueda de la información: procedimiento utilizado para buscar en bases de datos con indicación expresa de las palabras clave utilizadas.
- Criterios de inclusión de una investigación: idioma, tipo de diseño, etc.

### 3. Recogida de la información.

- Valoración de la validez de los estudios primarios; método seguido para la extracción de la información relevante y pertinente de cada investigación.

### 4. Meta-análisis.

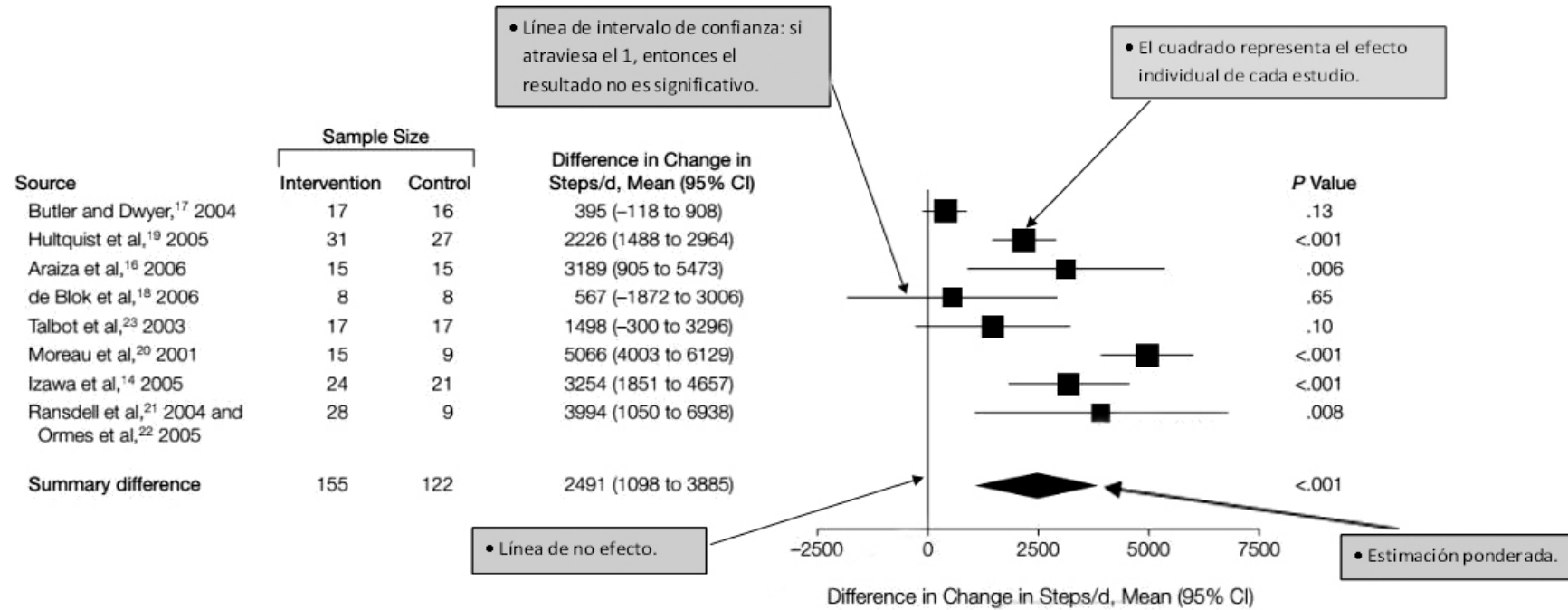
- Métodos estadísticos empleados para la combinación de resultados.
- Metodología empleada para tratar el problema de la heterogeneidad.
- Análisis de sensibilidad.
- Valoración estadística del sesgo de publicación.

La representación gráfica de los resultados de un meta-análisis contribuye a una fácil y rápida interpretación. El diagrama de bosque o *forest plot* es la representación gráfica usada de forma más convencional en los meta-análisis y representa los resultados de cada estudio por separado, y habitualmente, el efecto promedio de todos los estudios<sup>15</sup>. La Figura 3 ejemplifica un *forest plot* donde pueden identificarse los componentes básicos. El *forest plot* es un gráfico de intervalos con la magnitud del efecto y su intervalo de confianza en el eje de abscisas y el nombre del estudio en el eje de

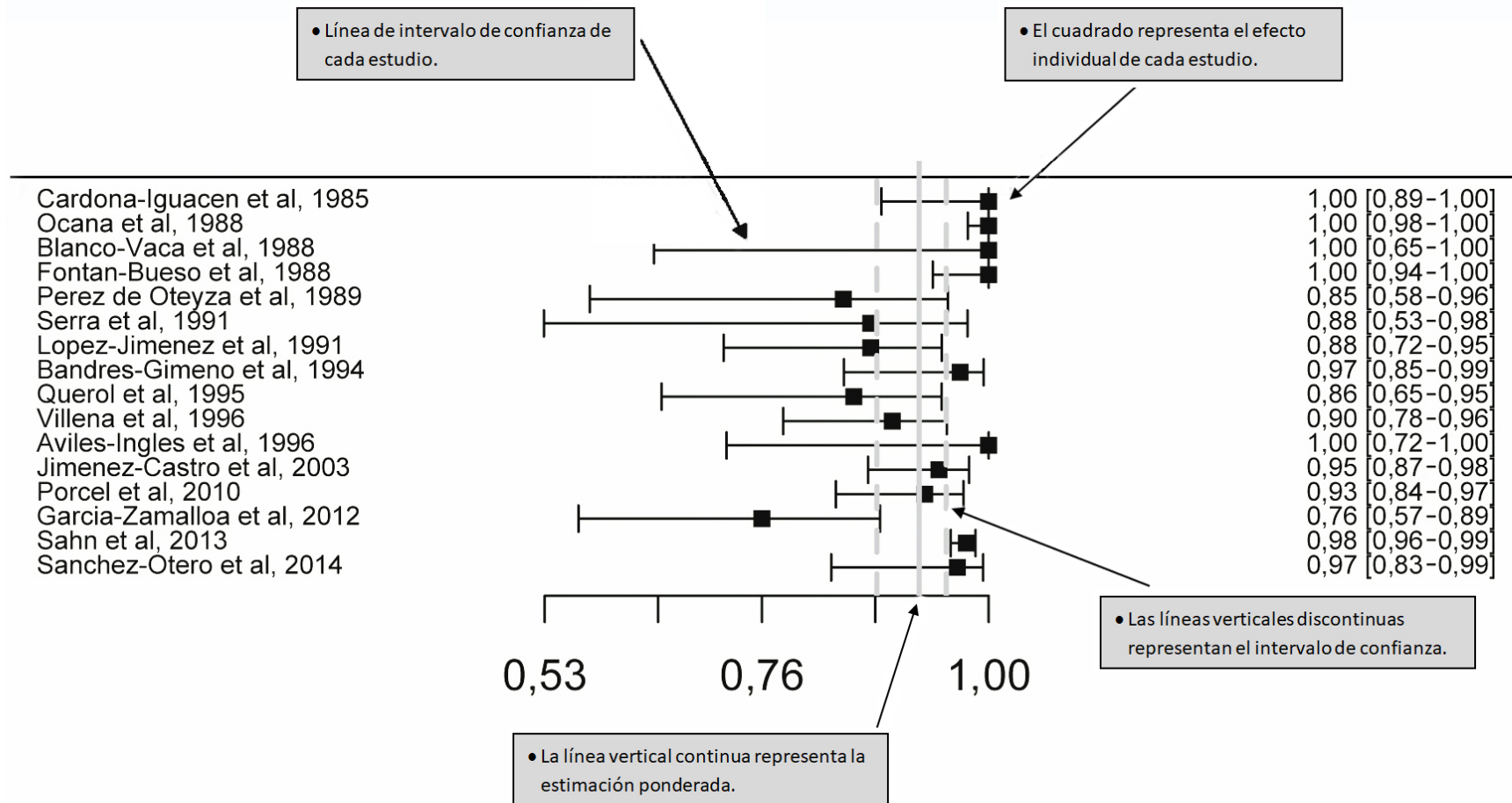
ordenadas<sup>16</sup>. Cada estudio incluido se muestra con una línea horizontal y con un cuadrado en el centro. El cuadrado corresponde al efecto del estudio y la línea horizontal a su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Normalmente, los estudios con peor precisión y menor peso tienen IC mayores y, por lo tanto, destacan más en el *forest plot* a primera vista<sup>17</sup>. Para intentar solucionar este efecto, el tamaño del cuadrado central es equivalente a la proporción del peso que tiene el estudio en el efecto combinado global del análisis; es decir, los mayores pesos en importancia (cuadrados más grandes) corresponden a aquellos estudios que ofrecen más información (normalmente los de mayor tamaño muestral).

La estimación ponderada del conjunto de estudios se representa con un rombo o una elipse de anchura igual a la amplitud del IC 95% de la estimación ponderada obtenida en el meta-análisis (Figura 3). Pero también se puede representar como una línea continua vertical y el IC 95% como dos líneas verticales discontinuas (Figura 4). Este rombo o esta línea se obtienen de la combinación de las medidas resumen recogidas de todos los estudios incluidos. Con este dato conseguimos un único valor, más preciso, de la pregunta o intervención que nos interesa.

**Figura 3.** Forest plot con estimación ponderada representada como un rombo<sup>6</sup>



**Figura 4.** Forest plot con estimación ponderada representada como una línea vertical continua

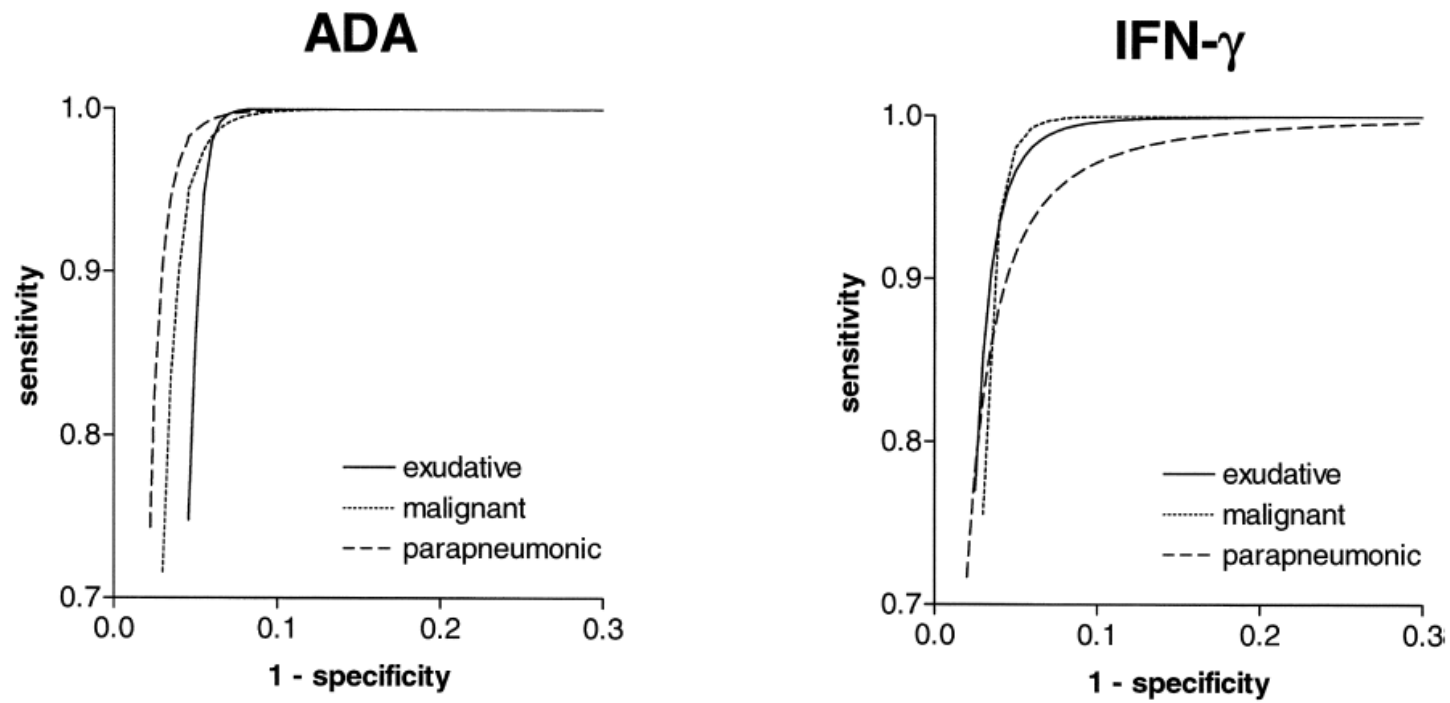


La síntesis de estudios realizados en diferentes lugares (países), tiempos o diseños, con frecuencia producen que los resultados sean estadísticamente diferentes entre sí. Esta heterogeneidad no puede ser ignorada y se debe analizar. La razón es doble, de índole metodológica (no se pueden combinar estudios heterogéneos) y biológica, ya que es posible que haya una justificación causal para la heterogeneidad<sup>15</sup>. Para saber si existe homogeneidad en los resultados se utiliza un test estadístico que valora si la variación es mayor de lo esperado. El I-cuadrado es la medida más comúnmente utilizada para evaluar el grado de heterogeneidad. Como regla general, un I-cuadrado superior al 50% nos indica que la combinación de estudios no es válida (aunque este dato depende del número y tamaño de los estudios incluidos).

Además del *forest plot*, el otro método gráfico que se recomienda en la realización de un meta-análisis es la curva jerárquica ROC resumen (SROC) que representa la eficacia de la prueba diagnóstica con diferentes puntos de corte (Figura 5)<sup>16,17</sup>. Esta gráfica muestra la relación que existe entre las parejas de sensibilidad y especificidad. Básicamente, es un diagrama de dispersión de los puntos de estimación de la sensibilidad (eje vertical) y de 1-especificidad (eje horizontal), y, dentro de un estudio, presenta los diferentes puntos de corte. Por ejemplo, si el fin de la prueba es el cribado de cierta enfermedad, la sensibilidad es más importante que la especificidad y, por lo tanto, la curva SROC debería ser lo más alta posible en el espacio ROC. Por lo contrario, cuando la especificidad es más importante (p. ej. la prueba

seleccionará a los pacientes que deberán realizar un tratamiento invasivo) la curva SROC deberá estar lo más cerca posible al eje vertical.

Figura 5. Curva jerárquica ROC resumen<sup>17</sup>



#### **1.4 Justificación del estudio.**

La 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 anti-tuberculoso 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<sup>4</sup>. Hasta la actualidad, se han publicado 6 meta-análisis sobre la utilidad de esta enzima para diagnosticar DPT; ninguno en población exclusivamente española<sup>17-22</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>17,18,20,21</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>.





## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1 Hipótesis.

1) La ADA pleural contribuye al diagnóstico de DPT en población española.

2) Las diferentes técnicas utilizadas para medir la ADA (Giusti, métodos cinéticos manuales y métodos cinéticos automatizados) podrían influir en la eficacia diagnóstica de la prueba.

3) Los diferentes puntos de corte de ADA utilizados (ADA entre 23 U/L y 35U/L, entre 36 U/L y 42 U/L y entre 43 U/L y 45 U/L) podrían variar la eficacia diagnóstica de la prueba.

4) La ADA pleural en población española tiene un rendimiento diagnóstico similar al otras poblaciones.

## **2.2 Objetivos.**

1) Evaluar la utilidad de la ADA pleural para el diagnóstico de DPT en población española.

2) Valorar si las diferentes técnicas de medición de la ADA (Giusti, métodos cinéticos manuales y métodos cinéticos automatizados) influyen en su eficacia diagnóstica.

3) Valorar si los diferentes puntos de corte de la ADA (ADA entre 23 U/L y 35 U/L, entre 36 U/L y 42 U/L y entre 43 U/L y 45 U/L) influyen en su eficacia diagnóstica.

4) Comparar los resultados obtenidos con los descritos para población no española en los meta-análisis ya publicados.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1 Estrategia de búsqueda y selección de estudios.

La revisión sistemática se realizó de acuerdo con las guías PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*)<sup>23</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 siguientes términos (Tabla 2):

#### **Tabla 2.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Sintaxis de búsqueda

(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.

### 3.2 Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron los estudios realizados sobre población española, sin restricción de lenguaje, que cumplieran dos requisitos:

1) El diagnóstico de DPT se confirmó mediante biopsia pleural o aislamiento microbiológico de *Mycobacterium tuberculosis* en esputo, LP o biopsia pleural.

2) El estudio proporcionaba suficientes datos para construir una tabla de contingencia 2x2 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.

### **3.3 Extracción de datos.**

Se recogieron las siguientes características de los artículos seleccionados:

- 1) Título y autores.
- 2) Fecha de publicación.
- 3) Lugar de realización del estudio.
- 4) Diseño.
- 5) Número de pacientes.
- 6) Características demográficas.
- 7) Métodos diagnósticos del DPT.
- 8) Etiología de los derrames no tuberculosos.
- 9) Técnica utilizada para la detección de ADA en LP (Giusti, métodos cinéticos manuales o métodos cinéticos automatizados).
- 10) Datos necesarios para construir una tabla 2x2.

### **3.4 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 QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*)<sup>14</sup>. El QUADAS-2 se compone de 4 dominios:

- 1) Selección de pacientes
- 2) Prueba índice
- 3) Prueba de referencia
- 4) Flujo de pacientes y tiempo.

Cada dominio se evalúa en función de su riesgo de sesgo (bajo, alto o incierto), y los tres primeros dominios también por su aplicabilidad (Anexo-1).

### **3.5 Comparación con estudios internacionales.**

Se identificaron todos los meta-análisis publicados sobre la precisión diagnóstica de la ADA pleural en la TB<sup>17-22</sup>, de los que se seleccionaron los estudios realizados sobre población no española. 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.

### **3.6 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 2x2, 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 meta-regresión de efectos aleatorios, según los datos de sensibilidad y tasa de falsos positivos obtenidos de los estudios incluidos<sup>25</sup>. A partir de dicha meta-regresión se estimó la curva SROC. La meta-regresión 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 ajustado 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 meta-análisis univariante basado en el método de DerSimonian & Laird<sup>26</sup> para las tres 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>).



## **RESULTADOS**



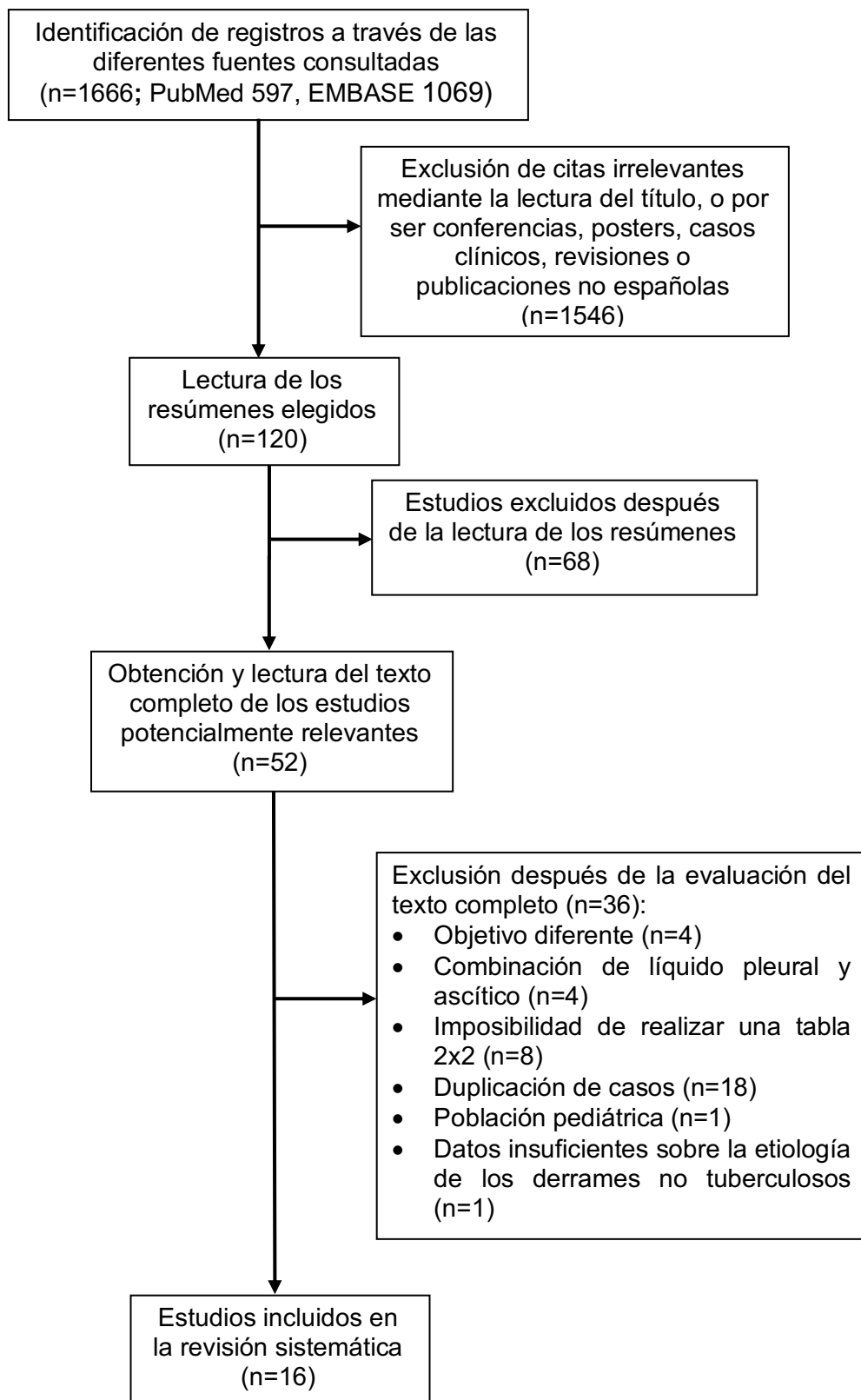
## 4.1. Meta-análisis en población española.

### 4.1.1. Resultados globales.

Se identificaron 1666 artículos, de los que se leyó el texto completo de 52 potencialmente relevantes. Sólo 16 de ellos cumplieron los criterios de inclusión<sup>12,27-41</sup> (Figura 6) y se excluyeron un total de 36 estudios<sup>42-77</sup> por diferentes motivos que se especifican en la Tabla 3. Los estudios seleccionados comprendieron un total de 1172 pacientes con DPT y 2975 con derrames de otras causas, entre las que destacaban derrames malignos (1248, 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 4. Las técnicas utilizadas para cuantificar la ADA fueron heterogéneas: 6 estudios utilizaron el método Giusti<sup>12,28-32</sup>, 5 técnicas cinéticas manuales<sup>33-35,37,38</sup> y 4 técnicas cinéticas automatizadas<sup>36,39-41</sup>. El punto de corte de la ADA para el diagnóstico de DPT varió entre 23<sup>34</sup> y 45 U/L<sup>12,27,35</sup>, aunque el más utilizado fue 40 U/L<sup>31,37,38,40,41</sup>. No se especificó la edad y el sexo de los pacientes en 8<sup>28,29,32-34,36-38</sup> y 9 estudios<sup>28,32-39</sup>, respectivamente; ni la raza en ninguno de ellos<sup>12,27-41</sup>.



**Figura 6.** Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudios españoles



**Tabla 3.** Lista de artículos españoles excluidos

<b>Autor, año, referencia</b>	<b>Razón de exclusión</b>
Ocaña et al, 1983 <sup>42</sup>	Combinación de líquido pleural y ascítico y solapamiento
Martínez-Vázquez et al, 1984 <sup>43</sup>	Combinación de líquido pleural y ascítico y solapamiento
Ocaña et al, 1986 <sup>44</sup>	Duplicación de pacientes
Cortejoso et al, 1987 <sup>45</sup>	Combinación de líquido pleural y ascítico
Segura et al, 1989 <sup>46</sup>	Combinación de líquido pleural y ascítico y duplicación de pacientes
Querol et al, 1990 <sup>47</sup>	Imposibilidad de construir tabla 2x2
Ribera et al, 1990 <sup>48</sup>	Duplicación de pacientes
Fernández de Quirós et al, 1992 <sup>49</sup>	Imposibilidad de construir tabla 2x2
San José et al, 1992 <sup>50</sup>	Duplicación de pacientes
Pérez-Rodríguez et al, 1992 <sup>51</sup>	Duplicación de pacientes
Valdés et al, 1993 <sup>52</sup>	Duplicación de pacientes
Orriols et al, 1994 <sup>53</sup>	Imposibilidad de construir tabla 2x2
Valdés et al, 1995 <sup>54</sup>	Duplicación de pacientes
Haro et al, 1996 <sup>55</sup>	Imposibilidad de construir tabla 2x2
Valdés et al, 1996 <sup>56</sup>	Duplicación de pacientes
Haro et al, 1997 <sup>57</sup>	Imposibilidad de construir tabla 2x2 y duplicación de pacientes
Valdés et al, 1998 <sup>58</sup>	Imposibilidad de construir tabla 2x2 y duplicación de pacientes
Vidal et al, 1998 <sup>59</sup>	No aportar datos suficientes sobre la etiología del grupo de pacientes no tuberculosos
De la Cruz et al, 1999 <sup>60</sup>	Imposibilidad de construir tabla 2x2
Merino et al, 1999 <sup>61</sup>	Población pediátrica
Pérez-Rodríguez et al, 1999 <sup>62</sup>	Duplicación de pacientes

<b>Autor, año, referencia</b>	<b>Razón de exclusión</b>
San José et al, 1999 <sup>63</sup>	Duplicación de pacientes
Jiménez et al, 2001 <sup>64</sup>	Objetivo diferente
Porcel et al, 2002 <sup>65</sup>	Duplicación de pacientes
Alemán et al, 2003 <sup>66</sup>	Objetivo diferente
Porcel et al, 2003 <sup>67</sup>	Duplicación de pacientes
Porcel et al, 2003 <sup>68</sup>	Duplicación de pacientes
Porcel et al, 2004 <sup>69</sup>	Duplicación de pacientes
Bouzas et al, 2007 <sup>70</sup>	Objetivo diferente
Porcel et al, 2008 <sup>71</sup>	Duplicación de pacientes
Valdés et al, 2009 <sup>72</sup>	Duplicación de pacientes
Valdés et al, 2010 <sup>73</sup>	Duplicación de pacientes
Bielsa et al, 2012 <sup>74</sup>	Duplicación de pacientes
Trapé et al, 2012 <sup>75</sup>	Objetivo diferente
Valdés et al, 2014 <sup>76</sup>	Duplicación de pacientes
Valdés et al, 2015 <sup>77</sup>	Imposibilidad de construir tabla 2x2 y duplicación de pacientes

**Tabla 4.** Características de los estudios españoles que evalúan el rendimiento diagnóstico de la adenosina desaminasa en el líquido pleural

Autor	Ciudad	Diseño	Nº de pacientes con DPT/otras causas	Derrames no tuberculosos*	Técnica de medición de ADA	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FP	VN	FN
Cardona-Iguacén et al <sup>27</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>28</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>29</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>30</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

Autor	Ciudad	Diseño	Nº de pacientes con DPT/otras causas	Derrames no tuberculosos*	Técnica de medición de ADA	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FP	VN	FN
Perez de Oteyza et al <sup>31</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>32</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>33</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>34</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>35</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>36</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

Autor	Ciudad	Diseño	Nº de pacientes con DPT/otras causas	Derrames no tuberculosos*	Técnica de medición de ADA	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FP	VN	FN
Avilés-Inglés et al <sup>37</sup>	Murcia	Prospectivo	10/30	10 malignos (10 tumores sólidos, 0 linfomas), 10 paraneumónicos, 10 trasudados	Cinético manual	40	10	1	29	0
Jimenez-Castro et al <sup>38</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>39</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>40</sup>	Gipuzkoa	Retrospectivo	25/365	105 malignos, 121 paraneumónicos, 61 trasudados, 78 miscelánea	Cinético automatizado	40	19	28	337	6
Sahn et al <sup>12</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

Autor	Ciudad	Diseño	Nº de pacientes con DPT/otras causas	Derrames no tuberculosos*	Técnica de medición de ADA	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FP	VN	FN
Sánchez-Otero et al <sup>41</sup>	Vigo	Retrospectivo	30/108	60 malignos (58 tumores sólidos, 2 linfomas), 21 paraneumónico, 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

\*Tumores sólidos hace referencia a neoplasias de pulmón, mama, ovario, gastrointestinal, tracto urinario, genital, origen desconocido y mesotelioma.

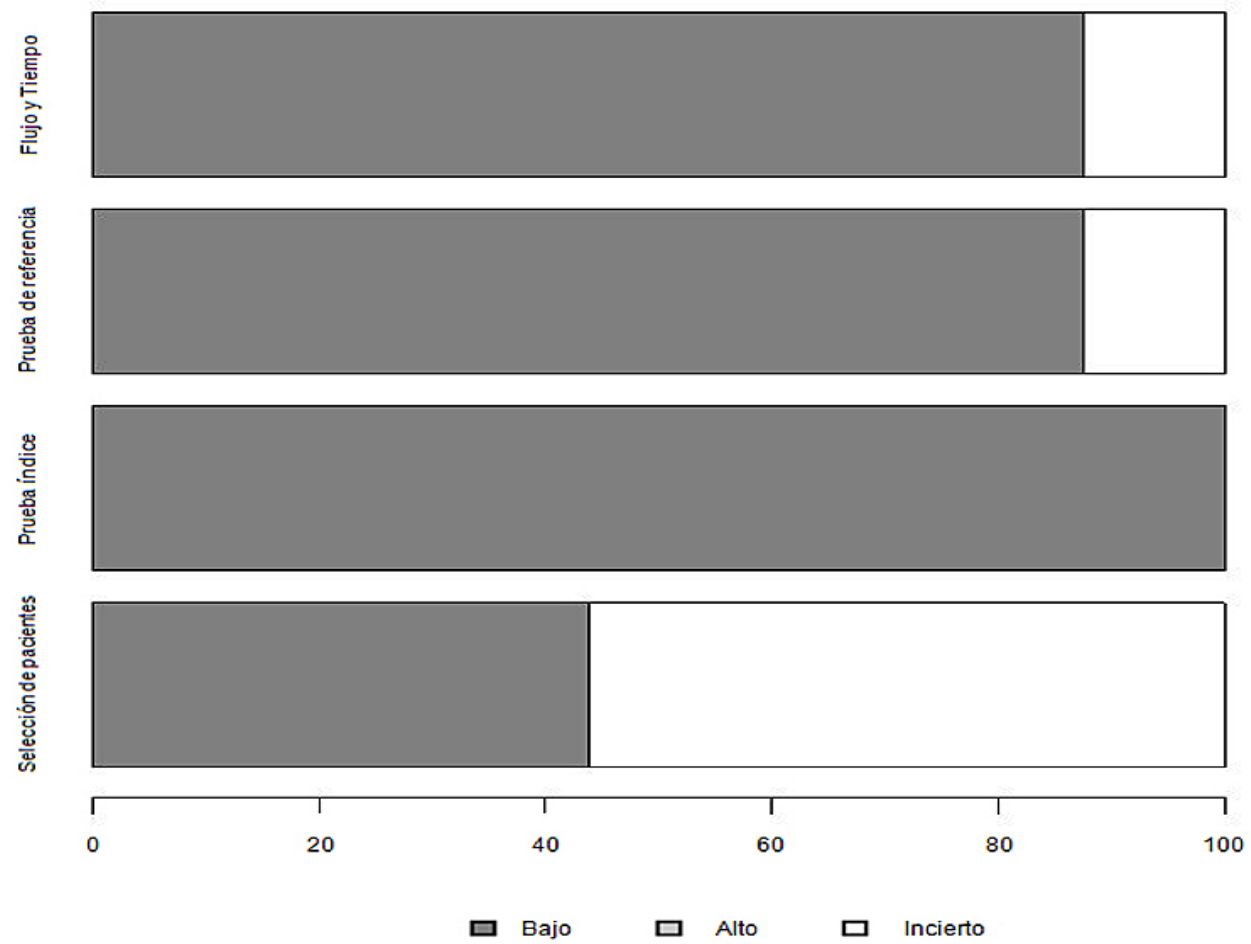
\*Miscelánea hace referencia a derrames pleurales secundarios a tromboembolia pulmonar, síndrome de Dressler, post-intervención quirúrgica, virus, enfermedades del pericardio, quiste hidatídico, traumatismos, pancreatitis, quilotórax, artritis reumatoide, sarcoidosis, porfiria, vasculitis y trasplante.

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>27,29-35</sup>. La concordancia interobservador para la evaluación de los dominios del QUADAS-2 fue de 0,9 (IC95% 0,78-1).

La Figura 7 resume la calidad metodológica de los 16 estudios incluidos usando los criterios QUADAS-2.

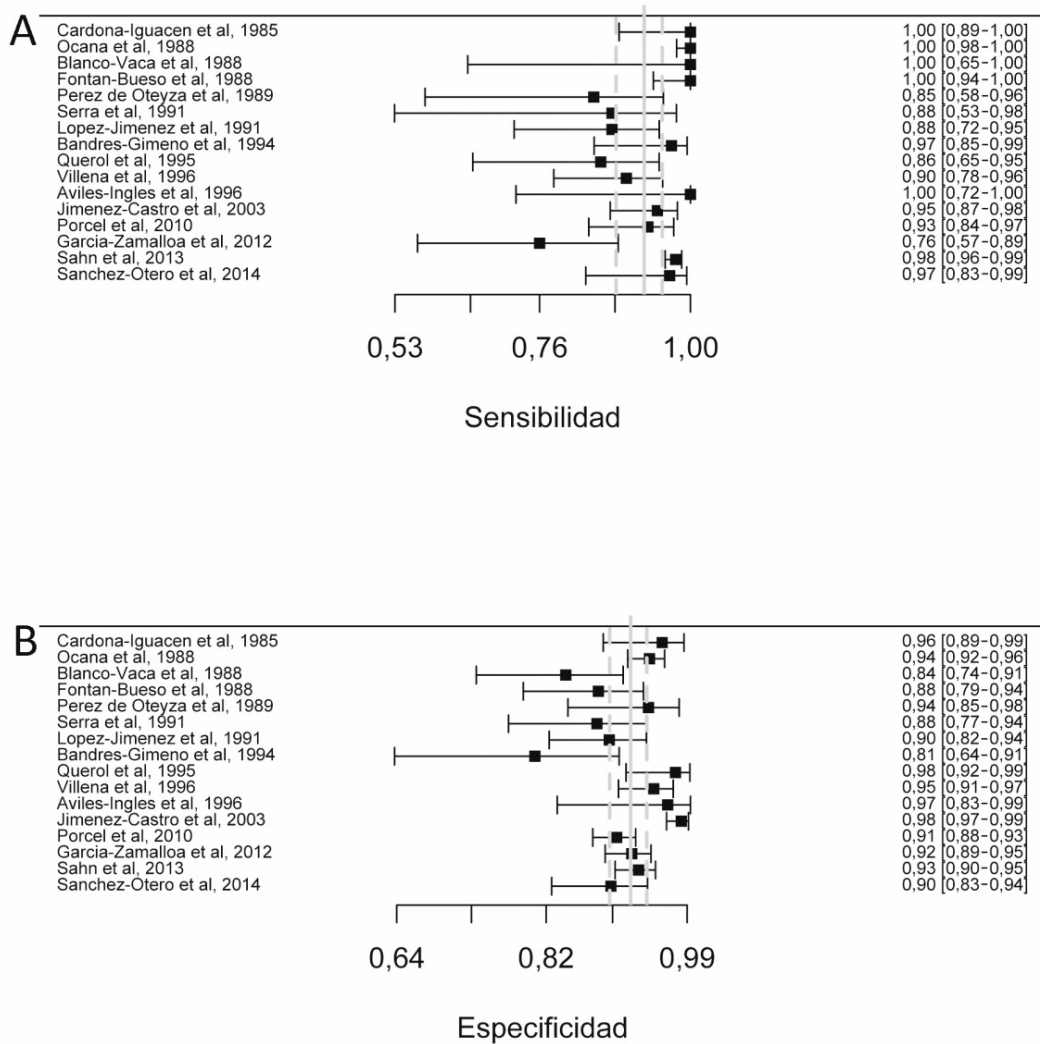


**Figura 7.** Calidad metodológica de los estudios mediante QUADAS-2



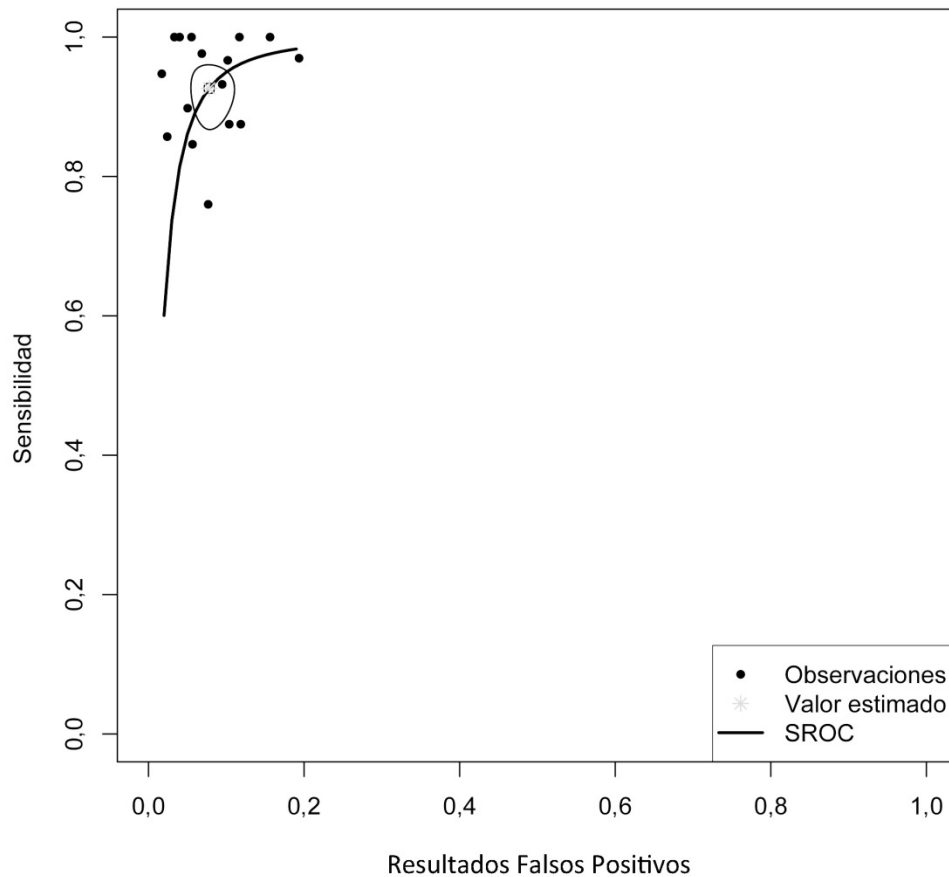
Globalmente, la ADA pleural tuvo una sensibilidad del 93% (IC95% 88-96%), especificidad del 92% (IC95% 90-94%) (Figura 8), LR positiva de 12 (IC95% 9-16), LR negativa de 0,08 (IC95% 0,05-0,13), DOR de 156 (IC95% 80-275), y área bajo la curva SROC de 0,968 (Figura 9) para identificar DPT.

**Figura 8.** *Forest plot* de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso de los estudios españoles



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

**Figura 9.** Curva resumen de las características operativas de la adenosina desaminasa pleural en los estudios españoles



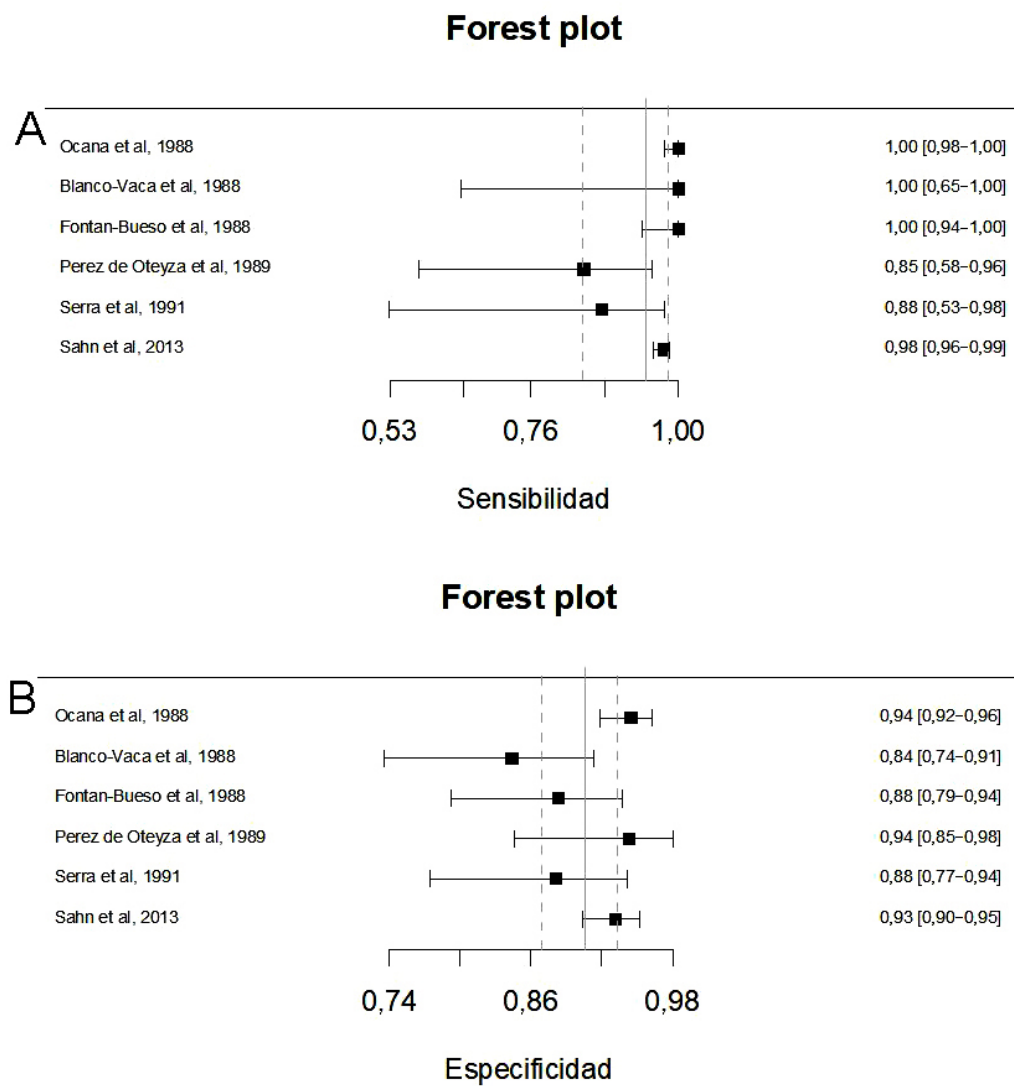
Cada círculo representa un estudio del meta-análisis y el asterisco la estimación global

#### 4.1.2. Resultados según la técnica de medición de la ADA.

La sensibilidad para los métodos Giusti, cinéticos manuales y cinéticos automatizados fue del 95%, 91% y 90%; y la especificidad del 91%, 94% y 92%, respectivamente. El *forest plot* de sensibilidad y especificidad de la ADA para el diagnóstico de DPT según la técnica de medición utilizada se muestra en las Figuras 10, 11 y 12. No se observaron diferencias

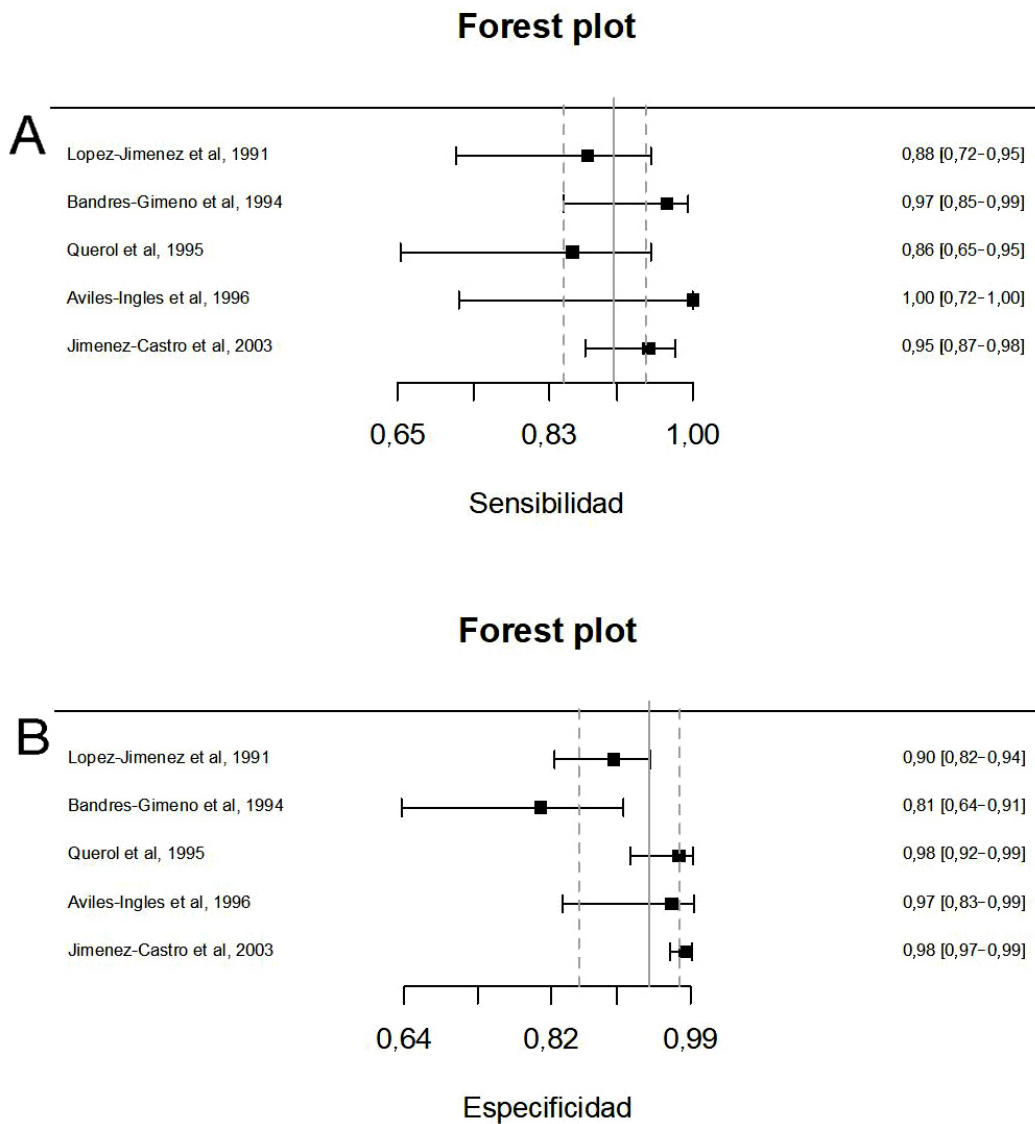
significativas de sensibilidad ( $p=0,25$ ) o especificidad ( $p=0,31$ ) entre las diferentes técnicas de medición de la ADA en población española (Figura 13)

**Figura 10.** *Forest plot* de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa medida con el método Giusti para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso



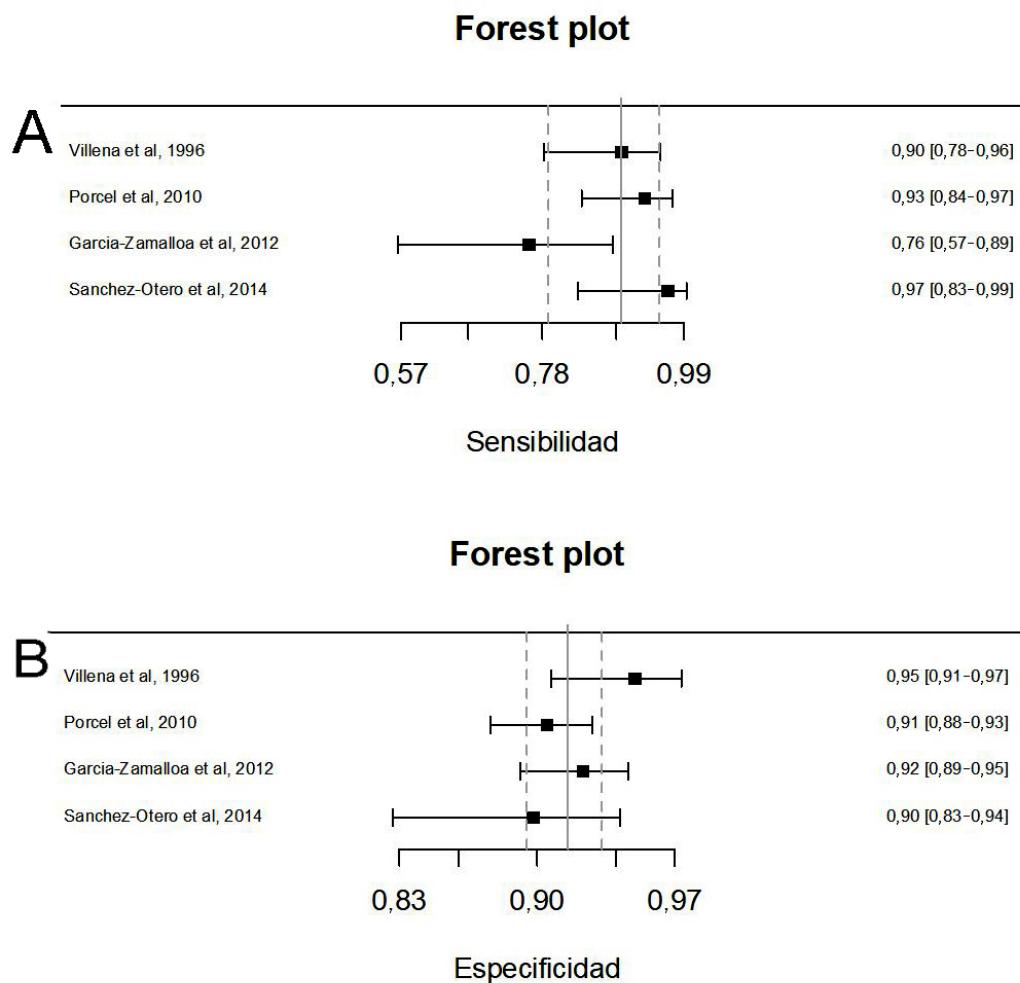
El punto estimado de sensibilidad y especificidad de cada estudio se muestra con un cuadrado sólido sobre una línea que representa el intervalo de confianza. La línea vertical continua representa las sensibilidades (A) y especificidades (B) medias ponderadas y las líneas verticales discontinuas el intervalo de confianza

**Figura 11.** *Forest plot* de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa medida con el método cinético manual 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

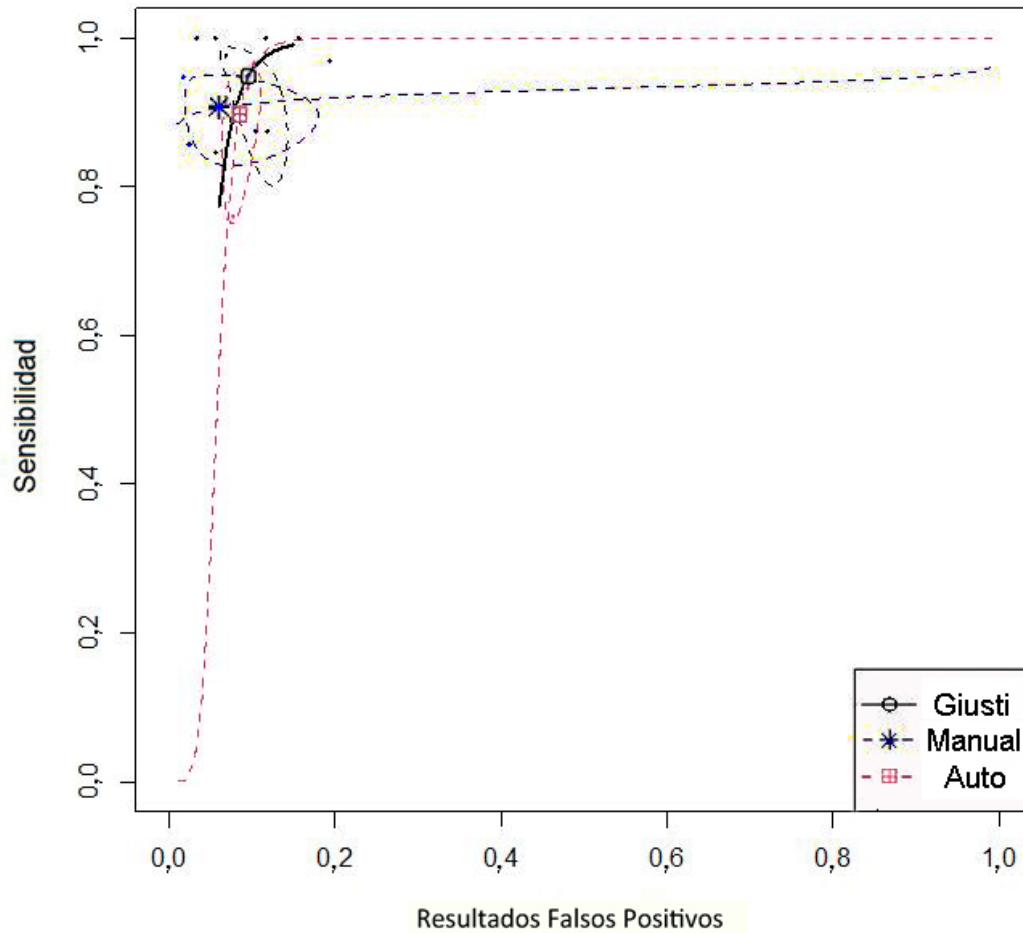
**Figura 12.** *Forest plot* de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa medida con el método cinético automatizado para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso



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



**Figura 13.** Comparación de las curvas SROC de las características operativas de la adenosina desaminasa pleural dependiendo de las técnicas de medición utilizadas



El círculo representa la estimación global del método Giusti, el asterisco de método cinético manual y el cuadrado del cinético automatizado

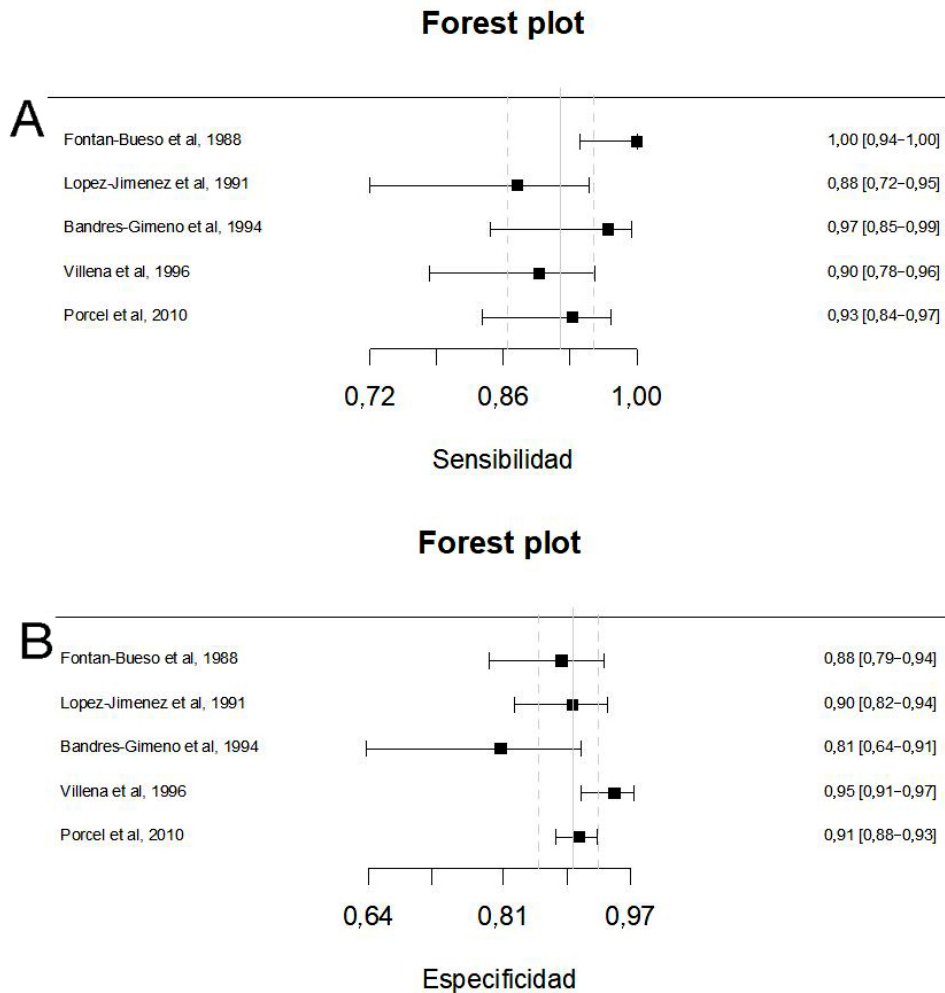
#### 4.1.3. Resultados según el punto de corte de la ADA.

Los diferentes puntos de corte de ADA se agruparon en tres rangos de valores:

- 1) ADA de 23 a 35 U/L<sup>30,33,34,36,39</sup> (sensibilidad 92%, especificidad 90%).
- 2) ADA de 36 a 42 U/L<sup>31,37,38,40,41</sup> (sensibilidad 88%, especificidad 94%).
- 3) ADA de 43 a 45 U/L<sup>12,27-29,32,35</sup> (sensibilidad 95%, especificidad 92%).

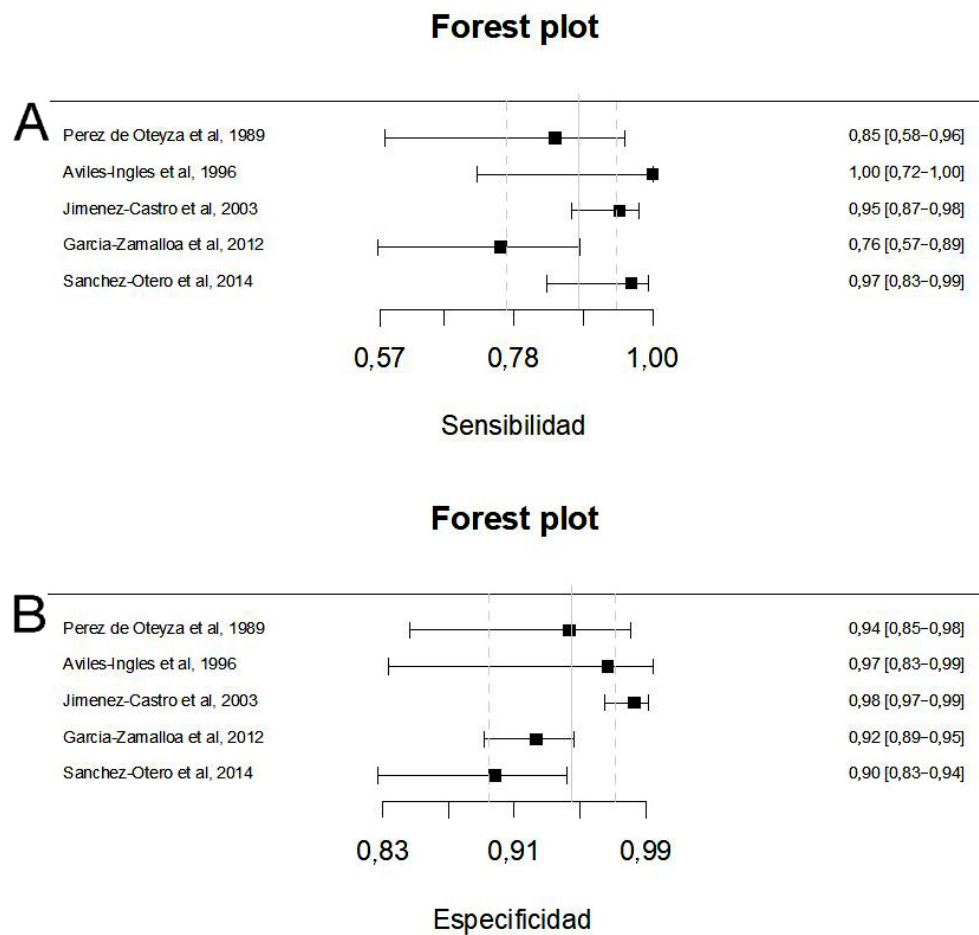
El *forest plot* de sensibilidad y especificidad de la ADA para el diagnóstico de DPT según el punto de corte utilizado se muestra en las Figuras 14, 15 y 16. No se observaron diferencias significativas de sensibilidad ( $p=0,54$ ) o especificidad ( $p=0,1$ ) entre los diferentes puntos de corte de la ADA en población española (Figura 17).

**Figura 14.** *Forest plot* de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa utilizando el punto de corte entre 23 U/L y 35 U/L para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso



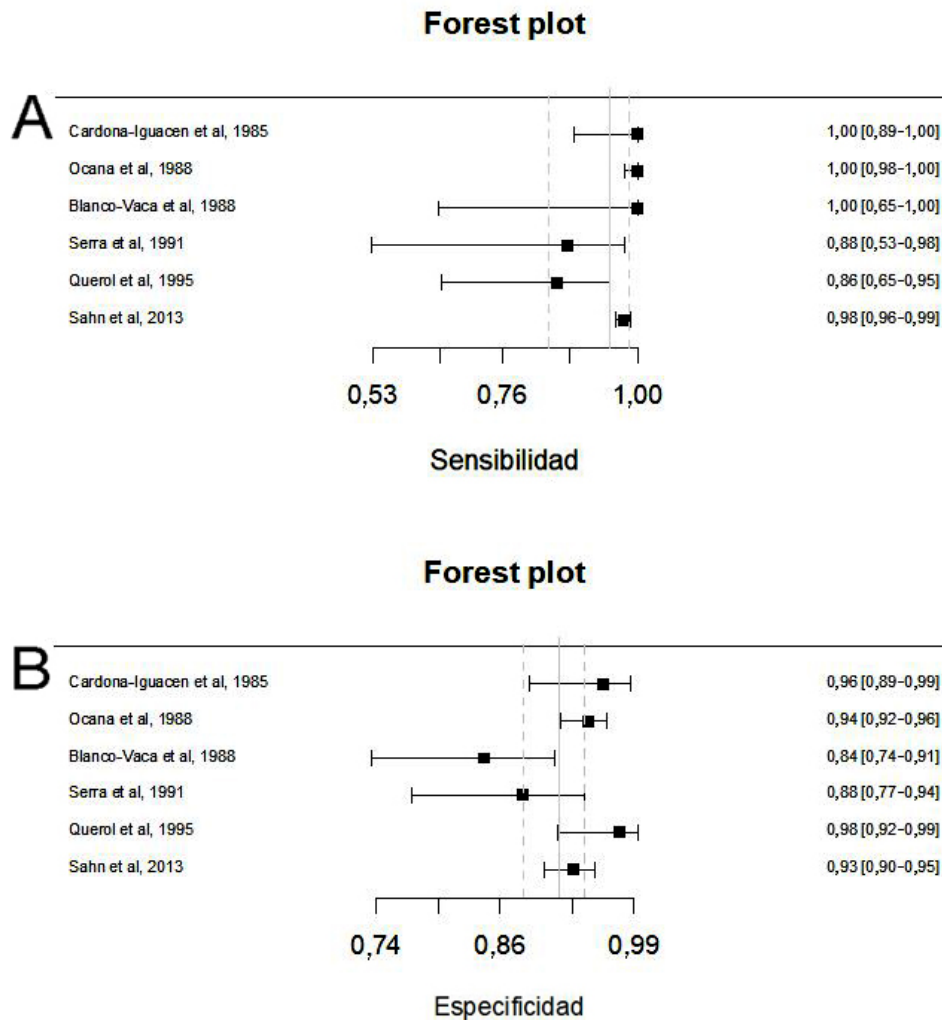
El punto estimado de sensibilidad y especificidad de cada estudio se muestra con un cuadrado sólido sobre una línea que representa el intervalo de confianza. La línea vertical continua representa las sensibilidades (A) y especificidades (B) medias ponderadas y las líneas verticales discontinuas el intervalo de confianza

**Figura 15.** *Forest plot* de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa utilizando el punto de corte entre 36 U/L y 42 U/L para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso



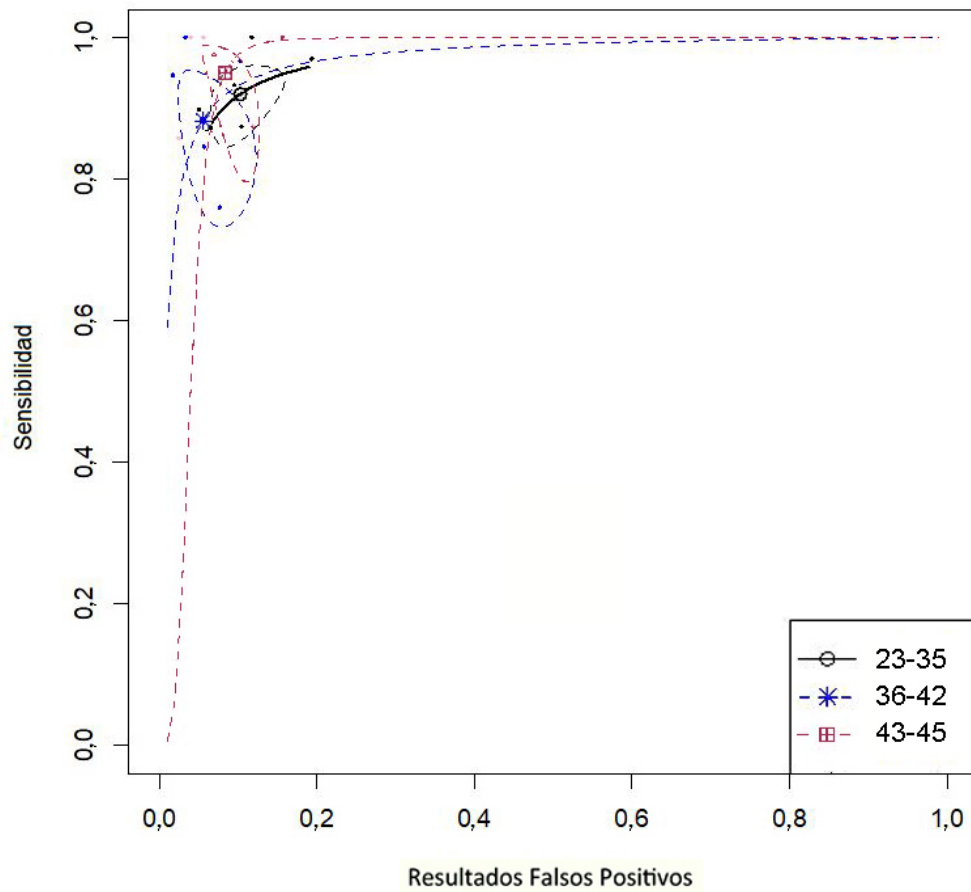
El punto estimado de sensibilidad y especificidad de cada estudio se muestra con un cuadrado sólido sobre una línea que representa el intervalo de confianza. La línea vertical continua representa las sensibilidades (A) y especificidades (B) medias ponderadas y las líneas verticales discontinuas el intervalo de confianza

**Figura 16.** *Forest plot* de sensibilidad (A) y especificidad (B) de la adenosina desaminasa utilizando el punto de corte entre 43 U/L y 45 U/L 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

**Figura 17.** Comparación de las curvas SROC de las características operativas de la adenosina desaminasa pleural dependiendo de los puntos de corte utilizados



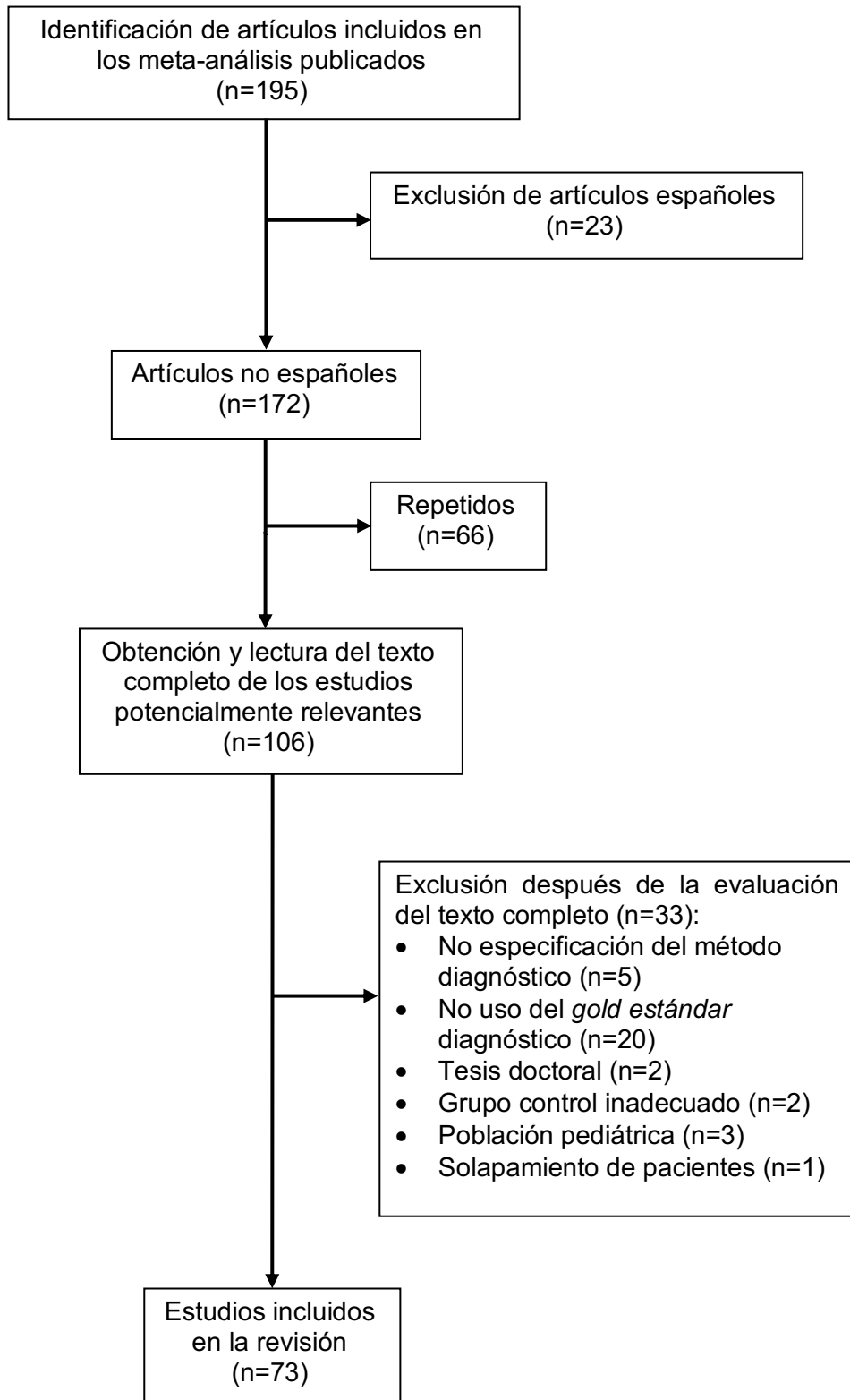
El círculo representa la estimación global para ADA entre 23-35 U/L, el asterisco para ADA 36-42 U/L y el cuadrado para ADA >43 U/L

## 4.2 Estudios en población no española.

### 4.2.1. Resultados globales.

Se identificaron 6 meta-análisis<sup>17-22</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 meta-análisis, 5 de ellos los excluimos por duplicación de pacientes y 2 por combinar resultados de LP y ascítico); 66 por solapamiento entre los diferentes meta-análisis; 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 1 por duplicación o solapamiento de pacientes (Figura 18). La Tabla 5 muestra los artículos no españoles excluidos por diferentes motivos. Se seleccionaron, por tanto, 73 artículos que incluyeron un total de 2789 pacientes con DPT y 3756 con derrames pleurales de otras causas (Tabla 6)<sup>111-183</sup>. 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 cinéticas manuales, en 14 métodos cinéticos automatizados y en otros 5 no se especificó la técnica utilizada (Tabla 6). El punto de corte de la ADA para el diagnóstico de DPT fue heterogéneo: 23 estudios utilizaron un punto de corte entre 23 U/L y 36 U/L, 23 un punto de corte entre 36 y 42 U/L, y 27 un punto de corte entre 43 U/L y 45 U/L (Tabla 6).

**Figura 18.** Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda y selección de estudios no españoles





**Tabla 5.** Lista de artículos no españoles excluidos

<b>Autor, año, referencia</b>	<b>Razón de exclusión</b>
Piras et al, 1978 <sup>78</sup>	No se especifica el método diagnóstico
Maritz et al, 1982 <sup>79</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Tamura et al, 1988 <sup>80</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Subhakar et al, 1991 <sup>81</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Maldhure et al, 1994 <sup>82</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Richter et al, 1994 <sup>83</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Burgess et al, 1995 <sup>84</sup>	Duplicación de pacientes
Melo et al, 1997 <sup>85</sup>	Tesis doctoral
Parandaman et al, 2000 <sup>86</sup>	Grupo control inadecuado
Silva et al, 2000 <sup>87</sup>	Tesis doctoral
Nagesh et al, 2001 <sup>88</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Sharma et al, 2001 <sup>89</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Mane et al, 2001 <sup>90</sup>	Población pediátrica
Chen et al, 2004 <sup>91</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Saluja et al, 2004 <sup>92</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Bem et al, 2005 <sup>93</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Morimoto et al, 2006 <sup>94</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Mishra et al, 2006 <sup>95</sup>	Población pediátrica
Joshi et al, 2007 <sup>96</sup>	No especifica el método diagnóstico
Verma et al, 2008 <sup>97</sup>	No especifica el método diagnóstico
Bandyopadhyay et al, 2008 <sup>98</sup>	Grupo control inadecuado
Gupta et al, 2010 <sup>99</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Bhutia et al, 2011 <sup>100</sup>	Población pediátrica
Wang et al, 2012 <sup>101</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Pal et al, 2012 <sup>102</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Patel et al, 2012 <sup>103</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado

<b>Autor, año, referencia</b>	<b>Razón de exclusión</b>
Bharat et al, 2013 <sup>104</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Kelam et al, 2013 <sup>105</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Agrawal et al, 2014 <sup>106</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Kapse et al, 2014 <sup>107</sup>	No especifica el método diagnóstico
Mehta et al, 2014 <sup>108</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Ramyalakshmi et al, 2014 <sup>109</sup>	<i>Gold estándar</i> diagnóstico inapropiado
Jindal et al, 2015 <sup>110</sup>	No especifica el método diagnóstico

**Tabla 6.** Características de los estudios no españoles que evalúan el rendimiento diagnóstico de la adenosina desaminasa en el líquido pleural

Autor	País	Total pacientes	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FN	FP	VN	Técnica de medición de DA
Blake et al <sup>111</sup>	Sudáfrica	202	30	74	8	2	118	Cinético manual
Petterson et al <sup>112</sup>	Finlandia	86	50	14	0	10	62	Giusti
Niwa et al <sup>113</sup>	Japón	58	30	22	6	4	26	NE
Raj et al <sup>114</sup>	India	55	40	30	0	1	24	Giusti
Van Keimpema et al <sup>115</sup>	Holanda	90	40	4	1	8	77	Cinético automatizado
Strankinga et al <sup>116</sup>	Holanda	86	53	10	0	10	66	Giusti
Teo et al <sup>117</sup>	Singapur	89	50	22	0	6	61	Giusti
Shina et al <sup>118</sup>	India	53	30	37	0	0	16	Giusti
Filho et al <sup>119</sup>	Brasil	99	40	37	0	15	47	Giusti
Woon Kim et al <sup>120</sup>	Corea	50	41	25	3	3	19	Giusti
Kao et al <sup>121</sup>	China	59	60	18	0	5	36	NE
Bangar et al <sup>122</sup>	India	44	40	15	0	12	17	Giusti
Hsu et al <sup>123</sup>	China	39	50	18	1	2	18	Giusti
Moriwaki et al <sup>124</sup>	Japón	51	33	14	0	2	35	Cinético automatizado

Autor	País	Total pacientes	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FN	FP	VN	Técnica de medición de DA
Gilhotra et al <sup>125</sup>	India	73	40	30	0	4	39	Giusti
Baganha et al <sup>126</sup>	Portugal	73	40	35	0	0	38	Giusti
Gupta et al <sup>127</sup>	India	53	50,75	36	0	1	16	Giusti
Bañales et al <sup>128</sup>	México	218	70	80	2	6	130	Giusti
Maartens et al <sup>129</sup>	Sudáfrica	109	45	48	14	8	39	Giusti
Shimokata et al <sup>130</sup>	Japón	29	30	12	1	1	15	Cinético automatizado
Gourgoulianis et al <sup>131</sup>	Grecia	120	38	37	0	2	81	Giusti
Nagaraja et al <sup>132</sup>	India	30	50	15	0	0	15	Giusti
Muranishi et al <sup>133</sup>	Japón	51	50	10	8	8	25	Giusti
Prasad et al <sup>134</sup>	India	47	30	21	0	0	26	Cinético manual
Kaur et al <sup>135</sup>	India	73	30	14	7	4	48	Giusti
De Olivera et al <sup>136</sup>	Brasil	248	40	24	2	5	217	Giusti
Aoki et al <sup>137</sup>	Japón	39	39	9	2	3	25	Cinético automatizado
Ungerer et al <sup>138</sup>	Sudáfrica	47	35	41	0	0	6	Giusti
Chiang et al <sup>139</sup>	China	93	60	23	4	3	63	Giusti
Shibagaki et al <sup>140</sup>	Japón	66	30	31	2	0	33	Cinético automatizado
Orphanidou et al <sup>141</sup>	Grecia	97	40	26	7	4	60	Giusti

Autor	País	Total pacientes	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FN	FP	VN	Técnica de medición de DA
Burgess et al <sup>142</sup>	Sudáfrica	269	50	98	11	25	135	Giusti
Chalhoub et al <sup>143</sup>	Brasil	212	40	140	10	4	58	Giusti
Bottini et al <sup>144</sup>	Brasil	80	45	16	0	2	62	Giusti
Kim et al <sup>145</sup>	Corea	70	32	26	13	3	28	Cinético automatizado
Ogawa et al <sup>146</sup>	Japón	41	33	15	1	5	20	NE
Kuralai et al <sup>147</sup>	Turquía	89	30	24	6	7	52	Cinético manual
Riantawan et al <sup>148</sup>	Tailandia	216	60	95	5	18	98	Giusti
Ghelani et al <sup>149</sup>	India	81	40	41	13	16	11	Giusti
Villegas et al <sup>150</sup>	Colombia	112	45,5	37	5	10	60	Giusti
Gourguner et al <sup>151</sup>	Turquía	87	50	33	3	6	45	Giusti
Lim et al <sup>152</sup>	Corea	28	40	10	1	2	15	Cinético automatizado
Reechaipichitkul et al <sup>153</sup>	Tailandia	132	48	40	10	16	66	Giusti
Yamada et al <sup>154</sup>	Japón	63	45	18	3	5	37	Cinético manual
Andreasyan et al <sup>155</sup>	Armenia	69	20	45	2	2	20	Cinético manual
Aoe et al <sup>156</sup>	Japón	46	40	10	0	3	33	Cinético automatizado
Lima et al <sup>157</sup>	Brasil	40	40	8	3	8	21	Giusti

Autor	País	Total pacientes	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FN	FP	VN	Técnica de medición de DA
Tahhan et al <sup>158</sup>	Turquía	54	40	20	2	3	29	Giusti
Kaseimann et al <sup>159</sup>	Brasil	93	35	63	2	1	27	Giusti
Neves et al <sup>160</sup>	Brasil	215	39	98	6	19	92	Giusti
Poyraz et al <sup>161</sup>	Turquía	45	45	13	2	0	30	Giusti
El-Ansary et al <sup>162</sup>	Egipto	39	35	12	3	2	22	Giusti
Gaga et al <sup>163</sup>	Grecia	70	50	35	1	1	33	Giusti
Moon et al <sup>164</sup>	Corea	95	45	34	7	3	51	Giusti
Okamoto et al <sup>165</sup>	Japón	43	32	11	0	1	31	Cinético automatizado
Sharma et al <sup>166</sup>	India	52	33	32	3	0	17	Giusti
Tozkoparan et al <sup>167</sup>	Turquía	55	50	24	2	2	27	NE
Celik et al <sup>168</sup>	Turquía	45	35,6	17	0	0	28	Giusti
Hassanein et al <sup>169</sup>	Egipto	50	26,2	19	1	5	25	Giusti
Katiyar et al <sup>170</sup>	India	102	38	47	5	7	43	NE
Pandit et al <sup>171</sup>	India	72	40	22	0	25	25	Giusti
Ogata et al <sup>172</sup>	Japón	435	36	106	18	46	265	Cinético automatizado
Yildiz et al <sup>173</sup>	Turquía	196	55	99	15	11	71	Giusti
Liu et al <sup>174</sup>	China	66	30	17	7	2	40	Giusti

Autor	País	Total pacientes	Punto de corte de ADA (U/L)	VP	FN	FP	VN	Técnica de medición de DA
Ambade et al <sup>175</sup>	India	81	71	38	10	8	25	Cinético automatizado
Kalantri et al <sup>176</sup>	India	100	44,75	46	4	4	46	Giusti
Kumar et al <sup>177</sup>	India	83	40	67	0	2	14	Cinético automatizado
Helmy et al <sup>178</sup>	Egipto	30	30	15	4	2	9	Cinético automatizado
Khan et al <sup>179</sup>	Qatar	103	16,65	62	10	8	23	Cinético automatizado
Keng et al <sup>180</sup>	China	88	15,5	26	5	7	50	Giusti
Sheti et al <sup>181</sup>	India	45	52,4	25	6	4	10	Giusti
Shah et al <sup>182</sup>	India	100	45	72	8	3	17	Giusti
Kumar et al <sup>183</sup>	India	26	40	4	2	2	18	Giusti

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

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 SROC de 0,937 para diagnosticar TB pleural.

#### **4.2.2. Resultados según la técnica de medición de la ADA.**

No hubo diferencias significativas de sensibilidad o especificidad entre las diferentes técnicas de medición de la ADA. De este modo, la sensibilidad de los métodos Giusti, cinéticos manuales y cinéticos automatizados en los estudios no españoles fue del 88,8%, 87,8% y 85,1% ( $p=0,4$ ); y la especificidad del 88,9%, 92,8% y 86,4%, respectivamente ( $p=0,5$ ).

#### **4.2.3. Resultados según el punto de corte de la ADA.**

Cuando se analizaron los estudios no españoles según el punto de corte de ADA también se consideraron tres rangos de valores:

- 1) ADA de 23 a 35 U/L: sensibilidad 87%, especificidad 90%.
- 2) ADA de 36 a 42 U/L: sensibilidad 89%, especificidad 86%.
- 3) ADA de 43 a 45 U/L: sensibilidad 89%, especificidad 87%.



### 4.3. 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. 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 estudios no españoles. Para el resto de técnicas no hubo diferencias significativas (Tabla 7).

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 8).

**Tabla 7.** 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
<b>Número de estudios</b>	6	5	4	16	49	5	14	73
<b>Sensibilidad, % (IC 95%)</b>	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)
<b>Especificidad, % (IC 95%)</b>	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)
<b>LR positiva (IC 95%)</b>	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)
<b>LR negativa (IC 95%)</b>	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)
<b>DOR (IC 95%)</b>	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)
<b>SROC</b>	0,951	0,921	0,939	0,968	0,941	0,941	0,92	0,937

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

**Tabla 8.** Medidas de precisión diagnóstica de la adenosina desaminasa en el derrame pleural tuberculoso, según el punto de corte utilizado

	Estudios españoles				Estudios no españoles			Suma de estudios
	ADA 23 U/L-35 U/L	ADA 36 U/L-42 U/L	ADA>43 U/L	Suma de estudios	ADA 23 U/L-35 U/L	ADA 36 U/L-42 U/L	ADA>43 U/L	
<b>Número de estudios</b>	5	5	6	16	23	23	27	73
<b>Sensibilidad, % (IC 95%)</b>	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)
<b>Especificidad, % (IC 95%)</b>	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)
<b>LR positiva (IC 95%)</b>	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)
<b>LR negativa (IC 95%)</b>	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)
<b>DOR (IC 95%)</b>	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)
<b>SROC</b>	0,96	0,964	0,956	0,968	0,947	0,929	0,933	0,937

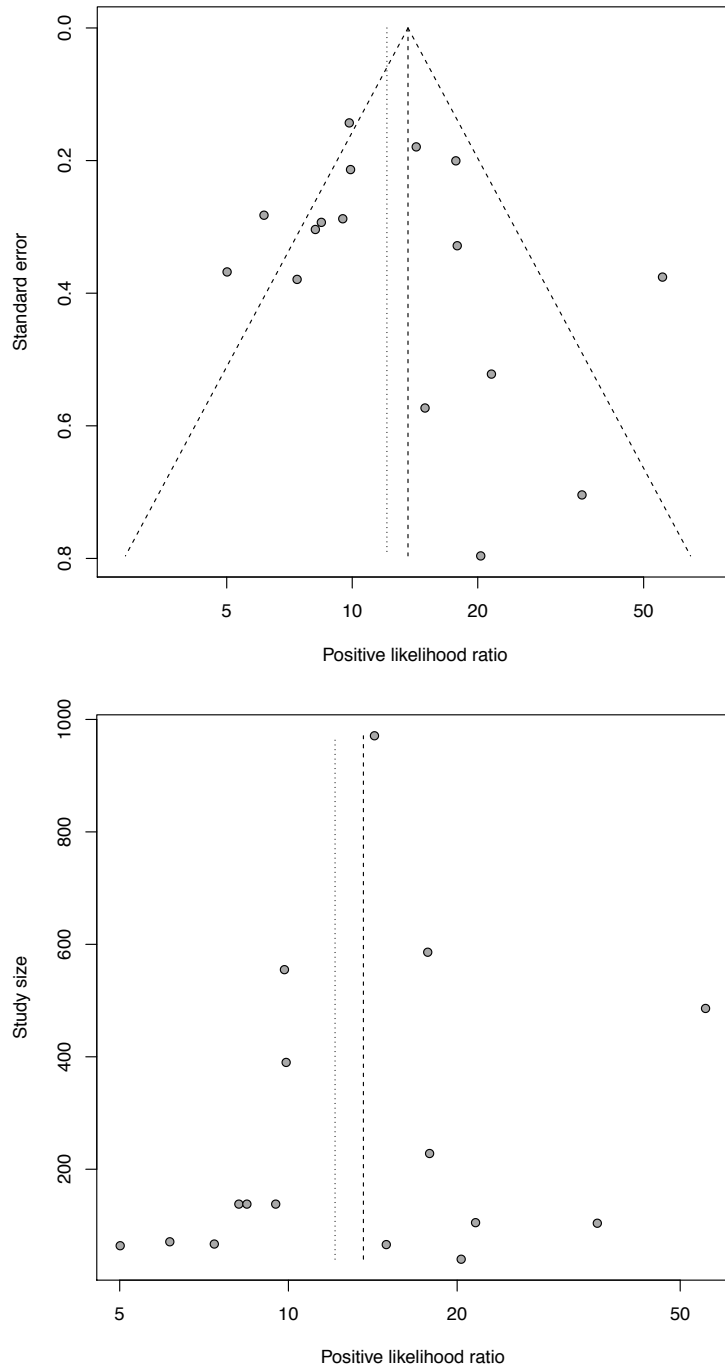
ADA: adenosina desaminasa; DOR: diagnostic odds ratio; IC: intervalo de confianza; LR: likelihood ratio; SROC: área bajo la curva resumen.

Respecto a la etiología de los derrames no tuberculosos, los linfomas fueron más numerosos en los estudios españoles (78/2975, 2,7% vs 63/3756, 1,7%;  $p=0,01$ ) y losempiemas en los estudios no españoles (206/3756, 5,5% vs 75/2975, 2,5%;  $p<0,01$ ). El porcentaje de linfomas y empiemas considerados conjuntamente fue superior en los estudios no españoles (7,2% vs 5,2%;  $p<0,01$ ).

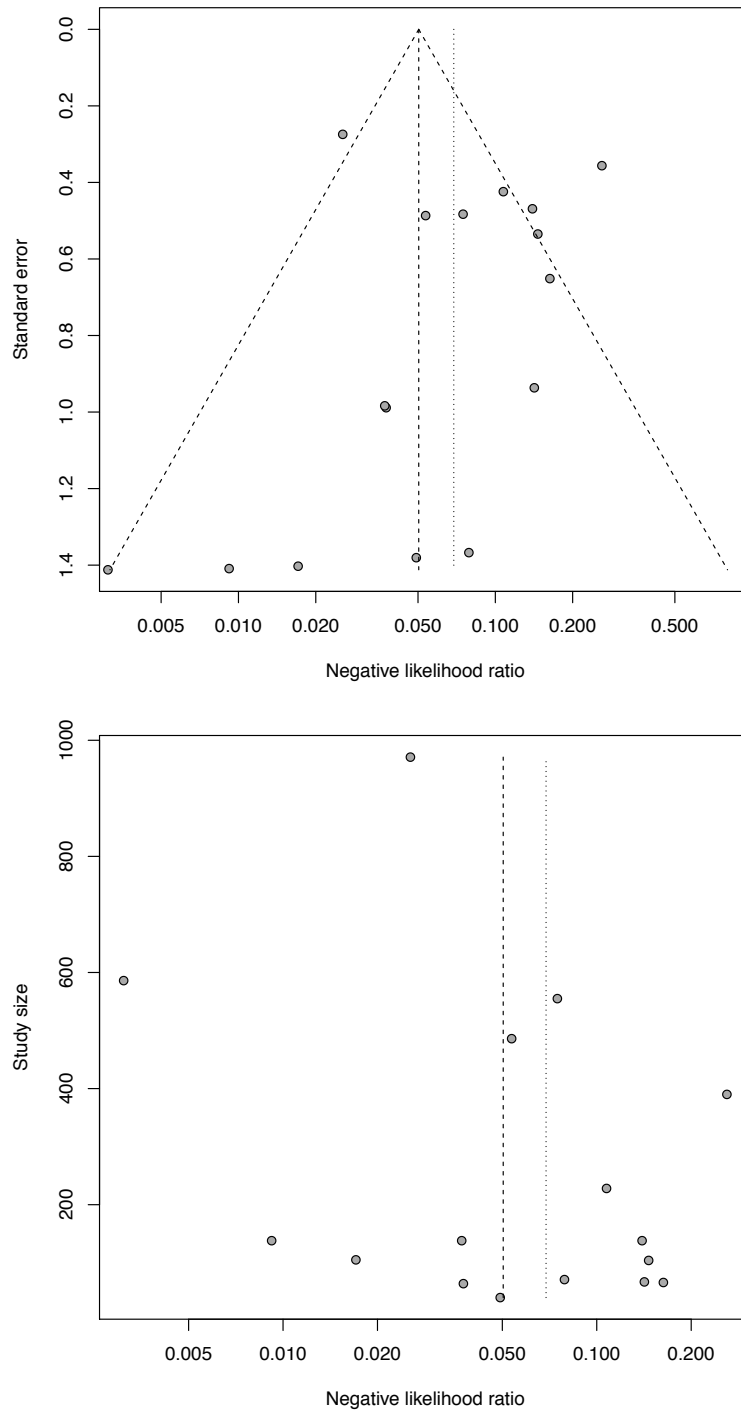
#### **4.4 Riesgo de sesgo y heterogeneidad.**

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) (Figuras 19 y 20). 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 ( $I^2<17,3\%$ ).

**Figura 19.** Gráfico de embudo asimétrico para la likelihood ratio positiva



**Figura 20.** Gráfico de embudo asimétrico para la likelihood ratio negativa





**DISCUSIÓN**





Este meta-análisis 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 diferentes 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 2100 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>39</sup>. En el presente meta-análisis 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 meta-análisis (Tabla 9). Sin embargo, algunos de éstos muestran deficiencias que se han intentado solventar en el presente trabajo. Por ejemplo, tres de ellos no evaluaron las LR+, LR- ni la DOR<sup>17-19</sup>. De 172 estudios no

españoles extraídos de los 6 meta-análisis publicados, sólo cumplieron nuestros criterios de inclusión 73 (42%) (Tabla 5 y 9). 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 meta-análisis.

Este meta-análisis 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%,  $p<0,01$ ).

**Tabla 9.** Medidas de precisión diagnóstica de la adenosina desaminasa pleural en el derrame pleural tuberculoso, según los diferentes meta-análisis publicados

Estudio	Nº de estudios españoles/ no españoles	Sensibilidad	Especificidad	LR positiva	LR negativa
Greco et al, 2003 <sup>17</sup>	5/26	93%	90%	9,3	0,07
Goto et al, 2003 <sup>18</sup>	8/32	92%	90%	9,03	0,1
Morrisson et al, 2008 <sup>19</sup>	0/9	92%	89%	8,36	0,09
Liang et al, 2008 <sup>20</sup>	9/54	92%	90%	9,03	0,1
Gui et al, 2014 <sup>21</sup>	1/11	86%	88%	6,32	0,15
Aggarwal et al, 2016 <sup>22</sup>	0/40	94%	89%	8,57	0,07
Estudio actual	16/0	93%	92%	12	0,08

NE: no evaluado; LR: likelihood ratio

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 estudios incluidos en este meta-análisis proceden de las comunidades autónomas de Cataluña<sup>27-29,32,39</sup>, Galicia<sup>12,30,34,41</sup> o Madrid<sup>31,33,36,38</sup>. Además, los estudios incluidos comprendieron un periodo de tiempo prolongado, durante el cual también ha variado la prevalencia de TB<sup>184</sup>. Específicamente, en las tres comunidades españolas antes mencionadas, la prevalencia de TB se redujo desde 41, 71 y 30 por 100.000 habitantes en 1997<sup>185,186</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 meta-regresión.

**CONCLUSIONES**



En este meta-análisis la precisión diagnóstica de la ADA para el diagnóstico de DPT se basa en 16 estudios originales españoles, que incluyeron a más de 1000 pacientes con DPT, y en 73 estudios originales no españoles, que incluyeron a más de 2000 pacientes con DPT. Los resultados demuestran que:

- 1) La ADA pleural en población española tiene una buena precisión diagnóstica para el diagnóstico de DPT.
- 2) La precisión diagnóstica de la ADA pleural en población española es independiente de la técnica de medición empleada (Giusti, métodos cinéticos manuales, métodos cinéticos automatizados).
- 3) La precisión diagnóstica de la ADA pleural en población española es independiente del punto de corte utilizado (entre 23 U/L y 35 U/L, entre 36U/L y 42 U/L y >43 U/L).
- 4) La ADA pleural en población no española tiene una precisión diagnóstica similar a la descrita para población española.





## **BIBLIOGRAFÍA**



1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report, WHO 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Situación de las enfermedades de declaración Obligatoria. España. Año 2014.
3. 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.
4. Porcel JM. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Ann Transl Med 2016;4:282.
5. Ferreiro L, San-José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. Arch Bronconeumol 2014; 500:435-43.
6. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. Lung 2009;187:263-70.
7. Bielsa S, Palma R, Pardina M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:85-9.
8. Valdés L, Ferreiro L, Cruz-Ferro E, et al. Recent epidemiological trends in tuberculous pleural effusion in Galicia, Spain. Eur J Intern Med 2012;23:727-32.
9. Ko JM, Park HJ, Kim CH. Pulmonary changes of pleural TB: up-to-date CT imaging. Chest 2014;146:1604-11.
10. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YC, Light RW, Scheneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. Chest 2007;131:1125-32.
11. Anthony VB, Repine JE, Harada RN, Good JT Jr, Sahn SA. Inflammatory responses in experimental tuberculosis pleurisy. Acta Cytol 1983;27:355-61.

12. 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.
13. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J* 1978;2:1751-2.
14. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0. The Cochrane Collaboration, 2010.
15. Delgado-Rodríguez M. Revisión sistemática de estudios. Meta-análisis. 3ª edición. Igno Barcelona 2010.
16. Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007;298:2296-304.
16. Perera R, Van Den Bruel A. Interpreting Diagnostic Metaanalyses. *International Pleural Newsletter* 2011;9:11-3.
17. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta G B, 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.
18. 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.
19. 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.

20. Liang Q L, Shi H Z, Wang K, Qin S M, Qin X J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med* 2008;102:744–54.
21. 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.
22. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. Fontan-Bueso J, Vereas-Hernando H, Garcia-Buela J P, Dominguez-Juncal L, Martin-Egaña MT, Montero-Martinez MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. *Chest* 1988;93:303–7.
31. 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* 1989;6:244-8.
32. Serra J, Jané X, Solé C, Rosell F. Adenosina desaminasa como parámetro diagnóstico del derrame pleural tuberculoso. *Med Clin (Barc)* 1991;96:636-7.
33. 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.
34. Bandrés-Gimeno R, Abal-Arca J, Blanco-Pérez J, Gómez-González MC; Cueto-Baelo M, Piñeiro-Amigo L. Actividad de adenosina desaminasa en líquido pleural. Estudio realizado en 64 casos. *Arch Bronconeumol* 1994;30:8-11.

35. 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.
36. Villena V, Navarro-Gonzalvez J A, Garcia-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.
37. Avilés-Inglés MJ, Conessotto C, Ontañón J, Muro M, Berlinches P, de la Torre J, Sánchez Gascón F, et al. Estudio comparativo de los niveles de receptor soluble de interleucina 2 y adenosín-desaminasa en líquidos pleurales tuberculosos y de otras etiologías. *Arch Bronconeumol* 1996;32:523-56.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Sánchez-Otero N, Rodríguez-Berrocal 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.



42. Ocaña I, Martínez-Vázquez J M, Segura R M, Fernandez-De-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983;84:51–3.
43. Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, Ribera E, Capdevila JA, Fernández de Sevilla T, Segura R, et al. Diagnóstico temprano de la tuberculosis pleuroperitoneal mediante la determinación de adenosina desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1984;83:578-80.
44. Ocaña I, Martínez-Vázquez J M, Ribera E, Segura RM, Pascual C, et al. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986;67:141–5.
45. Cortejoso R, Rodrigo MP, Rodríguez MA, Peñas L. Importancia de la determinación de la adenosina desaminasa en los derrames pleuroperitoneales. *Med Clin (Barc)* 1987;88:826.
46. Segura R M, Pascual C, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Ruiz I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989;22:141–8.
47. Querol J M, Barbé F, Manresa F, Esteban L, Cañete C. Low value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusions. *Eur Respir J* 1990;3:586–7.
48. Ribera E, Martínez-Vázquez J M, Ocaña I, Ruiz I, Segura RM, Encabo G, et al. Interferón gamma y adenosina desaminasa en las pleuritis. *Med Clin (Barc)* 1990;94:364-7.

49. Fernández de Quirós J, Susano RC, Telenti M, Rodríguez C. Adenosina desaminasa en tumores: ¿un marcador de invasión pleural por procesos linfoproliferativos? *Med Clin (Barc)* 1992; 98:276-7.
50. San José E, Valdés L, Sarandeses A, Alvarez D, Chomon B. Diagnostic value of adenosine deaminase and lysozyme in tuberculous pleurisy. *Clin Chim Acta* 1992;209: 73–81.
51. Pérez Rodríguez E, Ferrando C, Flandes J. Adenosine deaminase in pleural effusion. *Chest* 1992;102:325–6.
52. Valdés L, San José E, Álvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest* 1993;103:458–65.
53. Orriols R, Coloma R, Ferrer J, Vidal R, Morell F. Adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1994;106:1633–4.
54. Valdés L, Álvarez D, San José E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995;50:600–3.
55. Haro M, Ruiz-Manzano J, Gallego M, Abad J, Manterola JM, Morera J. Tuberculosis pleural: análisis de 105 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14:285-9.
56. Valdés L, San José E, Álvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996;9:747–51.

57. Haro M, Ruiz-Manzano J, Morera J, Gallego M, Manterola JM, Ribas J. Análisis de 90 casos de tuberculosis pleural en relación a los valores de la adenosina desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1997;108:452-4.
58. Valdés L, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158:2017-21.
59. Vidal E, Del Real E, Areses J. Determinación de adenosina deaminasa en el autoanalizador RA-1000. *Rev diag Biol* 1998;37:247-50.
60. De la Cruz J, Caeiro M, Casal J. Actividad elevada de adenosina deaminasa en los derrames pleurales linfomatosos. *Oncología* 1999;22:240-3.
61. Merino JM, Carpintero I, Álvarez T, et al. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest* 1999;115:26-30.
62. Pérez-Rodríguez E, Pérez WIJ, Sánchez-Henández JJ, Pallarés E, Rubi J, Jimenez D, et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999;93:816-21.
63. San José E, Valdés L, Saavedra MJ, De Vega JM, Alvarez D, Viñuela J, et al. Lymphocyte populations in tuberculous pleural effusions. *Ann Clin Biochem* 1999;36:492-500.
64. Jiménez D, Díaz G, Pérez-Rodríguez E. Diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2001;121:1005.
65. Porcel JM, Vives M. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest* 2002;121:1379-80.

66. Alemán C, Alegre J, Segura RM, Armadans L, Suriñach JM, Varela E, et al. Polymorphonuclear elastase in the early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions. *Respiration* 2003;70:462-7.
67. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit* 2003;9:227–32.
68. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 2003; 124:978-83.
69. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Jover A. Puntos de corte de los parámetros bioquímicos del líquido pleural: su utilidad en el diagnóstico diferencial de 1.040 pacientes con derrame pleural. *An Med Interna* 2004;21:113-7.
70. Bouzas L, San José E, Tutor JC. Chitotriosidase activity in pleural effusions. *Clin Lab* 2007;53:449-52.
71. Porcel JM, Alemán C, Bielsa S, Sarrapio J, Fernández de Sevilla T, Esquerda A. A decision tree for differentiating tuberculous from malignant pleural effusions. *Respir Med* 2008;102:1159-64.
72. Valdés L, San José E, Álvarez D, Golpe A, Valle JM, Penela P, et al. Diagnostic value of interleukin-12 p40 in tuberculous pleural effusions. *Eur Respir J* 2009;33:816-20.
73. Valdés L, San José E, Pose A, Guide F, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, et al. Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis A study of patients less than 40 years-old in an area with a high incidence of tuberculosis. *Respir Med* 2010;104:1211-7.

74. Bielsa S, Palma R, Pardina M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM. Comparison of polymorphonuclear and lymphocyte rich tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:85-9.
75. Trapé J, Molina R, Sant F, Montesinos J, Arnau A, Franquesa J, et al. Diagnostic accuracy of tumour markers in serous effusions: a validation study. *Tumor Biol* 2012;33:1661–8.
76. Valdés L, San José E, Ferreiro L, Golpe A, Gude F, Álvarez-Dobaño JM, et al. Interleukin 27 could be useful in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Respir Care* 2014;59:399-405.
77. Valdés L, San-José E, Ferreiro L, Golpe A, González-Barcala FJ, Toubes ME, et al. Predicting malignant and tuberculous pleural effusions through demographics and pleural fluid analysis of patients. *Clin Respir J* 2015;9:203-13.
78. Piras M A, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity: an aid to differential diagnosis. *BMJ* 1978;2:1751–2.
79. Maritz FJ, Malan C, Le Roux I. Adenosine deaminase estimations in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J* 1982;62:556-8.
80. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y. Tumour markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988;61:298–302.
81. Subhakar K, Kotilingam K, Satyasri S. Adenosine deaminase activity in pleural effusions. *Lung India* 1991;9:57–60.
82. Maldhure B R, Bedarkar S P, Kulkarni H R, Papinwar S P. Pleural biopsy and adenosine deaminase in pleural fluid for the diagnosis of tubercular pleural effusion. *Indian J Tuberc* 1994;41:161–5.

83. Richter C, Perenboom R, Swai AB, Kitinya J, Mtoni I, Chande H, et al. Diagnosis of tuberculosis in patients with pleural effusion in an area of HIV infection and limited diagnostic facilities. *Trop Geogr Med* 1994;46:293–7.
84. Burgess L J, Maritz F J, Le Roux I, Taljaard JJ. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax* 1995;50:672–4.
85. Melo, FAF. Adenosine deaminase (ADA) activity alone and combined with other variables in the diagnosis of pleural tuberculosis and its applicability in human immunodeficiency virus (HIV) [thesis]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1997.
86. Parandaman V, Narayanan S, Narayanan P R. Utility of polymerase chain reaction using two probes for rapid diagnosis of tubercular pleuritis in comparison to conventional methods. *Indian J Med Res* 2000;112:47–51.
87. Silva Junior CT. Adenosina Deaminase versus pleural histopathology: Evaluation of the importance of isolated thoracentesis for the diagnosis of pleural tuberculosis [thesis]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 2000.
88. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pleural fluid. *Chest* 2001;119:1737–41.
89. Sharma SK, Suresh V, Mohan A, Kaur P, Saha P, Kumar A, et al. A prospective study of sensitivity and specificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2001;43:149–55.

90. Mane P, Gupta R, Gera P. Role of pleural fluid adenosine deaminase estimation for the diagnosis of tuberculosis in pediatric surgical patients with suppurative thoracic lesions. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2001;6:125–9.
91. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Kong FY, Chan AY. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy. *Clin Chim Acta* 2004;341:101–7.
92. Saluja J G, Ajinkya M S, Khanna S. Diagnostic importance of antibodies TBIG and IgA and adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion in Indian population. *Bombay Hosp J* 2004;46:262–7.
93. Bem AF, Caputi CS, Meireles FB, Vargas AP, Carlotto MS, Huber IC. Valor diagnóstico da determinação da atividade da adenosina deaminase no derrame pleural tuberculoso em indivíduos infectados e não infectados pelo HIV. *RBAC*. 2005;37:23-6.
94. Morimoto T, Takanashi S, Hasegawa Y, Fujimoto K, Okudera K, Hayashi A, et al. Level of antibodies against mycobacterial glycolipid in the effusion for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 2006;100:1775–80.
95. Mishra O P, Kumar R, Ali Z, Prasad R, Nath G. Evaluation of polymerase chain reaction and adenosine deaminase assay for the diagnosis of tuberculous effusions in children. *Arch Dis Child* 2006;91:985–9.
96. Joshi MV, Dipnaik K A. Adenosine deaminase activity, marker for tuberculosis. *Indian Pract* 2007; 60:481–4.
97. Verma S K, Dubey A L, Singh P A, Tewerson S L, Sharma D. Adenosine deaminase (ADA) level in tubercular pleural effusion. *Lung India* 2008;25:109–10.

98. Bandyopadhyay D, Gupta S, Banerjee S, Gupta S, Ray D, Bhattacharya S, et al. Adenosine deaminase estimation and multiplex polymerase chain reaction in diagnosis of extra-pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1203–8.
99. Gupta B K, Bharat V, Bandyopadhyay D. Role of adenosine deaminase estimation in differentiation of tuberculous and nontuberculous exudative pleural effusions. *J Clin Med Res* 2010;2:79–84.
100. Bhutia N D, Singh Y T, Shyamsunder C, Satyakumar T, Singh M A, Keithellakpam S. Evaluation of adenosine deaminase (ADA) activity in the diagnosis of tuberculous pleural effusion in children. *J Med Soc* 2011;25:48–51.
101. Wang H, Yue J, Yang J, Gao R, Liu J. Clinical diagnostic utility of adenosine deaminase, interferon- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ -induced protein of 10kDa, and dipeptidyl peptidase 4 levels in tuberculous pleural effusions. *Heart Lung* 2012;41:70-5.
102. Pal S, Gupta S. Adenosine deaminase: the non-invasive marker of tuberculosis. *J Indian Med Assoc* 2012;110:16–8.
103. Patel S C, Daveshwar M, Shah H, Kaur R. Role of adenosine deaminase estimation in diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Gujarat Med J* 2012;67:50–2.
104. Bharat V, Gupta BK, Goel P, Shukla P. Pleural fluid adenosine deaminase activity—can it be a diagnostic biomarker? *IOSR J Dental Med Sci* 2013;5:41–6.
105. Kelam MA, Ganie F A, Shah B A, Ganie SA, Wani ML, Wani NU, et al. The diagnostic efficacy of adenosine deaminase in tubercular effusion. *Oman Med J* 2013;28:417–21.



106. Agrawal A, Tandon R, Singh L, Sinha A. A study of pleural fluid adenosine deaminase levels in tubercular and other exudative pleural effusions. *Asian J Pharm Health Sci* 2014;4:1088-91.
107. Kapse V R, More K S, Mhaisekar D G, Hashmi F. Adenosine deaminase activity in pleural effusion due to various etiologies and its utility as a diagnostic tool in tuberculous pleural effusion. *Int J Recent Trends Sci Technol* 2014;12:184–9.
108. Mehta A A, Gupta A S, Ahmed S, Rajesh V. Diagnostic utility of adenosine deaminase in exudative pleural effusions. *Lung India* 2014;31:142–4.
109. Ramyalakshmi KV, Singh RBS, Damodharan J, Sivaprakash. Comparative study of adenosine deaminase and polymerase chain reaction in tuberculous pleural effusion. *Transworld Med J* 2014;2:94–100.
110. Jindal S, Garg P, Dedun AR, Nayi H, Divyashree J, Sahu G. A study of pleural effusion with reference to different diagnostic modalities. *Int J Adv Med* 2015;2:359–64.
111. Blake J, Berman P. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S Afr Med J* 1982;62:19-21
112. Pettersson T, Ojala K, Weber T. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984;215:299–304.
113. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. *Chest* 1985;87:351-5
114. Raj B, Chopra RK, Lal H, Saini AS, Singh V, Kumar P, et al. Adenosine deaminase activity in pleural fluids – a diagnostic aid in tuberculous pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1985;27:76-80.

115. Van Keimpema AR, Slaats EH, Wagenaar JP. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 1987;71:15–8.
116. Strankinga WF, Nauta JJ, Straub JP, Stam J. Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions: a diagnostic test. *Tubercle* 1987;68:137–40.
117. Teo SK, Chio LF. Adenosine deaminase in pleural fluid – and enzymatic test for tuberculous pleural effusion. *Singapore Med J* 1987;28:220-4.
118. Sinha PK, Sinha BB, Sinha ARS. Adenosine deaminase activity as a diagnostic index of pleural effusion. *J Indian Med Assoc* 1987;85:11-3.
119. Cestari Filho F, Rassi RH, Mendonça SA, Pires MF, Rassi IE, Morrone N. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of pleural effusion. *Rev Paul Med* 1988;105:276-8.
120. Kim JW, Yang IA, Oh EA, Rhyoo YG, Jang YH, Ryang DW, et al. C-reactive protein, sialic acid and adenosine deaminase levels in serum and pleural fluid from patients with pleural effusion. *Korean J Intern Med* 1988;3:122–7.
121. Kao SJ, Wang D, Chang FY, Hsu K, Shen CY, Chen J. The evaluation of ADA activity in pleural effusion for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Kekkaku* 1988;63:441-6.
122. Bangar SS, Khanade JM, Somani BL, Sinha R, Sharma YV. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Med J Armed Forces India* 1988;44:219–22.

123. Hsu WH, Chiang CD, Chen WT, Chen CF. Diagnostic value of adenosine deaminase and interferon in tuberculous and malignant pleural effusions. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih* 1989;88:879–82.
124. Moriwaki Y, Kohjiro N, Itoh M, Nakatsuji Y, Okada M, Ishihara H, et al. Discrimination of tuberculous from carcinomatous pleural effusion by biochemical markers: adenosine deaminase, lysozyme, bronectin and carcinoembryonic antigen. *Jpn J Med* 1989;28:478-84.
125. Gilhotra R, Sehgal S, Jindal SK. Pleural biopsy and adenosine deaminase enzyme activity in effusions of different aetiologies. *Lung India* 1989;7:122-4.
126. Baganha MF, Pego A, Lima MA, Gaspar EV, Pharm B, Cordeiro AR. Serum and pleural adenosine deaminase. Correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990;97:605-10.
127. Gupta DK, Suri JC, Goel A. Efficacy of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1990;32:205-8.
128. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991;99:355-7.
129. Maartens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax* 1991;46:96-9.
130. Shimokata K, Saka H, Murate T, Hasegawa Y, Hasegawa T. Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest* 1991;99:1103-7.

131. Gourgoulianis KI. Diagnostic value of adenosine deaminase activity in tuberculous effusions. *Eur Respir J* 1992;3:1098.
132. Nagaraja MV, Ashokan PK, Hande HM. Adenosine deaminase in pleural effusions. *J Assoc Physicians India* 1992;40:157–9.
133. Muranishi H, Nakashima M, Hirano H, Saitoh T, Takahashi H, Tanaka K, et al. Simultaneous measurements of adenosine deaminase activity and tuberculostearic acid in pleural effusions for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Intern Med* 1992;31:752-5.
134. Prasad R, Tripathi RP, Mukerji PK, Singh M, Srivastava VML. Adenosine deaminase activity in pleural fluid – a diagnostic test of tuberculous pleural effusion. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1992;34:123-6
135. Kaur A, Basha A, Ranjan M, Oommen A. Poor diagnostic value of adenosine deaminase in pleural, peritoneal and cerebrospinal fluids in tuberculosis. *Indian J Med Res* 1992;95:270-7
136. De Oliveira HG, Rossatto ER, Prolla JC. Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology* 1994;5:27-32.
137. Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, Kuroki S, Yamada H. A comparison study of IFN-g, ADA, and CA125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir Med* 1994;88:139-43.
138. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Retief J, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994;106:33–7.

139. Chiang CS, Chiang CD, Lin JW, Huang PL, Chu JJ. Neopterin, soluble interleukin-2 receptor and adenosine deaminase levels in pleural effusions. *Respiration* 1994;61:150-54.
140. Shibagaki T, Hasegawa Y, Saito H, Yamori S, Shimokata K. Adenosine deaminase isozymes in tuberculous pleural effusion. *J Lab Clin Med* 1996;127:348-52.
141. Orphanidou D, Gaga M, Rasidakis A, Dimakou K, Toumbis M, Latsi P, et al. Tumour necrosis factor, interleukin-1 and adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:95–8.
142. Burgess LJ, Maritz F, Le Roux I, Frans Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996;109:414-9.
143. Chalhoub M, Cruz AA, Marcilio C, Netto MB. Value of determining the activity of adenosine deaminase (ADA) in the differential diagnosis of pleural effusions. *Rev Assoc Med Bras.* 1996;42:139-46.
144. Bottini PV, Alves-Cunha FA, Souza MI, Garlipp CR. Lymphocytic pleural effusions: diagnostic application of adenosine deaminase activity. *J Bras Patol.* 1996;32:146-52.
145. Kim YC, Park KO, Bom HS, Lim SC, Park HK, Na HJ, et al. Combining ADA, protein and IFN-g best allows discrimination between tuberculous and malignant pleural effusion. *Korean J Intern Med* 1997;12:225-31.
146. Ogawa K, Koga H, Hirakata K, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1997;78:29-34.

147. Kuralay F, Çömlekçi A. Adenosine deaminase activity: to be an useful marker in distinguishing pleural effusions due to malignancy from tuberculosis. *Biochem Soc Trans* 1998;26:163.
148. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest* 1999;116:97–103.
149. Ghelani DR, Parikh FS, Hakim AS, Pai-Dhungat JV. Diagnostic significance of immunoglobulins and adenosine deaminase in pleural effusion. *J Assoc Physicians India* 1999;47:787–90.
150. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000;118:1355–64.
151. Gorguner M, Cerci M, Gorguner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology* 2000;5:321–4.
152. Lim SC, Jung SI, Kim YC, Park KO. Vascular endothelial growth factor in malignant and tuberculous pleural effusions. *J Korean Med Sci* 2000;15:279–83.
153. Reechaipichitkul W, Kawamatawong T, Teerajetgul Y, Patjanasontorn B. Diagnostic role of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32:383–9.

154. Yamada Y, Nakamura A, Hosoda M, Kato T, Asano T, Tonegawa K, et al. Cytokines in pleural liquid for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Respir Med* 2001;95:577–81.
155. Andreasyan NA, Hairapetian HL, Sargisova YG, Mardanyan SS, Badalyan LT, Khanoyan AS. Activity of adenosine deaminase and its isoforms in pleural fluid in tuberculous pleuritis. *Med Sci Monit* 2002;8:708–12.
156. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, Eda R, Maeda T, Sugi K, et al. Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculous pleural effusions. *Chest* 2003;123:740–4.
157. Lima DM, Colares JK, da Fonseca BA. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2003;124:909–14.
158. Tahhan M, Ugurman F, Gozu A, Akkalyoncu B, Samurkasoglu B. Tumour necrosis factor–alpha in comparison to adenosine deaminase in tuberculous pleuritis. *Respiration* 2003;70:270–4.
159. Kaisemann MC, Kritski AL, Pereira MFC, Trajman A. Pleural fluid adenosine deaminase detection for the diagnosis of pleural tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2004;30:549-56.
160. Neves DD, Dias RM, Cunha AJLA, Chibante AMS. Efficiency of clinical, radiological and laboratory testing in the diagnosis of pleural tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2004;30:409-16.
161. Poyraz B, Kaya A, Ciledag A, Oktem A, Gönüllü U. Diagnostic significance of gamma-interferon in tuberculous pleurisy. *Tuberk Toraks* 2004;52:211–7.

162. El-Ansary AK, Radwan MA. Evaluation of cytokines in pleural fluid for the differential diagnosis of tuberculous pleurisy. *Biochim Clin* 2005;29:13–20.
163. Gaga M, Papamichalis G, Bakakos P, Latsi P, Samara I, Koulouris NG, et al. Tuberculous effusion: ADA activity correlates with CD4+ cell numbers in the fluid and the pleura. *Respiration* 2005;72:160–5.
164. Moon JW, Chang YS, Kim SK, Kim YS, Lee HM, Kim SK, et al. The clinical utility of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:660–6.
165. Okamoto M, Kawabe T, Iwasaki Y, Hara T, Hashimoto N, Imaizumi K, et al. Evaluation of interferon-gamma, interferon-gamma-inducing cytokines, and interferon-gamma-inducible chemokines in tuberculous pleural effusions. *J Lab Clin Med* 2005;145:88–93.
166. Sharma SK, Banga A. Pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase levels in tuberculosis pleural effusion: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Lab Anal* 2005;19:40–6.
167. Tozkoparan E, Deniz O, Cakir E, Yaman H, Ciftci F, Gumus S, et al. The diagnostic values of serum, pleural fluid and urine neopterin measurements in tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1040–5.
168. Celik G, Kaya A, Poyraz B, Ciledag A, Elhan AH, Oktem A, et al. Diagnostic value of leptin in tuberculous pleural effusions. *Int J Clin Pract* 2006;60:1437–42.
169. Hassanein K, Hosny H, Mohamed R, El-Moneim WA. Role of adenosine deaminase (ADA) in diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Egypt J Bronchol* 2010;4:11-8.



170. Katiyar SK, Sampath A, Bihari S, Mamtani M, Kulkarni H. Using a whole-blood interferon-(gamma) assay to improve diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Eur Respir J* 2010;36:679–81.
171. Pandit S, Chaudhuri AD, Datta SB, Dey A, Bhanja P. Role of pleural biopsy in etiological diagnosis of pleural effusion. *Lung India* 2010;27:202–4.
172. Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, Murakami K, Kishino D, Chikamori K, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis?. *Acta Med Okayama* 2011;65:259-63.
173. Yildiz PB, Yazar EE, Gorgun D, Secik F, Cakir G. Predictive role of adenosine deaminase for differential diagnosis of tuberculosis and malignant pleural effusion in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:419-23.
174. Liu YC, Shin-Jung Lee S, Chen YS, Tu HZ, Chen BC, et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleurisy using pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2011;44:88-94.
175. Ambade V, Arora MM, Rai SP, Nikumb SK, Basannar DR. Markers for differentiation of tubercular pleural effusion from non-tubercular effusion. *Med J Armed Forces India* 2011;67:338–42.
176. Kalantri Y, Hemvani N, Chitnis DS. Evaluation of real-time polymerase chain reaction, interferon-gamma, adenosine deaminase, and immunoglobulin A for the efficient diagnosis of pleural tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2011;15:226–31.

177. Kumar M, Sharma R, Dubey M, Banu N, Sharma S. Mycobacterium tuberculosis detection in pleural effusion by adenosine deaminase assay. *Asian J Microbiol Biotechnol Environ Sci* 2012;14:181–6.
178. Helmy NA, Eissa SA, Masoud HH, Elessawy AF, Ahmed RI. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous and malignant pleural effusion. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2012;61:413-7
179. Khan FY, Hamza M, Omran AH, Saleh M, Lingawi M, Alnagdy A, et al. Diagnostic value of pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase in patients with pleural tuberculosis in Qatar. *Int J Gen Med* 2013;6:13–8.
180. Keng LT, Shu CC, Chen JY, Liang SK, Lin CK, Chang LY, et al. Evaluating pleural ADA, ADA2, IFN- $\gamma$  and IGRA for diagnosing tuberculous pleurisy. *J Infect* 2013;67:294-302.
181. Sethi S, Kaur J, Yadav R, Dhatwalia SK, Mewara A, Rana S, et al. Combination of adenosine-deaminase and nucleic acid amplification assays for diagnosing tuberculous pleural effusion. *J Infect* 2014;69:99–101.
182. Shah PC, Shah CP, Dighe MP, Dalal PC. Role of adenosine deaminase in diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Int J Med Sci Public Health* 2014;3:1051–5.
183. Kumar S, Agarwal R, Bal A, Sharma K, Singh N, Aggarwal AN, et al. Utility of adenosine deaminase (ADA), PCR and thoracoscopy in differentiating tuberculous and non-tuberculous pleural effusion complicating chronic kidney disease. *Indian J Med Res* 2015;141:308–14.

184. 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.
185. 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.
186. Ordobás-Gavín M, Cañellas-Llabrés S, García-Fernandez 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.
187. Whiting PF, 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(8):529-36.

**ANEXO-1**



## 8.1. QUADAS-2

La herramienta QUADAS-2 está diseñada para evaluar la calidad de los estudios de precisión diagnóstica (Figuras 21, 22 y 23). Consta de 4 dominios que analizan la selección de pacientes, la prueba índice (Figura 21), la prueba de referencia y el flujo de pacientes y tiempo (Figura 22)<sup>187</sup>. A continuación, adjuntamos la plantilla del QUADAS-2, que se puede obtener en la siguiente dirección: <http://www.bris.ac.uk/quadas/quadas-2/>.

**Figura 21.** Plantilla del QUADAS-2

### QUADAS-2

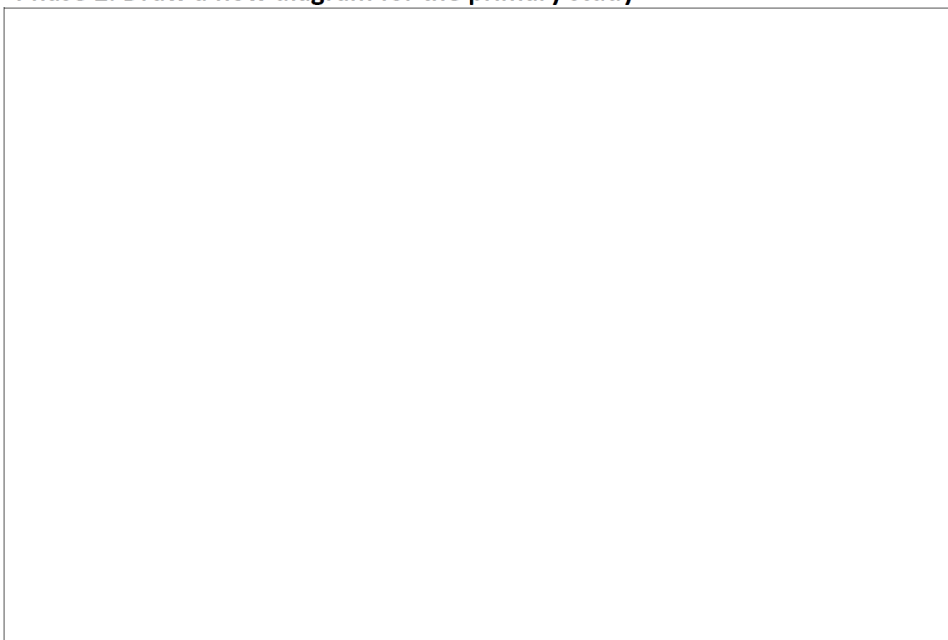
#### Phase 1: State the review question:

*Patients (setting, intended use of index test, presentation, prior testing):*

*Index test(s):*

*Reference standard and target condition:*

#### Phase 2: Draw a flow diagram for the primary study



**Figura 22.** Plantilla del QUADAS-2. Dominio 1: selección de pacientes.  
Dominio 2: prueba índice

**Phase 3: Risk of bias and applicability judgments**

*QUADAS-2 is structured so that 4 key domains are each rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signalling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.*

**DOMAIN 1: PATIENT SELECTION**

**A. Risk of Bias**

Describe methods of patient selection:

- |  |                |
|--|----------------|
| ❖ Was a consecutive or random sample of patients enrolled? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Was a case-control design avoided?                       | Yes/No/Unclear |
| ❖ Did the study avoid inappropriate exclusions?            | Yes/No/Unclear |

**Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR**

**B. Concerns regarding applicability**

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

**Is there concern that the included patients do not match the review question? CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR**

**DOMAIN 2: INDEX TEST(S)**

If more than one index test was used, please complete for each test.

**A. Risk of Bias**

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

- |   |                |
|---|----------------|
| ❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ If a threshold was used, was it pre-specified?  | Yes/No/Unclear |

**Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR**

**B. Concerns regarding applicability**

**Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question? CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR**

**Figura 23.** Plantilla del QUADAS-2. Dominio 3: prueba de referencia. Dominio 4: flujo de pacientes y tiempo

<b>DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD</b>	
<b>A. Risk of Bias</b>	
Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:	
❖ Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?	Yes/No/Unclear
❖ Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes/No/Unclear
<b>Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</b>	<b>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</b>
<b>B. Concerns regarding applicability</b>	
Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	<b>CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR</b>

<b>DOMAIN 4: FLOW AND TIMING</b>	
<b>A. Risk of Bias</b>	
Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):	
Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:	
❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ Did all patients receive a reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ Did patients receive the same reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ Were all patients included in the analysis?	Yes/No/Unclear
<b>Could the patient flow have introduced bias?</b>	<b>RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR</b>

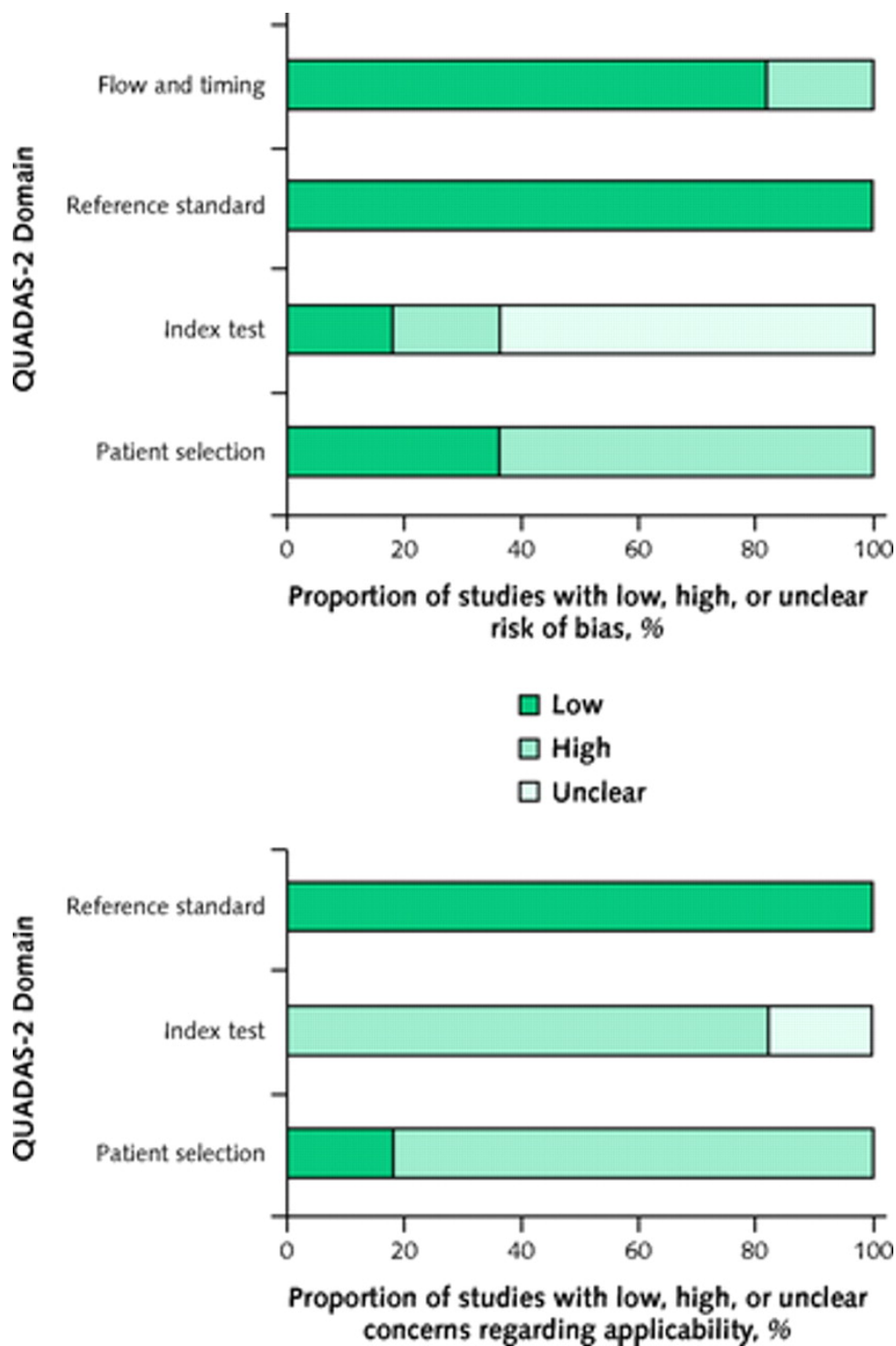


El QUADAS-2 separa la calidad metodológica en “riesgo de sesgo” y “aplicabilidad”. La calidad de los estudios debe cumplir ambas características; es decir, el grado de estimación de cómo se evitan los riesgos de sesgo y el grado en el que los estudios pueden ser aplicables a la pregunta de búsqueda del investigador. Un *riesgo de sesgo* tiene lugar cuando existen defectos sistemáticos o limitaciones en el diseño o realización del estudio que distorsionan los resultados. Por otro lado, existe evidencia de que un estudio presenta una *aplicabilidad limitada* para la revisión cuando, comparada con la pregunta de búsqueda del investigador, se ha llevado a cabo en un grupo de pacientes con diferentes características demográficas o clínicas, la prueba diagnóstica ha sido aplicada o interpretada de forma diferente, o la definición de la patología objetivo es diferente.

Si un estudio se clasifica como “bajo” en todos los dominios relacionados con el sesgo o aplicabilidad, entonces es apropiado realizar un juicio global como “bajo riesgo de sesgo” o “bajo problema de aplicabilidad”. Si un estudio es determinado como “alto” o “incierto” en uno o más dominios, entonces el juicio global será de “alto riesgo de sesgo” o de tener “problema en cuanto a la aplicabilidad”. Como mínimo, los revisores deberán presentar un resumen de los resultados de la evaluación del QUADAS-2 de todos los artículos incluidos. Podría incluir un resumen del número de estudios en los que se ha determinado que tienen un bajo, alto o poco claro riesgo de sesgo/problema de aplicabilidad. Los revisores pueden destacar aquellas preguntas de señalización en las que los estudios son evaluados mejor o peor de forma

reiterada. Estos resultados pueden representarse como se muestra en la Figura 24<sup>187</sup>.

**Figura 24.** Visualización gráfica de los resultados del QUADAS-2<sup>187</sup>





**ANEXO-2**



De esta tesis se ha derivado el siguiente artículo.

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 xxx

#### 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 x 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

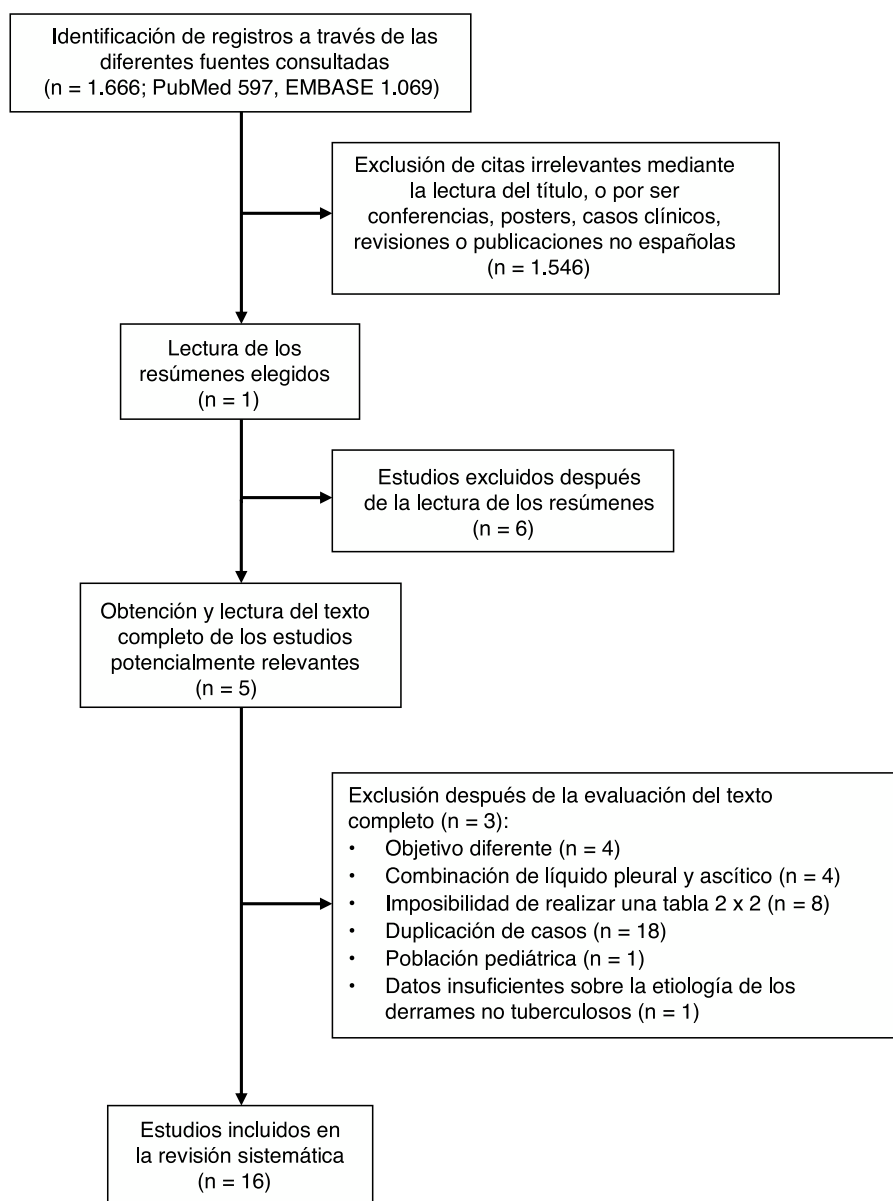
Se recogieron las siguientes características de los artículos seleccionados: autores, fecha de publicación, lugar de realización del estudio, diseño, número de pacientes y sus características demográficas, métodos diagnósticos del DPT, etiología de los derrames no tuberculosos, técnica utilizada para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

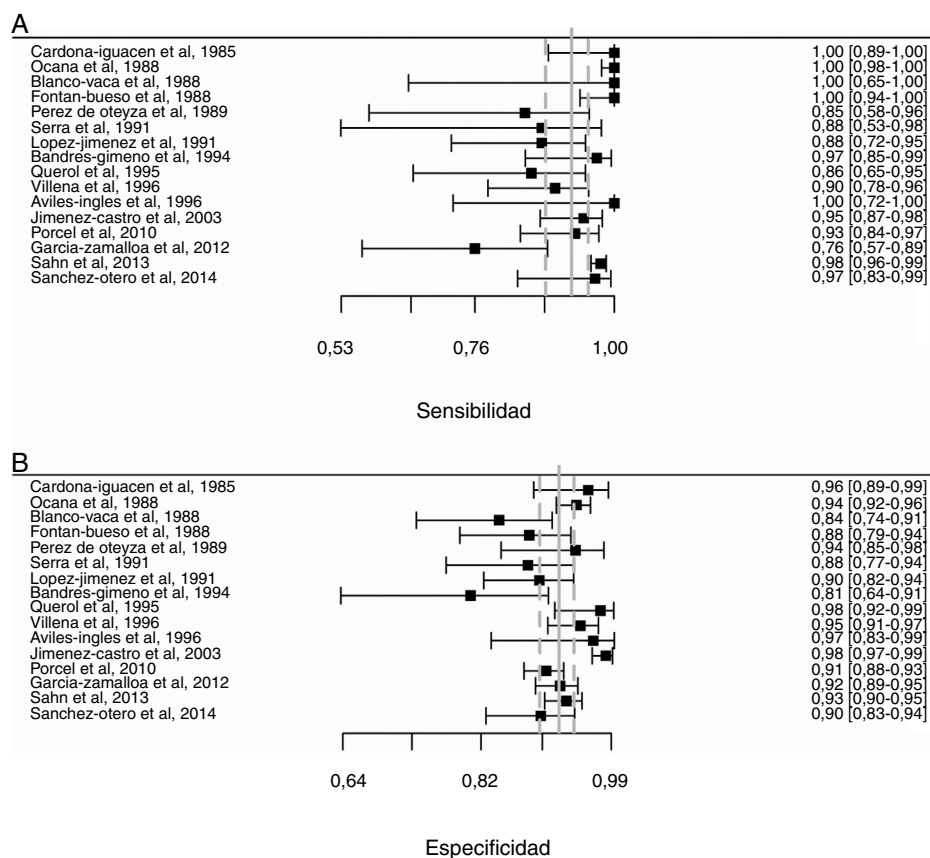


**Tabla**  
Caract

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

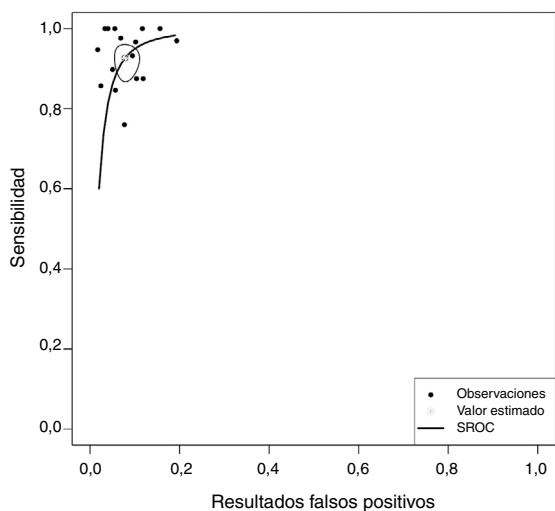
Se identificaron 1.666 artículos, de los que se leyó el texto completo de 52 potencialmente relevantes. Solo 16 de ellos cumplieron los criterios de inclusión<sup>5,16-30</sup> (fig. 1 y apéndice, tabla A.1). Los estudios seleccionados comprendieron un total de 1.172 pacientes con DPT y 2.975 con derrames 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.

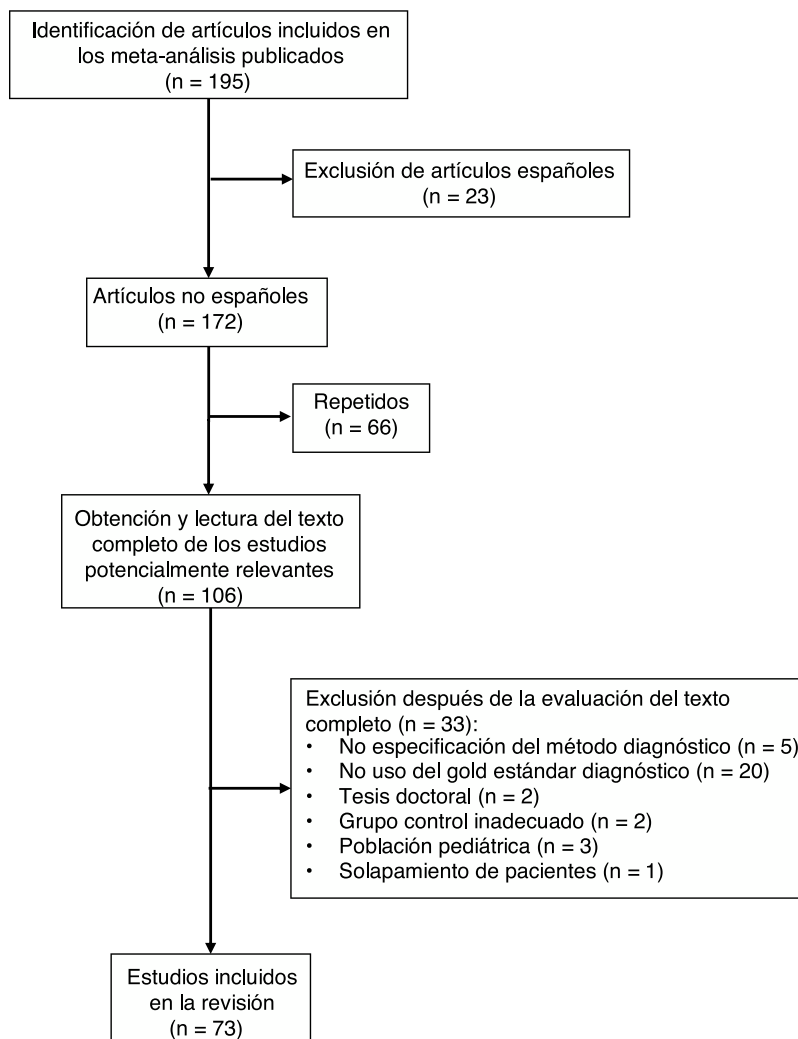
Globalmente, en los estudios no españoles, la ADA pleural mostró una sensibilidad del 88% (IC95%: 86-90%), especificidad del 88% (IC95%: 86-90%), LR positiva de 7 (IC95%: 6-9), LR negativa de 0,14 (IC95%: 0,11-0,16), DOR de 54 (IC95%: 38-73) y área bajo la curva ROC resumen de 0,937 para diagnosticar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