

Artículo original

Esterasa leucocitaria como prueba diagnóstica eficaz, económica y rápida ante un proceso infeccioso articular de rodilla

Ceja-Picazo SU,* Fuentes-Figueroa S,** Rivera-Villa AH,*** Hernández-Salgado AR,****
Torres-González R,***** Miguel-Pérez A,***** Hernández-García JA,***** Pérez-Atanasio JM*****

UMAE «Dr. Victorio de la Fuente Narváez», IMSS

RESUMEN. *Antecedentes:* La infección articular es un reto ortopédico por la complejidad diagnóstica y sus efectos devastadores al no tratarse oportunamente. Se cuenta con diversos estudios de diagnóstico: cultivo, VSG, PCR, conteo de leucocitos, entre otros, pero ninguno es preciso, tardan más de 30 minutos en realizarse y requieren una infraestructura compleja. En este estudio se determina la sensibilidad y especificidad de la esterasa leucocitaria para la detección de un proceso infeccioso articular en población mexicana. *Material y métodos:* de Noviembre de 2015 a Abril de 2016 se obtuvo líquido sinovial de pacientes con diagnóstico de infección articular con o sin implante y sin infección con patología degenerativa de rodilla. Se evaluó la muestra mediante el *test* de esterasa leucocitaria COMBI-SCREEN 11SYS con lectura colorimétrica a los dos minutos, determinando positivo para infección: dos cruces, el resto de la muestra fue enviado a cultivo. *Resultados:* Se aplicó el *test* a 64 muestras de líquido sinovial de rodilla, 19 diagnosticadas con infección articular y

ABSTRACT. *Background:* The articular infection represents a challenge due to its complexity and its devastating effect when not treated promptly. We have various diagnostic studies: cultures, ESR, CRP, count of leukocytes, among others but none is specific, it takes more than 30 minutes to complete and require complex infrastructure. In this study we determine the sensitivity and specificity of the leukocyte esterase for detection of an infectious process joint in Mexican population. *Material and methods:* From November 2015 to April 2016 was obtained synovial fluid from patients with diagnosis of knee infection with or without implant and without infection with degenerative pathology of the knee. It assessed the sample through the COMBI-SCREEN 11SYS leukocyte esterase with reading colorimetric test at two minutes determining positive for infection: two crosses, the remainder of the sample was sent to culture. *Results:* We perform the test in 64 samples of synovial fluid of knee joint 19 diagnosed with infection and 45 without infection. Was

Nivel de evidencia: IV, casos y controles.

* Médico Residente de 4º año de Traumatología y Ortopedia.

** Especialista en Ortopedia y Traumatología, Hospital de Traumatología.

*** Jefe de Servicio de Reemplazos Articulares, 4º piso, Hospital de Ortopedia.

**** Jefe de Servicio de Fémur y Rodilla, 6º piso, Hospital de Traumatología.

***** Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología, Maestro en Ciencias Médicas. Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Traumatología.

***** Jefe de Servicio de Rescate Osteoarticular, Hospital de Ortopedia.

***** Médico Especialista en Ortopedia y Traumatología, adscrito al Servicio de Rescate Osteoarticular.

Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE).

Dirección para correspondencia:

Dr. Silverio Uriel Ceja-Picazo

Hospital de Traumatología, UMAE «Dr. Victorio de la Fuente Narváez» IMSS.

Colector 15 s/n (Av. Fortuna), esq. Av. Politécnico Nacional, Col. Magdalena de las Salinas, Del. Gustavo A. Madero, CP 07760, Ciudad de México, México.
Tel: 57-47-35-00. Cel: (044) 55 3467-3880

E-mail: dr.urielceja@gmail.com / dr.urielceja@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicographic.com/actaortopedica>

45 sin infección. Se obtuvo una sensibilidad 100%, especificidad 88.24% VPP 68.42% y VPN 100%, índice de concordancia kappa 0.753 mediante el programa IBM SPSS Statistics 22, Python versión 2.7. *Conclusiones:* La esterasa leucocitaria es una prueba rápida, económica y eficaz para detectar un proceso infeccioso contra un proceso inflamatorio con alta probabilidad de acierto. Este estudio presentó un índice de concordancia kappa de 0.753, demostrando ser reproducible, por lo que se recomienda implementarse en los servicios de urgencias a nivel nacional.

Palabras clave: Artritis séptica, esterasa leucocitaria, rodilla, infección, prótesis.

obtained a sensitivity 100%, specificity of 88.24%, PPV 68.42% and PNV 100%, kappa index 0.753 using the program IBM SPSS Statistics 22, Python ver. 2.7. *Conclusions:* Leukocyte esterase is a fast, economical and effective to detect an infectious process against one inflammatory with high probability of success. This study showed an index of concordance 0.753 Kappa, proving to be reproducible so recommend be implemented in the emergency department at the national level.

Key words: Septic arthritis, leukocyte esterase, knee, infection, replacement.

Introducción

La infección de una articulación^{1,2} con o sin material protésico ha sido uno de los grandes problemas ortopédicos, esto se debe no sólo a la complejidad diagnóstica, sino a los efectos devastadores cuando no se trata de manera precoz. La dificultad para diagnosticar una infección articular con o sin implante con gran precisión recae en la falta de un *test* diagnóstico que se considere estándar de oro, con alto grado de exactitud.³

Estudios como la determinación de VSG y PCR son pruebas muy sensibles (96%), pero poco específicas (59%).³ La determinación de glóbulos blancos en líquido sinovial mayor de 1,700 células/ μ l o > 65% de polimorfonucleares³ se considera positiva para infección, pero estos valores cambian con la articulación que se analiza.⁴ El cultivo de líquido sinovial presenta una sensibilidad de 81% y especificidad de 94%;⁵ sin embargo, se cuenta que de 2 a 18% tiene incapacidad para aislar el germe debido al uso de medios de cultivo inapropiados, formación de biofilm o un período de incubación inadecuado.^{6,7}

Otros marcadores tales como interleucina-6 (sensibilidad de 87% y 100% de especificidad),⁸ interleucina-8, α-2 macroglobulina se muestran prometedores,³ pero requieren reactivos e infraestructura compleja elevando su costo.

La esterasa leucocitaria^{9,10,11,12,13} es una enzima secretada por neutrófilos que están recluidos en el sitio de infección. Se ha utilizado con éxito como *test* diagnóstico de un proceso infeccioso urinario,^{14,15,16,17} recalculando su importancia en otros tejidos y fluidos como en la determinación de peritonitis bacteriana,¹⁸ líquido pleural,¹⁹ esputo,²⁰ lavado broncoalveolar,²¹ oído medio²² y mucosa gástrica.²³ Parvizi y cols.¹⁰ resaltaron en 2011 su utilidad para diagnosticar un proceso infeccioso articular con una sensibilidad de 80.6% y especificidad de 100%.

El cambio colorimétrico de la almohadilla correspondiente a la determinación de leucocitos en el *test* de la

esterasa leucocitaria se debe a la hidrólisis del ácido carbónico heterocíclico por la presencia de esterasa leucocitaria. Esta reacción únicamente es posible ante la presencia de leucocitos en líquido sinovial. Una vez hidrolizado el ácido carbónico reacciona con la sal de diazonio (la cual viene en la almohadilla) que produce un color violeta en la almohadilla.¹⁰

Un proceso infeccioso articular es un reto para el ortopedista, implica gastos médicos muy elevados para la institución de salud y para el entorno familiar, por ello diagnosticar de manera temprana y precisa se vuelve una necesidad no sólo de salud, sino económica y social. Actualmente no se cuenta con mucha experiencia en México en el uso del *test* de esterasa leucocitaria. Este estudio busca mejorar la toma de decisión diagnóstica ante un proceso infeccioso articular y contribuir al entendimiento de la misma. Según nuestra búsqueda realizada en PubMed, Ovid y EBSCO no se cuenta con estudios para determinar la exactitud que tiene la prueba de esterasa leucocitaria en la población mexicana.

Material y métodos

Se diseñó un estudio de casos y controles prospectivo para evaluar la eficacia del *test* de esterasa leucocitaria de Noviembre de 2015 a Abril de 2016. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes previo a la toma de muestra de líquido sinovial, además este estudio fue aprobado por el comité de ética local.

El primer grupo (casos) se conformó de pacientes con diagnóstico establecido de infección periprotésica o artritis séptica de rodilla que ingresaron para ser atendidos en nuestra institución. El segundo grupo (controles) estuvo integrado por pacientes ingresados a nuestra unidad para manejo quirúrgico de patología degenerativa de rodilla sin proceso infeccioso. Se excluyeron pacientes inmunocomprometidos por VIH-SIDA, cáncer o tuberculosis así como pacientes

con proceso infeccioso articular que previamente fueron sometidos a aseo y desbridamiento quirúrgico.

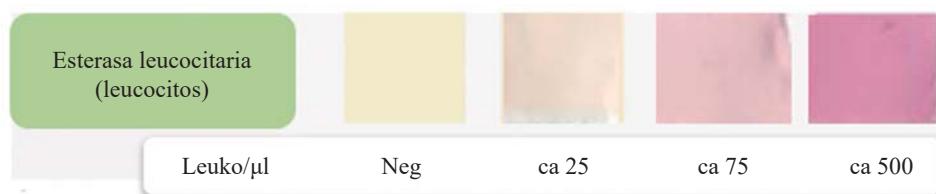
El líquido sinovial para ambos grupos fue aspirado de manera intraoperatoria y extraoperatoria mediante técnica estéril posterior a la realización de asepsia y antisepsia con yodopovidona y aislamiento con campos estériles en la rodilla a evaluar, utilizando jeringa de 5 o 10 ml con aguja de 20 g x 32 mm, todas las muestras procesadas tuvieron más de 2 ml de líquido sinovial, excluyendo las muestras insuficientes o francamente hemáticas.

Se utilizó la tira reactiva COMBI-SCREEN 11SYS (Analyticon Biotechnologies, Alemania) (*Figura 1*) para determinar la presencia de esterasa leucocitaria en líquido sinovial colocando dos gotas del mismo en la almohadilla correspondiente a la lectura de leucocitos. Se evaluaron dos tiras por cada muestra para evitar falsos positivos y la lectura colorimétrica manual fue tomada por dos observadores diferentes del personal de salud dentro de la sala de quirófano o consulta externa, el líquido restante se envió a laboratorio para su cultivo.

La lectura se estableció a los 120 segundos de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y se clasificó como: negativo (blanco), trazas (violeta muy tenue), + (violeta claro) y ++ (violeta oscuro) (*Figura 2*). Los resultados tanto del *test* de esterasa leucocitaria como de cultivo se vaciaron en una cédula y se agregaron al expediente clínico de los pacientes.



Figura 1: Tira reactiva COMBI-SCREEN 11SYS (Analyticon Biotechnologies, Alemania), se marca la segunda almohadilla correspondiente a determinación de esterasa leucocitaria.



Métodos estadísticos

Se comparó el resultado del *test* de la esterasa leucocitaria con el resultado de cultivo en ambos grupos. Únicamente el resultado positivo dos cruces del *test* de la esterasa leucocitaria fue considerado positivo para infección articular con o sin implante.

El análisis para el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, índice de concordancia kappa y valores estadísticos se llevó a cabo mediante el programa IBM SPSS Statistics 22, Python versión 2.7.

Resultados

En nuestro estudio se obtuvieron muestras de líquido sinovial de manera intraoperatoria en 63 rodillas y una en consulta externa. Se excluyeron 12 muestras de líquido sinovial por no cumplir con el volumen mínimo de 2 ml, lo cual impedía realizar la prueba de la esterasa leucocitaria y el cultivo del mismo. El grupo se conformó de 19 casos (infección articular con o sin implante) y 45 controles (sin infección articular).

La edad media encontrada en nuestro grupo fue de 67 años (en un rango de 27 a 87 años) y una moda de 73 años, con 50% hombres y 50% mujeres (32 pacientes por grupo), predominando el lado izquierdo (36 pacientes con un porcentaje de 56%). El grupo de control estuvo conformado por pacientes sin proceso infeccioso articular, como diagnóstico más común se observó gonartrosis grado IV de Kellgren y Lawrence (43 pacientes del cohorte mencionado, 67.2% del total de la población), dos aflojamientos periprotésicos asépticos (3.1%). En el grupo de casos formado por pacientes con proceso infeccioso articular con o sin implante protésico asociado se detectaron 12 casos de infección periprotésica (18.8%), cinco casos de artritis séptica (7.8%), un caso de osteomielitis de tibia proximal y un caso de seudoartrosis séptica de fémur distal con invasión articular por contigüidad (1.6% cada uno).

De los 19 casos categorizados como infectados bajo los criterios institucionales, 11 de ellos presentaron cultivos de líquido sinovial positivos y dos casos más fueron positivos al segundo cultivo. Entre los agentes más comúnmente aislados se detectó: *Enterococcus faecalis* como agente más común (cinco casos, 38.4%) *Staphylococcus* sp. (cuatro casos, 30.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (dos casos, 15.3%), *Acinetobacter baumannii* (un caso, 7.6%) y *Enterobacter cloacae/aerogenes* (un caso, 7.6%). Cuatro de los pacientes diagnosticados como proceso infeccioso articular que presentaron cultivos negativos fueron sometidos a ciclos de antibióticos previo a la toma

Figura 2:

Lectura colorimétrica del *test* de la esterasa leucocitaria, según tira reactiva COMBI-SCREEN 11SYS (Analyticon Biotechnologies, Alemania).

de líquido sinovial. Ningún paciente categorizado con ausencia de infección articular reportó cultivo positivo.

Se realizó la prueba de la esterasa leucocitaria en las 64 muestras de líquido sinovial utilizando dos tiras por cada observador, considerando como **positiva** para un proceso infeccioso articular (con o sin implante asociado) la lectura colorimétrica de la esterasa leucocitaria **con dos cruces (++)** y como **negativa** los resultados colorimétricos correspondientes a **negativo, trazas y una cruz (+)**. De acuerdo con lo recomendado por Parvizi y cols.¹⁰ se apreció una adecuada concordancia interobservador, sin presentar discrepancia en cuanto a resultado positivo contra negativo, se identificaron 19 pruebas positivas y 45 pruebas negativas. Ningún paciente del grupo control presentó prueba de esterasa leucocitaria positiva.

Considerando dos cruces como positiva ante proceso infeccioso articular, la esterasa leucocitaria tuvo una sensibilidad de 100%, especificidad de 88.24% con un valor predictivo positivo de 68.42% y valor predictivo negativo de 100% con un índice de concordancia kappa de 0.753 (*Tabla 1*).

Discusión

Parvizi y cols.¹⁰ fueron los primeros en demostrar la utilidad de la esterasa leucocitaria con una especificidad y sensibilidad elevadas. En nuestro estudio se observó una sensibilidad de **100%** y especificidad de **88.2%** con un valor predictivo positivo de **68.42%** y valor predictivo negativo de **100%** con un índice de concordancia kappa de **0.753**, congruente con lo reportado, lo cual permite detectar un proceso infeccioso contra un proceso inflamatorio en fases tempranas con alta probabilidad de acierto, justificando la necesidad de realizar un desbridamiento quirúrgico ante una prueba positiva o la necesidad de más pruebas diagnósticas

en caso de ser negativa. Además cabe resaltar el índice de concordancia kappa de 0.753 (buena), por lo cual puede reproducirse en cualquier centro de atención médica.

En nuestros resultados no hubo pacientes con gonartrosis asociada a proceso inflamatorio, ningún paciente con aflojamiento periprotésico aseptico con resultados colorimétricos positivos de dos cruces, ni pacientes con artropatía por cristales (gota y seudogota) o procesos inflamatorios reumáticos. Aunque la literatura²⁴ menciona que con dichas artropatías no se obtienen marcadores de esterasa leucocitaria positivos con más de una cruz, recomienda elaborar estudios más amplios con números más representativos para evaluar el comportamiento de la esterasa leucocitaria en dichas patologías.

Para darle el valor adecuado a esta prueba de escrutinio deben conocerse sus limitaciones, principalmente la dificultad para la lectura colorimétrica ante una muestra contaminada hemática o muestra francamente purulenta, lo cual puede sesgar el resultado. En la literatura^{12,24} se sugiere centrifugar la muestra para separar la contaminación excesiva hemática con adecuados resultados reportados; sin embargo, para este estudio no se contó con el recurso para comprobar su efectividad. Con respecto a la variación del resultado colorimétrico interobservador no se detectó subjetividad ante la lectura manual de casos positivos fracos (dos cruces) contra los negativos, sólo se observó discrepancia en cuatro pruebas, ambas negativas, entre negativo y negativo trazas, lo cual no altera o afecta el resultado ni la reproductividad de la prueba.

Se recomienda realizar al menos dos pruebas de esterasa leucocitaria por evento y que este *test* diagnóstico no reemplace otras pruebas como el conteo celular de líquido sinovial, VSG, PCR, tinción de Gram y el cultivo de líquido sinovial.

Con una sensibilidad de 100% y especificidad de 88.2% con un VPP de 68.4% y VPN de 100% se considera que la esterasa leucocitaria es una prueba rápida, económica, de

Tabla 1: Determinación de la sensibilidad, especificidad y valor kappa del *test* de esterasa leucocitaria por medio del programa estadístico IBM SPSS Statistics 22, Python versión 2.7.

| | | | Sensibilidad y especificidad del <i>test</i> esterasa leucocitaria | | |
|--------------------------------------|----------|---|--|----------|-------------|
| | | | Resultado de cultivo de líquido sinovial | | |
| | | | Positivo | Negativo | Total |
| Resultado E. leucocitaria | Positivo | Recuento | 13 | 6 | 19 |
| | | % Dentro del resultado de cultivo de líquido sinovial | 100.0% | 11.8% | 29.7% |
| | Negativo | Recuento | 0 | 45 | 45 |
| | | % Dentro del resultado de cultivo de líquido sinovial | 0.0% | 88.2% | 70.3% |
| Total | | Recuento | 13 | 51 | 64 |
| | | % Dentro del resultado de cultivo de líquido sinovial | 100.0% | 100.0% | 100.0% |
| | | | | | |
| Índice de concordancia kappa | | | | | |
| | | | Error estándar asintótico | Aprox. S | Aprox. Sig. |
| Medida de acuerdo N de casos válidos | Kappa | 0.753 64 | 0.093 | 6.216 | 0.000 |

Calculado con IBM SPSS Statistics 22, Python versión 2.7.

uso fácil, portátil, sensible y específica que puede descartar rápidamente un proceso infeccioso articular. Nuestro estudio demuestra los beneficios de esta prueba y se recomienda su implementación en todos los servicios de urgencias a nivel nacional.

Actualmente no cuenta con amplia difusión en México, el objetivo de este estudio fue demostrar la reproductividad y precisión de esta prueba para diagnosticar un proceso infeccioso articular. Consideramos que debe ser herramienta diagnóstica fundamental en cualquier unidad de salud y servicio médico de urgencias. Gracias a la simplicidad de su uso el *test* de la esterasa leucocitaria puede ser realizado por enfermeras, médicos de pregrado, médicos generales y especialistas de otra rama médica que detecten un proceso infeccioso articular con alto grado de concordancia al ser reproducido (*kappa* de 0.753).

Este marcador diagnóstico es prometedor y debe resaltarse la rapidez con la que pueden obtenerse resultados confiables de manera sencilla y a bajo costo. Su uso se sugiere en pacientes que acuden a control a consulta de seguimiento posterior a una artroplastía total de rodilla, cuando se sospeche de un proceso infeccioso articular, en urgencias para la toma de decisión quirúrgica ante una artritis séptica de rodilla, en proceso inflamatorio-reumático o sinovitis velonodular e incluso de manera transquirúrgica para corroborar la ausencia de proceso infeccioso articular previo a la colocación de componentes protésicos en cirugías de revisión, ya que aumenta la habilidad del cirujano para detectar de manera intraoperatoria un proceso infeccioso.

Es necesario continuar realizando estudios más amplios para aumentar la precisión diagnóstica ante un proceso infeccioso articular con o sin implante asociado y así disminuir las complicaciones catastróficas de un tratamiento tardío.

Agradecimientos

Un especial agradecimiento por su apoyo y orientación a los médicos integrantes del Servicio de Reemplazos Articulares, Urgencias y Rescate Osteoarticular así como a todos los médicos residentes de la UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez” IMSS, sin quienes no hubiera sido posible la recolección de datos y la realización de este estudio.

Bibliografía

- Nade S. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003; 17(2): 183-200.
- Barton LL, Dunkle LM, Habib FH. Septic arthritis in childhood. A 13-year review. *Am J Dis Child*. 1987; 141(8): 898-900.
- Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94(14): e104.
- Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90(9): 1869-75.
- Rak M, Barlič-Maganja D, Kavčič M, Trebše R, Čor A. Comparison of molecular and culture method in diagnosis of prosthetic joint infection. *FEMS Microbiol Lett*. 2013; 343(1): 42-8.
- Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(9): 1113-9.
- Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(2): 167-93.
- Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2011; 26(6 Suppl): 99-103.e1.
- Colvin OC, Kransdorf MJ, Roberts CC, Chivers FS, Lorans R, Beauchamp CP, et al. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection: can we make a diagnosis using a simple urine dipstick? *Skeletal Radiol*. 2015; 44(5): 673-7.
- Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93(24): 2242-8.
- Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della-Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2012; 27(8 Suppl): 8-11.
- Aggarwal VK, Tischler E, Ghanem E, Parvizi J. Leukocyte esterase from synovial fluid aspirate: a technical note. *J Arthroplasty*. 2013; 28(1): 193-5.
- Tischler EH, Cavanaugh PK, Parvizi J. Leukocyte esterase strip test: matched for musculoskeletal infection society criteria. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96(22): 1917-20.
- Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol*. 2004; 4: 4.
- Perry JL, Matthews JS, Weesner DE. Evaluation of leukocyte esterase activity as a rapid screening technique for bacteriuria. *J Clin Microbiol*. 1982; 15(5): 852-4.
- Smalley DL, Dittmann AN. Use of leukocyte esterase-nitrate activity as predictive assays of significant bacteriuria. *J Clin Microbiol*. 1983; 18(5): 1256-7.
- Chernow B, Zaloga GP, Soldano S, Quinn A, Lyons P, McFadden E, et al. Measurement of urinary leukocyte esterase activity: a screening test for urinary tract infections. *Ann Emerg Med*. 1984; 13(3): 150-4.
- Chugh K, Agrawal Y, Goyal V, Khatri V, Kumar P. Diagnosing bacterial peritonitis made easy by use of leukocyte esterase dipsticks. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015; 5(1): 32-7.
- Azoulay E, Fartoukh M, Galliot R, Baud F, Simonneau G, Le Gall JR, et al. Rapid diagnosis of infectious pleural effusions by use of reagent strips. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(4): 914-9.
- Gal-Oz A, Kassis I, Shprecher H, Beck R, Bentur L. Correlation between rapid strip test and the quality of sputum. *Chest*. 2004; 126(5): 1667-71.
- Jacobs JA, De Brauwer EI, Cornelissen EI, Drent M. Correlation of leukocyte esterase detection by reagent strips and the presence of neutrophils: a study in BAL fluid. *Chest*. 2000; 118(5): 1450-4.
- Lebovics RS, Murthy VV, Karmen A. Leukocyte esterase activity in effusion fluid of patients with otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993; 108(3): 248-50.
- Matsuda M, Noda Y, Takemori Y. Novel diagnostic method of testing for Helicobacter pylori infection using the rapid leukocyte strip test, Leukostix. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18(10): 1196-201.
- Coiffier G, Pollet S, Albert JD, Perdriger A, Guggenbuhl P, Chales G. Usefulness and limitations of rapid urine dipstick testing for joint-fluid analysis. Prospective single-center study of 98 specimens. *Joint Bone Spine*. 2013; 80(6): 604-7.