

Evaluación de una prueba rápida para la detección de antígeno del SARS-CoV-2 para el diagnóstico de COVID-19 en pacientes sintomáticos respiratorios

Evaluation of a rapid test for the detection of SARS-CoV-2 antigen for the diagnosis of COVID-19 in respiratory symptomatic patients

Vanessa Villalobos Alfaro¹, Juan Carlos Villalobos Ugalde¹, Teresa Somogyi Pérez¹

¹División de Diagnóstico Molecular, Laboratorio Clínico, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

Correspondencia: vvillaloba@ccss.sa.cr

Recibido: 07/06/2021; aceptado para publicación: 09/08/2021

Resumen

El SARS-CoV-2 es el agente causal de COVID-19. COVID-19 es una enfermedad respiratoria infecciosa aguda emergente que se propaga a través del tracto respiratorio superior por contacto directo con personas infectadas. Dado la crisis global, es necesaria la aplicación de pruebas con alta sensibilidad y especificidad para hacer un diagnóstico adecuado y favorecer el movimiento de pacientes en los servicios de emergencias. El propósito de este trabajo era evaluar una prueba rápida de detección del antígeno del SARS-CoV-2 con el fin de determinar su sensibilidad y utilidad para el diagnóstico de COVID-19 en pacientes sintomáticos respiratorios que fueron atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital México; esto se logró por medio de la comparación con los resultados obtenidos con la prueba estándar de diagnóstico (RT-PCR). Nuestros resultados indican que la utilización de la prueba de antígeno del SARS-CoV-2 puede favorecer la detección temprana de al menos el 71% de los pacientes sintomáticos respiratorios, siempre y cuando se mantenga la adecuada selección de los pacientes, según la clínica, y los días de evolución.

Palabras clave

SARS-CoV-2, pruebas diagnósticas, COVID-19, prueba de antígeno

Abstract

SARS-CoV-2 is the causative agent of COVID-19. COVID-19 is an emerging acute infectious respiratory disease, which is spread through the upper respiratory tract by direct contact with infected people. Given the global crisis, it is necessary to apply tests with high sensitivity and specificity to make an adequate diagnosis and favor the movement of patients in the emergency services. The purpose of this work was to evaluate a rapid detection test for

the SARS-CoV-2 antigen to determine its sensitivity and usefulness for the diagnosis of COVID-19 in respiratory symptomatic patients who were treated in the Emergency Service of the Hospital México, by comparing it with the results obtained with the standard diagnostic test (RT-PCR). Our results showed that the use of the SARS-CoV-2 antigen test can favor the early detection of at least 71% of respiratory symptomatic patients if the adequate selection of patients is maintained according to the clinic and the time of evolution.

Key words

SARS-CoV-2, diagnostic tests, COVID-19, antigen test

Introducción

En diciembre del 2019, surgió en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, un nuevo virus que causaba infecciones respiratorias graves (1) tipo neumonía, de etiología desconocida (2). Los primeros estudios epidemiológicos demostraron que el virus se expandía rápidamente de persona a persona (3) y que se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y los 79 años. La mayoría de los primeros casos se asoció a personas que frecuentaban el Huanan Seafood Wholesale Market (Mercado mayorista de mariscos de Huanan), un “mercado húmedo” de comidas de mar, carnes de diversos tipos de animales silvestres que son consumidos por la población local (4).

Inicialmente, las muestras se tamizaron por agentes causantes de infección respiratoria aguda convencionales, así como por SARS, MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) e influenza aviar, pero los resultados fueron negativos. Para el 7 de enero del 2020, se tenía aislada la partícula viral a partir de una muestra clínica; y después de utilizar métodos de secuenciación, cultivo celular y microscopía electrónica, se demostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente a los coronavirus (4). El 12 de enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo llamó inicialmente 2019-nCoV (nuevo coronavirus del 2019), el cual está genéticamente relacionado al SARS, pero es un agente

distinto (4, 5); y para el 11 de febrero del 2020, la OMS llamó a la enfermedad asociada COVID-19 (1) y el Grupo de Estudio de Coronavirus (CSG) del Comité Internacional propuso nombrar el nuevo virus como SARS-CoV-2 (5). El 11 de marzo del 2020, la OMS la declaró pandemia (3). El agente etiológico fue clasificado dentro de la familia Coronaviridae, género Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus y subfamilia Orthocoronavirinae (6).

El SARS-CoV-2 es un virus esférico de 125 nm de diámetro. Su genoma es ARN de cadena sencilla, con polaridad positiva y una longitud aproximada de 30 000 ribonucleótidos (4-5). Posee una cápside helicoidal formada por la proteína de nucleocápside (N), esta es la única proteína presente en la cápside. Como todos los coronavirus, posee una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (espícula), la cual le da al virión la apariencia de corona (4,7).

COVID-19 es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda emergente, que se propaga principalmente a través del tracto respiratorio superior por gotitas, secreciones respiratorias y contacto directo con personas infectadas (8). El curso clínico es variable, desde una infección asintomática hasta neumonía grave que requiere ventilación mecánica y puede incluso causar la muerte del paciente (4).

Las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre, tos seca o productiva, fatiga, producción de esputo, dificultad respiratoria, dolor de garganta, cefalea, mialgias, disnea, congestión nasal, rinorrea, disgeusia y anosmia (4). Un porcentaje de pacientes presentan síntomas gastrointestinales como diarrea, vómitos y malestar abdominal. Aquellos pacientes con factores de riesgo como diabetes, hipertensión, vejez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedades cardiovasculares, desarrollan rápidamente un síndrome de

distrés respiratorio agudo, shock séptico, acidosis metabólica y problemas de coagulación, lo que podría llevar incluso a la muerte (8, 9). A nivel de parámetros de laboratorio, la mayoría de los pacientes se presentan con leucopenia y linfopenia; y en pacientes con COVID-19 severo, se encuentra principalmente neutrofilia, dímero D alto, urea y creatinina elevados y la linfopenia se mantiene. A nivel de citoquinas, la IL-6, la IL-10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) se elevan, lo que indica un estado inmune alterado (5). Aquellos pacientes que presentan COVID-19 severo poseen complicaciones clínicas como síndromes de distrés respiratorio agudo, arritmias, shock, daño renal agudo, daño cardíaco agudo, afectación hepática e infecciones secundarias (5).

Al día 6 de junio 2021, se contabilizaban 172 630 637 de casos positivos a nivel mundial y 3 718 683 muertes confirmadas (10). En Costa Rica, los casos para esa fecha ascendían a 327 979 confirmados y 4 153 decesos por COVID-19 (11).

En un escenario complejo como el de la actual pandemia, los diagnósticos no solo deben ser oportunos y precisos, sino que las pruebas de laboratorio deben proporcionar información epidemiológica para evaluar la magnitud del evento y la tasa de propagación (2). Al inicio de la pandemia, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permitieron la detección rápida de pacientes infectados, su clasificación y su aislamiento. En una segunda fase de la pandemia, la prueba serológica tomó importancia ya que permite diagnosticar a los pacientes después de la fase aguda de la infección, a aquellos pacientes con presentaciones clínicas atípicas o permite detectar, de forma rápida y económica, los casos agudos (2).

Actualmente, el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19 es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). A pesar de ello, tiene varias desventajas, como lo

son que se requieren laboratorios especializados con personal altamente capacitado, son metodologías caras y muchos países han tenido problemas de escasez de reactivos por la alta demanda. Por esta razón, avanzada la pandemia, se desarrollaron las pruebas de detección rápida de antígenos (RAD), que son inmunoensayos cromatográficos laterales para la detección cualitativa de antígenos específicos del SARS-CoV-2 presentes en muestras nasofaríngeas (12). Estos ensayos son particularmente adecuados para las pruebas llamadas “*point of care*” (pruebas rápidas y económicas que se realizan al lado del paciente), ya que se pueden realizar e interpretar fácilmente sin necesidad de un equipo especial; además, son económicas y mejoran los tiempos de respuesta (13).

Para poder frenar la propagación comunitaria del SARS-CoV-2, se requiere fundamentalmente de una detección rápida, un aislamiento eficaz de los casos sintomáticos y un rastreo sistemático de los contactos cercanos (13). Las pruebas RAD se han convertido en una herramienta importante porque confirman rápidamente la sospecha clínica de COVID-19, lo que puede ayudar a proporcionar un aislamiento temprano, una atención adecuada a los pacientes infectados y son más prácticas para su aplicación a gran escala. Las pruebas RAD detectan ciertas proteínas virales de SARS-CoV-2 en muestras respiratorias y pueden generar resultados en minutos (3), por ejemplo, algunas utilizan lisado del virus completo, la proteína S o la proteína N completas recombinantes, péptidos de la proteína N o dominios específicos S1, S2 o RBD (dominios de unión al receptor) de la proteína S (1).

Estas pruebas utilizan anticuerpos monoclonales conjugados con nanopartículas de oro coloidal para detectar al antígeno en cuestión. El fundamento de la prueba radica, principalmente, en que la placa inmunocromatográfica contiene dos líneas precubiertas en la superficie de la membrana de nitrocelulosa, una es la línea de prueba “T” y la línea de control

“C”. La región de la línea T está recubierta con anticuerpos monoclonales de ratón anti-SARS-CoV-2 y un anticuerpo anti-inmunoglobulina de ratón monoclonal recubre la zona C. El anticuerpo monoclonal anti-SARS-CoV-2 está conjugado con partículas de color, y por lo tanto, se utiliza para detectar del antígeno del SARS-CoV-2. Una vez colocada la muestra, se forma un complejo entre el antígeno del SARS-CoV-2 y el anticuerpo anti-SARS-CoV-2 monoclonal conjugado con partículas de color para generar el complejo de color antígeno-anticuerpo. El complejo migra por capilaridad hasta la zona de prueba T, donde es capturado por anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2, y aparece una línea de color. La línea de control se utiliza para el control del procedimiento y siempre debe aparecer si el procedimiento de prueba se realiza correctamente y los reactivos de prueba de la línea de control están funcionando adecuadamente (12,14). Si la prueba es positiva, deberán aparecer tanto la línea de prueba como la línea de control; mientras que si no hay antígenos presentes en la muestra, no aparecerá línea de color en la zona de prueba. La intensidad de color en la línea de prueba dependerá de la cantidad de antígeno presente en la muestra (14, 15).

Se ha reportado que las pruebas de antígeno del SARS-CoV-2 muestran una alta sensibilidad en muestras con carga viral alta (promedio de $Ct < 25$), pero disminuye cuando la carga viral es baja (promedio de $Ct \geq 25$); es decir, cargas virales más altas se asocian con mejores tasas de detección de antígenos (3, 16). Además, si la prueba RAD se realiza a los cinco días del inicio de los síntomas, existe mayor probabilidad de detección del antígeno (14, 17). Su uso masivo puede cambiar el curso de la pandemia, si se utilizan de forma adecuada, ya que van a permitir la rápida identificación y aislamiento de pacientes infectados con SARS-CoV-2 capaces de excretar mayor cantidad de partículas virales (17).

El rendimiento clínico de las RAD depende principalmente de las circunstancias en las que se utilicen y del entorno adecuado. Las RAD son efectivas durante la fase aguda o reciente de la enfermedad a los pocos días del inicio de los síntomas, cuando la carga viral en el tracto respiratorio superior está en su punto máximo. La aplicación de las RAD para las pruebas SARS-CoV-2 es más adecuada en los centros de atención médica para la detección masiva donde la prevalencia de COVID-19 es menor y la probabilidad previa a la prueba de no tener la enfermedad es mayor que la de los pacientes ingresados en la sala de emergencias donde la probabilidad previa a la prueba de tener COVID-19 es significativamente mayor y los resultados falsos negativos son relevantes para el correcto manejo del paciente (18).

Dentro de las ventajas de los métodos de detección rápida de antígeno están que son pruebas rápidas, fáciles de usar y de bajo costo sin necesidad de equipo especial y personal calificado, por lo tanto se prefieren sobre la RT-PCR cuando se aplican a gran escala. No obstante, el rendimiento analítico de las pruebas depende de varios factores relacionados con la calidad, procesamiento y la carga viral inherente de la muestra, además presentan menor sensibilidad en comparación con los métodos moleculares. Además, pueden detectar pacientes infectados activamente, pero no aplican para detectar personas previamente infectadas o aquellas que hayan desarrollado inmunidad (3, 16, 19). Además, se pueden utilizar para diagnosticar pacientes sin enviar las muestras a laboratorios centralizados, lo que permite a las comunidades sin infraestructura apropiada para ensayos moleculares, detectar pacientes positivos para SARS-CoV-2 (15). Otra ventaja de las RAD es que pueden utilizarse en zonas que están experimentando una transmisión comunitaria generalizada, donde el sistema de salud puede estar sobrecargado y donde no es posible realizar RT-PCR a todos los casos sospechosos (17).

Dentro de los factores que pueden afectar potencialmente la interpretación de los resultados de las pruebas RAD, se pueden mencionar las manifestaciones clínicas del paciente, la duración desde el inicio de síntomas y la realización de la prueba, el tipo de muestra, recolección y transporte de esta, carga viral presente en la muestra, la viscosidad y mucosidad de la muestra (14). Así mismo, un resultado positivo confirma infección por SARS-CoV-2, pero un resultado negativo no descarta infección, y por tanto se debe confirmar con la metodología estándar (12).

La mayor preocupación científica que se tiene con el uso de las RAD es la probabilidad de falsos negativos; sin embargo, se ha determinado que los resultados falsos negativos se encuentran en muestras con una carga viral baja, consistente con baja viabilidad viral y baja probabilidad de infectividad (18). A pesar de sus limitaciones de sensibilidad, la prueba rápida del SARS-CoV-2 puede beneficiar al personal de salud en el manejo oportuno y efectivo de pacientes infectados, especialmente en áreas rurales (14, 20).

El objetivo principal de esta investigación fue evaluar las pruebas de antígeno para SARS-CoV-2 en nuestro laboratorio, con el fin de determinar su sensibilidad y utilidad para el diagnóstico de la COVID-19 en pacientes sintomáticos respiratorios. Para la obtención de los datos, utilizamos los mismos registros de producción internos generados en nuestro laboratorio. Adicionalmente, nos propusimos determinar la importancia del medio de transporte de la muestra en la determinación del antígeno de SARS-CoV-2, y determinar si es necesario tomar dos hisopos a cada paciente sospechoso (un hisopo para la determinación de antígeno y otro hisopo para la confirmación por medio de RT-PCR).

Materiales y Metodología

El presente manuscrito tiene autorización por parte del Área de Bioética del CENDEISSS para ser publicado, bajo el oficio CENDEISSS-A-0243-2021.

Según los registros de producción propios de la División de Diagnóstico Molecular del Hospital México (CCSS), del 8 de diciembre del 2020 al 31 de enero del 2021, se recibieron para el estudio, un total de 771 muestras de hisopados nasofaríngeos provenientes del servicio de Urgencias del Hospital México (CCSS), a las cuales se les solicitó específicamente realizar la prueba de antígeno del SARS-CoV-2. De este total de muestras, 56 muestras correspondían a muestras transportadas en medio de transporte universal (UTM), 22 muestras correspondían a muestras transportadas en 2 mL de solución salina (SS) y 693 muestras correspondían a muestras tomadas con un segundo hisopo transportado en seco al laboratorio desde el servicio de Urgencias del Hospital México (CCSS). Todas las muestras correspondían a pacientes con sintomatología sugestiva (principalmente la presencia de anosmia, disgeusia o dificultad respiratoria) con menos de cinco días de evolución. No hubo distinción de sexo, edad, etnia ni lugar de domicilio.

Todas las muestras procesadas por antígeno fueron concomitantemente procesadas por la prueba estándar de PCR utilizando el kit comercial de Seegene Allplex™. La prueba de antígeno analizada en nuestro ensayo es la prueba STANDARD Q COVID-19 Ag de la casa comercial SD BIOSENSOR. El objetivo de este primer paso era poder correlacionar los resultados de la prueba de antígeno con los resultados obtenidos por RT-PCR.

Para realizar la prueba de antígeno, se procedió de acuerdo con los instrucciones del fabricante. Se introdujo el hisopo nasofaríngeo seco en el tubo con buffer de extracción y se mezcló al menos cinco veces. En caso de que la muestra llegara al laboratorio en medio de

transporte UTM o SS, se procedió a recolectar 350 uL con micropipeta y depositarlos en el tubo con buffer de extracción. Una vez hecho esto, se procedió a colocar tres gotas en el pocillo de muestra en la placa de inmunocromatografía. Posteriormente, se incubó a temperatura ambiente hasta por treinta minutos. Una vez obtenido el resultado de la prueba de antígeno para SARS-CoV-2, se procedió a preparar el RT-PCR.

Resultados y discusión

Del total de muestras procesadas para este estudio, se obtuvieron 190 muestras positivas y 581 muestras negativas por RT-PCR. De las 190 muestras positivas por RT-PCR, el rango de Ct obtenido para el promedio de los tres genes detectados (E, N, RdRP) fue entre 11 y 39, con un promedio de $Ct = 24 \pm 6$. Del total de muestras positivas, el 59.5% presentó $Ct \leq 24$ y el 40.5% $Ct > 24$.

De las 190 muestras detectadas positivas por RT-PCR, el 71% fue también positivo para el antígeno de SARS-CoV-2, y el restante 29% fueron negativos por antígeno y positivas por RT-PCR. Se determinó que para las muestras positivas por RT-PCR con un promedio de $Ct < 24$, el 100% fueron positivas para el antígeno. En el caso de las muestras positivas por RT-PCR con Ct promedio de 25, el valor predictivo positivo de la prueba de antígeno fue un 75%; para las muestras con Ct promedio de 26-27, el valor predictivo positivo de la prueba de antígeno fue de 62.5%; para las muestras con Ct promedio de 28-29, el valor predictivo positivo de la prueba de antígeno fue de 41.0% y finalmente, el 100% de las muestras con un Ct promedio igual o superior a 30, dieron negativo para el antígeno.

Se observó que el valor predictivo de la prueba aumentó en promedio un 8% al ser transportada con el hisopo seco en comparación al valor predictivo positivo obtenido cuando la muestra fue transportada en SS o UTM.

Adicionalmente, se analizó el impacto en la determinación del SARS-CoV-2 cuando se toman dos hisopos al mismo paciente, uno para la prueba de antígeno y otro hisopo para la RT-PCR. Debido a que esta práctica encarece los procesos y genera mayor malestar al paciente, analizamos la posibilidad de trabajar con una única muestra de hisopo seco, tanto para la determinación del antígeno como para el RT-PCR. Para tales efectos, se determinó cuantitativamente la disminución en la carga viral que podría tener la muestra por utilizar el mismo hisopo inicialmente para el antígeno y luego resuspender la muestra de este en 2 mL de SS para realizar el PCR. Según los registros de producción de la División de Diagnóstico Molecular del Hospital México (CCSS), de las 21 muestras a las cuales se les realizó este procedimiento, los Ct de estas aumentaron en promedio de seis unidades en comparación con la muestra del mismo paciente que se envió directamente para RT-PCR, es decir, hubo una disminución en la carga viral como consecuencia de la dilución de la muestra.

Nuestros resultados concuerdan con los resultados reportados por otros autores. Lambert-Niclot *et al.* (2020), incluyeron en su análisis 138 muestras nasofaríngeas, de las cuales 94 (68.8%) fueron positivas para SARS-CoV-2 por RT-PCR, y de estas, 47 muestras fueron positivas también para la prueba rápida de antígeno; reportan una sensibilidad del 50% en comparación con la RT-PCR y un 82.2% de positividad para muestras con Ct menor a 25 (21). Por otro lado, Mertens *et al.* (2020) reportaron una sensibilidad del 74.2% en la subpoblación con alta carga viral del SARS-CoV-2, cuando los Ct son menores a 25 (22). Por último, Carcione *et al.* (2021) reportan que de 20 muestras positivas por RT-PCR, nueve

tenían la prueba de antígeno positiva, por lo que reportan una sensibilidad el 45%. No obstante, este valor subió a 64% en muestras con alta carga viral (23).

Conclusiones

Según nuestros resultados, la utilización de la prueba de antígeno del SARS-CoV-2 puede favorecer la detección temprana de al menos el 71% de los pacientes infectados que se presentan al servicio de Urgencias de nuestro hospital, siempre y cuando se mantenga la adecuada selección de los pacientes según la clínica y los días de evolución de los mismos según lo ya normado.

No se obtuvo ningún falso positivo por antígeno del SARS-CoV-2.

El valor predictivo positivo puede verse favorecido en aquellos sitios donde exista una alta positividad o brote y cuyos casos puedan ser abordados en los primeros cinco días de inicio de síntomas sugestivos.

Los resultados positivos de la prueba de antígeno son evidentes en los primeros 10 minutos de iniciada la prueba, independientemente de la carga viral presente, siempre que el Ct sea menor a 24 como promedio de los tres genes detectados por RT-PCR. Con este resultado, se le puede informar rápidamente al médico, lo que favorece el abordaje del paciente, la distribución de espacios en las unidades COVID-19 y disminuye la utilización de pruebas rápidas de RT-PCR, las cuales son de mayor costo.

La toma de una segunda muestra transportada en seco favorece una mayor detección de antígeno del SARS-CoV-2, lo que permite incrementar aproximadamente en un 8% las detecciones positivas por antígeno, sobre todo en aquellos pacientes que tengan cargas virales

bajas ($Ct \geq 24$ en promedio). No obstante, dado que esto implicaría la adquisición de al menos un tubo de transporte adicional y debido a que todos los casos negativos por antígeno, según la normativa actual, deben ser controlados por RT-PCR, podría considerarse no necesario en el actual escenario y tomarse solo un tubo para antígeno y RT-PCR, salvo que los laboratorios por sí mismos cuenten con la posibilidad de abastecerse de estos tubos para transporte seco. Sin embargo, de utilizar un solo tubo, esto no resuelve la necesidad metodológica de que al trabajar la prueba de antígeno a partir de hisopos con medio de transporte, que sean recibidos en tubos de más de 10 cm de profundidad, necesariamente el usuario deberá trasvasar la muestra o parte de la misma a un segundo tubo para poder pipetear los 350 uL de muestra necesarios para la prueba de antígeno, así como también se mantiene la necesidad, en este caso, de la utilización de puntas con filtro si la misma muestra luego se utilizará para la RT-PCR.

La toma de una sola muestra transportada en seco para la detección de antígeno y RT-PCR puede ser beneficiosa en aquellos sitios donde se imposibilite la obtención de los equipos necesarios para la toma de ambas muestras. No obstante, se debe tener presente que aquellas muestras con Ct originalmente ≥ 34 podrían dar negativo en la detección por RT-PCR debido a la dilución necesaria para realizar inicialmente el antígeno. Además, el transporte en seco de las muestras disminuye el riesgo de contaminación por derrame de las mismas.

El uso de medios de transporte como UTM o SS no varía de forma significativa el desempeño de la prueba, según nuestros resultados; sin embargo, se debe recordar la importancia de estandarizar los volúmenes agregados; el volumen idóneo para tales efectos son los 2 mL

cuando se utiliza SS y que se asegure que no existan derrames o pérdidas de volumen durante el transporte.

Referencias

1. Coste A, Jatón K, Papadimitriou-Olivgeris M, Greub G, Croxatto A. Comparison of SARS-CoV-2 serological tests with different antigen targets. *J Clin Virol.* 2020; 134: 104690.
2. Caruana G, Croxatto A, Coste A, Oporta O, Lamoth F, Jatón K, et al. Diagnostic Strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26 (9): 1178-1182.
3. Khairat S, El Guindy N, Salah M, Soliman N. Evaluation of Two Rapid Antigen Tests for Detection of SARS-CoV-2 Virus. *IJMB.* 2020; 5 (3): 131-134.
4. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Artículo de revisión. *Medicina y Laboratorio.* 2020; 24 (3): 183-205.
5. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin, et al. The origin, transmission, and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-2019) outbreak-an update on the status. *MMR.* 2020; 7 (11): 1-11.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li Xñ, Yang B, Song, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Eng J Med.* 2019; 382 (8): 727-733.
7. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenes. *J Microbiol Immunol.* 2020; 54 (2): 159-163.
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Eng J Med.* 2020. 382 (1): 1199-1207.
9. Huang C, Wang Y, Xingwang L, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506.
10. Organización Mundial de la Salud. Who Coronavirus disease (COVID-19) Dashboard. Recuperado de: <https://covid19.who.int>
11. Ministerio de Salud de Costa Rica, Vigilancia de la Salud. Situación Nacional COVID-19. Recuperado de: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-prensa/noticias/741-noticias-2020/1725-situacion-nacional-covid-19>
12. SD BIOSENSOR. STANDARD™ Q COVID-19 Ag Test. Instruction for use. Recuperado de: <http://sdbiosensor.com/xe/product/7672>
13. Albert E, Torres I, Bueno F, Huntley D, Molla E, Fernández M, et al. Field evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device) for COVID-19 diagnosis in primary healthcare centres. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 27 (3): 472.e7-472.e10.
14. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virol J.* 2020; 17 (1):177.

15. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski H, Malekjahni A, Osborne M, Li, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020; 14 (4): 3822-3835.
16. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodríguez H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020; 129: 104455.
17. Linares M, Pérez-Tanoira R, Carrero A, Romanyk J, Pérez-García F, Gómez-Herruz P, et al. Panbio antigen rapid test is reliable to diagnose SARS-CoV-2 infection in the first 7 days after the onset of symptoms. *J Clin Virol*. 2020; 133: 104659.
18. Cerutti F, Burdino E, Milia M, Allice T, Gregori G, Bruzzone, B, et al. Urgent need of rapid tests for SARS-CoV-2 antigen detection: evaluation of the SD-Biosensor antigen test for SARS-CoV-2. *J Clin Virol*. 2020; 132: 104654.
19. Kyosei Y, Namba M, Yamura S, Takeuchi R, Aoki N, Nakaishi, K, et al. Proposal of De Novo Antigen Test for COVID-19: Ultrasensitive Detection of Spike Proteins of SARS-CoV-2. *Diagnostics*. 2020; 10 (8): 594-601.
20. Toptan T, Eckermann L, Pfeiffer A, Hoehl S, Ciesek S, Drosten, et al. Evaluation of a SARS-CoV-2 rapid antigen test: potential to help reduce community spread. *J Clin Virol*. 2020; 135: 104713.
21. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso, et al. Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J. Clin. Microbiol*. 2020; 58 (8): e00977-20.
22. Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, et al. Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med*. 2020; 8 (7): 1-11.
23. Carcione D, Intra J, Riggio D, Sabella S, Rondelli L, Barbieri S, et al. Evaluation of a rapid diagnostic test for detection of SARS-CoV-2 antigen in nasopharyngeal swabs. *Microbiologia Medica*. 2021; 36 (1): 9623.