

Estudio comparativo entre un test de antígeno y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para el diagnóstico de infección por COVID-19 en pediatría

Camila Parellada^a, Florencia Escarrá^a, Alfredo Martínez^a, Cristina Videla^a, Lucas Amaya^a, Natalia Echegoyen^a, Alicia Lucero^a, Santiago Vidaurreta^a 

RESUMEN

Introducción. La pandemia por COVID-19 ha puesto de manifiesto la necesidad de pruebas diagnósticas rápidas. La prueba de referencia es la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Requiere un equipo y personal capacitado, y su resultado puede llevar un tiempo de espera prolongado. El sistema BD Veritor[®] es el método rápido cromatográfico utilizado para la detección del antígeno del coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave, en individuos sintomáticos. El objetivo primario del siguiente trabajo es evaluar sensibilidad y especificidad del test de antígeno (TA) comparadas con la RT-PCR en población pediátrica.

Población y métodos. Estudio prospectivo, de prueba diagnóstica. Se incluyó a todo menor de 17 años en los primeros 5 días de inicio de síntomas, que consultó desde julio de 2021 hasta febrero de 2022. Se calculó un mínimo de 300 muestras para lograr una precisión de $\pm 8,76\%$ y de $\pm 3,68\%$ para sensibilidad y especificidad respectivamente. Se analizaron en paralelo las muestras por ambas metodologías.

Resultados. De 316 muestras pareadas, 33 fueron positivas por ambos métodos; 6 fueron positivas solo por RT-PCR. La especificidad del TA fue del 100%; la sensibilidad, del 84,6%, con un valor predictivo positivo y negativo del 100% y del 98% respectivamente.

Conclusiones. El TA demostró ser útil en el diagnóstico de pacientes pediátricos con COVID-19 en los primeros 5 días de inicio de síntomas, aunque aquellos con TA negativo y alta sospecha clínica deberían confirmar su resultado con la RT-PCR.

Registro de ensayos clínicos: PRISA.BA – Número de registro: 4912 – Fecha de inscripción: 07/07/2021.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; RT-PCR; test de antígeno.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02908>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02908.eng>

Cómo citar: Parellada C, Escarrá F, Martínez A, Videla C, et al. Estudio comparativo entre un test de antígeno y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para el diagnóstico de infección por COVID-19 en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(5):e202202908.

^a Hospital Universitario del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Camila Parellada: camilaparellada@gmail.com

Financiamiento: se recibió una donación de la compañía Becton Dickinson.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 5-11-2022

Aceptado: 22-12-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) surgió en China y ya en marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la emergencia sanitaria internacional. La pandemia ha puesto de manifiesto la necesidad de pruebas diagnósticas rápidas con el fin de encontrar los casos positivos para ayudar a detener la propagación.

La técnica de referencia sugerida por la OMS para el diagnóstico del SARS-CoV-2 es la detección del ARN viral por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Se recomienda realizarla en material obtenido de vía aérea superior, como nasofaringe, nasal (anterior o de cornetes medios) o saliva.^{1,2}

La RT-PCR presenta limitaciones, ya que requiere un equipo y personal capacitado; a su vez, el resultado puede llevar un tiempo de espera prolongado (hasta 24 horas en nuestra institución). La demora en el diagnóstico lleva a un aumento innecesario de medidas de aislamiento preventivo con la consiguiente repercusión en el ausentismo laboral y escolar.

Una alternativa para acelerar el diagnóstico es el método rápido de detección de antígeno (TA), que presenta la capacidad de demostrar la presencia del virus en pocos minutos.³ Este método resulta adecuado por su sensibilidad, rapidez y menor costo que los métodos moleculares para evaluar pacientes que consultan tempranamente.

El sistema BD Veritor® es un inmunoensayo digital cromatográfico, utilizado para la detección directa y cualitativa del antígeno SARS-CoV-2 en individuos sintomáticos. Este es detectable en muestras respiratorias de vía aérea superior durante la fase aguda de la infección.⁴

Se han publicado trabajos comparativos de TA frente a la RT-PCR, pero la mayoría son en adultos y pocos han puesto su atención en la población pediátrica.^{5,6} Además, los resultados son heterogéneos, dada la multiplicidad de TA presentes en el mercado. En un trabajo previo, realizado en el laboratorio de nuestra institución, comparando ambos métodos en adultos sintomáticos se obtuvo el 89 % de sensibilidad y el 100 % de especificidad.⁷

Nuestra hipótesis es que el TA presenta sensibilidad y especificidad similar a la RT-PCR en la población pediátrica sintomática en la etapa aguda, y resulta un método diagnóstico adecuado para la detección del SARS-CoV-2.

Como objetivo primario, se planteó evaluar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) en la población pediátrica del TA BD Veritor® en comparación con la RT-PCR.

Por otro lado, como objetivos secundarios, se describen la asociación entre el resultado y el día de aparición de los síntomas, edad, estado de vacunación y valor del umbral de ciclos de la RT-PCR (Ct). También se estudiaron otros virus respiratorios en los pacientes que resultaron negativos para COVID-19 en los meses de baja prevalencia.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, de prueba diagnóstica llevada a cabo en el Hospital Universitario del CEMIC entre julio de 2021 y febrero de 2022.

Se incluyeron pacientes pediátricos entre 0 y 16 años inclusive, dentro de los primeros 5 días de inicio de síntomas, con criterios de sospecha de infección por COVID-19 de acuerdo a la definición del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires,⁸ que consultaron por guardia del Hospital Universitario del CEMIC, sede Saavedra, en el horario en que se desarrollaba el estudio. Se excluyó todo paciente y/o responsable que no dio su consentimiento para participar del estudio, pacientes asintomáticos o que presentaban síntomas de más de 5 días de evolución.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en CEMIC. Se recibió el consentimiento de todos los adultos responsables de los pacientes menores de 7 años previo a la participación en el estudio, el asentimiento de los niños entre 7 y 13 años junto al consentimiento del adulto responsable, y el consentimiento de los niños entre 14 y 17 años con el asentimiento del adulto responsable.

Se obtuvieron 2 muestras por cada paciente a cargo de pediatras entrenados: una muestra nasal para TA obtenida con hisopo flexible, colocado en tubo seco y procesada dentro de la hora de la toma de muestra; otra muestra nasofaríngea para RT-PCR tomada con hisopo flexible colocada en medio de transporte para virus. Ambas se procesaron de acuerdo al proceso institucional vigente. El análisis y la interpretación de los resultados fueron realizados por personal de laboratorio especializado en virología. Las RT-PCR utilizadas fueron RealStar® Altona Diagnostics, que detecta los genes E y S, y el reactivo Discovery Detection Kit®, que

amplifica los genes *ORF1ab* y *N*.

El tamaño muestral fue calculado considerando una sensibilidad y especificidad esperada del 90 % para una prevalencia estimada de enfermedad del 15 %, usando la RT-PCR como prueba de referencia. Se estimó un mínimo de 300 muestras para lograr una precisión del $\pm 8,76$ % y del $\pm 3,68$ % para la sensibilidad y especificidad respectivamente.

A su vez, se realizó un estudio retrospectivo de muestras negativas para SARS-Cov-2 guardadas a -70 °C durante los meses de baja prevalencia (julio, agosto y septiembre de 2021). Se estudiaron los siguientes virus respiratorios por RT-PCR (RealStar® alta DIAGNOSTICS): virus sincicial respiratorio (VSR), de la influenza A, de la influenza B, adenovirus (hADV), de parainfluenza 1-4 (PIV), rinovirus (hRV) y metapneumovirus. La extracción de ácidos nucleicos se realizó por método automatizado (BIOER).

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media (desviación estándar [DE]) y mediana (rango intercuartílico), y las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Los valores de *p* se calcularon utilizando la prueba de chi-cuadrado o prueba de Wilcoxon según corresponde. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete de *software* estadístico Stata 13.

RESULTADOS

Se invitó a participar a 676 pacientes de los cuales 320 aceptaron. De ellos, 4 fueron excluidos del análisis (2 por errores en la fecha de inicio de síntomas, 2 por no cumplir con los criterios diagnósticos).

Se incluyeron en el análisis 316 muestras pareadas; 33 fueron positivas por ambos métodos; 6 fueron positivas solo por RT-PCR. Se observó una tasa de positividad de SARS-CoV-2 del 12,3 % durante el período del estudio.

La especificidad del TA fue del 100 % (IC95% 98,6-100) con una sensibilidad del 84,6 % (IC95% 70,3-92,7), VPP 100 % (IC95% 89,6-100) y VPN 98 % (IC95% 95,5-99).

Se realizaron 2 subanálisis: el primero, con las muestras obtenidas en el período diciembre de 2021 a febrero de 2022, en el que la tasa de positividad fue del 58,2 % (55 muestras, 32 positivos por RT-PCR, 5 falsos negativos). Se obtuvo una sensibilidad del 84,4 % (IC95%

68,2-93,1), una especificidad del 100 % (IC95% 85,7-100), VPP 100 % (IC95% 87,5-100) y VPN 82,1 % (IC95% 64,4-92,1). El segundo, con las muestras obtenidas entre julio y noviembre de 2021, con una tasa de positividad del 2,7 % (261 muestras, 7 positivas por PCR, 1 falso negativo). La sensibilidad fue del 85,7 % (IC95% 48,7-97,4); la especificidad, del 100 % (IC95% 98,5-100), VPP 100 % (IC95% 61-100), VPN 99,6 % (IC95% 97,8-99,9).

De las 277 muestras negativas, se estudiaron 205 para otros virus respiratorios y resultaron positivas 138 (67,3 %). Se detectó principalmente hRV en 84 (60,9 %), VSR en 53 (38,4 %) y PIV en 1 (0,7 %). En 6 casos se detectaron en simultáneo 2 virus en un mismo paciente: en 4, RSV-hRV; en 1, RSV-hADV, y en otro, hRV-hADV.

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se muestran en la *Tabla 1*.

El 7,3 % ($n = 23$) de los niños presentaba algún factor de riesgo para COVID-19 grave: 9 asma/bronquitis obstructiva recurrente, 4 cardiopatía congénita, 3 enfermedad oncológica activa, 2 encefalopatía, y 1 de cada uno de los siguientes: obesidad, fibrosis quística, síndrome de Down, hepatopatía crónica.

La *Tabla 2* muestra los valores medios de Ct para ambas pruebas de RT-PCR. Los Ct de las muestras con resultados discordantes fueron significativamente más altos que en las muestras no discordantes cuando se utilizó la marca Discovery. De los 39 positivos, 4 presentaron Ct de 30 o mayor, de los cuales 3 pertenecen al grupo con resultados falsos negativos para el TA. El cuarto paciente presentaba inmunocompromiso por enfermedad oncológica.

El 10 % de los pacientes se testeó el mismo día de inicio de síntomas (día 0); el 30 %, el día 1; el 32 %, el día 2; el 21 %, el día 3; el 5 %, el día 4, y el 2 %, día 5. En los pacientes con resultado positivo, el 31 % se testeó el mismo día de inicio de síntomas (día 0); el 26 %, el día 1; el 28 %, el día 2, y el 10 %, el día 3. No hubo pacientes positivos hisopados en días 4 ni 5 desde el inicio de síntomas. De los 6 falsos negativos, la mitad de ellos se había testeado el mismo día de inicio de síntomas.

El 90 % ($n = 284$) de los pacientes no había recibido vacuna contra COVID-19 al momento de la pesquisa; el 5 % ($n = 16$) había recibido 2 dosis de vacuna de ARN mensajero (Pfizer o Moderna); el 2,5 % ($n = 8$), 2 dosis de vacuna inactivada (Sinopharm); 1 paciente había recibido 1 dosis

TABLA 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes

	Total	RT-PCR negativa	RT-PCR positiva	P
Pacientes (%)	316 (100)	277 (87,7)	39 (12,3)	-
Datos demográficos				
Edad (rango intercuartílico)	8 (3-12)	8 (3-12)	11 (2-14)	0,17
Rango de edad	0-16	0-16	0-16	-
Sexo masculino (%)	185 (58,5)	167 (60)	18 (46)	0,0934
Datos clínicos				
Días desde inicio de síntomas (desviación estándar)	1,9 (1,13)	2 (1,11)	1,2 (1)	0,0002
Rango en días desde inicio de síntomas	0-5	0-5	0-3	-
Tos (%)	215 (68)	195 (70,4)	20 (51,3)	0,02
Congestión nasal (%)	205 (64,9)	193 (69,7)	12 (30,8)	0
Fiebre (%)	177 (56)	148 (53,4)	29 (74,4)	0,01
Odinofagia (%)	115 (36,4)	101 (36,5)	14 (35,9)	0,9453
Cefalea (%)	71 (22,5)	60 (21,7)	11 (28,2)	0,3592
Vómitos (%)	34 (10,8)	31 (11,2)	3 (7,7)	0,5091
Diarrea (%)	28 (8,9)	23 (8,3)	5 (12,8)	0,3527
Mialgias (%)	24 (7,6)	21 (7,6)	3 (7,7)	0,9804
Dificultad respiratoria (%)	21 (6,6)	19 (6,9)	2 (5,1)	0,6845
Anosmia/disgeusia (%)	6 (1,9)	6 (2,2)	0 (0)	0,3534
Media en cantidad de síntomas (rango intercuartílico)	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	0,16
Rango en cantidad de síntomas	1-6	1-6	1-6	-

de Sinopharm; 1 paciente, 1 dosis de Pfizer, y en 6 pacientes (2 %) no se pudieron obtener sus antecedentes de vacunación.

La *Tabla 3* muestra las características de los pacientes con resultados falsos negativos por TA.

DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó la precisión diagnóstica del TA BD Veritor® comparativamente con la RT-PCR para el diagnóstico de infección por COVID-19 en pediatría, y se obtuvo una sensibilidad del 84,6 % y una especificidad del 100 %, lo que coincide con otros estudios publicados.³ Los datos obtenidos respetan los lineamientos de la OMS en los que se recomienda como requisitos mínimos para el TA una sensibilidad > al 80 % y una especificidad > al 97 %, considerando los resultados más confiables

en un contexto de prevalencia > al 5 %.⁹

Al inicio del enrolamiento, las variantes de SARS-CoV-2 en circulación en Argentina en pacientes sin antecedente de viaje eran predominantemente gamma, lambda y alfa. Hacia fines de julio de 2021, aparece la variante delta, con un importante aumento a principios de septiembre. A mediados de octubre de 2021, más del 80 % de los casos eran por la variante delta. Ómicron aparece la primera semana de diciembre de 2021 y, en enero de 2022, los casos de ómicron ascienden a más del 85 %; desplazó a delta y mantuvo el predominio con casi el 100 % de los casos hasta finales de febrero de 2022.¹⁰

Se analizaron las características de los 6 pacientes con resultados falsos negativos por TA.

Respecto a la asociación entre el resultado

TABLA 2. Análisis de los umbrales de ciclos de amplificación (Ct)

	Discovery		Altona	
	Concordantes (n = 28)	Discordantes (n = 5)	Concordantes (n = 5)	Discordantes (n = 1)
GEN ORF1AB Media (DE)	21,4 (4,79)	31,36 (4,30)	Gen E Media (DE) 23,34 (2, 46)	22
GEN N Media (DE)	19,5 (4,9)	30,7 (4,82)	Gen S Media (DE) 21,98 (2,97)	21

DE: desviación estándar

TABLA 3. Características de los pacientes con resultados falsos negativos por test de antígeno (TA)

Edad	Sexo	DIS	Ct	Vacunación	Comorbilidades	Síntomas
12 años	F	3	27,8/26,1	NO	NO	Tos, odinofagia, congestión nasal
16 años	F	2	22/21	2 dosis de Pfizer	NO	Odinofagia, vómitos, diarrea, congestión nasal
2 años	M	0	35/32,5	NO	Cardiopatía congénita compleja corregida. Tratamiento anticoagulante	Tos, congestión nasal
9 años	M	0	25,8/25	NO	Atresia de vías biliares en lista de trasplante	Fiebre, cefalea, congestión nasal
12 días de vida	F	0	35,2/35,2	NO	Cardiopatía congénita no corregida	Dificultad respiratoria, taquipnea/disnea, tiraje
10 años	F	1	33/34,7	2 dosis de Sinopharm	NO	Fiebre

M: masculino; F: femenino; DIS: días desde el inicio de los síntomas.

y el día de aparición de los síntomas, sabemos por estudios publicados que la curva de carga viral debería ser superior al umbral de detección por TA desde el día del inicio de síntomas hasta el día +7 aproximadamente, con un pico en el día 1-2 desde el inicio de síntomas.¹¹ Nuestra hipótesis era que encontraríamos falsos negativos en los pacientes que se hisopaban con más días transcurridos desde el inicio de síntomas, pero esto no se pudo objetivar, ya que ninguno de los pacientes positivos se hisopó más allá del tercer día. Podría existir algún sesgo de observación y/o memoria, ya que el día de inicio de síntomas era referido por los adultos acompañantes y, a veces, les resultaba difícil precisar el momento de inicio de algunos síntomas sutiles.

En cuanto a la edad de los pacientes, un estudio realizado por Euser *et al.*, halló que los menores de 12 años presentaban cargas virales más bajas y esto podría influir en la capacidad de detección por el TA.¹² En nuestro estudio, 4 de los 6 pacientes con resultados falsos negativos tenían menos de 12 años; sin embargo, con la escasa muestra, no se puede establecer un patrón respecto a que la edad influyera sobre el falso negativo.

Si bien el estudio se inició y se llevó a cabo mayormente en el período previo a la introducción de las vacunas contra COVID-19 en la población pediátrica Argentina, el 90 % de los pacientes enrolados no se encontraban vacunados y solo el 7,5 % presentaba esquema completo de vacunación. Sería interesante realizar estudios para comparar la precisión diagnóstica en vacunados y no vacunados.

De los 6 pacientes con resultados falsos negativos por TA, 3 presentaban Ct mayor a 30 y 5, Ct mayor a 24. El Ct es el primer aumento significativo en la cantidad de producto de RT-PCR y es un determinante de la carga viral presente al inicio de la reacción de amplificación; es inversa su relación: valores de Ct altos (>30) representarían bajas cargas virales y baja o nula infectividad, según trabajos en los que compararon cultivo viral con RT-PCR. En uno de estos estudios, a partir de un Ct > a 24 la infectividad disminuía significativamente o era nula.¹³ Por lo que, si los falsos negativos del TA se presentan en pacientes con baja o nula infectividad, el riesgo de no haber diagnosticado a ese paciente es muy bajo para la sociedad, y resaltaría la utilidad del TA como pesquisa rápida y sencilla. Sería importante realizar estudios con mayor número de pacientes.

Otra característica de los falsos negativos fue que 5 de ellos ocurrieron durante enero de 2022 cuando más del 85 % de los aislamientos eran de la cepa ómicron. Se ha descrito en estudios que los TA tienen menor sensibilidad para diagnosticar esta variante, especialmente cuando el Ct es mayor o igual a 25.¹⁴

El estudio presenta algunas limitaciones. La principal fue la de obtener 2 muestras diferentes, lo cual consideramos que afectó la decisión de participar de algunos pacientes y sus cuidadores. Cuando se planteó el estudio, la prevalencia de positividad en nuestra institución rondaba el 30 %, pero, cuando comenzó el enrolamiento, coincidió con el período de menor prevalencia de infección en la Ciudad de Buenos Aires, por

lo que, a pesar de haber enrolado 316 pacientes, la cantidad de muestras positivas fue baja. No obstante, la sensibilidad fue muy similar en los subanálisis de los períodos de alta y baja prevalencia. A su vez, como otras limitantes, se utilizaron dos reactivos distintos para RT-PCR y no se realizó cultivo viral para evaluar infectividad de las muestras discordantes.

Sin embargo, consideramos una fortaleza que, a pesar de la baja prevalencia durante el período de estudio, no se detectaron falsos positivos. El escenario en el que se probó fue un escenario clínico de vida real, con criterios de inclusión más homogéneos que los observados en algunos estudios de validación, y únicamente en niños, en los que pocas veces se realizan este tipo de estudios.

El haber realizado la búsqueda de otros virus respiratorios durante los meses de menor prevalencia de COVID-19 corrobora que los pacientes se encontraban sintomáticos y aporta al conocimiento epidemiológico de la circulación de virus respiratorios en niños desde la aparición del COVID-19.

CONCLUSIÓN

El TA BD Veritor® demostró ser de utilidad en el diagnóstico sencillo, rápido y específico de pacientes pediátricos con COVID-19 en los primeros 5 días desde el inicio de síntomas. La sensibilidad y especificidad observadas se encuentran dentro de los parámetros aceptados por la OMS. Sin embargo, los pacientes con TA negativo y alta sospecha clínica deberían confirmar su resultado con una RT-PCR, especialmente si la variante predominante es ómicron. ■

REFERENCIAS

- Hanson KE, Callendo AM, Arias CA, Hayden MK, et al. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. Last updated December 23, 2020. [Acceso: 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/diagnostics/idsa-covid-19-gldx-v2.0.0.pdf>
- Argentina. Ministerio de Salud. Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. Versión 2, mayo 2021. [Acceso: 10 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-](https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2)

- el-uso-de-pruebas-diagnosticas-para-sars-cov-2
- Young S, Taylor SN, Cammarata CL, Varnado KG, et al. Clinical Evaluation of BD Veritor SARS-CoV-2 Point-of-Care Test Performance Compared to PCR-Based Testing and versus the Sofia 2 SARS Antigen Point-of-Care Test. *J Clin Microbiol.* 2020; 59(1):e02338-20.
- BD Veritor™ System for Rapid Detection of SARS-CoV-2 [package insert, EUA]. Becton, Dickinson and Company, Sparks-Glencoe, MD. 2020. [Acceso: 1 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.bd.com/en-uk/offerings/capabilities/microbiology-solutions/clinical-microbiology/point-of-care-testing/bd-veritor-system-for-rapid-detection-of-sars-cov-2>
- González-Donapetry P, García-Clemente P, Bloise I, García-Sánchez C, et al. Think of the Children: Evaluation of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Test in Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(5):385-8.
- Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, et al. Diagnostic Accuracy of the Panbio Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antigen Rapid Test Compared with Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction Testing of Nasopharyngeal Samples in the Pediatric Population. *J Pediatr.* 2021; 232:287-9.e4.
- Lucero A, Echegoyen N, Ypas M, Seoane A, et al. Ensayo rápido de detección de antígeno SARS-CoV-2 en pacientes sintomáticos y asintomáticos. XXI Congreso 2021 SADI, del 25 al 27 de octubre de 2021. Hotel Hilton, Buenos Aires, Argentina.
- Argentina. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Protocolo manejo frente a casos sospechosos y confirmados COVID19 en pediatría. 2021. [Acceso: 25 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/protocolo_de_manejo_de_casos_en_pediatría.pdf
- World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays Interim guidance. September 11, 2020. [Acceso: 27 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334253>
- COVID-19 situación de nuevas variantes SARS-CoV-2 en Argentina. *Boletín Epidemiológico.* 2022; SE 35. [Acceso: 27 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/09/vigilancia-genomica-se35.pdf>
- Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022; 399(10326):757-68.
- Euser S, Aronson S, Manders I, van Lelyveld S, et al. SARS-CoV-2 viral-load distribution reveals that viral loads increase with age: a retrospective cross-sectional cohort study. *Int J Epidemiol.* 2022; 50(6):1795-803.
- Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(10):2663-6.
- Osterman A, Badell I, Basara E, Stern M, et al. Impaired detection of omicron by SARS-CoV-2 rapid antigen tests. *Med Microbiol Immunol.* 2022; 211(2-3):105-17.