

Original

Paula Gras-Valenti¹
Inmaculada Vidal²
Inés Montiel-Higuero³
Isabel Escribano²
Natividad Algado-Selles¹
Pablo Chico-Sánchez¹
Maria Paz Ventero^{2a}
Natali Jiménez-Sepulveda¹
Carmen Molina-Pardines²
Esperanza Merino-Lucas⁴
José Sánchez- Payá¹
Juan Carlos Rodríguez²

Evaluación de la validez del Ag PANBIO-COVID19 de Abbott en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos o con infección leve

¹Unidad de Epidemiología, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

²Servicio Microbiología. Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

³Unidad de Admisión y Documentación Clínica, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

Article history

Received: 26 March 2021; Revision Requested: 29 April 2021; Revision Received: 30 June 2021; Accepted: 17 July 2021; Published: 22 September 2021

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la validez de la detección de antígeno (Ag) SARS-CoV-2 para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con infección leve o asintomáticos.

Material y métodos. Estudio observacional de evaluación de pruebas diagnósticas. Se incluyeron pacientes no hospitalizados con indicación de realización de prueba diagnóstica de infección por SARS-CoV-2. La prueba diagnóstica evaluada fue la determinación del Ag, como estándar de referencia para determinar la COVID-19 se utilizó la detección de ARN viral mediante RT-PCR.

Resultados. Se incluyeron 494 pacientes, el 71,5% (353/494) presentaban síntomas y el 28,5% (141/494) estaba asintomático (cribado quirúrgico (35/494) y contactos de caso confirmado (106/494). La sensibilidad global de la prueba de detección de Ag fue del 61,1% y la especificidad del 99,7%. La sensibilidad y la especificidad en el grupo de pacientes asintomáticos fueron del 40% y del 100% respectivamente, y en el de sintomáticos del 63,5% y del 99,6% respectivamente. A su vez, la sensibilidad y la especificidad en el grupo de pacientes sintomáticos variaron en función del tiempo de evolución de los síntomas: en pacientes con síntomas recientes (5 días o menos) fueron del 71,4% y del 99,6% respectivamente, mientras que, en pacientes con síntomas de más de 5 días de evolución, fueron del 26,7% y del 100% respectivamente. En todos los grupos, la presencia de antígeno se asocia a un Ct < 30.

Conclusiones. A pesar de su rapidez y facilidad de realización, el test de detección de Ag para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 presenta limitaciones en pacientes asintomáticos o con sintomatología de más de 5 días de evolu-

ción por su baja sensibilidad, pero podría ser útil en pacientes con síntomas de 1-5 días de evolución.

Palabras clave: SARS-CoV-2, antígeno, diagnóstico, COVID-19

Evaluation of the validity of Ag PANBIO-COVID19 in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection in asymptomatic or mildly infected patients

ABSTRACT

Objective. To assess the validity of SARS-CoV-2 Antigen (Ag) detection for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection in mildly infected or asymptomatic patients.

Material and methods. Observational study to evaluate diagnostic tests. Non-hospitalized patients with indication for diagnostic testing for SARS-CoV-2 infection were included. The diagnostic test to be evaluated was the determination of Ag and as a reference standard to determine the presence of viral RNA the RT-PCR was used.

Results. A total of 494 patients were included. Of these 71.5% (353/494) had symptoms and 28.5% (141/494) were asymptomatic (presurgery screening (35/494) and confirmed case-contact (106/494). The overall sensitivity of the Ag test was 61.1% and the specificity was 99.7%. The sensitivity and specificity in the asymptomatic group were 40% and 100% respectively, and in the symptomatic group 63.5% and 99.6% respectively. In turn, the sensitivity and specificity in the group of symptomatic patients varied according to the time of symptom evolution: in patients with recent symptoms, they were 71.4% and 99.6% respectively, while in patients with symptoms of more than 5 days of evolution, they were 26.7% and 100% respectively. In all groups studied, the presence of antigen is associated with a high viral load (Ct<30 cycles).

Correspondencia:
Maria Paz Ventero Martin.
Hospital General Universitario de Alicante
C/Pintor Baeza, 12. CP:03010.
E-mail: maripazvm@gmail.com.

Conclusions. The use of Ag detection test is not indicated for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection in asymptomatic patients or with symptoms of more than 5 days of evolution, but it could be useful in patients with symptoms of 1-5 days of evolution.

Keywords: SARS- CoV-2, antigen, diagnosis, COVID-19

INTRODUCCIÓN

En el contexto epidemiológico de pandemia de COVID-19 los objetivos de las pruebas diagnósticas traspasan el interés individual para alcanzar un objetivo colectivo de Salud Pública: identificar casos de COVID-19, lo que permite su aislamiento para frenar la transmisión, y vigilar la incidencia y tendencia de casos en el tiempo, lo que resulta esencial para planificar estrategias de control en Salud Pública. Así, el diagnóstico correcto y rápido de la infección es un pilar básico para el control de la pandemia de COVID-19.

Hasta el momento, la detección del genoma viral de SARS-CoV-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de vías respiratorias, ha sido el método recomendado para la identificación y confirmación en el laboratorio de los casos de COVID-19 [1]. Esta técnica presenta como inconveniente que es relativamente costosa, lenta y compleja, por lo que la mejora de los métodos diagnósticos es un reto [2-4].

En Europa las tasas de realización de pruebas son de entre 1.000 a 2.499 por cada 100.000 habitantes en la mayor parte de los países, ascendiendo en algunos de ellos a tasas de entre 2500 a 4999 por cada 100.000 habitantes [5].

En respuesta a la creciente demanda y necesidad de alternativas diagnósticas, se han desarrollado otras pruebas de diagnóstico rápido como las pruebas de detección de antígeno, diseñadas para detectar directamente las proteínas del SARS-CoV-2 que están presentes durante la replicación del virus en las secreciones respiratorias. Éstas son relativamente baratas y pueden ofrecer resultados rápidos en 15 minutos y en el punto de atención al paciente.

El objetivo es evaluar la validez de la detección de Ag SARS-CoV-2 mediante inmunocromatografía (Abbott, USA) para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos (cribado prequirúrgico y contactos de caso confirmado) o con infección leve.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal de evaluación de pruebas diagnósticas. Se incluyó a pacientes que acudieron de forma consecutiva al Hospital General Universitario de Alicante para la realización de RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2 por cualquiera de los siguientes motivos: 1) Una cohorte de pacientes que presentaban síntomas compatibles con infección leve por SARS-CoV-2 (derivados desde Atención Primaria o 2) Dos cohortes de pacientes asintomáticos en los que estaba indicada la realización de PCR por haber

sido contacto estrecho de caso COVID-19 confirmado o en el contexto de programas de cribado dirigidos (previo a intervenciones quirúrgicas o administración de tratamiento inmunosupresor). No se incluyó a pacientes con enfermedad moderada o grave que tuviera criterios de hospitalización ni tampoco a pacientes que ya tenían COVID-19 confirmada previamente a los que se les solicitaba la PCR previa a la retirada del aislamiento.

Se recogieron los siguientes datos de los pacientes: sexo, edad, presencia o no de síntomas y número de días de evolución de los síntomas. Los datos se recogieron de forma anónima y su uso se rigió por lo recogido en la legislación vigente en relación con la protección de datos de carácter personal, estando aprobado por el Comité ético de ISABIAL (referencia CEIm: PI2021-088). Por cada paciente se recogieron dos muestras, primero se realizó la recogida de un frotis (exudado) nasofaríngeo para la determinación de antígeno utilizando la torunda recomendada por el fabricante (Ag PANBIO-COVID19, Abbott), introduciéndola por ambas fosas nasales. Posteriormente, por su mayor sensibilidad, se realizó la toma de un aspirado nasofaríngeo y en esta muestra se detectó el ARN viral mediante una RT-PCR (Sistema Cobas[®] 6800, Roche) en el mismo laboratorio y se consideró como Ct la media de los dos valores aportados por el sistema mediante el estudio de los genes virales. El sistema empleado no aporta información sobre la carga viral presente en la muestra pero puede realizarse la aproximación de considerar que existe una alta carga viral si la amplificación se produce antes del Ct 30 [6,7].

Análisis estadístico. Para la descripción de las características de los pacientes incluidos en el estudio se ha utilizado la frecuencia absoluta y la relativa en porcentajes de cada una de las categorías de las variables. La prueba diagnóstica a evaluar fue la determinación del Ag a partir de una muestra de frotis faríngeo y como estándar de referencia para determinar la presencia de enfermedad se utilizó la detección de ARN viral mediante RT-PCR. Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Se utilizó el sistema SSPS para el análisis de los datos.

RESULTADOS

Se incluyó a 494 pacientes y ninguna de las muestras obtenidas para la realización del Ag fue inválida para su lectura. De éstos el 71,5% (353/494) presentaban síntomas compatibles con infección respiratoria aguda, el 7,1% (35/494) se encontraba asintomático y se les había indicado la PCR por cribado (previo a intervención quirúrgica o previo a tratamiento inmunosupresor) y el 21,3% (106/494) tampoco presentaba síntomas y se les había indicado la realización de la RTPCR por haber sido contacto estrecho de un caso COVID-19 confirmado. El resto de las características de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la Tabla 1.

En 95 de los 494 pacientes se obtuvo un resultado de RT-PCR positivo, considerándose pacientes con infección por SARS-CoV-2. Entre éstos se detectó también la presencia de Ag en 58 pacientes (verdaderos positivos) y no se detectó en 37

Tabla 1		Características de los pacientes incluidos en el estudio (n=494).	
		Porcentaje (Número)	
Edad (años)			
<15		1,4	(7)
15-64		91,5	(452)
≥65		7,1	(35)
Sexo			
Hombre		43,5	(215)
Mujer		56,5	(279)
Sintomas			
No - Cribado		7,1	(35)
No - Estudio contactos		21,3	(106)
Si		71,5	(353)
Días desde inicio síntomas			
0 (no síntomas)		28,5	(141)
1 día		15,4	(76)
2 día		15,6	(77)
3 día		17,4	(86)
4 día		9,3	(46)
5 día		4,0	(20)
6 día		2,0	(10)
7 o posteriores días		7,7	(38)
Antígeno			
Positivo		11,9	(59)
Negativo		88,1	(435)
RT-PCR			
Positiva		19,2	(95)
Negativa		80,8	(399)
RT-PCR-Positiva (CT) (n=78)			
≤30 (Alta carga)		69,2	(54)
>30 (Baja carga)		30,8	(24)

(falsos negativos). De los 399 pacientes que tuvieron un resultado de RT-PCR negativo, 398 tuvieron también un resultado de Ag negativo (verdaderos negativos) y uno obtuvo un resultado de Ag positivo (falso positivo).

Durante el periodo de recogida de muestras, la incidencia acumulada a 14 días fue de 300 casos positivos de SARS-CoV-2 por cada 100.000 habitantes. La S global de la prueba de detección de Ag fue del 61,1%, la E fue del 99,7%, el VPP de 98,3% y el VPN de 91,5% (Tabla 2). La E fue superior al 98 % en todos los grupos de pacientes. La S en el grupo de pacientes asintomáticos fue del 40% y en el grupo de sintomáticos del 63,5%. La S dentro del grupo de pacientes sintomáticos va-

rió en función del tiempo de evolución de los síntomas siendo máxima en el primer día de evolución de los síntomas con una S del 90,9% y mínima cuando la evolución de los síntomas era de 7 días o más con una S del 23,1%. La S en pacientes con síntomas recientes (5 días o menos de evolución) fue del 71,4% mientras que, en pacientes con síntomas de más de 5 días de evolución, fue del 26,7%.

No podemos relacionar la presencia de antígeno con la carga viral porque las dos técnicas se realizan en muestras diferentes y la detección viral detectada no ofrece este parámetro por ausencia de recta patrón [8,9]. Sin embargo, considerando que este parámetro se puede medir de forma aproximada mediante el ciclo en que se produce la detección de la RT-PCR, se observa que en casos de alta carga (Ct < 30) la sensibilidad del antígeno es de 79,6% mientras que en los casos con baja carga viral (Ct > 30), la sensibilidad desciende al 30,0 %. Este fenómeno se repite tanto en pacientes asintomáticos como sintomáticos.

DISCUSIÓN

Los resultados presentados en este trabajo muestran que el test rápido de detección de Ag PANBIO COVID-19 de Abbott para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos o con sintomatología leve tiene una alta especificidad (independientemente del tipo de población) y una sensibilidad muy variable dependiendo del tipo de población donde se utiliza (pacientes sintomáticos o asintomáticos) siendo notablemente más alta cuando se utiliza en pacientes sintomáticos, asociada a la presencia de elevada carga viral. Los resultados obtenidos muestran que en pacientes con carga viral alta (Ct < 30) la sensibilidad del test es mayor que en pacientes con carga viral baja (Ct > 30). A su vez, la S en sintomáticos es variable siendo más alta cuando se utiliza la prueba en el primero o segundo día desde el inicio de los síntomas y disminuyendo de forma progresiva a partir del tercer día.

El test rápido de detección del Ag PANBIO COVID-19 de Abbott para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 presenta según los informes de validación del fabricante una S del 93,3% y una E del 99,4%, con mayor rentabilidad en la primera semana tras el inicio de los síntomas o tras la exposición pero nuestros datos muestran que en población asintomática o con sintomatología leve reclutada en el ámbito extrahospitalario, la S disminuye de forma notable, especialmente en sujetos asintomáticos o con síntomas de más de 5 días de evolución. Esta limitación de la S diagnóstica se obtiene utilizando la PCR como técnica de referencia, pero el patrón utilizado también muestra problemas de S por lo que el problema es aún más importante [10]. Nuestros datos concuerdan por los publicados por Fenollar et al. [11], que obtienen una S global del 75,5% con disminución de la misma en pacientes asintomáticos (45,4%) y con los aportados por Linares et al. [12], que comunican mejor S en pacientes con infección reciente (86,5% en infecciones con menos de 7 días de evolución versus 53,8% en el resto) [11,12].

Tabla 2	Evaluación de la Validez de la detección de Ag de SARS-CoV-2.			
	S	E	VPP	VPN
Total (n=494)	61,1	99,7	98,3	91,5
Asintomáticos (n=141)	40,0	100	100	95,6
Cribado (n=35)	0,0	100	-	97,1
Estudio contactos (n=106)	44,4	100	100	95,1
Sintomáticos (n=353)	63,5	99,6	98,2	89,6
Días de evolución de los síntomas				
Días 1 o 2 (n=153)	81,8	100	100	97,0
Días < 6 (n=305)	71,4	99,6	98,0	92,1
Días > 5 días (n=48)	26,7	100	100	75,0
Alta carga viral (n=166)	79,6	99,7	97,7	97,3
Baja carga viral (n=328)	30,0	99,6	75,0	97,1

S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo

Se están publicando trabajos de evaluación de esta prueba que aportan resultados muy variables en función de las características de la población estudiada en relación con la sintomatología, con el tiempo de evolución de la misma y de la carga viral de la muestra; los datos de sensibilidad oscilan entre el 48,1% en pacientes asintomáticos [13] hasta el 80-90% en pacientes sintomáticos de zonas de alta incidencia de la enfermedad. Se han comunicado discrepancias sobre la influencia del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas pero en general, la técnica tiene mejor sensibilidad en infección reciente con menos de 5-7 días de síntomas [14-17].

Estos sistemas rápidos de detección de antígenos virales pretenden ser una alternativa diagnóstica a la PCR ya que ofrecen resultados rápidos y se pueden realizar en sistemas "point of care" porque no necesitan infraestructura compleja pero aún no están suficientemente evaluados en las diferentes poblaciones que se originan por la historia natural de la enfermedad y se ha comunicado una baja concordancia interensayo entre las diferentes casas comerciales [18,19].

Es clave la generación de falsos negativos en la práctica clínica si se instaura la detección de antígeno como prueba de cribado en determinadas situaciones ya que se relaciona muy directamente con la prevalencia de la enfermedad y puede ocasionar un impacto negativo a nivel clínico y de salud pública [20, 21]; en relación con esto, es especialmente destacable la poca sensibilidad que muestra la prueba en pacientes asintomáticos ya que se ha comunicado que más de la mitad de los mismos presentan alteraciones radiológicas y pueden ser contagiosos [22]; así, un modelo matemático muestra que el 40% de las transmisiones se generan antes de la aparición de los síntomas [23]. En relación con la contagiosidad de este colectivo, hay datos discordantes; por una parte se ha comunicado que puede haber transmisión en pacientes asintomáticos y

presintomáticos [24]; por el contrario, también se ha comunicado que la infectividad en este colectivo es débil [25].

En función de nuestros datos, consideramos que la prueba evaluada no está indicada para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos ni en pacientes con sintomatología leve de más de 5 días de evolución. Podría ser útil en el cribado de pacientes sintomáticos con reciente aparición de síntomas que son los casos más contagiosos, pero en caso de negatividad de la prueba, se debería detectar la presencia del virus mediante PCR para mejorar la S diagnóstica, especialmente en casos de antecedentes epidemiológicos con síntomas muy compatibles con la enfermedad [26].

Esta prueba supone un avance aplicable en algunos pacientes sintomáticos pero se requiere seguir avanzando para poner a punto una herramienta diagnóstica rápida más efectiva que permita controlar la propagación de la enfermedad especialmente en pacientes asintomáticos con baja carga viral [27, 28].

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>

2. Feng W, Newbigging AM, Le C, Pang B, Peng H, Cao Y, et al. Molecular Diagnosis of COVID-19: Challenges and Research Needs. *Anal Chem.* 2020;92(15):10196-10209. doi:10.1021/acs.analchem.0c02060
3. Chau CH, Strobe JD, Figg WD. COVID 19 Clinical Diagnostics and Testing Technology. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2020;40(8):857-868. doi:10.1002/phar.2439
4. Yuan X, Yang C, He Q, Chen J, Yu D, Li J, et al. Current and Perspective Diagnostic Techniques for COVID-19. *ACS Infect Dis.* 2020;6(8):1998-2016. doi:10.1021/acsinfectdis.0c00365
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Data on testing for COVID-19 by week and country. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing>
6. Kleiboeker S, Cowden S, Grantham J, Nutt J, Tyler A, Berg A, et al. SARS-CoV-2 viral load assessment in respiratory samples. *J Clin Virol.* 2020;129:104439. doi:10.1016/j.jcv.2020.104439
7. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179. doi:10.1056/nejmc2001737
8. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411-412. doi:10.1016/S1473-3099(20)30113-4
9. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):793-798. doi:10.1093/cid/ciaa345
10. Alcoba-Florez J, Gil-Campesino H, Artola DGM de, González-Montelongo R, Valenzuela-Fernández A, Ciuffreda L, et al. Sensitivity of different RT-qPCR solutions for SARS-CoV-2 detection. *Int J Infect Dis.* 2020;99:190-192. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.058
11. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, Fuster L, Prudent E, Colson P, et al. Evaluation of the Panbio Covid-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with Covid-19. *J Clin Microbiol.* 2021;59(2):e02589-20. doi:10.1128/jcm.02589-20
12. 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. doi:10.1016/j.jcv.2020.104659
13. Torres I, Poujois S, Albert E, Colomina J, Navarro D. Evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag rapid test device) for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic close contacts of COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):636.e1-636.e4 doi:10.1016/j.cmi.2020.12.022
14. Gremmels H, Winkel BMF, Schuurman R, Rosingh A, Rigter NAM, Rodriguez O, et al. Real-life validation of the Panbio™ COVID-19 antigen rapid test (Abbott) in community-dwelling subjects with symptoms of potential SARS-CoV-2 infection. *EClinicalMedicine.* 2021;31:100677. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100677
15. Merino P, Guinea J, Muñoz-Gallego I, González-Donapetry P, Galán JC, Antona N, et al. Multicenter evaluation of the Panbio™ COVID-19 rapid antigen-detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(5):758-761. doi:10.1016/j.cmi.2021.02.001
16. Bullete O, Lorente P, Leiva A, Carandell E, Oliver A, Rojo E, et al. Panbio™ rapid antigen test for SARS-CoV-2 has acceptable accuracy in symptomatic patients in primary health care. *J Infect.* 2021;82(3). doi:10.1016/j.jinf.2021.02.014
17. Pérez-García F, Romanyk J, Gómez-Herruz P, Arroyo T, Pérez-Tanoira R, Linares M, et al. Diagnostic performance of CerTest and Panbio antigen rapid diagnostic tests to diagnose SARS-CoV-2 infection. *J Clin Virol.* 2021;137. doi:10.1016/j.jcv.2021.104781
18. Axell-House DB, Lavingia R, Rafferty M, Clark E, Amirian ES, Chiao EY. The estimation of diagnostic accuracy of tests for COVID-19: A scoping review. *J Infect.* 2020;81(5):681-697. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.043
19. Schildgen V, Demuth S, Lüsebrink J, Schildgen O. Limits and Opportunities of SARS-CoV-2 Antigen Rapid Tests: An Experienced-Based Perspective. *Pathogens.* 2021;10(1):38. doi:10.3390/pathogens10010038
20. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 2020;383(6):e38. doi:10.1056/nejmp2015897
21. Kinloch NN, Ritchie G, Brumme CJ, Dong W, Dong W, Lawson T, et al. Suboptimal biological sampling as a probable cause of false-negative COVID-19 diagnostic test results. *J Infect Dis.* 2020;222(6):899-902. doi:10.1093/infdis/jiaa370
22. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin J Il. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;98:180-186. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.052
23. Kretzschmar ME, Rozhnova G, Bootsma MCJ, van Boven M, van de Wijgert JHHM, Bonten MJM. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study. *Lancet Public Heal.* 2020;5(8):e452-e459. doi:10.1016/S2468-2667(20)30157-2
24. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Heal.* 2020;25(3):210-215. doi:10.1016/j.idh.2020.05.002
25. Gao M, Yang L, Chen X, Deng Y, Yang S, Xu H, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med.* 2020;169:106026. doi:10.1016/j.rmed.2020.106026
26. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):262-267. doi:10.7326/M20-1495
27. Lin S-W, Shen C-F, Cheng C-M. Potential Trends of Point-of-Care Diagnostics—The Next Generation of the Laboratory Diagnosis. *Diagnostics.* 2020;10(10):774. doi:10.3390/diagnostics10100774
28. Candel FJ, Barreiro P, San Román J, Abanades JC, Barba R, Barberán J, et al. Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: attitude in different clinical settings. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(6):466-484. doi:10.37201/req/120.2020