

TÍTULO:

ACTUALIZACIÓN DEL INFORME DEL GRUPO DE TRABAJO
MULTIDISCIPLINAR SOBRE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE
COVID-19.

Autores:

GRUPO DE TRABAJO MULTIDISCIPLINAR DEL MINISTERIO DE
CIENCIA e INNOVACIÓN



Resumen:

Este informe comprende una breve actualización y revisión de los diferentes sistemas y métodos de diagnóstico disponibles actualmente para la infección COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Los métodos de detección se clasifican en dos estrategias directas y una estrategia indirecta, todas ellas bien diferenciadas y cada una con sus ventajas y limitaciones. El alto nivel de transmisión del virus SARS-CoV-2 ha demostrado la importancia de disponer de pruebas diagnósticas rápidas, sensibles y específicas que puedan identificar a las personas infectadas, así como a aquellas que ya han sufrido la infección y han generado protección inmunitaria. Actualmente las pruebas diagnósticas que existen se basan en la detección de: 1.- Material génico del virus 2.- Antígenos virales 3.- Anticuerpos generados frente al virus Las técnicas PCR y las de detección de material génico y antígenos virales, respectivamente, están muy bien establecidas, presentan una gran especificidad y sensibilidad, y permiten saber si hay presencia de estos elementos del virus en un momento concreto, aunque no indican en qué momento de la infección nos hallamos. Por otro lado, la generación de anticuerpos por parte del sistema inmunitario es una respuesta conocida que sigue una secuencia temporal y ayuda a identificar el momento del proceso infeccioso en que se encuentra el paciente. También, permite la identificación de individuos que han sido huésped del virus, inclusive cuando estos han sido asintomáticos durante la infección.



ACTUALIZACIÓN DEL INFORME DEL GTM¹ SOBRE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Fecha: 12 enero 2021

Este informe comprende una breve actualización y revisión de los diferentes sistemas y métodos de diagnóstico disponibles actualmente para la infección COVID-19, causada por el coronavirus SARS-CoV-2. Los métodos de detección se clasifican en dos estrategias directas y una estrategia indirecta, todas ellas bien diferenciadas y cada una con sus ventajas y limitaciones. El alto nivel de transmisión del virus SARS-CoV-2 ha demostrado la importancia de disponer de **pruebas diagnósticas rápidas, sensibles y específicas** que puedan identificar a las personas infectadas, así como a aquellas que ya han sufrido la infección y han generado protección inmunitaria.

Actualmente las pruebas diagnósticas que existen se basan en la detección de:

1.- Material génico del virus

2.- Antígenos virales

3.- Anticuerpos generados frente al virus

Las técnicas PCR y las de detección de material génico y antígenos virales, respectivamente, están muy bien establecidas, presentan una gran especificidad y sensibilidad, y permiten saber si hay presencia de estos elementos del virus en un momento concreto, aunque no indican en qué momento de la infección nos hallamos. Por otro lado, la generación de anticuerpos por parte del sistema inmunitario es una respuesta conocida que sigue una secuencia temporal y ayuda a identificar el momento del proceso infeccioso en que se encuentra el paciente. También, permite la identificación de individuos que han sido huésped del virus, inclusive cuando estos han sido asintomáticos durante la infección.

¹ El Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) asesora y apoya al Ministerio de Ciencia e Innovación en materias científicas relacionadas con el COVID-19 y sus consecuencias futuras. El [GTM](#) está compuesto por: José M. Ordovás (Presidente), Mariano Esteban, Rocío García-Retamero, Beatriz González López-Valcárcel, Alfonso Gordaliza, Marco Inzitari, Pedro Jordano, Itziar de Lecuona, Laura M. Lechuga, Ramón López de Mántaras, José Molero, Agustín Portela, Diego Puga, José Javier Ramasco, Francisco Sánchez-Madrid y Alfonso Valencia. Enric Banda actúa como observador, y María Sol Serrano Alonso como secretaria. Todos los componentes del GTM colaboran de forma desinteresada con el Ministerio de Ciencia e Innovación. En este informe ha colaborado de forma desinteresada los Dres. África González Fernández, Marcos López Hoyos, María del Carmen Martín Alonso, Jordi Cano Ochando y Estanislao Nistal Villar (miembros de la Sociedad Española de Inmunología)

1.- DETECCIÓN DEL MATERIAL GÉNICO DEL VIRUS POR TÉCNICAS MOLECULARES

1.1 PCR

La técnica de referencia para detectar la presencia del material génico específico del virus SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La muestra utilizada suele ser un exudado nasofaríngeo aunque también puede utilizarse saliva, esputo, aspirado traqueal o lavado broncoalveolar.

Actualmente, la PCR **es la técnica de diagnóstico más sensible y específica** de la que se dispone en esta pandemia (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32570045/>). La PCR detecta específicamente secuencias específicas del ARN del SARS-CoV-2, tanto genómico como en estado replicativo, desde la fase asintomática de la incubación hasta varias semanas después de la resolución del cuadro clínico.

A pesar de su elevada sensibilidad, se han descrito porcentajes variables de falsos negativos debidos a factores asociados con la obtención y procesamiento de la muestra y con la dinámica de la carga viral. En cuanto a esta última, sabemos que **es máxima dentro de los primeros 7 días de la infección**, aunque algunas personas infectadas pueden retener material génico del virus hasta pasadas semanas e incluso meses, especialmente en pacientes que no resuelven el cuadro clínico. Por el contrario, la positividad que se detecta tras la resolución del cuadro clínico, especialmente en pacientes que desarrollan anticuerpos IgG neutralizantes frente al virus, se suele asociar a una infectividad mínima o nula.

El porcentaje variable de falsos negativos se considera que es mayor en los primeros 5 días después de la infección (hasta de un 67%), y mínimo en el día 8 (21%), por lo que sería aconsejable que las pruebas PCR se realizaran 1–3 días después de la aparición de los síntomas para así minimizar los falsos negativos.

Además, en pacientes asintomáticos, deberían tenerse en cuenta los ciclos de PCR a los cuales se considera que la muestra es infectiva. **Las PCR positivas a ciclos (Ct) mayores de 35** tras un periodo de sintomatología leve o pasados los días preceptivos de cuarentena de incubación del virus, **deberían de ser considerados despreciables en cuanto al significado clínico y los pacientes como no infecciosos.**

La dificultad de la interpretación de los resultados en algunos casos, junto con la complejidad de la obtención de la muestra, la laboriosidad de la técnica en sí, y la necesidad de llevarla a cabo en laboratorios especializados por técnicos expertos, son algunas de las limitaciones de la técnica PCR.

Existe una RT-PCR automatizada, muy rápida (30 minutos) y en funcionamiento como *Point of Care* (POC) (instrumento portátil), que utiliza el sistema Xpert Xpress (cepheid.com). Viene en un formato que no precisa de instalaciones especializadas ni de técnicos expertos. Está diseñada principalmente para situaciones de emergencia y necesidad de diagnóstico urgente y además se podría combinar con la detección de otros virus respiratorios (para filtrar falsos positivos). Con su uso se podría evitar la saturación de los servicios de urgencias. Así, se ha anunciado la combinación en un solo test de SARS-CoV-2, gripe A y B y virus respiratorio sincitial (Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV). Este equipamiento es muy específico, pero está disponible en la mayoría de los laboratorios de Microbiología para pruebas urgentes de detección de otros virus y ya se está empleando para SARS-CoV-2.

1.2 AMPLIFICACIÓN ISOTÉRMICA

La amplificación isotérmica está basada también en técnicas moleculares y, en comparación con la PCR, requiere de una temperatura constante para la reacción de amplificación e identificación de un fragmento del material génico del virus. Existen numerosas variantes de esta técnica (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093592/>). **Este test es más rápido que la PCR (de 5 a 30 minutos)**. Se trata de una técnica muy sensible que puede tener, por tanto, las mismas dificultades de interpretación que se han comentado anteriormente para la PCR.

Hay al menos **cinco compañías que comercializan esta tecnología** en forma de técnicas de *Point of Care* (instrumento portátil) que incluyen hisopo y kit de extracción y no precisan de técnicos expertos para su realización e interpretación. Una de estas técnicas es la empleada por el modelo comercial *ID now* de Abbott, que es uno de los sistemas de diagnóstico basados en esta técnica más extendidos en USA. (<https://www.globalpointofcare.abbott/es/product-details/id-now.html>)

La amplificación isotérmica basada en bucle o **LAMP** (del inglés, *Loop-mediated isothermal amplification*) es una técnica específica de amplificación isotérmica casi tan sensible como la PCR. El pasado 17 de noviembre, la FDA aprobó el primer autotest para uso domiciliario denominado Lucira basado en esta técnica (<https://www.lucirahealth.com/>), aunque todavía no está disponible comercialmente y se necesitará prescripción médica para su uso.

1.3 CRISPR

Este tipo de test, basado en el sistema **CRISPR**, detecta el material génico del virus mediante la hibridación de una sonda a una región concreta del material genético del virus. Esto permite, a su vez, la unión de una enzima Cas al ADN, que da como resultado la activación de una sonda que emite fluorescencia tras el procesamiento. Al depender de una actividad enzimática, la señal es



amplificable y acumulable, lo que permite una detección muy sensible del material génico del virus sin necesidad de su procesamiento.

El test CRISPR requiere, al igual que las amplificaciones isotérmicas, de una mínima manipulación y se espera que pueda llegar a ser un test de autodiagnóstico en fechas no muy lejanas. Al igual que las anteriores, su alta sensibilidad puede plantear problemas diagnósticos cuando detecten positivos en personas que ya no secretan virus infectivos.

Actualmente hay tan solo un kit aprobado que emplea esta tecnología. (Se incluye dentro de un listado de test aprobados; <https://www.360dx.com/coronavirus-test-tracker-launched-covid-19-tests>)

- Sherlock Biosciences. Sherlock CRISPR SARS-CoV-2 kit (EUA 5/6/2020)
EUA: Emergency Use Authorization

1.4 PCR Digital

Para solventar el problema de la sensibilidad cuando las cargas virales son bajas, diversas compañías están comercializando una tecnología PCR de alta sensibilidad denominada PCR digital (dPCR), basada en una técnica muy sofisticada que emplea microfluídica y análisis a nivel de gota. Empresas como Gnomegen LLC, PreciGenome LLC y Bio-Rad la comercializan.

1.5 SECUENCIACIÓN DEL VIRUS

Otra opción diagnóstica es la secuenciación directa del virus. Esta técnica requiere de equipamiento más sofisticado y se emplea fundamentalmente para identificar **mutaciones** en la secuencia del SARS-CoV-2. Tiene interés para el estudio de posibles casos de reinfecciones así como de la evolución de las cepas y su posible implicación en el desarrollo de la pandemia. Así, puede detectar mutaciones con repercusión clínica en términos de patogenicidad, evasión frente a los tratamientos basados en fármacos antivirales y/o anticuerpos neutralizantes o la inmunidad neutralizante completa frente al virus que se espera de las vacunas. Esta técnica de secuenciación es la que ha permitido la rápida identificación de las mutaciones detectadas en UK y en Sudáfrica, que tienen mayor capacidad de infección, pero de similar virulencia.

(Ver Tablas 1A y 1B)

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LAS TÉCNICAS MOLECULARES

Ventajas:

En general, **la prueba de RT-PCR es el pilar del diagnóstico de COVID-19**, debido a su sensibilidad, especificidad y viabilidad en comparación con el cultivo viral. Para su interpretación es necesario considerar el momento de la prueba de PCR en relación con los síntomas, el límite de detección del ensayo y el tipo de muestra.

Las próximas mejoras en la RT-PCR están dirigidas a una mayor facilidad de procesamiento, ahorro de materiales y tiempos de entrega de resultados más rápidos. Permite el uso de pools de ARN: se ha demostrado que la sensibilidad clínica se mantiene con pools de hasta 8 pacientes. Esta aproximación es útil en situaciones de falta de reactivos y/o número de muestras elevado, con el fin de reducir costes y acelerar los procesos de cribado, especialmente en momentos de baja incidencia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308776/>

Inconvenientes:

- Toma de muestra: la toma de muestra nasofaríngea con un hisopo es la recomendada y se puede combinar con la orofaríngea, para aumentar la sensibilidad. Esta toma de muestra es molesta para los pacientes, por lo que actualmente, se han desarrollado una prueba para la detección en saliva. En un estudio prospectivo, la muestra de saliva se asoció con una sensibilidad similar a la del hisopo nasofaríngeo en la detección del ARN del SARS-CoV-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32857487/>.
- Temperatura de mantenimiento de la muestra: refrigerada a 4°C si se procesa antes de 72 horas; congelada a -70°C o temperaturas más bajas si se necesita mantener durante más tiempo.
- Extracción de ARN viral: Este paso es un factor limitante porque cada contenedor de hisopo se debe inactivar (65°C, 30 minutos o con solución inactivadora), manipulando en campana de bioseguridad, y de forma individualizada.

2.- DETECCIÓN DE ANTÍGENOS VIRALES DE CORONAVIRUS SARS-COV-2 (PRUEBAS DE ANTÍGENO).

Estos test se basan en la **captura de antígenos específicos del virus mediante sus anticuerpos específicos**. Los antígenos del SARS-CoV-2 son los antígenos N, S y el dominio RBD, siendo el antígeno N el más abundante en el virus). La técnica empleada para el test de antígeno **suele ser la inmunocromatografía (lateral flow)**. Se trata de tiras reactivas donde se adsorben los anticuerpos específicos frente a los antígenos. Se han comercializado diversos kits para la detección de antígenos del SARS-CoV-2, la mayoría de ellos como **test rápidos** (resultados en 15-20 minutos)

Es importante destacar que estos test solo proporcionan una respuesta si/no a la presencia de la infección y no permiten conocer cuál es el contenido de la carga viral en una muestra.

Además de la inmunocromatografía, existen test diagnósticos para detección de antígenos basados en otras tecnologías como inmunofluorescencia y biosensores electroquímicos y ópticos, y algunos de ellos requieren equipos específicos para su medición.

La mayoría de los test se han desarrollado para muestras nasales y orofaríngeas, pero recientemente han aparecido otros que pueden emplear **saliva**.

La Comisión Europea (CE) ha adoptado una recomendación sobre el uso de los test rápidos de antígenos, con una guía con fecha **18 de noviembre de 2020** en la que indica que los test de antígeno deben estar provistos del marcado CE y presentar al menos un **80% de sensibilidad y un 97% de especificidad**.

(Ver Tabla 2)

Su sensibilidad se incrementa si se realiza en los **5 primeros días desde el inicio de los síntomas o dentro de 7 días tras una exposición confirmada con un caso COVID-19**, ya que deben ser muestras con **alta carga viral** para que el test de antígeno sea capaz de detectarla. Hay pocos datos en personas asintomáticas ya que las empresas que han desarrollado estos test no las incluyen como población diana (Figura 1).

Estos test deberían usarse para el diagnóstico rápido de la infección, particularmente en circunstancias de transmisión comunitaria alta. Hay que tener en cuenta que actualmente hay numerosos test de antígenos en el mercado, pero no todos tienen la misma sensibilidad y especificidad, por lo que es necesario conseguir información sobre sus validaciones antes de decantarse por unos u otros.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS TEST DE ANTÍGENO

Ventajas:

1. Los test rápidos son sencillos, no requieren equipos sofisticados ni personal muy cualificado, pero sí deben ser llevados a cabo por personal entrenado.
2. Son más rápidos y baratos que la PCR
3. Permite el aislamiento más temprano de los casos positivos.
4. Puede permitir rápidos estudios masivos en situación de alta prevalencia y/ de alto riesgo (ejemplo, residencias), y repetirlos en personas con alto riesgo potencial.

Inconvenientes:

1. La mayoría de ellos tienen una sensibilidad inferior a los test RT-PCR
2. No hay datos en personas asintomáticas

3. La ventana de positividad es más estrecha que la de RT-PCR (Figura 1)
4. Los resultados negativos en una población con alta prevalencia de infección, deberían confirmarse por RT-PCR o repetir el test de antígeno.

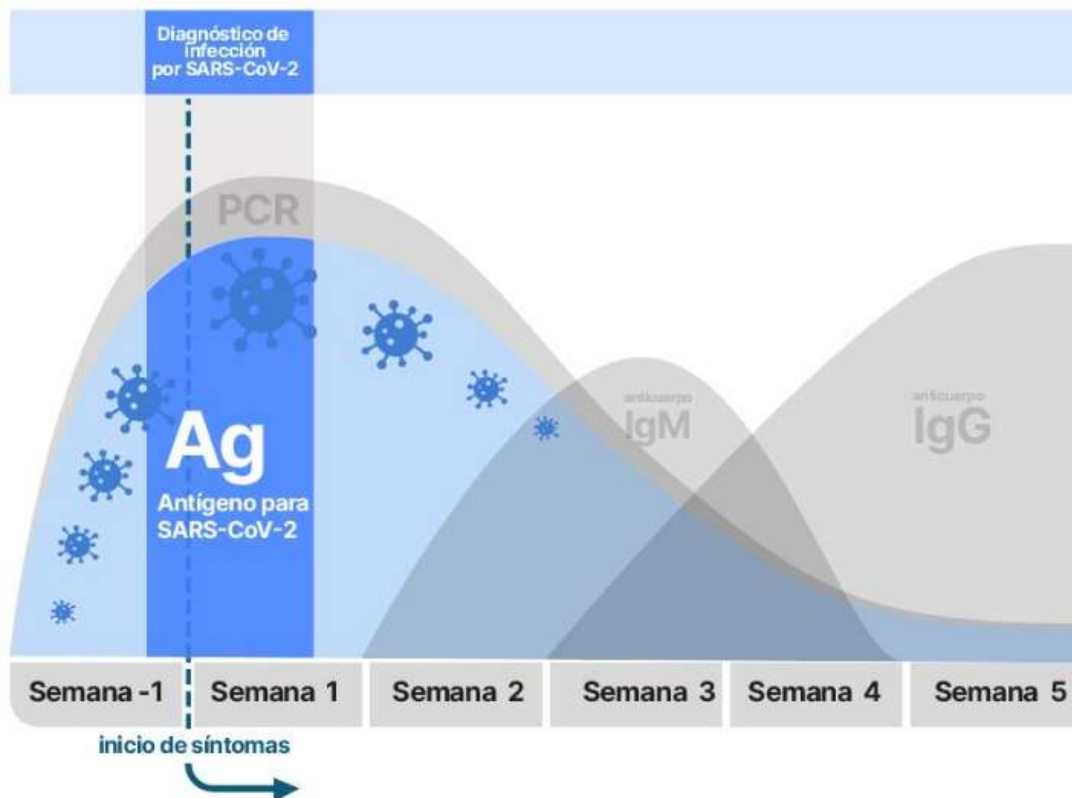


Figura 1. Ventana de positividad de test rápido de antígeno para su detección en saliva. <https://www.iesmedical.es/producto/test-rapido-covid-19-antigeno-saliva/>

COMPARATIVA DE LOS TEST RÁPIDOS PARA DETECCIÓN DEL VIRUS

El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 se realiza típicamente utilizando RT-PCR estándar, que requiere transporte de la muestra a un laboratorio especializado así como personal, equipos y materiales especializados. Debido a esta complejidad, existe un gran interés por las pruebas moleculares y de antígeno rápidas.

Las pruebas rápidas **moleculares y de antígenos** difieren de las RT-PCR estándar en varios aspectos: facilitan el acceso a las pruebas mediante ensayos en el lugar de atención, mejoran la eficiencia ya que reducen los pasos del proceso entre la recogida de la muestra y los resultados y algunas también anulan la necesidad de un laboratorio central y de equipo especializado. La muestra para las pruebas rápidas se obtiene con un hisopo nasal, que suele ser mejor tolerado que el hisopo nasofaríngeo.

Las pruebas rápidas pueden contribuir en última instancia a una mejor contención del SARS-CoV-2 mediante una detección más eficaz y el posterior aislamiento. En consecuencia, algunos hospitales están utilizando o considerando la posibilidad de utilizar pruebas rápidas como parte de sus algoritmos de prueba del SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html#table2>

La evaluación de las pruebas de antígeno para el diagnóstico de la COVID-19 demuestran una especificidad similar a las pruebas RT-PCR estándar, pero una sensibilidad inferior que las pruebas moleculares rápidas, que muestran una sensibilidad similar a las pruebas RT-PCR estándar <https://www.finddx.org/covid-19/dx-data/>.

Las pruebas rápidas de antígenos y moleculares pueden diferir en sus características de rendimiento, por lo que es difícil extrapolar la evaluación de una prueba rápida específica a otras. Hasta que no se disponga de datos más fiables sobre la utilización de estas pruebas en los entornos clínicos, **la RT-PCR estándar seguirá siendo probablemente la técnica más fiable para diagnosticar la infección por el SARS-CoV-2**. Sin embargo, en determinados escenarios, una prueba rápida puede ser una prueba de detección inicial razonable; entre ellos se incluyen situaciones en las que es importante el aislamiento rápido, como en los servicios de Atención primaria y de urgencias o casos en los que una persona sintomática ha tenido un contacto conocido con alguien con COVID-19. Así pues, no se hacen recomendaciones a favor o en contra del uso de pruebas rápidas (es decir, tiempo de resultado ≤ 1 hora) frente a las pruebas estándar de ARN en individuos sintomáticos sospechosos de tener infección por SARS-CoV-2. Varios ensayos clínicos en curso tienen como objetivo evaluar las pruebas rápidas de COVID-19 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04460690>). En el caso del kit de prueba Lucira COVID-19 All-In-One, comentado anteriormente, es una prueba de PCR rápida que proporciona resultados en 30 minutos.

3.- DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS

En este caso se detectan los anticuerpos o inmunoglobulinas generados frente al virus en muestras de sangre, suero, plasma o saliva, principalmente. La sensibilidad y especificidad de estas pruebas depende, sobre todo, de cuatro factores:

- El **isotipo de anticuerpos** detectado. Las pruebas pueden detectar inmunoglobulinas totales, isotipos concretos (IgM, IgG e IgA) o sus combinaciones (Figura 1). La sensibilidad de todos ellos es baja durante los primeros días de infección porque su generación (seroconversión) requiere aproximadamente una semana. Las sensibilidades óptimas se encuentran en torno a las 3-4 semanas y a partir de entonces, la cinética es altamente variable. La IgM sería la primera en aparecer y también en decaer, aunque

hay casos descritos en los que perdura varios meses. Esta cinética puede complicar la interpretación de los resultados sobre todo cuando se miden simultáneamente dos o más isotipos.

- El **antígeno contra el que se prueban** las inmunoglobulinas. Uno de los más habituales es el N (nucleocápside o nucleoproteína) aunque también hay pruebas que utilizan mezclas de varios antígenos, incluyendo el S y RBD, o de proteínas totales del virus.
- El **perfil inmune de cada individuo**. El tiempo necesario para la seroconversión, la clase de anticuerpos predominantes y el hecho de que se mantengan o decaigan los anticuerpos, depende del estado general de salud e inmunidad de cada persona, del curso de la enfermedad, de las posibles comorbilidades y de los tratamientos recibidos.
- El **método de detección**:
 - Los test de flujo lateral o inmunocromatografía se realizan en minutos y requieren tan solo una gota de sangre; son solo cualitativos y no requieren instrumental adicional.
 - El ELISA es una técnica muy sensible, habitualmente estos test son semi-cuantitativos y requieren del uso de equipos especializados e instrumental específico.
 - Los ensayos de quimioluminiscencia (CLIA) son análogos al ELISA en sensibilidad y requieren también de equipos especializados que permiten además el procesamiento masivo de muestras.

Los ensayos basados en CLIA ofrecen más del 98% de sensibilidad dentro de los 11-15 días posteriores al inicio de los síntomas, mientras que en los test rápidos puede bajar al 53% en el caso de la IgM y al 70% en el caso de la IgG.

Otro aspecto a considerar es que los datos de sensibilidad y especificidad se calculan en base al desempeño de los test en individuos con síntomas y PCR confirmada y no son trasladables a estudios de cribado de seroprevalencia o inmunización en los que hay gran número de asintomáticos.

(Ver Tabla 3)

CONCLUSIONES DE LOS TEST DE ANTICUERPOS

La utilidad de los **test de anticuerpos como método diagnóstico es limitada**, dado que su sensibilidad en la primera semana tras el contagio es baja, aunque pueden utilizarse como apoyo al diagnóstico en los casos positivos. Sin embargo son esenciales para los estudios de seroprevalencia e inmunización.

Cuanto más completo sea el repertorio de clases de anticuerpos y antígenos testados, más fiel será el reflejo de la inmunidad humoral de cada persona.

Sin embargo, la ausencia o bajada de los niveles de anticuerpos no puede asimilarse con ausencia de inmunidad, puesto que se ha podido generar memoria inmunitaria con linfocitos T (celular) y B (humoral), que responderán mejor frente al mismo patógeno en futuras exposiciones.

BIBLIOGRAFÍA

Enlaces de interés para prueba de detección del material génico y de antígenos virales

1. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/sarscov2_rapidantigentests_recommendation_en.pdf
2. <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval/>
3. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics>
4. <https://www.360dx.com/coronavirus-test-tracker-launched-covid-19-tests>
5. 5A ABBOT <https://www.fda.gov/media/141570/download>
5B ABBOT. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/11/Panbio_Ag-Public-Report_v1_1.pdf
6. ACCESSBIO <https://accessbiodiagnostics.net/carestart-covid-19-antigen/>
7. ARCDIA. <https://www.arcdia.com/maripoc/tests/covid-19-tests/>
8. ASSUT. <https://fplussurgical.com/wp-content/uploads/2020/09/Antigen-Assut-Europe-COVID-19-ESP.pdf>
9. BECTON DICKINSON. <https://www.bd.com/es-cl/company/news-and-media/press-releases/july-08-2020-portable-test-received-us-authorization-for-covid19-diagnostics>
10. BIONOTE. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/11/Bionote_Ag-INTERIM-Public-Report_202011105-v1-3.pdf
11. BIOVENDOR. <http://rapigen-inc.com/wp/portfolio-items/covid-19ag/?lang=en&ckattempt=1>
12. CELLTRION. <https://www.fda.gov/media/143270/download>
13. GENESPRINT. https://finance.yahoo.com/news/genesprint-group-infracar-release-rapid-050100384.html?guccounter=1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2x1LnNvbS8&guce_referrer_sig=AQAAAJHZrVZYRZoMnSPCweGdZKkvEGHgLIH LT6oO1rnZsgCgOZ7uECdS2OILUL-7X2oX2fApXyaHzXczJvIcSoYlcRavZURwOuW51FMoXve5MJxu49zvX0qgV_a8dEyYIE-2MPMPYso2zOt90_GwRYjlrViRaz1I2Zj1CQ1LH_Y2lekRR
14. JOYSBIO. <https://en.joysbio.com/covid-19-antigen-rapid-test-kit/>
15. LIMING BIO. <https://www.limingbio.com/sars-cov-2-antigen-kit/>
16. LITUA BIOTECHNOLOGY. <https://www.omnia-health.com/exhibitor/hunan-litua-biotechnology-co-ltd>
17. LUMIRA DX. <https://www.lumiradx.com/es-es/que-hacemos/diagnostico/tecnologia-analitica/antigen-test>

18. ORTHO CLINICAL. <https://www.prnewswire.com/news-releases/orthos-vitros-sars-cov-2-antigen-test-capable-of-accurate-mass-scale-testing-achieves-ce-mark-301160004.html>
19. QUIDEL. <https://www.quidel.com/immunoassays/rapid-sars-tests/sofia-sars-antigen-fia>
20. SD BIOSENSOR, INC. https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2020/11/SDQ-Ag-Public-Report_20201103-v2-0.pdf
21. SIEMENS. <https://www.siemens-healthineers.com/es/point-of-care-testing/covid-19-testing/covid-19-tests/clinitest-covid-19-antigen-test>
22. ZANDCELL. <https://zandcell.com/zandcell-covid-19-rapid-antigen-test/>
23. ZHEJIANG https://www.medica.de/vis-content/event-medcom2020.MEDICA/exh-medcom2020.2676467/MEDICA-2020-Zhejiang-Orient-Gene-Biotech-Co.-Ltd-Paper-medcom2020.2676467-IBq0eFj5QOWojYv54xukhw.pdf?_ga=2.192825186.918420160.1606327106-1871415917.1606327106
24. <https://www.360dx.com/coronavirus-test-tracker-launched-covid-19-tests-euas#individual-antigen>
25. <https://www.finddx.org/covid-19/covid-19-backuplp/pipeline-2/>
26. <https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/devices/4?marking=Yes&principle=ImmunoAssay-Antigen&format=&manufacturer=&text name=#form content>
27. Sheridan, C. Coronavirus testing finally gathers speed. *Nature Biotechnol.* Nov 5, 2020. <https://doi.org/10.1038/d41587-020-00021-z>

Referencias para pruebas de detección de anticuerpos frente al virus

- Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick LC, Rattigan SM, Borgert BA, Moreno CA, Solomon BD, Trimmer-Smith L, Etienne V, Rodriguez-Barraquer I, Lessler J, Salje H, Burke DS, Wesolowski A, Cummings DAT. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 2020 Sep 17;11(1):4704. doi: 10.1038/s41467-020-18450-4. PMID: 32943637; PMCID: PMC7499300.
- Long, Q. X., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*, 1-4 (2020)
- Petherick, A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 395 (10230): 1101-1102 (2020)
- Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol.* 2020 Aug;101(8):791-797. doi: 10.1099/jgv.0.001439. PMID: 32430094; PMCID: PMC7641391.
- Mekonnen D, Mengist HM, Derby A, Nibret E, Munshea A, He H, Li B, Jin T. Diagnostic accuracy of serological tests and kinetics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 Nov 5:e2181. doi: 10.1002/rmv.2181. Epub ahead of print. PMID: 33152146.