

Original

Diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante test de antígeno en un Servicio de Urgencias Pediátricas

P. ANDRÉS PORRAS¹, B. SALAMANCA ZARZUELA²

¹Médico Interno Residente Pediatría; ²Pediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

RESUMEN

Introducción. Encontrar un método diagnóstico para la enfermedad por SARS-CoV-2, eficiente y accesible ha sido uno de los grandes problemas a lo largo de la epidemia por COVID 19.

Pacientes y métodos. Estudio descriptivo retrospectivo de los datos clínicos de los pacientes sometidos a test de antígenos para SARS-CoV-2 realizados en el Servicio de Urgencias Pediátricas de un hospital terciario, entre el 22/12/2021 y el 10/02/2022, y su concordancia con el resultado de la RT-PCR de SARS-CoV-2 en caso de disponer de ésta.

Resultados. Se realizaron 653 test de antígenos (53,9% varones), siendo positivos el 26,6%. La edad media fue estadísticamente mayor en aquellos con resultado positivo ($67,3 \pm 51$ meses, frente a $51,95 \pm 51,3$ meses). El síntoma más frecuente entre los pacientes positivos fue la fiebre en el 79%. Entre los 387 pacientes con test negativo, se realizaron 92 RT-PCR, resultando positivas 11 de ellas (12%) 9 de los 11 pacientes con RT-PCR positivo tenían un contacto familiar estrecho y, de estas, 7 presentaban fiebre. Resulto significativa la relación entre tener un contacto familiar y un test de antígeno positivo ($p < 0,01$), pero no con otro tipo de contacto.

Discusión. Los pacientes que presentaron RT-PCR para SARS-CoV-2 positiva, con test de antígeno negativo presentaban en su mayoría contacto familiar y fiebre. El contacto no familiar no tenía mayor porcentaje de falsos negativos que aquellos sin contacto conocido. La variación de positividad

puede deberse a las diferencias en la valoración de caso sospechoso y a la técnica de obtención de muestra.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Test de antígenos.

ABSTRACT

Introduction. Finding an efficient and accessible diagnostic method for SARS-CoV-2 disease has been one of the big problems throughout the COVID 19 epidemic.

Patients and methods. Retrospective descriptive study of the clinical data of patients undergoing antigen tests for SARS-CoV-2 carried out in the Pediatric Emergency Department of a tertiary hospital, between 22/12/2021 and 10/02/2022, and its concordance with the result of the RT-PCR of SARS-CoV-2 if available.

Result. 653 antigen tests were performed (53.9% male), 26.6% were positive. The mean age was statistically higher in those with a positive result (67.3 ± 51 months, compared to 51.95 ± 51.3 months). The most frequent symptom among positive patients was fever in 79%. Among the 387 patients with a negative test, 92 RT-PCR were performed, resulting in positive 11 of them (12%) 9 of the 11 patients with positive RT-PCR had a close family contact and, of these, 7 had fever. The relationship between having a family contact and a positive antigen test ($p < 0.01$) was significant, but not with another type of contact.

Correspondencia: Beatriz Salamanca Zarzuela. Calle Dulzaina, 2. 47012 Valladolid.

Correo electrónico: bsalamanca@saludcastillayleon.es

© 2022 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Discussion. Patients who presented RT-PCR for SARS-CoV-2 positive, with negative antigen test had mostly family contact and fever. Non-family contact had no higher percentage of false negatives than those with no known contact. The variation in positivity may be due to differences in the assessment of suspected case and sample collection technique.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; Antigen test..

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por SARS-CoV-2 ha afectado a millones de personas en todo el mundo. Encontrar un método diagnóstico eficiente y accesible ha sido uno de los grandes problemas a lo largo de la epidemia. La clínica más leve y las diferencias de las manifestaciones clínicas en la población pediátrica, plantean problemas respecto a su confirmación microbiológica.

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-RT-PCR), se considera el patrón de oro para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 según indicaciones de la organización mundial de la salud. Esta técnica se basa en la detección de ARN del virus en la muestra siendo necesaria su realización en laboratorios específicos que dispongan de dicha técnica^(1,2).

Con el fin de agilizar los diagnósticos y de disminuir la dependencia de laboratorios con personal técnico convenientemente formado, se han diseñado técnicas diagnósticas en el punto de atención con resultados obtenidos en minutos. De forma general estas técnicas permiten obviar la necesidad del transporte de la muestra a un laboratorio, disminuir el tiempo de procesamiento y mejorar el control epidemiológico al dar resultados de forma casi inmediata^(3,4).

Una de esas técnicas rápidas es la detección de antígenos de SARS-CoV-2, basada en la detección, mediante pruebas de inmunocromatografía o inmunoensayo, de proteínas (antígenos) pertenecientes al virus SARS-CoV-2. Generalmente se detecta la nucleoproteína del virus, al ser la más abundante. Esta proteína puede tener reactividad cruzada con otros coronavirus, por lo que lo ideal sería utilizar técnicas para detección de la proteína S (spike), más específica⁽⁵⁾.

Los criterios para la realización de una prueba diagnóstica, en nuestro medio, han ido cambiando según la situación epidemiológica en nuestro país, la aparición de nuevas variantes del virus y el conocimiento más exhaustivo de la enfermedad. Durante la realización de este trabajo, se encontraban vigentes, las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP) publicadas en octubre de 2020

que aconsejaba para pacientes de 0 a 18 años con sospecha de infección por SARS-CoV-2, la RT-RT-PCR como prueba microbiológica a realizar para la confirmación de la presencia de infección, sabiendo que ninguna de las opciones comerciales del mercado ofrece una S y E del 100%. La realización de prueba de antígenos rápida era considerada como una prueba rápida, orientadora, en pacientes con sintomatología compatible de menos de 5 días de duración, debiéndose realizar una RT-RT-PCR si el resultado era negativo y persistía duda diagnóstica⁽⁶⁾.

Las muestras respiratorias son, preferiblemente, las obtenidas con hisopado/escobillado nasofaríngeo; y, aunque menos adecuado, también se podría considerar el escobillado/hisopado orofaríngeo. De forma excepcional, a los pacientes sintomáticos que no se les pueda extraer una muestra de exudado nasofaríngeo, se podrá extraer una muestra de saliva, teniendo en cuenta las limitaciones de sensibilidad de este tipo de muestras. De momento y dado que la mayor carga viral está en fosas nasales/nasofaringe, son preferibles las muestras nasofaríngeas⁽⁶⁾.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con resultado positivo para un test de antígenos de SARS-CoV-2 realizados en nuestra unidad de Urgencias Pediátricas. Los objetivos secundarios fueron describir las mismas características de los pacientes a los que se sometió a dicha prueba por ser sospechosos de infección por COVID y cuyo resultado fue negativo; y aquellos en los que el resultado del test de Ag fue negativo y a los que se realizó prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2 y el resultado de la misma resultó positiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los resultados de los test de antígenos para SARS-CoV-2 realizados en el Servicio de Urgencias Pediátricas de un hospital terciario.

Se incluyeron todos los pacientes menores de 14 años atendidos entre el 22 de diciembre de 2021 y el 10 de febrero de 2022, a los que por sintomatología sospechosa de infección por SARS-CoV-2 se les realizó un test de Ag para este virus.

Las muestras fueron recogidas por personal el personal de enfermería del Servicio de Urgencias, siguiendo las instrucciones cada test, mediante isopado, vía nasofaríngeas,

de ambas narinas, con movimientos circulares, durante cinco segundos en cada narina.

Se excluyeron pacientes en los que por imposibilidad de colaboración no pudo recogerse la muestra de la manera anteriormente descrita.

Los test realizados pertenecen a las marcas Panbio COVID-19 Ag Rapid Test de Abbot® y Biocredit COVID-19 Ag- SARS-CoV 2 antigen test de Rapi GEN®. El primero de los test muestra una S y E generales del 84% (IC del 95%: 76,2-90,1) y del 99,9% (IC del 95%: 99,6-100), respectivamente. La sensibilidad se redujo al 67,6% (IC del 95%: 49,5%, 82,6%) entre las personas sin síntomas, independientemente de si estaban en contacto cercano con un caso conocido de COVID-19, siendo estos datos correspondientes a población adulta⁽¹⁶⁾. Los resultados obtenidos para la prueba de Bio-Credit fueron de S 64% (IC del 95%: 49.19–77.08) y E 100 % IC del 95%: 86.28–100), esta marca presenta como ventaja frente a otros test, la obtención del resultado en cinco minutos⁽⁷⁾.

Se realizó prueba diagnóstica de COVID a los pacientes que a criterio del facultativo adjunto responsable del paciente, eran sospechosos de infección por SARS-CoV-2, lo cual incluía cuadro catarral o fiebre con o sin síntomas digestivos, exantema o malestar general.

Se recogieron datos de filiación (sexo, edad), fecha de atención, situación epidémica del entorno del paciente, sintomatología del paciente (fiebre, clínica digestiva, sensación de malestar o mialgias, tos, odinofagia, mucosidad, exantema o cefalea), pruebas diagnósticas realizadas (test de antígenos para SARS-CoV-2 y/o RT-PCR para SARS-CoV-2) y el resultado de los mismos. Se consideró contacto estrecho la convivencia con persona con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, y contacto no estrecho, si el contacto era con compañero de aula, de otras actividades, o con un cuidador no conviviente.

Las variables cualitativas, se describieron como proporción (en porcentaje) de niños que presentaban esa característica. Las variables cuantitativas, se describieron como media y desviación estándar (DS). El estudio se basa en la comparación de grupos independientes. Para comparar variables cualitativas, se utilizaron la prueba *ji* cuadrado (χ^2), o la prueba exacta bilateral de Fisher si el número de efectivos esperados era menor de cinco en alguna casilla de la tabla 2x2. Las variables numéricas fueron comparadas mediante el análisis de la varianza y la *t* de Student para grupos independientes. Si la distribución de las variables se apartaba de la normalidad se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal Wallis. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias que tuvieran una probabilidad aleatoria (*p*) menor de 0,05.

No existe conflicto de interés de ninguno de los autores ni de ninguno de los profesionales sanitarios implicados en la atención de los pacientes incluidos.

RESULTADOS

La media de pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias Pediátricas durante los 51 días analizados, fue de 123 pacientes al día.

La muestra se compuso de 653 test de antígenos (53,9% varones, 46,1% mujeres), siendo positivos 174 (26,6%) y negativos 479 (73,4%). La edad media fue significativamente mayor entre los pacientes con resultado positivo ($67,3 \pm 51$ meses), frente a aquellos con resultado negativo ($51,95 \pm 51,3$ meses). El paciente de menor edad diagnosticado con esta técnica tenía 24 días de vida y el mayor 13 años y 11 meses. El 49,4% de los resultados positivos correspondían a varones, y el 50,6% a mujeres, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El número de test realizados cada día, y los resultados de los mismo se especifican en la figura 1. El día que se obtuvieron más resultados positivos fueron el 26 de diciembre de 2021 y el 13 de enero de 2022, 13 casos cada día. El día con mayor porcentaje de positivos entre los test realizados, fue el 4 de enero con un 69% de resultados positivos. El porcentaje de positividad en los test realizados varía desde un 48% el 13 de enero a un 8% el 9 de enero, presentando esos días incidencias en la población general similares: 2253,58 y 2106,99 casos ≥ 60 años confirmados (por fecha de diagnóstico) en 14 días $\times 100.000$ / número de habitantes ≥ 60 años, respectivamente.

La figura 2 muestra la clínica que presentaban los pacientes sometidos a un test de detección de Ag de SARS-CoV-2, y el porcentaje de resultados positivos en cada uno de ellos. Los síntomas con más porcentaje de casos positivos fueron las mialgias o sensación de malestar (51,7%) y la cefalea (48,3%). Los que menos la presencia de mucosidad (18,2%) y la tos (15,4%).

El 27,5% de los pacientes (n: 180) a los que se realizó test de Ag de SARS-CoV-2 informaban sobre contacto con pacientes diagnosticados de COVID. La distribución de los mismos fue la siguiente:

- Presentaban contacto estrecho 125 de los pacientes. De estos 125, el 61,6% (n: 77) presentaron un resultado positivo en el test de Ag. De los 48 pacientes con resultado negativo, se solicitó RT-PCR en 34 pacientes, por considerarse con sintomatología altamente sospecha, resultado positiva en 11 de ellos. Todos los pacientes con contacto

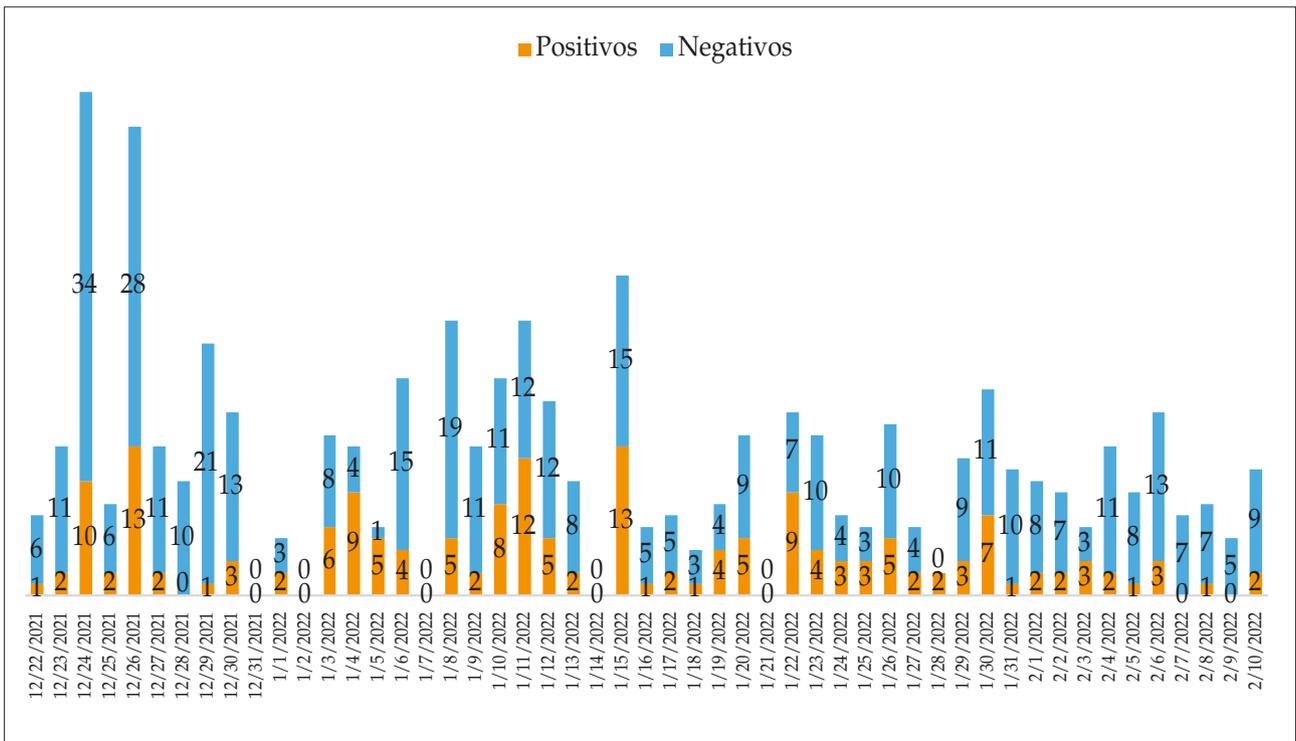


Figura 1. Número de test de Ag realizados por día y porcentaje de resultados positivos y negativos.

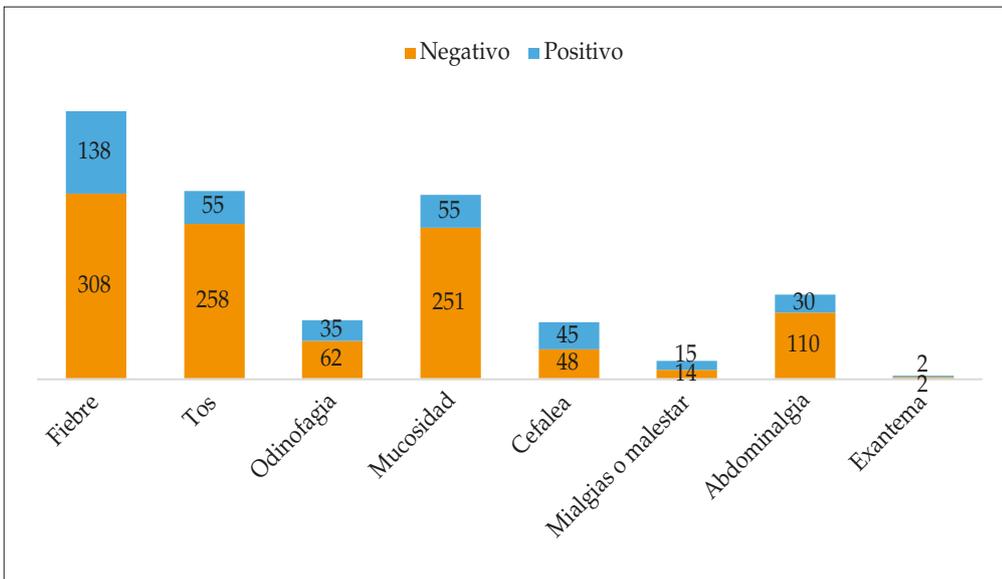


Figura 2. Número de test de detección de Ag de SARS-CoV-2 según la sintomatología del paciente, y resultados en cada grupo.

familiar, test de Ag negativo y RT-PCR positiva, presentaban fiebre.

- Se identificó contacto no estrecho en 55 pacientes, de los cuales 10 presentaron resultado positivo, lo que supone el 18% de positividad en este grupo. En 16 de los 45 nega-

tivos se solicitó prueba de RT-PCR resultando positiva en uno de ellos, cuyo motivo de consulta fue la fiebre.

Entre los 387 pacientes con test negativo, se realizaron 92 RT-PCR por considerarse alta la sospecha de COVID, resultando positivas 11 de ellas (12%).

Nueve de los 11 pacientes con RT-PCR positivo tenían un contacto familiar estrecho y, de estas, 7 presentaban fiebre. Un paciente (1%) de los pacientes con test de antígeno negativo, sin fiebre y sin contacto estrecho, tuvo RT-PCR positiva. Resulto significativa la relación entre tener un contacto familiar y un test de antígeno positivo ($p < 0,01$), pero no con otro tipo de contacto ($p = 0,13$).

DISCUSIÓN

El diagnóstico rápido y eficiente de la infección por SARS-CoV-2 ha supuesto un reto en los últimos meses, en la práctica clínica diaria. En la población pediátrica, a los problemas planteados sobre la mejor técnica diagnóstica en la población general, se añaden la variabilidad en la forma de presentación de la enfermedad en esta época de la vida, la dificultad para extraer la muestra de forma fiable y la frecuencia de cuadros infecciosos de etiología similar en este periodo.

En el momento de realización de este trabajo existían pocos estudios relativos a la fiabilidad de los test de Ag en la edad pediátrica. Uno de estos trabajos que incluye 1620 pacientes, hasta 16 años, sintomáticos, en los primeros 5 días de evolución de la enfermedad, muestra, para este tipo de prueba, una sensibilidad (S) del 45,4% y una especificidad (E) de 99,8%, teniendo como referencia de presencia de enfermedad, tener un resultado de RT-PCR positivo⁽⁹⁾. El otro trabajo publicado hasta ese momento, sobre el rendimiento de las pruebas antigénicas en pacientes pediátricos con síntomas o contacto estrecho asintomático, realizado en 774 muestras pareadas con una RT-RT-PCR en saliva obtiene una concordancia positiva global del 56,2%, que asciende al 93,8% en niños con umbral de ciclos inferior a 25, por lo que concluyen que la muestra nasal anterior puede ser una alternativa válida para detectar niños asintomáticos con capacidad infectiva, sobre todo si se realiza de forma seriada⁽⁸⁾.

La estrategia del Ministerio de Sanidad de España, en consonancia con la de la OMS, avala el uso de pruebas antigénicas cuando se obtiene un valor de S superior al 80%, hecho que no sucede en ningún estudio que incluya población pediátrica⁽⁶⁾. Las AEPED en ese momento, especificaba, que el uso de test de Ag de SARS-CoV-2, que en entornos con alta prevalencia, como las Urgencias hospitalarias, podría llevar a una elevada tasa de falsos negativos, y en entornos de baja prevalencia, podría ocurrir que no se diagnosticasen todos los positivos. Por ello consideraba útil su uso como una prueba rápida, en pacientes con sintomatología compatible de menos de 5 días de duración, debiéndose realizar

una RT-RT-PCR si el resultado era negativo y persistía duda diagnóstica⁽⁶⁾.

En este contexto, y debido al rápido incremento de casos en la edad pediátrica en la denominada “quinta ola” de infección por SARS-CoV-2, los sistemas sanitarios aconsejaron realizar test de antígenos a la población, al tratarse de una técnica de menor coste que la RT-RT-PCR, y a que el procesamiento se realiza en el punto de atención por lo que no se precisa de infraestructura ni acceso a laboratorio, realizando RT-RT-PCR en aquellos con alta sospecha diagnóstica, considerando que la sensibilidad del test Ag aumentaba durante los momentos con mayor incidencia de la enfermedad. Este trabajo, a diferencia de los publicados previamente, se ha realizado en un contexto epidemiológico con de riesgo de contagio denominado muy alto en población general, incluida la población pediátrica, que hasta ese momento había presentado una afectación menor que la población adulta.

Durante el período evaluado, la tasa de incidencia acumulada de positividad para SARS-CoV-2 en el área donde se realizó el estudio se consideraba de valoración de riesgo de circulación muy alto, con una media de 1.910 casos ≥ 60 años confirmados (por fecha de diagnóstico) en 14 días $\times 100.000$ /número de habitantes ≥ 60 años, con un mínimo de 795 el 20 de febrero y un máximo de 2.400, 8 el 17 de enero⁽⁸⁾.

Respecto al tipo de muestra recogida, la muestra preferida para el procesamiento de RT-RT-PCR es la obtenida de tracto respiratorio. En este trabajo las muestras de RT-RT-PCR se obtuvieron mayoritariamente nasofaríngeas, y en casos en que ésta no pudiera ser recogida, se obtenía mediante frotis faríngeo. Las muestras obtenidas para la realización de test de Ag fueron nasofaríngeas en todos los casos, recogiendo muestras desde ambas narinas, empleando el hisopo incluido en el propio test⁽¹¹⁻¹³⁾. Desde mediados de enero, la variante de SARS-CoV-2 predominante en circulación en España, era la omicron. Los trabajos publicados más recientemente, respecto al diagnóstico de esta variante, muestran igual sensibilidad entre muestra recogidas en nasofaringe y saliva^(14,15), incluso mayor en esta última⁽¹⁶⁾.

El síntoma predominante fue la fiebre, acompañada o no de cuadro de vía respiratorio superior u otorrinolaringológico, no presentado ninguno de los pacientes de esta serie, complicaciones secundarias a la infección como neumonía o síndrome de inflamación multisistémica. La edad de los pacientes con resultado al test rápido positivo fue estadísticamente superior en pacientes de mayor edad, lo cual puede deberse a la mayor presencia de cuadros infecciosos con características clínicas similares en pacientes en

periodo lactantes, o la dificultad para obtener una muestra fiable en pacientes de menor edad. No obstante, aparecen casos positivos en pacientes menores de un mes.

Los resultados obtenidos en este trabajo, muestran que la mayoría de los pacientes que presentaron RT-PCR habiendo tenido un test de Ag negativo, ocurrían en pacientes con fiebre y contacto estrecho familiar. La mayoría de los pacientes con este grupo, no obstante, mostraron resultado positivo para test. Aquellos en los que se realizó RT-PCR por ser altamente sospechosos y presentar test de antigenemia negativo, se concentran sobretodo, en los días con bajo porcentaje de positividad global entre los test realizados, a pesar de incidencia elevada.

Respecto a esta discordancia, el porcentaje de positividad de los test de Ag, en días consecutivos con tasas de incidencia acumulada prácticamente iguales, varía desde un 48% a un 8%, lo que puede deberse o bien a la variabilidad individual al considerar caso sospechoso de infección, y a la técnica de obtención de la muestra. En ambos casos consideramos que esta variabilidad no depende del tipo de prueba diagnóstica si no de variabilidad interobservador.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta muestra, evidencian el test rápido de Ag de SARS-CoV-2 como una herramienta útil para confirmar infección por COVID en pacientes pediátricos de todos los rangos de edad con clínica compatible. En caso de resultado negativo de este tipo de test, si el paciente presenta fiebre y contacto estrecho con un paciente ya diagnosticado, se aconseja realización de RT-PCR para SARS-CoV-2. Los contactos no estrechos, entre los que se han incluido los contactos escolares, no han mostrado en este trabajo, una mayor incidencia de infección, que aquellos pacientes con sintomatología sugestiva, sin ningún contacto conocido.

Limitaciones del estudio: estudio unicéntrico y retrospectivo. Variabilidad individual entre los profesionales a la hora de considerar caso altamente sospechoso. Al no realizarse RT-PCR a todos los pacientes negativos, considerada como patrón oro para el diagnóstico de la enfermedad, no se han podido calcular correlación entre ambas pruebas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020; 25.
2. Van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, de Jonge J, van den Brandt A, et al. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol.* 2020; 128: 104412.
3. Ravi N, Cortade DL, Ng E, Wang SX. Diagnostics for SARS-CoV-2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape. *Biosensors and Bioelectronics.* 2020; 165: 112454.
4. Rapid-HTA-of-alternative-diagnostic-tests.pdf [Internet]. [citado 13 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2020-10/Rapid-HTA-of-alternativediagnostic-tests.pdf>
5. González Rodríguez P, Pérez-Moneo Agapito B, Albi Rodríguez MS, Aizpurua Galdeano P, Aparicio Rodrigo M, Fernández Rodríguez MM, et al; en representación del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap. COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia. *An Pediatr (Barc).* 2021; 95(3): 207.e1-e13.
6. Documento técnico Manejo pediátrico en atención primaria del COVID-19 Versión del 18 de noviembre de 2020. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Subdirección de Promoción, Prevención y Calidad. Dirección General de Salud Pública. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_pediatría_ap.pdf
7. Al-Alawi S, Al-Hinai H, Al-Kindi N, Al-Rashidi M, Al-Kindi H, Al-Shukri I, et al. Evaluation of four rapid antigen tests for detection of SARS-CoV-2 virus. *Oman Med J.* 2021; 36(5): e297.
8. Situación epidemiológica del coronavirus en Castilla y León — Análisis de datos abiertos JCyL. Disponible en: <https:// analisis.datosabiertos.jcy.es/explore/embed/dataset/indicadores-de-riesgo-covid-19-por-provincias-250322/custom>
9. Villaverde S, Domínguez-Rodríguez S, Sabrido G, Pérez-Jorge C, Plata M, Romero MP, et al. Diagnostic accuracy of the Panbio SARS-CoV-2 antigen rapid test compared with RT-PCR Testing of nasopharyngeal samples in the pediatric population. *J Pediatr.* 2021; 232: 287-289.e4.
10. Sood N, Shetgiri R, Rodriguez A, Jimenez D, Treminino S, Daflos A, et al. Evaluation of the Abbott BinaxNOW rapid antigen test for SARS-CoV-2 infection in children: Implications for screening in a school setting. *PLoS One.* 2021; 16: e0249710.
11. Zhen W, Manji R, Smith E, Berry GJ. Comparison of four molecular in vitro diagnostic assays for the detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal specimens. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(8): e00783-20
12. Riccò M, Ranzieri S, Peruzzi S, Valente M, Marchesi F, Balzarini F, et al. RT-qRT-PCR assays based on saliva rather than on nasopharyngeal swabs are possible but should be interpreted with caution: results from a systematic review and meta-analysis. *Acta Biomed.* 2020; 91: e2020025.
13. Capecci E, Di Pietro GM, Luconi E. Is nasopharyngeal swab comparable with nasopharyngeal aspirate to detect SARS-CoV-2 in children? *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(9): e288-9.

14. Uršic T, Kogoj R, Šikonja J, Roškarić D, Jevšnik Virant M, Bogovic P, Petrovec M. Performance of nasopharyngeal swab and saliva in detecting Delta and Omicron SARS-CoV-2 variants. *J Med Virol.* 2022 Jun 1.
15. Lee RA, Herigon JC, Benedetti A, Pollock NR, Denking CM. Performance of saliva, oropharyngeal swabs, and nasal swabs for SARS-CoV-2 molecular detection: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2021; 59(5): e02881-20.
16. Marais G, Improved oral detection is a characteristic of Omicron infection and has implications for clinical sampling and tissue tropism. *J Clin Virol.* 2022; 152: 105170.
17. Berger A, Nsoga MTN, Perez-Rodriguez FJ, Aad YA, Sattoune-Roche P, Gayet-Ageron A, et al. Diagnostic accuracy of two commercial SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests at the point of care in community-based testing centers. Hsiao N, editor. *PloS One [Internet].* 2021; 16(3): e0248921.