

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la investigación

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON
COVID 19 HOSPITALIZADOS DURANTE LA TERCERA OLA DE PANDEMIA EN
EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA”

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. HUGO ALBERTO CRUZ ZAPATA

cruz.zapata.hugo@gmail.com

Asesor de Tesis:

Dr. Pablo Villaseñor Ovies

Medicina interna/ Subespecialidad:

Medicina interna/Reumatología

Departamento de Medicina Interna

Mexicali, B.C. Marzo 2022.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON
COVID 19 HOSPITALIZADOS DURANTE LA TERCERA OLA DE PANDEMIA EN
EL HOSPITAL GENERAL TIJUANA”

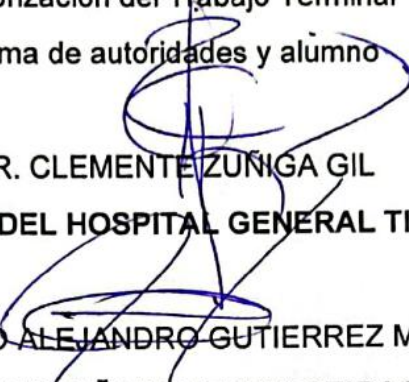
Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
MEDICINA INTERNA

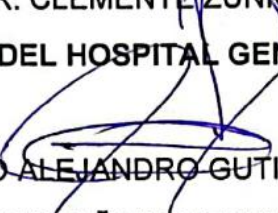
DR. HUGO ALBERTO CRUZ ZAPATA

Mexicali, B.C. Febrero 2022.

Autorización del Trabajo Terminal

Firma de autoridades y alumno


DR. CLEMENTE ZÚNIGA GIL
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA


DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIERREZ MANJARREZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DR. PABLO VILLASEÑOR OVIES
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA


DR. PABLO VILLASEÑOR OVIES
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA


DR. PABLO VILLASEÑOR OVIES
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN


DR. HUGO ALBERTO CRUZ ZAPATA
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

Indice	
Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	8
Justificación	8
Objetivos	8
Objetivo general	8
Objetivos específicos:	8
Materiales y métodos	9
Universo de estudio:.....	9
Criterios de eliminación:	9
Criterios de exclusión:	9
Criterios de inclusión:	9
Procedimiento de recolección de datos.....	9
Análisis estadístico.....	9
Resultados	11
Discusión	12
Conclusiones	13
Bibliografía	15
Anexos	16

Resumen

Introducción.

En diciembre del año 2019 se reportaron un grupo de pacientes con enfermedad respiratoria que ahora se sabe se encontraban con neumonía por infección por SARS COV2. El rápido aumento de pacientes, especialmente los críticos o mortales, ha supuesto un gran desafío para la salud pública. Se ha descrito que los adultos con sospecha de COVID-19 tienen comorbilidades sustanciales (30,8% con hipertensión y 19,7% con diabetes) y se ha registrado que casi la mitad tenía alguna limitación de las actividades normales

Hospital general de Tijuana es el único hospital de segundo nivel correspondiente a la secretaria de salud en la ciudad de Tijuana, siendo esta la segunda ciudad más poblada del país con 1, 922, 523 de habitantes

Objetivo.

Determinar qué factores incluida la vacunación, al momento de la hospitalización, influyen en el desenlace de los pacientes hospitalizados durante la tercera ola de COVID 19.

Metodología

Se obtuvieron datos sobre comorbilidades, estado de vacunación, paraclínicos y desenlaces del archivo clínico del hospital general de Tijuana, se dio un registro de las características basales de los pacientes hospitalizados en el periodo comprendido entre el 1 de junio y el 6 de septiembre de 2021.

Resultados

Se encontró que hubo una mortalidad del 25.5% (11) en los pacientes vacunados y del 42.8% (30) en los no vacunados o con esquema de vacunación incompleto, con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.048$) con estimación de riesgo de 0.597 (0.335-1.063 IC 95%).

Conclusión

La edad mayor a 65 años se asoció a mayor mortalidad y se asoció a mayor porcentaje de ventilación mecánica

La vacunación parece ser un factor de protección tanto en ventilación mecánica como para mortalidad, siendo un factor independiente de las comorbilidades y la edad

Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con COVID 19 hospitalizados durante la tercera ola de pandemia en el Hospital general de Tijuana

Introducción

En diciembre del año 2019 se reportaron un grupo de pacientes con enfermedad respiratoria que ahora se sabe se encontraban con neumonía por infección por SARS COV2, se trata de una beta coronavirus. Desde entonces se ha intentado describir las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID 19. El estudio de Wang D. en población de Wuhan China, describe que las manifestaciones incluyeron fiebre, tos no productiva, disnea, mialgia, fatiga, recuentos de leucocitos normal o bajo, evidencia radiográfica de neumonía, y disfunción orgánica. Dentro de las complicaciones descritas en estos pacientes se encuentran por orden de frecuencia síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (27%), arritmia (23%), choque (12%), falla cardíaca aguda (10%), lesión renal aguda (5%). 1

El rápido aumento de pacientes, especialmente los críticos o mortales, ha supuesto un gran desafío para la salud pública. Lai et al. encontraron que la mortalidad se correlacionó con los recursos sanitarios del país. En muchos países, el ventilador invasivo y la unidad de cuidados intensivos estaban lejos de ser adecuados para el tratamiento de pacientes críticos. Se han determinado como factores de riesgo para enfermedad severa edad mayor a 65 años, pacientes fumadores, diabetes, hipertensión, enfermedad respiratoria y enfermedad cardíaca. 2

Antecedentes

Dentro de las principales complicaciones se han identificado fiebre en el 43,8% de los pacientes como parte del cuadro clínico, pero se desarrolló en el 88,7% después de la hospitalización. La enfermedad grave ocurrió en el 15,7% de los pacientes después del ingreso en un hospital. El 2,9% de los pacientes con enfermedad grave y en el 17,9% de aquellos con enfermedad no grave tenían anomalías en la radiografía. El estado respiratorio comprometido al ingreso se asoció con peores resultados.3

Se ha descrito que los adultos con sospecha de COVID-19 tienen comorbilidades sustanciales (30,8% con hipertensión y 19,7% con diabetes) y se ha registrado que casi la mitad tenía alguna limitación de las actividades normales. La edad media de presentación de pacientes admitidos es de 69 años y el 57% de los pacientes admitidos son hombres, los hombres tienden a ser mayores que las mujeres, desarrollan enfermedad ligeramente más grave, y más probabilidades de tener hipertensión, enfermedad cardíaca, diabetes o enfermedad pulmonar crónica, mientras que las mujeres son más propensas a tener asma como comorbilidad.

En cuanto a grupo de edad los adultos de COVID-19 tienden a tener una enfermedad grave, con puntuaciones de NEWS2 relativamente altas y fisiología respiratoria anormal, y una correspondiente alta tasa de ingreso y resultado adverso. Los niños tienen una tasa de admisión mucho más baja y una tasa muy baja de resultados adversos. Los adultos también tienen muchas más probabilidades de ser positivos para COVID-19 que los niños. Por tanto, la sospecha de COVID-19 en adultos y niños podría ser consideradas como entidades diferentes, que requieren diferentes enfoques para el diagnóstico y tratamiento. 4

La obesidad es un factor frecuente en las cohortes de pacientes ingresados en cuidados intensivos por SARSCoV-2. La gravedad de la enfermedad se asoció con un aumento de las categorías de índice de masa corporal, siendo máxima en pacientes con un IMC ≥ 35 kg / m². La necesidad de ventilación mecánica invasiva se asoció con obesidad severa y fue independientemente de la edad, el sexo, la diabetes y la hipertensión. 5

En un estudio se describe que los pacientes jóvenes con casos graves o críticos tenían un IMC más alto (promedio 29,23 vs. 22,79 kg / m²). Los pacientes con casos graves o críticos tenían niveles más altos de glucosa en ayuno, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatinina en comparación con pacientes con casos moderados (todos $P < 0,01$). 6

Como estrategia para el control de la propagación del virus, inicialmente se intentó en algunos países utilizar la inmunidad colectiva, que es posible mediante la obtención de inmunidad natural a través de la infección, pero la experiencia ha demostrado que las consecuencias de este método pueden ser devastadoras. En Suecia, se trató de realizar inmunidad de rebaño se tenía estimado que al infectarse el 60% de la población, podrían crear una manada de seguridad para proteger a la gente de su país, sin embargo tuvo resultados de alta mortalidad. Al momento la producción de vacunas eficaces para proporcionar inmunidad a largo plazo se considera la única forma basada en principios para crear la inmunidad en manada. 8

Se logro obtener diversos tipos de vacunas, que varían en cuanto diseño, como lo son: vacunas virus inactivados, vacuna de vector viral no, vacunas de ADN, vacunas ARNm y vacunas a base de subunidades proteicas. 8

Posteriormente durante el transcurso de la pandemia se han descrito diversas mutaciones y variantes de SARS-COV 2, pese a que se continua con el estudio epidemiológico y ensayos clínicos sobre la eficacia de las vacunas para las variantes aun quedan múltiples interrogantes, no solo para las variantes sino para el virus inicial como la duración del tiempo de inmunidad y la inmunidad protege de la propagación del virus.

Fecha de inicio de vacunación en México

El día 24 de diciembre del 2020 se inició la campaña de vacunación en los estados unidos mexicanos contra COVID 19 siendo la primera fase en la ciudad de México y el estado de Querétaro, dicha campaña dirigida hacia el personal de salud en sector público. Desde entonces se han aplicado 101 millones de dosis, con 45.6 millones de esquemas completos que equivale al 35.3 % de la población censada del país. Esta estadística dista de lo reportado por la secretaria de seguridad y protección ciudadana en el comunicado a la nación el día 25 de junio de 2021 con respecto a que se había logrado vacunar a la totalidad de la población mayor a 18 años en el estado de Baja California con respecto a la vacuna Janssen.

Tomando como ejemplo el reporte del seguimiento a 6 meses de la vacuna Covid-19 BNT162b2 RNAm (Pfizer), se ha visto que hay una disminución gradual de la eficacia de la vacuna no obstante esta continúa siendo alta con 91.3% en 6 meses de seguimiento entre los participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2. En general se ha observado una eficacia de la vacuna del 86 al 100% en todos los países y en poblaciones con diversas edades, sexos, razas o grupos étnicos, y factores de riesgo de Covid-19 entre participantes sin evidencia de infección previa con SARSCoV-2. La eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave fue es aún mayor con el 96,7%. 9

Hospital general de Tijuana es el único hospital de segundo nivel correspondiente a la secretaria de salud en la ciudad de Tijuana, siendo esta la segunda ciudad más poblada del país con 1, 922, 523 de habitantes, el hospital cuenta con los servicios de consulta externa, urgencias, medicina interna, cirugía general, ginecología y obstetricia. En México el sistema de salud para la mayoría de la población se encuentra dado por el instituto mexicano del seguro social (IMSS) y secretaria de salud, a través del Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI).

Inicialmente siendo convertido a la atención totalmente para pacientes con COVID 19, esto durante el periodo comprendido del 18 de marzo de 2020 hasta junio del año 2021.

Posteriormente durante el periodo competente a este estudio se realizó una nueva reconversión a la atención total de pacientes con COVID 19 por la llamada “tercera ola” esto debido al incremento de casos.

Planteamiento del problema

Pregunta

¿Cuál es el desenlace de los pacientes hospitalizados durante la tercera ola en el hospital general de Tijuana una vez que se ha instaurado una campaña de vacunación?

Es el estatus de vacunación un factor que modifique el desenlace en los pacientes hospitalizados en el hospital general de Tijuana

Justificación

Tijuana Baja California, México ha visto una tendencia diferente a la vista en el resto del país, se trata de una de las fronteras más transitadas en el mundo colindando con Estados Unidos de América, el país con más casos reportados de COVID 19. México se encuentra el lugar 11 a nivel mundial de casos reportados, el estado de Baja California es en el que se tiene el mayor porcentaje de vacunación a nivel nacional, debido a los intereses que existe con respecto a la reapertura de la frontera.

En el hospital general de Tijuana se ha observado que la totalidad de los casos son heterogéneos en cuanto al estado de vacunación contrastando con la estimación inicial, por este motivo es importante establecer factores que se asocien a un peor desenlace.

Objetivo.

Determinar qué factores incluida la vacunación, al momento de la hospitalización, influyen en el desenlace de los pacientes hospitalizados durante la tercera ola de COVID 19.

Como objetivos secundarios se buscará asociación entre las características basales de los pacientes la severidad, y el desenlace. Se dividirá a los pacientes en grupos según su estatus de vacunación, en completa, incompleta, y sin vacunación.

Metodología

Se obtuvieron datos sobre comorbilidades, estado de vacunación, paraclínicos y desenlaces del archivo clínico del hospital general de Tijuana, se dio un registro de las características basales de los pacientes hospitalizados en el periodo comprendido entre el 1 de junio y el 6 de septiembre de 2021.

Sujetos.

Inclusión

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía por SARS-COV2 confirmado por prueba PCR, o por características clínicas más una prueba positiva de antígeno o anticuerpo para SARS-COV2, que ingresaron al hospital general de

Tijuana en el periodo del el 1 de junio y el 6 de septiembre del 2021, que hayan tenido requerimiento de oxígeno suplementario.

Exclusión.

Se excluirán los pacientes que no cuenten con determinaciones de laboratorio iniciales, peso, talla, que las comorbilidades se encuentren documentadas como desconocidas, o que durante su hospitalización se determine con prueba COVID 19 negativo. Paciente que no se encuentre especificado su desenlace en el expediente o que haya sido egresado por alta voluntaria o traslado a otra institución

Se definición como vacunación completa aquellos que contaran con las dosis sugeridas al momento del estudio siendo 2 para Pfizer, SINOVAC, AstraZeneca y una para J&J y Cansino.

Análisis estadísticos

Para el análisis de la información, se elaboró una base de datos y se realizó análisis en el software SPSS , Para identificar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, se realizó el análisis de regresión logística bivariado y posteriormente se sometió a análisis multivariado aquellas variables con significancia estadística.

Resultados

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variable	N. 113
<i>Demográfica</i>	
Edad	51.23 (20-89)
Sexo	
Masculino	63 (55.8)
Femenino	50 (44.2)
<i>Clínicas</i>	
Diabetes	34 (30.1)
Hipertensión	36 (31.9)
IMC	29.57 (15.42-57.78)
Obesidad	
<i>Vacunación</i>	41 (36.3)
Esquema	
Completo	
J&J	43 (38.1)
Pfizer	20
AstraZeneca	9
SINOVAC	1
Cansino	7
Sin esquema	6
Incompleto	
SINOVAC	4 (3.5)
AstraZeneca	2
Pfizer	1
Sin esquema	1
<i>Ventilación Mecánica</i>	66 (58.4)
<i>DEH</i>	43 (38.1)
	9.27 (1-29)

IMC: índice de masa corporal. DEH: días de estancia hospitalaria

Se recabó información sobre los pacientes hospitalizados entre el 1 de junio y el 6 de septiembre del 2021, de los cuales 22 fueron excluidos por determinarse con prueba negativa para SARS COV 2, 4 por no tener prueba diagnóstica, 17 por no contar con datos completos en el expediente, 4 por desconocerse el desenlace por haber sido trasladados a otra institución o egresar por alta voluntaria. Se analizaron 113 pacientes que cumplían con criterios de inclusión. Se encontró una media de edad de 51 años, 63 hombres, 50 mujeres. Del total de los pacientes (113) el 38.1 % contaba con vacunación completa, incompleta 3.5% y el 58.4% no contaba con vacunación, el 65.4% (74) de los pacientes tenían al menos una comorbilidad, se encontró una media de estancia hospitalaria de 9.27 días, cabe destacar que más de un tercio (38.1%) requirieron ventilación mecánica. (Tabla 1)

Se encontró que hubo una mortalidad del 25.5% (11) en los pacientes vacunados y del 42.8% (30) en los no vacunados o con esquema de vacunación incompleto, con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.048$) con estimación de riesgo de 0.597 (0.335-1.063 IC 95%). (Tabla 2)

No diferencia estadísticamente significativa en los grupos de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica con $p=0.218$ y $p= 0.409$ respectivamente. (Tabla 2)

Se encontró una mortalidad de 88.3% (38) de los pacientes que fueron manejados con ventilación mecánica encontrándose una $p < 0.001$, con riesgo relativo de 20.62 (6.779-62.717 IC 95%)

Se encontró que la edad es un factor de riesgo para muerte con una diferencia de medias de 12.1 con un intervalo de confianza de 6.394-17.842

En los pacientes mayores de 65 años se encontró mortalidad del 68.1 % ($n =22$) con significancia estadística con $p= 0.001$, con riesgo relativo de 2.38 (1.549-3.667 IC 95%) (Tabla 2)

En cuanto al desenlace de ventilación mecánica se encontró que 11 pacientes de 43 requirieron ventilación mecánica invasiva que representa un 25.5% contra 45.7% con RR de 0.560(0.316-0.990 IC 95%) $p= 0.025$ (Tabla 3)

En los pacientes mayores de 65 años tuvieron que manejados con ventilación mecánica 14 (63.6%) contra 28.5% con RR de 1.997(1.291-3.088 IC 95%) $p=0.007$ (Tabla 3)

Las variables de vacunación y mayores de 65 años se sometieron a análisis multivariado encontrándose persistencia de la significancia estadística siendo 0.041 para vacunación y 0.001 para pacientes mayores de 65 años. Con Exp β de 0.391 para vacunación y 5.357 para pacientes mayores de 65 años. (Tabla 4)

Variable	Si	n=	No	n=	Diferencia	RR IC 95%	P
Vacunación	11 (25.5%)	43	30 (42.8%)	70	17.3%	0.597(0.335-1.063)	0.048
≥65 años	15 (68.1%)	22	26 (28.5%)	91	39.6%	2.386(1.549-3.677)	0.001
Sexo	M=19 (30.1%)	63	F=22 (44%)	50	13.9%	0.068(0.420-1.118)	0.093
DM	10 (29.4%)	34	31 (39.2%)	79	9.8%	0.075(0.416-.350)	0.218
HAS	12 (33.3%)	36	29 (37.6%)	77	4.3%	0.885(0.514-1.525)	0.409
Obesidad	15 (36.5%)	41	26 (35.1%)	72	1.4%	1.013(0.610-1.689)	0.559

Tabla 2. Factores de riesgo relacionados con mortalidad

Tabla 3. Factores de riesgo relacionados con ventilación mecánica

Variable	Si	n=	No	n=	Diferencia	RR IC 95%	P
Vacunación	11 (25.5%)	43	32 (45.7)	70	20.2%	0.560(0.316-0.990)	0.025
≥65 años	14 (63.6%)	22	29 (31.8%)	91	31.8%	1.997(1.291-3.088)	0.007
Sexo	M=21 (33.3%)	63	F=22 (44%)	50	10.7%	0.758(0.474-1.211)	0.167
DM	10 (29.4%)	34	33 (41.7%)	79	12.3%	0.704(0.0393-1.260)	0.151

HAS	13 (38.2%)	36	30 (38.9%)	77	0.7%	0.927(0.553- 1.554)	0.469
Obesidad	13 (30.2)	43	30 (41.6%)	72	11.4%	0.761(0.450- 1.287)	0.199

Tabla 3. Análisis multivariado

Variable	Si	n=	No	n=	Diferencia	β	p=	Exp β
Vacunación	14 (63.6%)	22	29 (31.8%)	91	31.8%	1.678	0.042	0.391
≥65 años	11 (25.5%)	43	32 (45.7)	70	20.2%	- 0.939	0.001	5.357

Conclusión

El estado de vacunación de los pacientes hospitalizados en el hospital general de Tijuana dista de lo reportado siendo solo el 38% de la muestra.

La edad mayor a 65 años se asoció a mayor mortalidad y se asoció a mayor porcentaje de ventilación mecánica. A diferencia de la literatura, en la población hospitalizada en hospital general de Tijuana no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los grupos con comorbilidades de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad.

La vacunación parece ser un factor de protección tanto en ventilación mecánica como para mortalidad, siendo un factor independiente de las comorbilidades y la edad.

Cabe destacar que la población estudiada son pacientes hospitalizados, la mayoría de los pacientes tuvieron al menos una comorbilidad, concordando con la literatura, un porcentaje considerable de ellos requirieron ventilación mecánica invasiva.

Las limitaciones del estudio son que los pacientes con COVID leve que no requirieron hospitalización no están contemplados en el estudio. Se tuvo pérdida del 13 % de los pacientes por no contar con sus desenlaces.

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
2. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis, *Journal of infection REVIEW| VOLUME 81, ISSUE 2, E16-E25, AUGUST 01, 2020* DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
3. GuanW, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China April 30, 2020 *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Goodacre S, Thomas B, Lee E, Sutton L, Loban A, Waterhouse S, et al. (2020) Characterisation of 22445 patients attending UK emergency departments with suspected COVID-19 infection: Observational cohort study. *PLoS ONE* 15(11): e0240206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240206>
5. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity* (Silver Spring). 2020 Jul;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831. Epub 2020 Jun 10. Erratum in: *Obesity* (Silver Spring). 2020 Oct;28(10):1994. PMID: 32271993; PMCID: PMC7262326.
6. Deng M, Qi Y, Deng L, Wang H, Xu Y, Li Z, Meng Z, Tang J, Dai Z. Obesity as a Potential Predictor of Disease Severity in Young COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Obesity* (Silver Spring). 2020 Oct;28(10):1815-1825. doi: 10.1002/oby.22943. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32602202; PMCID: PMC7361308.
7. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES/Informe técnico. COVID-19 /México
8. Hadis Fathizadeh, Saman Afshar, Mahmood Reza Masoudi, Pourya Gholizadeh, Mohammad Asgharzadeh, Khudaverdi Ganbarov, Şükran Köse, Mehdi Yousefi, Hossein Samadi Kafil, SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 188, 2021, Pages 740-750
9. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Perez JL, Pérez Marc G, Polack FP, Zerbini C, Bailey R, Swanson KA, Xu

X, Roychoudhury S, Koury K, Bouguermouh S, Kalina WV, Cooper D, Frenck RW Jr, Hammitt LL, Türeci Ö, Nell H, Schaefer A, Ünal S, Yang Q, Liberator P, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Gruber WC, Jansen KU; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021 Sep 15;NEJMoa2110345. doi: 10.1056/NEJMoa2110345.