

Taquicardia ortostática postural y trastornos autonómicos en el síndrome post COVID-19

Abel Hernández-Perera,* Isumy Teresa Chuisent-Gómez, Dianelys Suarez-Renol, Elizabeth De la Caridad Nodarse-Amaya

Centro Internacional de Salud “La Pradera”. Calle 230 entre 15a y 17, Siboney, La Habana. Cuba. CP: 11300

ABSTRACT

Postural Orthostatic Tachycardia and autonomic disorders in post COVID-19 Syndrome.

Introduction. COVID-19 caused a health emergency worldwide given its rapid transmissibility and spread. The high frequency of diverse clinical manifestations, once the acute phase concluded, was shocking. The later is termed post COVID-19 syndrome. Autonomic dysfunction could be one of the causes of persistent symptoms and be related to it.

Objective. To evaluate the presence of Postural Orthostatic Tachycardia and autonomic disorders in a group of patients with post COVID-19 syndrome.

Material and method. An evaluation of 18 patients aged 25 to 70 years with symptoms of poor tolerance to exertion and tachycardia at rest or change of position was carried out. All included patients underwent C-reactive protein, Ferritin and LDH, as well as like the NASA 10-Minute Lean Test.

Results. Of 18 patients evaluated, 12 patients were diagnosed with autonomic disorders with a median age of 45 years, 7 patients were defined as Postural Orthostatic Tachycardia, 3 as Inappropriate Sinus Tachycardia, 1 as Neurocardiogenic Syncope and 1 as Orthostatic Hypotension.

Conclusions. It is evident that autonomic disorders may be present in post COVID-19 syndrome in patients who experience persistent neurological and cardiovascular symptoms. Clinicians should be aware that these autonomic disorders may be a complication of COVID-19.

Historial del artículo

Recibido: 16 ene 2023

Aceptado: 19 may 2023

Disponible en línea: 1 sep 2023

Palabras clave

Disfunción autonómica, COVID-19, Taquicardia ortostática postural, Disautonomía, post COVID-19

Keywords

Autonomic dysfunction, COVID-19, Postural orthostatic tachycardia, Dysautonomia, Post COVID-19

Copyright © 2023 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la Creative Commons (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Abel Hernández-Perera, Centro Internacional de

Salud “La Pradera”. Calle 230 entre 15a y 17,

Siboney, La Habana. Cuba. CP: 11300

E-mail: abel70494@gmail.com

<https://revistabiomedica.mx>

RESUMEN

Introducción. La COVID-19 produjo una emergencia sanitaria en todo el mundo dada su rápida transmisibilidad y propagación, siendo impactante la alta frecuencia de diferentes manifestaciones una vez superada la fase aguda, es decir, el síndrome post COVID-19. La disfunción autonómica podría ser una de las causas de sintomatología persistente y estar relacionada con el síndrome post COVID-19.

Objetivo. Evaluar la presencia de Taquicardia Ortostática Postural y trastornos autonómicos en un grupo de pacientes con síndrome post COVID-19.

Material y métodos. Se realizó evaluación de 18 pacientes con edades de 25 a 70 años con síntomas de poca tolerancia al esfuerzo y taquicardia en reposo o cambio de posición, a todos los pacientes incluidos se les realizó medición sérica de Proteína C Reactiva, Ferritina y LDH, así como la Prueba Lean de la NASA de 10 minutos.

Resultados. De 18 pacientes evaluados, 12 pacientes se diagnosticaron con trastornos autonómicos con una mediana de edad de 50 años, 7 pacientes fueron definidos como Taquicardia Ortostática Postural, 3 como Taquicardia Sinusal inapropiada, 1 como Síncope Neurocardiogénico y 1 como Hipotensión Ortostática.

Conclusiones. Se evidencia que los trastornos autonómicos pueden estar presentes en el síndrome post COVID-19 en pacientes que experimentan síntomas neurológicos y cardiovasculares persistentes. Los médicos deben ser conscientes de que estos trastornos autonómicos pueden ser una complicación de la COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2, que causa la enfermedad COVID-19, es más conocida por sus graves complicaciones respiratorias. Sin embargo, desde el inicio de la pandemia se han descrito una variedad de efectos extra pulmonares, siendo las complicaciones cardiovasculares una de las más comunes (1). Aquellos que se recuperan de la fase aguda de COVID-19 pueden quedar con síntomas residuales lo que resulta en una disminución de la calidad de vida y un síndrome que a veces se

describe como COVID prolongado o Síndrome post COVID-19 (SPC) (2, 3).

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE) ha definido varias fases sintomáticas de la COVID-19 (4) que incluyen:

- COVID-19 agudo, con signos y síntomas hasta 4 semanas después del inicio de la enfermedad.
- COVID-19 sintomático continuo, con signos y síntomas de COVID-19 de 4 a 12 semanas después del inicio de la enfermedad.
- Síndrome post COVID-19, con signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección consistente con COVID-19, continúan durante > 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo.
- COVID 19 prolongado que incluye tanto el síndrome de COVID-19 sintomático en curso (de 4 a 12 semanas) como el síndrome post COVID-19 (12 semanas o más).

Los síntomas comúnmente descritos de SPC incluyen una combinación de dificultad para respirar, palpitaciones, molestias en el pecho, fatiga, dolor torácico, deterioro cognitivo (“niebla mental”), trastornos del sueño, intolerancia ortostática, síntomas de neuropatía periférica, dolor abdominal, náuseas, diarrea, dolores articulares y musculares, síntomas de ansiedad o depresión, erupciones en la piel, dolor de garganta, dolor de cabeza, dolor de oído y tinnitus (2, 4). Se plantea que esta sintomatología puede estar relacionados con una alteración del sistema nervioso autónomo mediada por virus o inmunidad, lo que da lugar a síndromes de intolerancia ortostática transitoria o de larga duración (5, 8).

Los **síndromes de intolerancia ortostática** incluyen: (5-8)

- Hipotensión ortostática (HO), es una forma de intolerancia ortostática definida por una disminución transitoria de la presión arterial al ponerse de pie (6, 7).
- Síncope vasovagal (SVV): se define como una pérdida transitoria de la conciencia, asociada con la incapacidad para mantener

el tono postural, una recuperación rápida y espontánea y la ausencia de características clínicas específicas de otra forma de pérdida transitoria de la conciencia (7, 8).

- Síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), es un síndrome clínico caracterizado por síntomas que ocurren al estar de pie (palpitaciones, temblor, debilidad generalizada, visión borrosa, intolerancia al ejercicio y fatiga) con aumento en la frecuencia cardíaca de ≥ 30 latidos por minuto (lpm) al pasar de una posición reclinada a una de pie (o 40 lpm en personas de 12 a 19 años) y ausencia de hipotensión ortostática (caída de 20 mm Hg en la presión arterial sistólica) (6-8).
- La taquicardia sinusal inapropiada (TSI), es un síndrome clínico caracterizado por un aumento persistente de la frecuencia cardíaca en reposo y un aumento exagerado adicional con estímulos fisiológicos mínimos (7, 8).

La fisiopatología depende de una respuesta autónoma anormal a la ortostasis (ponerse de pie). Cuando una persona sana se pone de pie, la sangre se acumula en la pelvis y las piernas, lo que reduce el retorno venoso al corazón. Esto es detectado por barorreceptores en el corazón y la aorta, que responden aumentando el tono neural simpático y adrenérgico (mediado por norepinefrina y epinefrina respectivamente). Esto resulta en taquicardia (compensando así la reducción del volumen sistólico). A continuación, se produce una vasoconstricción en el lecho vascular esplácnico, que aumenta el retorno venoso al corazón. Recientemente se ha sugerido varias hipótesis y posibles mecanismos subyacentes, aunque no excluyentes entre sí, incluyen principalmente la disfunción autonómica (DA), seguido de neurotropismo viral, inflamación y autoinmunidad. La disfunción autonómica (DA) relacionada con la COVID-19 podría estar mediada por el propio virus. También está bien establecido que los trastornos autonómicos están asociados con autoanticuerpos contra adrenoceptores α/β y receptores muscarínicos. Los estudios de cohortes describen infecciones comúnmente precedentes en POTS (3, 9), así como un vínculo con biomarcadores

autoinmunes y trastornos autoinmunes. Por lo tanto, se especula que existe un componente autoinmune subyacente a los síndromes posteriores a la COVID-19 (10, 11).

Objetivo general

Evaluar los trastornos autonómicos posteriores a la infección por SARS-CoV-19, las características clínicas, los hallazgos de estudios diagnósticos y los resultados de 18 pacientes sintomáticos en SPC utilizando Prueba Lean de la NASA (PLN) de 10 minutos para evaluar la intolerancia ortostática sugestiva de disfunción autonómica (12).

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio es una evaluación prospectiva y observacional de 18 pacientes con edades de 25 a 70 años con síntomas SPC de poca tolerancia al esfuerzo, palpitaciones y taquicardia en reposo o con cambio de posición. El diagnóstico de enfermedad aguda por la COVID-19 se realizó mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa positiva (PCR). Los síntomas de SPC se definieron como aquellos que se mantienen presentes ≥ 12 semanas (3 meses) después de la recuperación de la enfermedad aguda por la COVID-19.

Para la inclusión en el estudio, se analizaron pruebas para descartar una etiología alternativa de los síntomas después del diagnóstico de SPC y fueron excluidos pacientes con cualquiera de los siguientes hallazgos (**Tabla 1**):

- Radiografía de tórax anormal.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 50\%$ por ecocardiografía transtorácica bidimensional por el método de Simpson.
- Hemoglobina/hematocrito ≤ 9 g/l.
- Niveles anormales de la hormona estimulante de la tiroides.
- Consumo de bloqueadores beta iniciados por síntomas de SPC.
- Otros: embarazo, antecedentes de síncope anteriores a la COVID-19 o disfunción autonómica previa a la COVID-19 por síntomas o diagnóstico.

Tabla 1. Criterios de inclusión

Diagnóstico de la COVID-19 mediante PCR
SPC: Sintomatología presente \geq 12 semanas (3 meses) después de la enfermedad aguda por la COVID-19.
Poca tolerancia al esfuerzo, palpitaciones y/o taquicardia en reposo o cambio de posición.
Ausencia de etiología alternativa de los síntomas después del diagnóstico de SPC.

Para este estudio se realizaron marcadores de inflamación como Proteína C Reactiva, Ferritina y LDH, así como la *Prueba Lean de la NASA* (PLN) de 10 minutos (similar a prueba mesa inclinada con la cabeza hacia arriba) para evaluar la intolerancia ortostática sugestiva de disfunción autonómica, a todos los pacientes incluidos (12, 13). El PLN de 10 minutos requiere una mesa de examen, un oxímetro de pulso colocado en un dedo de una mano y un manguito de presión arterial colocado en el brazo opuesto. Los parámetros hemodinámicos objetivos como frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial (PA), se registraron mientras los sujetos estaban en decúbito supino durante 10 minutos, luego se pusieron de pie y permanecieron de pie durante 10 minutos.

Primero se pidió a los participantes que se acostaran (sin ser molestados) durante 5 min. Luego se le pidió a cada participante que se parara y se apoyara contra una pared con los omóplatos solamente y los talones a una distancia de 6 a 8 pulgadas de la pared. La PA, FC y cualquier síntoma que experimentaran, se registraron inmediatamente al ponerse de pie y luego a los 2, 5 y 10 minutos. Según la positividad de esta prueba se clasificaron en Taquicardia Ortostática postural (POTS), Síncope Vasovagal (SVV), hipotensión ortostática (HO) o taquicardia sinusal inadecuada (TSI).

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Centro Internacional de salud La Pradera y se realizó cumpliendo con el Código Internacional de Ética Médica (enmendado por la 35 Asamblea Médica Mundial de Venecia, octubre 1983) y se tuvieron en cuenta además los Códigos Internacionales de Ética de la Investigación como el

Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki (21-23).

El estudio involucró directamente a pacientes, a los cuales se les realizó una entrevista que incluyó, datos generales, personales y su estado de salud, por lo cual a cada participante le fue solicitado su consentimiento para participar en la presente investigación, el cual quedó expresado en un documento diseñado para tal fin que se le presentó para su aceptación antes de inicio del estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 18 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con una mediana de edad de 50 años (rango de edad de 25 a 70 años), y la mayoría de los casos fueron mujeres (80%). Todos tenían síntomas autonómicos menores como mareos ocasionales, síncopes y/o palpitaciones, y 6 tenían otros síntomas sistémicos (principalmente) como agotamiento, cefalea, disnea de esfuerzo y/o disfunción cognitiva que surgieron varias semanas después de la infección aguda por la COVID-19.

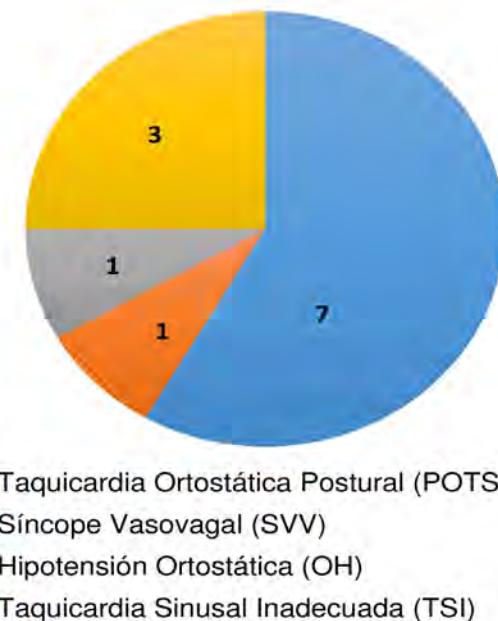


Figura 1. Pacientes diagnosticados con trastornos autonómicos posteriores a la infección por SARS-CoV-2.

Las características clínicas de los pacientes y un resumen de los hallazgos importantes se describen en la **Tabla 2**. Sobre la PLN de 10 minutos, 12 pacientes se diagnosticaron como positivos de trastornos autonómicos posteriores a la infección por SARS-CoV-2, 7 pacientes fueron definidos como POTS, 3 como TSI, 1 como SVV y 1 como OH. (**Figura 1**).

Tabla 2. Principales características y síntomas

#	Sexo	Edad	Principal sintomatología
1	Femenino	35	Agotamiento, mareos y síncope
2	Femenino	52	Taquicardia, fatiga y mareos
3	Femenino	48	Taquicardia, fatiga y síncope
4	Femenino	67	Mareos y agotamiento
5	Masculino	69	Taquicardia y agotamiento
6	Masculino	54	Taquicardia, agotamiento y síncope
7	Femenino	31	Taquicardia y agotamiento
8	Femenino	53	Taquicardia, agotamiento y fatiga
9	Femenino	61	Taquicardia, agotamiento
10	Masculino	27	Taquicardia y agotamiento
11	Masculino	68	Taquicardia, agotamiento y fatiga
12	Femenino	28	Taquicardia y cefaleas
13	Femenino	39	Taquicardia y agotamiento
14	Masculino	57	Taquicardia, agotamiento y fatiga
15	Femenino	54	Taquicardia y agotamiento
16	Femenino	61	Taquicardia, agotamiento y cefalea
17	Femenino	60	Agotamiento y taquicardia
18	Femenino	44	Taquicardia, agotamiento y síncope

En los 12 pacientes que se detectaron los trastornos autonómicos, se encontró la presencia de elevación de los marcadores de inflamación realizada: ferritina, LDH y proteína C reactiva (**Tabla 3**).

Tabla 3. Características de los hallazgos de laboratorio y Prueba de Lean

#	Sexo/Edad	Ferritina*	PCR **	LDH ***	PLN ****
2	F/52	432	6,1	302	POTS
3	F/48	376	3,3	209	SVV
4	F/67	567	7,3	412	POTS
5	M/69	521	8,8	554	POTS
8	F/53	621	7,9	432	TSI
9	F/61	598	9,3	356	POTS
10	M/27	354	6,2	229	TSI
11	M/68	664	5,9	298	POTS
13	F/39	392	5,1	199	OH
14	M/57	653	6,8	321	POTS
15	F/54	678	8,3	367	TSI
16	F/61	501	6,8	401	POTS

Leyenda: * Ferritina valor normal 30 – 400 ng/mL

** Proteína C Reactiva valor normal 0 - 5 mg/L

*** Lactato Deshidrogenasa valor normal 0 - 250 U/L

**** Prueba de Lean de la NASA (PLN)

DISCUSIÓN

Es conocido que el POTS y otros trastornos autonómicos pueden desencadenarse por una infección, una cirugía, un embarazo o una conmoción cerebral, y el modo de aparición más común es el posinfeccioso (6, 14). Se informaron casos aislados y unas series de casos de pacientes con POTS y otros trastornos autonómicos que siguieron a la infección por la COVID-19 (8, 9).

Es de interés que la mayoría de pacientes tenían marcadores anormales de inflamación, lo que sugiere que los pacientes con síntomas cardiovasculares y neurológicos persistentes después de la COVID-19 pueden cursar con un proceso autoinmune y/o inflamatorio subyacente que afecta los sistemas cardiopulmonar, neurológico e inmunológico. Esto está de acuerdo con la consideración de que la inflamación y la autoinmunidad son unos de los principales mecanismos en la fisiopatología de POTS. Anteriormente, se ha demostrado que los

pacientes con POTS tenían una mayor prevalencia de marcadores autoinmunes, como anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípidos, y trastornos autoinmunes comórbidos, que incluyen tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoide y enfermedad celíaca (16, 18). Aunque la etiología de los trastornos autonómicos posteriores a la COVID-19 se desconoce en gran medida, se sospecha que los anticuerpos generados por el SARS-CoV-2 tengan una reacción cruzada con componentes de los ganglios autónomos, fibras nerviosas autónomas, receptores acoplados a proteína G u otros receptores neuronales o cardiovasculares, lo que puede conducir a una disfunción del sistema nervioso autónomo. Se han identificado anticuerpos contra el receptor en pacientes con POTS más específicamente al sistema nervioso autónomo, anticuerpos ganglionares del receptor de acetilcolina de tipo N y tipo P/Q, anticuerpos adrenérgicos alfa 1, beta 1 y beta 2, anticuerpos muscarínicos M2 y M4, anticuerpos del receptor de angiotensina II tipo 1 y anticuerpos tipo opioide 1 (17-20). Se necesitan más estudios para determinar si los trastornos autonómicos posteriores a la COVID-19 tienen su origen en la autoinmunidad y qué tipo de anticuerpos o citoquinas pueden estar mediando el proceso autoinmune y/o inflamatorio.

CONCLUSIONES

Si bien es difícil establecer conclusiones de una serie pequeña de casos, es posible que un historial preexistente de síntomas autonómicos menores, podrían ser factores de riesgo para trastornos autonómicos post COVID-19. Resulta interesante que la mayoría de los pacientes mantenía marcadores anormales de inflamación, lo que sugiere que los pacientes con síntomas cardiovasculares y neurológicos persistentes después de la COVID-19 pueden tener un proceso autoinmune y/o inflamatorio subyacente que afecta los sistemas cardiopulmonar, neurológico e inmunológico. Los médicos deben ser conscientes de que estos trastornos autonómicos pueden ser una complicación de la COVID-19 y deben considerar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas adecuadas en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
2. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):601-615. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
3. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021 Jan;21(1):e63-e67. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
4. National Institute for Health and Care Excellence COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
5. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May 3;79(17):1717-1756. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003>.
6. Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm.* 2015 Jun;12(6):e41-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.029>.
7. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm.* 2021 Apr;18(4):508-509. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.12.007>.
8. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res.* 2021 Jun;31(3):385-394. <http://dx.doi.org/10.1007/s10286-021-00803-8>.
9. Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, et al. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep.* 2021 Apr;3(4):573-580. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.01.009>.
10. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, Sgoifo A, Jarczok MN, Sternberg EM, et al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. *Brain Behav Immun.* (2019) 80:219-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2019.03.009>

11. Vernon SD, Funk S, Bateman L, Stoddard GJ, Hammer S, Sullivan K, et al. Orthostatic Challenge Causes Distinctive Symptomatic, Hemodynamic and Cognitive Responses in Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 23;9:917019. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.917019>.
12. Lee J, Vernon SD, Jeys P, Ali W, Campos A, Unutmaz D, et al. Hemodynamics during the 10-minute NASA Lean Test: evidence of circulatory decompensation in a subset of ME/CFS patients. *J Transl Med*. 2020 Aug 15;18(1):314. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02481-y>
13. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 19; 73(10):1207-1228. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.059>
14. Blitshteyn, S., Whitelaw, S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* **69**, 205–211 (2021). <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>
15. Li H, Yu X, Liles C, Khan M, Vanderlinde-Wood M, Galloway A, et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000755. <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000755>
16. Fedorowski A, Li H, Yu X, Koelsch KA, Harris VM, Liles C, et al. Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace*. 2017;19(7):1211–1219 <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euw154>
17. Blitshteyn S. Autoimmune markers and autoimmune disorders in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Lupus*. 2015;24(13):1364–9. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315587566>
18. Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallee A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021; 11:14042. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-93546-5>
19. Watari M, Nakane S, Mukaino A, Nakajima M, Mori Y, Maeda Y, et al. Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018; 5: 486-492. <https://doi.org/10.1002/acn3.524>
20. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rhythm*. 2022 Jul 16;19(11):1880–9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.014>
21. Moreno JD, Schmidt U, Joffe S. The Nuremberg Code 70 Years Later. *JAMA*. 2017 Sep 5;318(9):795–796. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.10265>. PMID: 28817743.
22. Malik AY, Foster C. The revised Declaration of Helsinki: cosmetic or real change? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2016;109(5):184-189. <http://dx.doi.org/10.1177/0141076816643332>
23. Povl Riis (2003) Thirty Years of Bioethics: The Helsinki Declaration 1964-2003, New Review of Bioethics, 1:1, 15-25. <http://dx.doi.org/10.1080/1740028032000131396>