

Los anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos en el síndrome de taquicardia sinusal inapropiada, ¿un nuevo factor en su fisiopatogénesis?

FLORENCIA MEILLER¹, JORGE M. SCHMIDBERG², INÉS FERRARI³, HUGO A. GARRO⁴, MARCELO V. ELIZARI⁵, PABLO A. CHIALE⁶

RESUMEN

Introducción

El síndrome de taquicardia sinusal inapropiada (STSI) se ha atribuido a un aumento de la frecuencia intrínseca del nódulo sinusal, asociado con hipersensibilidad β -adrenérgica y atenuación de la respuesta a la estimulación vagal. No se ha explorado la posibilidad de que en su patogenia intervenga una alteración inmunorregulatoria que involucre a los receptores β -adrenérgicos.

Objetivo

Evaluar la presencia de anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos (Ac anti- β) y antirreceptores M2-colinérgicos (Ac anti-M2) en pacientes con STSI.

Material y métodos

Se incluyeron 10 mujeres de 21 a 64 años portadoras del síndrome y 10 voluntarias sanas. La presencia de Ac anti- β y Ac anti-M2 se determinó por el efecto cronotrópico de la IgG sobre cultivos de miocardiocitos de ratas neonatas en condiciones basales y luego de adicionar los bloqueantes atropina (10^{-7} mol/L) y propranolol (10^{-7} mol/L).

Resultados

La IgG de las voluntarias sanas no presentó anticuerpos antirreceptores autonómicos. En cambio, 8 de las 10 pacientes con STSI presentaron Ac anti- β (80%, $p = 0,0004$), pero en ninguna de ellas se detectaron Ac anti-M2.

Conclusión

Un porcentaje elevado de las pacientes con STSI presentan anticuerpos que reconocen y estimulan los receptores β -adrenérgicos. Esta observación inédita sugiere la posibilidad de que en la patogenia de este síndrome participe una anomalía inmunorregulatoria que involucra a esos receptores.

REV ARGENT CARDIOL 2003; 71: 186-191

Recibido: 2/2003

Aceptado: 4/2003

Dirección para separatas: Dra. Florencia Meiller, División Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Gral. Urquiza 609, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Tel: 4931-4046.

Palabras clave

> Arritmia - Anticuerpos autoinmunes - Receptores - Taquicardia sinusal inapropiada

INTRODUCCIÓN

El síndrome de taquicardia sinusal inapropiada, que antes tenía las denominaciones de taquicardia sinusal paroxística, taquicardia sinusal no paroxística, taquicardia sinusal permanente y estado circulatorio hiperadrenérgico, es una arritmia no bien definida. (1-6) En la actualidad se considera que está comprendido dentro de un espectro amplio de disfunción de la

homeostasis cardiovascular ortostática, que a menudo no se diferencia con facilidad de las variaciones de la normalidad. (1, 6) Si bien su incidencia real se desconoce, se estima que esta taquicardia y sus variantes serían las arritmias no extrasistólicas más frecuentes en las mujeres jóvenes. (1, 3) Los pacientes que padecen esta afección presentan taquicardia sinusal

Centro de Arritmias Cardíacas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Servicio de Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Argentina

¹ Médica Becaria de la Fundación de Investigaciones Cardiológicas Einthoven en el Centro de Arritmias Cardíacas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, División Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía

² Médico del Centro de Arritmias Cardíacas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, División Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía

³ Doctora en Biología del Laboratorio de Electrofisiología Celular del Centro de Arritmias Cardíacas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, División Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía

⁴ Jefe del Laboratorio de Electrofisiología y Arritmología Intervencionista del Centro de Arritmias Cardíacas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, División Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía

⁵ Jefe de la División Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

⁶ Jefe de Unidad de Internación, División Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

desproporcionada y persistente en reposo (en particular durante el período vigíl) que se exagera con rapidez ante estímulos fisiológicos o un estrés psíquico mínimo.

Desde el punto de vista fisiopatológico se vincula con una anomalía primaria del nódulo sinusal asociada con un desequilibrio autonómico. (1, 4) No obstante, hasta el presente, no se ha explorado la posibilidad de que los pacientes que padecen este síndrome tengan desórdenes inmunorregulatorios que involucren a los receptores autonómicos de la membrana celular cardíaca, como se ha demostrado en otras arritmias presentes en pacientes con diferentes cardiopatías y con corazones estructuralmente normales. (7)

El objetivo de este estudio es el de evaluar la incidencia de anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos y antirreceptores M2-colinérgicos en un grupo de pacientes con taquicardia sinusal inapropiada, en comparación con un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 10 pacientes, todas de sexo femenino, con un promedio de edad de 42,1 años (valores extremos: 21 y 64 años), con diagnóstico de síndrome de taquicardia sinusal inapropiada (grupo A) y 10 voluntarias sanas (grupo B) de edades comparables.

El diagnóstico de síndrome de taquicardia sinusal inapropiada se basó sobre criterios descriptos por otros autores: 1) síntomas de palpitations, disnea, mareos y/o presíncope relacionados con taquicardia sinusal, 2) onda P durante la taquicardia con morfología y eje eléctrico idénticos a las del ritmo sinusal normal, 3) frecuencia cardíaca cuyo promedio horario durante el período vigíl es > 95 latidos/minuto, con valor > 90 latidos/minuto en reposo y $>$

ABREVIATURAS

Ac anti- β	Antirreceptores β -adrenérgicos
Ac anti-M2	Antirreceptores anti-M2
IgG	Inmunoglobulina G
STSI	Síndrome de taquicardia sinusal inapropiada

100 latidos/minuto luego de esfuerzos, durante el mismo período, evaluado con electrocardiograma de Holter, 4) incremento de la frecuencia cardíaca > 30 latidos/minuto al cambiar de la posición supina a la erecta, 5) frecuencia sinusal elevada sintomática que se incrementa aún más ante estímulos fisiológicos en un lapso relativamente breve (varios segundos), en vez de hacerlo en forma instantánea, como sucede en las taquicardias por reentrada sinoauricular o en otras taquicardias supraventriculares paroxísticas, 6) ecocardiograma bidimensional normal, 7) exclusión de causas secundarias de taquicardia sinusal (desórdenes neuroendocrinos, hipertiroidismo, feocromocitoma, fiebre, embarazo, medicamentos o tóxicos, anemia, disfunción autonómica relacionada con diabetes, etc.), 8) exclusión de cualquier otra variedad de taquiarritmia supraventricular.

Las pacientes se evaluaron mediante una historia clínica completa, radiografía de tórax, electrocardiograma de 12 derivaciones simultáneas y electrocardiograma de Holter de 24 horas con estudio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, análisis de laboratorio habituales, dosaje de hormonas tiroideas y de catecolaminas y ácido vainililmandélico urinarios. La Figura 1 muestra los hallazgos electrocardiográficos característicos en una de las pacientes, cuya frecuencia sinusal era relativamente elevada en reposo y aumentaba con rapidez al incorporarse. En la Figura 2 se muestra el comportamiento de la frecuencia cardíaca durante un período de 24 horas de monitoreo electrocardiográfico ambulatorio en la misma paciente.

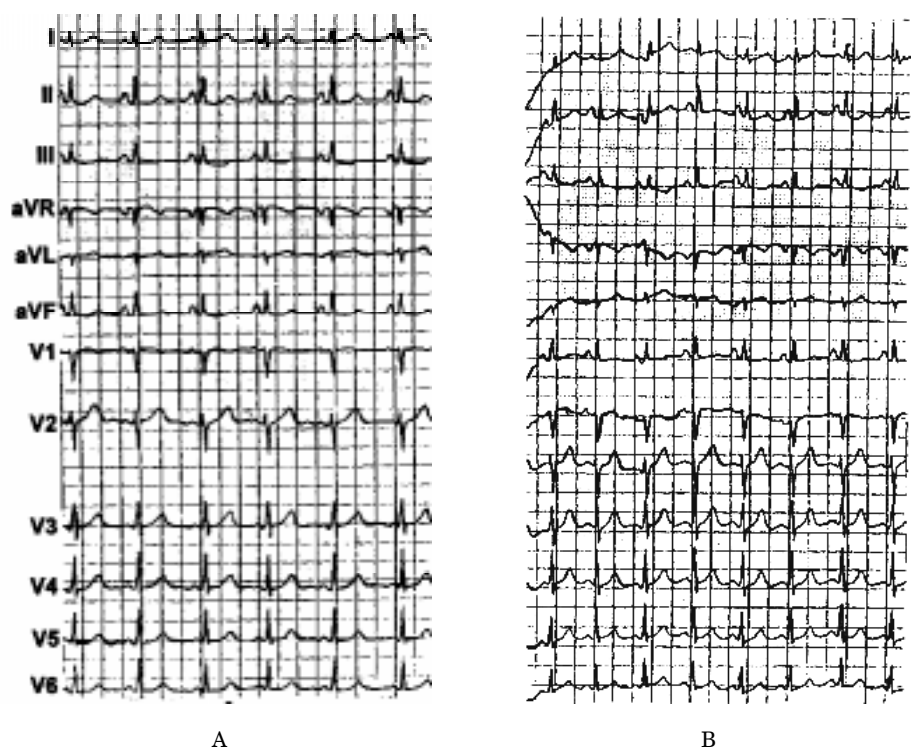


Fig.1. Trazados electrocardiográficos de 12 derivaciones simultáneas obtenidos en una de las pacientes con síndrome de taquicardia sinusal inapropiada, en reposo (A) y al efectuar un esfuerzo mínimo (B).

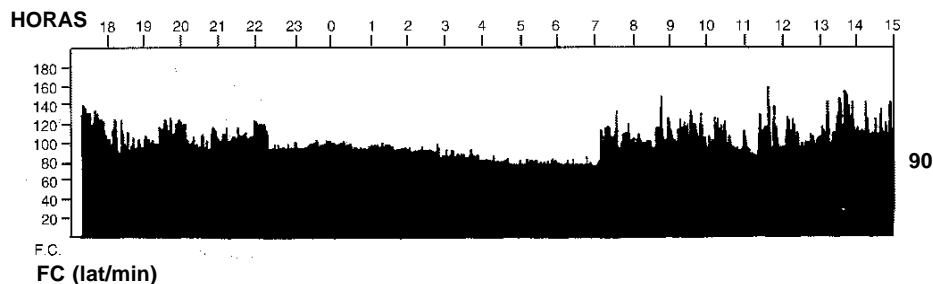


Fig. 2. Gráfico de tendencia de la frecuencia cardíaca (FC) durante un período de 24 horas de monitoreo Holter en la misma paciente de la Figura 1: la frecuencia cardíaca se mantuvo en niveles elevados durante todo el período de vigilia, con incremento pronunciado durante los esfuerzos y un descenso normal durante el sueño.

Procesamiento serológico

Se tomaron muestras de sangre y después de su codificación se separó la fracción IgG y se inmunopurificaron los anticuerpos antirreceptores autonómicos, para evaluar sus efectos funcionales, a través de los cuales se estableció su presencia o ausencia.

La fracción IgG se separó por precipitación en amoniosulfato y se dializó con PBS. El ensayo de inmunoenzima (ELISA) demostró en todas las muestras un nivel de contaminación menor del 10% con inmunoglobulina M.

La inmunopurificación de los anticuerpos antirreceptores β_1 -adrenérgicos se realizó con péptidos sintéticos correspondientes al segundo bucle extracelular del receptor unido a la sefarosa CNBr activada (HWWRAESDEARRCYNDPKCCD FVT-NR).

Determinación de la presencia de anticuerpos antirreceptores autonómicos

El efecto cronotrópico de la fracción IgG y de los anticuerpos antirreceptores autonómicos inmunopurificados se investigó en miocardiocitos de ratas recién nacidas con actividad automática espontánea. La frecuencia de latidos medida en 10 campos a 37°C, fue de 120 ± 24 latidos/minuto. La frecuencia de latidos de los miocardiocitos se midió nuevamente luego de una hora de la incubación con la fracción IgG en una dilución 1/50 y a continuación se agregó atropina (dosis: 10^{-7} mol/L) y propranolol (dosis: 10^{-7} mol/L).

Las pruebas funcionales se realizaron sin que el operador conociese el diagnóstico, en tres oportunidades diferentes para evaluar la reproducibilidad de los resultados. Se consideró que la fracción IgG contenía anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos cuando indujo un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia de latidos de los miocardiocitos (con respecto a la respuesta provocada por la fracción IgG de las voluntarias sanas), que fue neutralizado por el propranolol. Se consideró que existían anticuerpos antirreceptores M2-colinérgicos cuando la frac-

ción IgG produjo una reducción estadísticamente significativa de la frecuencia de latidos que fue antagonizada por la atropina.

Dada la posibilidad de que la fracción IgG de un mismo paciente puede contener tanto anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos como anticuerpos antirreceptores M2-colinérgicos, cuyos efectos cronotrópicos podrían neutralizarse, se interpretó que un incremento significativo de la frecuencia de latidos de los miocardiocitos después de la exposición a la atropina y que a su vez fuese antagonizado por el propranolol (aun cuando la IgG hubiese carecido de un efecto cronotrópico significativo inicial) indicaba la presencia de ambos tipos de anticuerpos antirreceptores autonómicos.

Análisis estadístico

Las variaciones de la frecuencia cardíaca por exposición a la fracción IgG de los pacientes con síndrome de taquicardia sinusal inapropiada y de las voluntarias sanas, se evaluaron mediante las pruebas ANOVA y de Tukey. Para comparar los resultados entre los grupos se empleó una prueba MANOVA (Software Statistica 5.1, 1997). Se consideró que existía una diferencia estadísticamente significativa cuando se obtuvo una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características clínicas de las pacientes se detallan en la Tabla 1. Todas presentaban síntomas atribuibles al síndrome que motivó el estudio y tenían una frecuencia sinusal ≥ 100 latidos/minuto en el electrocardiograma en reposo, sin otras anormalidades electrocardiográficas de significación. Nueve de las 10 pacientes presentaron una disminución de los índices de variabilidad de la frecuencia cardíaca. La Tabla 2 muestra los rangos cronotrópicos de la frecuencia car-

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes con taquicardia sinusal inapropiada

Paciente Nº	Edad (años)	Sexo	FC basal (lat/min)	ECG basal	Síntomas	Inicio en embarazo
1	43	F	100	Normal	Palpitaciones disnea y fatiga	No
2	40	F	105	Normal	Crisis de palpitaciones y disnea	No
3	53	F	104	Normal	Palpitaciones y mareos	No
4	48	F	98	Normal	Palpitaciones e hipotensión	No
5	64	F	100	Normal	Palpitaciones y presíncope	No
6	21	F	110	Normal	Palpitaciones y disnea	Sí
7	50	F	105	Normal	Palpitaciones permanentes	No
8	24	F	108	Onda T negativa V1-V3	Palpitaciones e hipotensión	Sí
9	46	F	118	Complejos de bajo voltaje	Palpitaciones y disnea	No
10	32	F	110	Normal	Disnea clase funcional II-III	No

Tabla 2

Paciente N°	FC media (l/min)	FC máxima (l/min)	FC mínima (l/min)	N° total de latidos	SDNN	EV	ESV
1	96	125	85	132.982	116	no	326
2	93	104	84	98.085	96	no	no
3	100	138	89	129.325	84	no	63
4	98	144	91	145.283	92	24	no
5	97	129	87	130.836	76	no	98
6	109	157	102	152.728	41	16	no
7	99	154	75	95.836	90	no	78
8	108	175	76	145.643	80	no	13
9	102	127	80	136.901	95	5	49
10	119	162	90	150.625	78	no	no
Promedio	102	141	86	131.824			

díaca y el desvío estándar de los intervalos R-R (índice SDNN) de cada una de las pacientes con taquicardia sinusal inapropiada en el monitoreo electrocardiográfico de Holter.

La fracción IgG de las voluntarias sanas no produjo modificaciones significativas en la frecuencia de latidos de los miocardiocitos aun después de la exposición a la atropina. En contraposición, la fracción IgG de 8 de las 10 pacientes con taquicardia sinusal inapropiada ejerció un notorio efecto cronotrópico positivo que fue anulado totalmente por el propranolol ($p = 0,0004$). En la Figura 3 se detallan los resultados de las pruebas funcionales en cada una de las pacientes. La Figura 4 ilustra las diferencias notorias en la prevalencia de anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos en las pacientes con síndrome de taquicardia sinusal inapropiada respecto de las voluntarias sanas.

Los resultados de las pruebas funcionales realizadas con anticuerpos inmunopurificados antirreceptor β_1 -adrenérgico fueron concordantes con los obtenidos con las fracciones IgG correspondientes.

En ningún caso la frecuencia de latidos de los miocardiocitos disminuyó por efecto de la fracción IgG,

ni se observó que se incrementara en forma notoria durante la exposición a la atropina, hechos que indican la ausencia de anticuerpos antirreceptor M2-colinérgico.

DISCUSIÓN

La fisiopatogenia del síndrome de taquicardia sinusal inapropiada

La fisiopatogenia del síndrome de taquicardia sinusal inapropiada fue estudiada por varios grupos de investigadores y es tema de debate y especulaciones, probablemente debido en parte a las metodologías diversas que se emplearon para su investigación. Morillo y colaboradores, cuyo artículo original despertó el interés por este síndrome, determinaron que la frecuencia cardíaca intrínseca era más elevada que la esperada después del bloqueo autonómico (con propranolol y atropina) en todos los pacientes con síndrome de taquicardia sinusal inapropiada evaluados. (1) Los mismos autores describieron, además, una depresión del reflejo cardiovagal y una hipersensibilidad β -adrenérgica importantes y atribuyeron el síndrome de

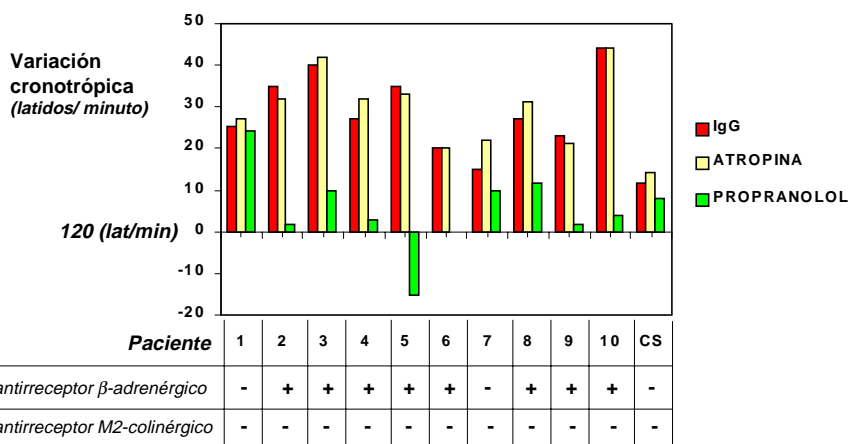


Fig. 3. Efecto cronotrópico de la fracción IgG de las 10 pacientes con síndrome de taquicardia sinusal inapropiada y el promedio de 10 voluntarias sanas (CS), antes del agregado de atropina y después de ello.

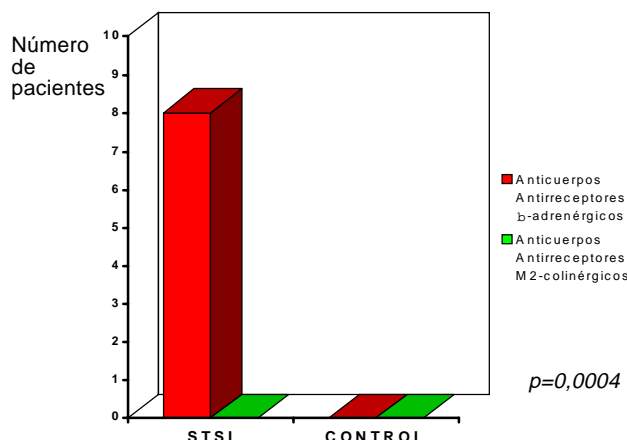


Fig. 4. Prevalencia de anticuerpos antirreceptores b-adrenérgicos y anticuerpos antirreceptores M2-colinérgicos en la fracción IgG de las pacientes con síndrome de taquicardia sinusal inapropiada, en comparación con las voluntarias sanas.

taquicardia sinusal inapropiada a una anomalía primaria del nódulo sinusal por incremento del automatismo de sus células marcapasos. (1)

En contraposición a este concepto, Bauernfeind y colaboradores (4) publicaron el primer estudio en el cual se efectuaron pruebas diagnósticas y consideraron que los mecanismos de este síndrome eran: 1) el incremento de las influencias de los nervios simpáticos en reposo, con influencias parasimpáticas normales (2 pacientes), 2) las frecuencia sinusales intrínsecas moderadamente elevadas (3 pacientes) y 3) el déficit de las influencias parasimpáticas en reposo (5 pacientes). También presentaron evidencias que sugerían que el déficit de los reflejos parasimpáticos se limitaba al nódulo sinusal (por la aparición de bloqueo auriculoventricular con períodos de Wenckebach en ausencia de cambios de la frecuencia sinusal durante salvas de hiperactividad vagal) y así postularon un déficit de las fibras parasimpáticas que inervan el nódulo sinusal o una disminución del número o de la sensibilidad de los receptores colinérgicos de esa región. (4) De hecho, se ha descrito que la aplicación de radiofrecuencia a nivel del orificio del seno coronario o sus proximidades (región posteroinferior del tabique interauricular) ocasiona un síndrome de taquicardia sinusal inapropiada que obedecería a la lesión de los nervios parasimpáticos. (8)

Varios investigadores evaluaron la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el síndrome de taquicardia sinusal inapropiada. Morillo y colaboradores investigaron el balance simpático-vagal a través del cociente LF/HF, 10 minutos antes de la inclinación corporal pasiva y 10 minutos después, sin hallar anomalías que diferenciaron a los pacientes con taquicardia sinusal inapropiada de los controles sanos. (1) En otro estudio, Sgarbossa y colaboradores midieron los índices globales de variabilidad de la frecuencia cardíaca en los dominios del tiempo y de la frecuencia durante

24 horas y hallaron una disminución uniforme de todos ellos, como expresión de un tono parasimpático anormalmente atenuado, según su interpretación. (9) Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela porque existen razones para creer que la disminución de esos índices podría ser una expresión simple de las propias frecuencias cardíacas elevadas. (8, 10) Esta suposición se sustenta sobre el comportamiento similar de los índices de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los dominios del tiempo y de la frecuencia en otros procesos que provocan taquicardia sinusal.

Es posible, como sugirieron Malik y Camm, que la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de sus componentes sólo indique que las fluctuaciones fisiológicas periódicas del sistema nervioso autónomo están atenuadas o abolidas. (11) Por ejemplo, el ejercicio leve a moderado incrementa el tono simpático dentro de los límites fisiológicos; en cambio, el ejercicio máximo conlleva la saturación del tono simpático que probablemente perderá su capacidad de ser modulado por otros mecanismos de control muy sutiles. (12) Además, la taquicardia sinusal apropiada persistente se acompaña de una disminución sostenida de las fluctuaciones autonómicas. Ya que los cambios del tono autonómico pueden precipitar la taquicardia sinusal, las frecuencias cardíacas elevadas podrían perpetuarse por un mecanismo de retroalimentación que atenúa las fluctuaciones autonómicas y la variabilidad de la frecuencia cardíaca. (13) Sin embargo, en algunos pacientes se detectan salvas de hiperactividad vagal que afectan escasamente el nódulo sinusal, pero se identifican por sus efectos sobre el nódulo auriculoventricular, como se describió anteriormente.

El papel fisiopatogénico probable de los anticuerpos antirreceptores b-adrenérgicos en el síndrome de taquicardia sinusal inapropiada

En estudios previos se demostró una incidencia elevada de anticuerpos circulantes que reconocen y estimulan los receptores b-adrenérgicos en pacientes con arritmias ventriculares que forman parte del cuadro de diferentes cardiopatías o se diagnostican en pacientes que carecen de toda otra evidencia de enfermedad cardíaca. Este hallazgo es concordante con el bien conocido efecto arritmogénico de las catecolaminas. De hecho, el estudio de los efectos bioquímicos de esos anticuerpos sobre células COS/transfectadas con el gen del receptor b-adrenérgico permitió demostrar sin lugar a dudas la estimulación del receptor con aumento de la producción de AMP-cíclico. (7)

En este estudio se observó una incidencia similarmente elevada de esos mismos anticuerpos (80%) en pacientes que padecían el síndrome de taquicardia sinusal inapropiada. Dado que los anticuerpos antirreceptores b-adrenérgicos desarrollan un efecto cronotrópico positivo considerable en los miocardiocitos en cultivo, es lícito plantear que podrían ser uno de los factores involucrados en el mecanismo de este síndrome, al menos en un porcentaje de los casos.

Resulta llamativo que en ningún caso se hayan detectado anticuerpos antirreceptores M2-colinérgicos, que en estudios previos estuvieron presentes en un porcentaje elevado de las pacientes con disfunción sinusal primaria o secundaria, en quienes la frecuencia sinusal fue anormalmente baja.

Debe destacarse que en dos de nuestros diez casos, los síntomas aparecieron durante el embarazo y persistieron después del parto. Se ha descrito un nivel elevado de anticuerpos antirreceptores β -adrenérgicos en pacientes con miocardiopatía periparto, por lo que podría plantearse que en esos dos casos la taquicardia sinusal inapropiada podría haber constituido la única expresión clínica de dicha patología. En otros dos casos de esta patología (observaciones no publicadas) detectamos niveles elevados de anticuerpos circulantes antirreceptores β -adrenérgicos, que disminuyeron hasta desaparecer con la evolución clínica favorable de la enfermedad miocárdica.

CONCLUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio permiten plantear, por primera vez, que la taquicardia sinusal inapropiada podría obedecer, al menos en parte, a un trastorno inmunorregulatorio que involucra a los receptores β -adrenérgicos, cuya estimulación sostenida por parte de anticuerpos circulantes intervendría en el mecanismo fisiopatológico de esta anomalía. Dado que en la actualidad ya es posible eliminar esos anticuerpos circulantes por el procedimiento de inmunoadsorción, este estudio abre el camino hacia un nuevo enfoque terapéutico para la taquicardia sinusal inapropiada, que en la actualidad se trata, en ocasiones con resultados decepcionantes, con fármacos o mediante la ablación por radiofrecuencia transcatéter.

SUMMARY

Anti β -adrenergic receptor antibodies in inappropriate sinus tachycardia syndrome: a novel physiopatogenic factor?

Introduction

The inappropriate sinus tachycardia syndrome has been attributed to an increase in the intrinsic sinus rate, associated to a β -adrenergic hypersensitivity and a greatly depressed response to the cardiovagal reflex. However, the role of an immunoregulatory dysfunction involving the autonomic membrane receptors has not been investigated.

Objective

To assess the prevalence of anti β -adrenergic receptor antibodies and anti M2-cholinergic receptor antibodies in patients with inappropriate sinus tachycardia syndrome.

Methods

Ten patients (females; age: 21-64 years old) with inappropriate sinus tachycardia syndrome and 10 healthy volun-

teers were studied. The presence of β -adrenergic and M2-cholinergic receptor antibodies was assessed by the chronotropic effects of the IgG fraction on cultured rat cardiomyocytes before and after exposure to atropine and propranolol.

Results

No anti-autonomic receptor antibodies were detected within the IgG fraction of the healthy volunteers. Conversely, 8 of 10 patients with inappropriate sinus tachycardia syndrome had circulating anti β -adrenergic receptor antibodies (80%, $p = 0.0004$), but none of them had anti M2-cholinergic receptor antibodies.

Conclusions

A high percentage of the patients with inappropriate sinus tachycardia syndrome had circulating antibodies that recognized and stimulated β -adrenergic receptors. This finding suggest that an immunoregulatory dysfunction involving the β -adrenergic receptors might participate in the pathogenesis of this syndrome.

Key words: Arrhythmia – Autoimmune antibodies – Receptors – Inappropriate sinus tachycardia

BIBLIOGRAFÍA

- Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, Li H, Zardini M, Yee R. Mechanism of "inappropriate" sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance. *Circulation* 1994;90:873-7.
- Yee R, Guiraudon GM, Gardner MJ, Gulamhusein SS, Klein GJ. Refractory paroxysmal sinus tachycardia: management by subtotal right atrial exclusion. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:400-4.
- Krahn AD, Yee R, Klein GJ, Morillo C. Inappropriate sinus tachycardia: evaluation and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995;6:1124-8.
- Bauernfeind RA, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC, Kehoe R, Wyndham C, Rosen KM. Chronic nonparoxysmal sinus tachycardia in otherwise healthy persons. *Ann Intern Med* 1979;91:702-10.
- Codvelle MM, Boucher H. Tachycardie sinusale permanente a haute frequence sans troubles fonctionnels. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1939;54:1849.
- Frohlich ED, Dustan HP, Page IH. Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state. *Arch Intern Med* 1966;117:614-9.
- Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, Vallazza MA, Elizari MV, Rosenbaum MB, et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. *Circulation* 2001;103:1765-71.
- Skeberis V, Simonis F, Tsakonas K, Celiker A, Andries E, Brugada P. Inappropriate sinus tachycardia following radiofrequency ablation of AV nodal tachycardia: incidence and clinical significance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:924-7.
- Sgarbossa EB, Yamanouchi Y, Regna TG, Miller DP, Morant VA, Pinski SL, et al. Autonomic imbalance in patients with inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:193A.
- Castellanos A, Moleiro F, Chakko S, Acosta H, Huikuri H, Mitrani RD, et al. Heart rate variability in inappropriate sinus tachycardia. *Am J Cardiol* 1998;82:531-4.
- Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability-what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993;72:821-2.
- Pagani M, Lucini D, Rimoldi O. Effects of physical and mental exercise on heart rate variability. En: Malik M, Camm AJ, editors. *Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura; 1995. p. 245.