

## Terapia de Rescate con Amiodarona en Niños con Severa Disfunción Ventricular Izquierda Ocasionada por Veneno de Escorpión

Justo J. Santiago<sup>1,2,3</sup>, Carmen A. Mazzei de Dávila<sup>2,3</sup>, Diego F. Davila<sup>1,2,3</sup>, Jose H. Donis<sup>1,2,3</sup>, Vanesa Villaroel<sup>3</sup>

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de los Andes<sup>1</sup>; Hospital Universitario de los Andes<sup>2</sup>; Universidad de los Andes<sup>3</sup>, Mérida, Venezuela

### Resumen

**Fundamento:** Los niños con picaduras de escorpión sufren activación masiva del sistema nervioso simpático con varios grados de disfunción sistólica ventricular izquierda.

**Objetivo:** Probar un protocolo de rescate en niños con disfunción ventricular severa izquierda ocasionada por picadura de escorpión.

**Métodos:** Cuatro niños tras un escorpión picarlas se sometieron a: incubación endotraqueal y soporte respiratorio, electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma y determinación sérica de la norepinefrina y troponina I. Los análisis se repitieron tras 12, 24 y 48 horas. Las siguientes medicaciones intravenosas se administraron: dobutamina 4-6 mcg/kg/min; amiodarona 3 mg/kg durante dos horas, con dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día; y furosemida 0.5 mg/kg. Amiodarona, dobutamina y furosemida se administraron durante las primeras 48 horas. Bloqueante betaadrenérgicos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina se administraron hasta 48 tras la internación, una vez que el estado clínico había mejorado y la fracción de eyección ventricular izquierda se hallaba superior a un 0,35%.

**Resultados:** Al ingreso, la dosificación de la norepinefrina fue  $1727,50 \pm 794,96$  pg/ml, la de troponina I  $24,53 \pm 14,09$  ng/ml y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue  $0,20 \pm 0,056$ . Tras 12 horas, los niveles séricos de norepinefrina y de troponina I disminuyeron para la mitad de los valores iniciales y la fracción de eyección aumentó para  $0,32 \pm 0,059$ . Durante las 24 y 48 horas subsiguientes, la fracción de eyección se elevó para  $0,46 \pm 0,045$  ( $p < 0,01$ ) y la norepinefrina y de troponina I se redujeron para  $526,75 \pm 273,73$  ( $p < 0,02$ ) y  $2,20 \pm 2,36$  ( $p < 0,02$ ) respectivamente.

**Conclusión:** Es bien probable que la amiodarona, al actuar como neuromodulador, sea responsable de la reducción rápida y progresiva de los niveles séricos de norepinefrina. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 18-23)

**Palabras clave:** Venenos de escorpión, norepinefrina, amiodarona, betaagonistas.

### Introducción

Identificamos, en Mérida, en Venezuela, áreas geográficas distintas en que la picadura de escorpión es potencialmente letal<sup>1,2</sup>. Nuestras descripciones indicaron que las manifestaciones clínicas eran predominantemente cardiovasculares (es decir, edema pulmonar y shock cardiogénico). En una segunda investigación clínica, realizamos ecocardiogramas bidimensionales y determinamos los niveles séricos de norepinefrina para evaluar simultáneamente la función cardiaca y la activación simpática<sup>3</sup>. Nuestros resultados revelaron que, en los niños con picadura de escorpión, el edema pulmonar y el shock cardiogénico venían acompañados de una activación masiva del sistema nervioso simpático y por diversos grados de disfunción sistólica ventricular izquierda reversible.

Los mecanismos por los que el veneno del escorpión provoca lesión miocárdica y disfunción sistólica son todavía

tema de gran controversia<sup>4-9</sup>. Se cree que la activación del sistema nervioso simpático<sup>9,10</sup> y los efectos directos del veneno sobre el miocárdio<sup>11-12</sup> sean responsables de la lesión miocárdica y la disfunción sistólica. Los resultados de los exámenes histopatológicos en casos de muerte por picadura de escorpión en seres humanos revelaron evidencias inequívocas de miocitólisis coagulante<sup>5,7,13</sup>. Estas lesiones, conocidas como fajas de contracción miocárdica, se consideran como la principal característica de la cardiotoxicidad de las catecolaminas<sup>14</sup>. Además de eso, los niveles de troponina cardiaca, un marcador biológico de necrosis miocárdica, registrados en el momento de la internación aumentan entre 24 y 36 horas tras la picadura<sup>15,16</sup>.

Niños con edema pulmonar y shock cardiogénico causados por picadura de escorpión presentan generalmente un cuadro clínico crítico e inestabilidad hemodinámica<sup>4,17</sup>. El objetivo del tratamiento médico es suministrar asistencia cardiorrespiratoria para aumentar la perfusión y la oxigenación tisular<sup>18</sup>. El ideal es que la cardioprotección contra la cardiotoxicidad de la catecolamina se base en el uso de antagonistas betaadrenérgicos<sup>20</sup>. Sin embargo, la presencia de depresión aguda de la función sistólica impide la administración de esos medicamentos utilísimos<sup>3,17,21,22</sup>. Por ese motivo, usamos la acción simpaticolítica de la amiodarona

**Correspondencia:** Justo J. Santiago •

Av. Fernandes Peña con Monseñor Chacon, residencias el Tepuy  
Apto 4-a – Ejido – 5111, Mérida, Venezuela  
E-mail: justos@ula.ve  
Artículo recibido el 12/12/06; revisado recibido el 16/07/07;  
aceptado el 09/10/07.

oral e intravenosa como terapia de rescate para niños con severa disfunción ventricular izquierda ocasionada por picadura de escorpión<sup>23</sup>.

### Métodos

Niños remitidos al Sector de Emergencia Pediátrica del Universitario de Los Andes entre noviembre de 2003 y noviembre de 2004 con diagnóstico clínico de envenenamiento por picadura de escorpión y edema pulmonar o shock cardiogénico se trataron de acuerdo con el siguiente protocolo de rescate para severa disfunción sistólica ventricular izquierda.

En la internación, después que los padres de los niños firmaron un formulario de consentimiento informado, todos los pacientes se evaluaron por el mismo médico, que constató inestabilidad hemodinámica. Intubación endotraqueal y soporte respiratorio se emplearon cuando necesario. Todos los pacientes se sometieron a los siguientes exámenes no-invasivos: electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma bidimensional y exámenes de sangre. La recolección de sangre para análisis incluyó muestras especiales para determinación de norepinefrina por cromatografía líquida de alta presión<sup>19</sup> y troponina I por inmunoensayo enzimático (Immulate Automated Analyser, EUA). En este método, los valores normales de troponina I son inferiores a <1 ng/ml. Las muestras de sangre y los ecocardiogramas bidimensionales se repitieron 12, 24 y 48 horas tras la internación, sin que el investigador responsable de esta parte del protocolo supiera del cuadro clínico del paciente. El Consejo de Ética e Investigaciones en Seres Humanos del Instituto de Investigaciones Cardiovasculares de la Universidad de Los Andes aprobó este protocolo.

Tomando como base los hallazgos clínicos y ecocardiográficos de shock cardiogénico y el severo descenso de la función sistólica ventricular izquierda (Tabla 1: fracción de eyección  $0,20 \pm 0,056$ ), el siguiente protocolo se empleó:

- 1) Dobutamina intravenosa: 4 a 6 mcg/kg/min.
- 2) Amiodarona intravenosa: 3 mcg/kg durante dos horas,

**Tabla 1 - Características clínicas, epidemiológicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas basales**

Edad	7,50±5,06 años
Sexo: Masculino	2
Femenino	2
Tiempo transcurrido entre el accidente y la administración de antiveneno	7,0 ± 4,54 horas
Frecuencia cardiaca	154,50 ± 27,52 bpm
Frecuencia respiratoria	60 ± 10,14 incursiones/min
Presión arterial sistémica	< 3° percentil
Fracción de eyección del VI*	0,20 ± 0,056
Electrocardiograma	infradesnivelación del segmento ST en las derivaciones precordiales

Valores expresados en promedio ± DE \*Ventrículo izquierdo

y dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día<sup>24</sup>

- 3) Furosemida: 0.5 mg/kg/dosis.
- 4) Digitálicos: 10 mcg/kg/día.

Los diuréticos se administraron cuando la presión arterial sistémica estaba arriba del quincuagésimo percentil<sup>25</sup>. Amiodarona, dobutamina y furosemida se administraron durante las primeras 48 horas. Los Betabloqueantes (carvedilol 0,04 mg/kg de 12 en 12 horas) e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril 0,01 mg/kg de 8 en 8 horas)<sup>26</sup> se administraron hasta 48 horas da internación, una vez que los pacientes presentaron mejora de la función ventricular izquierda (fracción de eyección > 0,35) y del cuadro clínico. Las dosis de dobutamina, amiodarona y furosemida se redujeron progresivamente hasta su interrupción.

Los resultados se presentan con promedio ± DE. El análisis estadístico de los resultados ecocardiográficos, neurohormonales y bioquímicos se llevó a cabo por análisis de varianza para mediciones repetidas, regresión lineal y análisis de correlación. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron como estadísticamente significativos.

### Resultados

Cuatro niños con picaduras de escorpión se remitieron al sector de emergencia del Hospital Universitario de Los Andes en Mérida, Venezuela. Los niños procedían de áreas rurales en el suroeste de Venezuela y se trataron con antiveneno en el local del accidente (suero antiescorpiónico, Centro de Biotecnología de la Universidad Central de Caracas, Venezuela).

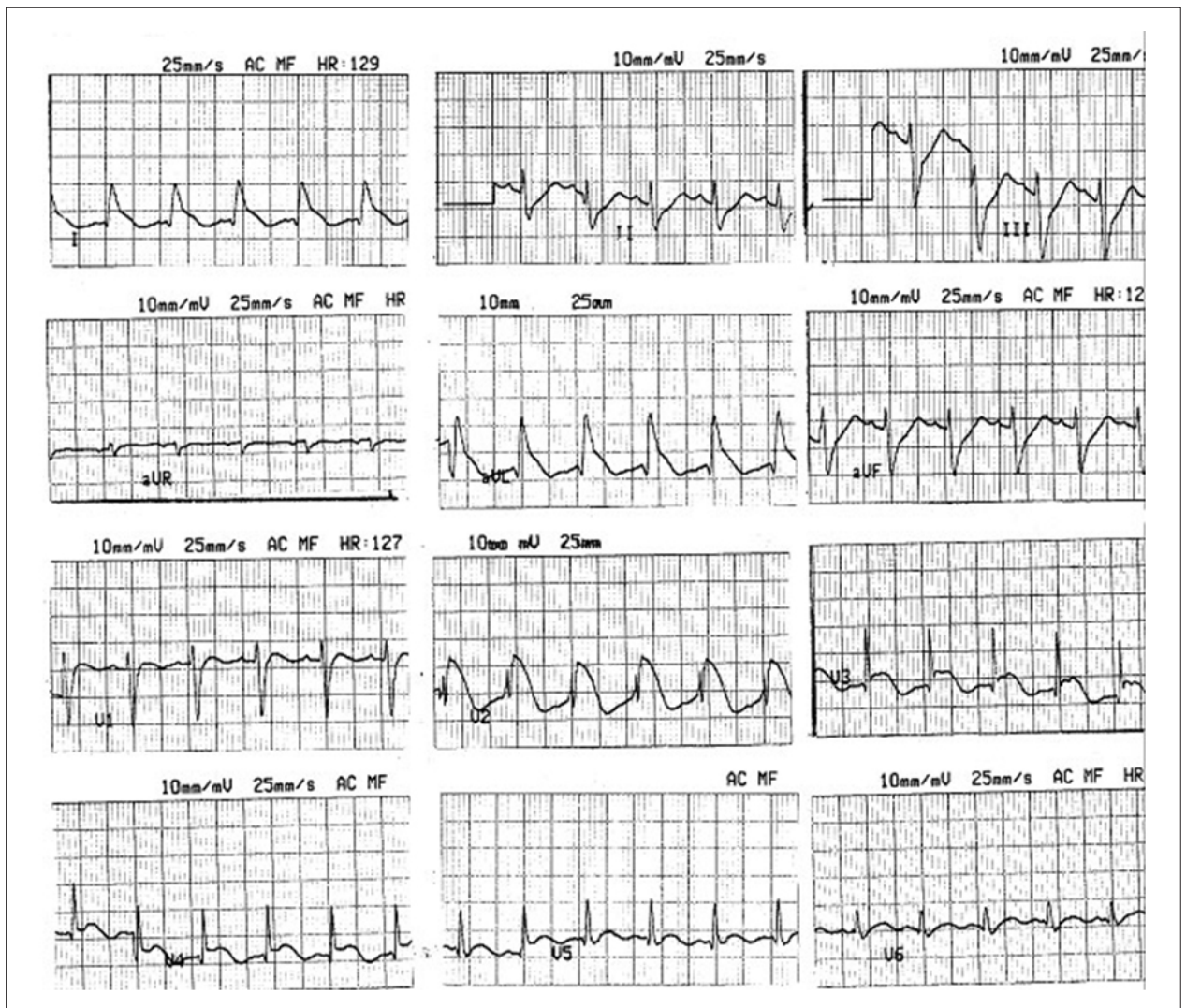
#### Características clínicas, epidemiológica, electrocardiográficas y ecocardiográficas

Como muestra la Tabla 1, dos pacientes eran del sexo masculino y dos eran del sexo femenino, con edad entre 3 y 14 años. El tiempo transcurrido entre el accidente y la administración del antiveneno fue de  $7,0 \pm 4,54$  horas. Las frecuencias cardiaca y respiratoria estaban acentuadamente aumentadas, y la presión arterial estaba abajo del tercero percentil.

El electrocardiograma de los cuatro pacientes estaba normal (Figura 1), y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estaba mucho deprimida ( $0,20 \pm 0,056$ ).

#### Alteraciones ecocardiográficas, neurohormonales y bioquímicas durante la administración del protocolo de rescate para disfunción sistólica ventricular izquierda

En la internación, los niveles séricos de norepinefrina ( $1727,50 \pm 794,96$  ng/ml) y troponina I ( $24,53 \pm 14,09$ ) estaban considerablemente elevados, y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estaba severamente deprimida ( $0,20 \pm 0,056$ ) (Tabla 2, Figura 1A). Doce horas después de la implementación de este protocolo de rescate, los niveles séricos promedios de norepinefrina ( $p < 0,02$ ) y troponina I habían caído para la mitad de los valores iniciales, y la fracción de eyección había aumentado de  $0,20 \pm 0,056$  para  $0,32$



**Figura 1** - - Electrocardiograma de superficie en el momento de la internación Caso N° 2. Supradesnivelación del segmento ST en las derivaciones precordiales (V2-V5) y en las derivaciones de los miembros (DI-aVL).

$\pm 0,059$ . Durante las 48 horas subsiguientes, la fracción de eyección retornó a valores próximos del normal ( $0,46 \pm 0,045$ ,  $p < 0,01$ ) y los marcadores bioquímicos de activación simpática ( $p < 0,02$ ) y necrosis miocárdica ( $p < 0,002$ ) también disminuyeron significativamente (Tabla 2).

La figura 2 ilustra la mejora extraordinaria en la motilidad de la pared septal y en la función ventricular izquierda. Se observó una correlación inversa y significativa entre los niveles séricos de norepinefrina ( $r = -0,76$ ,  $p < 0,004$ ) y troponina I ( $r = -0,60$ ,  $p < 0,01$ ) y la fracción de eyección. En contrapartida, hubo una correlación directa y significativa entre los niveles séricos de norepinefrina y troponina T ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 3).

## Discusión

Los ecocardiogramas bidimensionales y los parámetros hemodinámicos revelaron sistemáticamente la existencia

de depresión aguda de la función ventricular izquierda<sup>17,4</sup>. Aunque los resultados de los exámenes histopatológicos y bioquímicos documenten la presencia de cardiotoxicidad por catecolaminas<sup>4,14,6</sup> y necrosis miocárdica<sup>5,7</sup>, el tratamiento clínico actual de las manifestaciones cardiovasculares resultantes de picadura de escorpión se basa principalmente en ventilación mecánica y soporte inotrópico positivo<sup>17,18</sup>. Además de ello, estudios clínicos y experimentales indicaron claramente que agonistas betaadrenérgicos pueden aumentar los efectos deletéreos de la activación simpática masiva en el miocardio<sup>27,28</sup>.

Niños con disfunción sistólica aguda del ventrículo izquierdo ocasionada por picadura de escorpión necesitan soporte inotrópico positivo por medio de catecolaminas endógenas y agonistas betaadrenérgicos exógenos<sup>18</sup>. En una tentativa de modular la activación simpática masiva provocada por el veneno del escorpión y minimizar la necesidad de soporte inotrópico positivo con agonistas



**Tabla 2 - Alteraciones ecocardiográficas, neurohormonales y bioquímicas durante la administración del protocolo de rescate para disfunción sistólica ventricular izquierda**

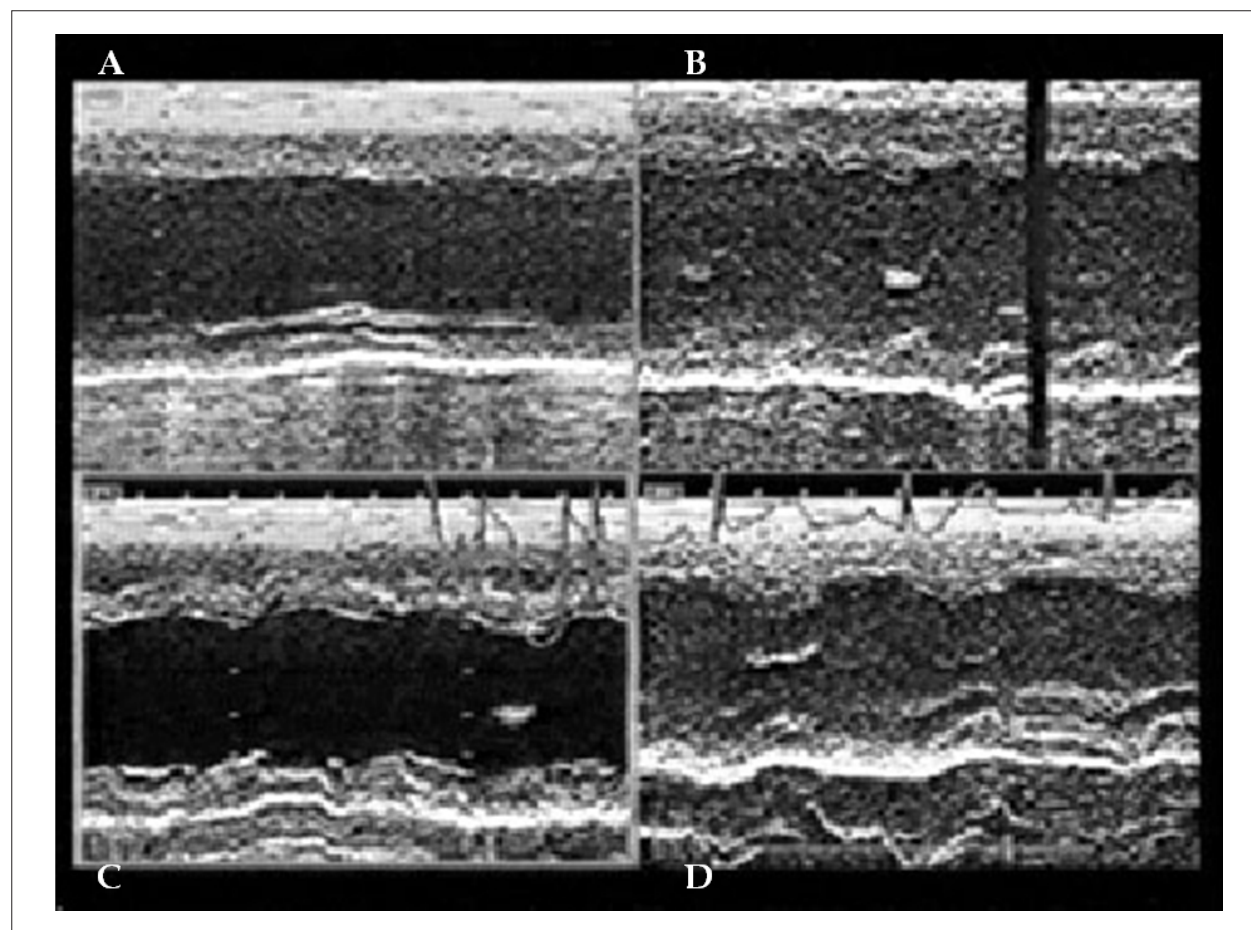
	Basales	12 horas	24 horas	48 horas
Norepinefrina (pg/ml)	1.727,50 ± 795,96	858,50±433,16***	1.159 ± 1.119,16	526,75 ±273.73***
Troponina (ng/ml)	24,53 ±14,09	14,05 ± 6,55	5,43 ± 3,57 *	2,20 ± 2,36***
Fracción de eyección	0,20 ±0,056	0,32 ± 0,059	0,39 ± 0,043 *	0,46 ± 0,045•

\* $p < 0,002$ , •  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,04$ , \*\*\*  $p < 0,02$

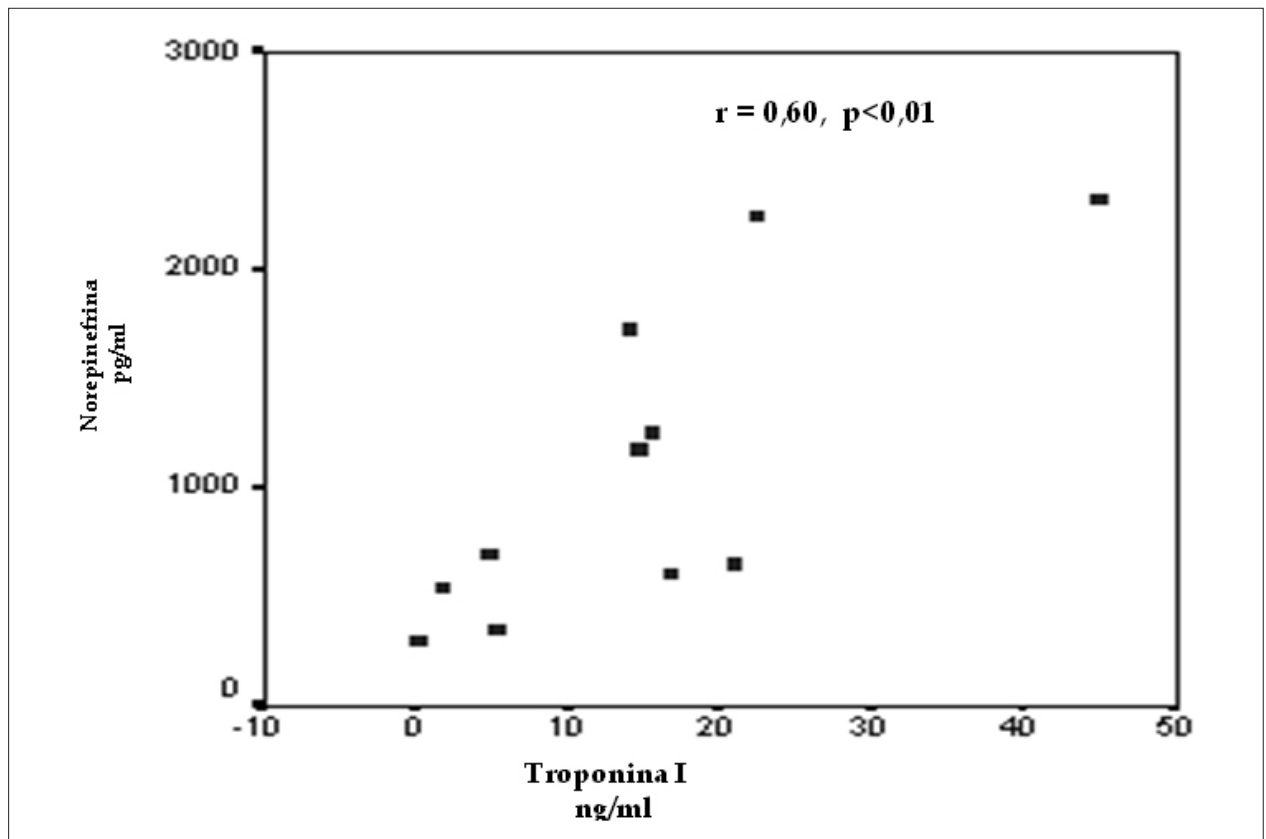
betaadrenérgicos, empleamos un protocolo de rescate antiadrenérgico para depresión aguda de la función sistólica ventricular izquierda. El protocolo de rescate está basado en los efectos favorables de la amiodarona intravenosa en niños severamente enfermos<sup>23</sup>. La administración intravenosa de amiodarona tiene efectos simpaticolíticos y vagotónicos<sup>29</sup>. Además de ello, la amiodarona reduce selectivamente el flujo eferente simpático para el corazón y mejora de la función ventricular izquierda.

En el momento de la internación, nuestros pacientes con depresión aguda de la función ventricular izquierda presentaron evidencias bioquímicas de activación

simpática masiva y necrosis miocárdica. Los niveles séricos de norepinefrina y troponina I estaban acentuadamente elevados. Doce horas tras la implementación del protocolo antiadrenérgico de rescate para disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, ecocardiogramas y dosificaciones de troponina I y norepinefrina seriados muestran una mejora extraordinaria de la función ventricular izquierda y reducción del grado de activación simpática y necrosis miocárdica. Durante este período, nuestros pacientes se trataron con diuréticos, agonistas betaadrenérgicos y amiodarona. Se sabe que los diuréticos y agonistas betaadrenérgicos aumentan la activación simpática y la tasa de mortalidad en la presencia de



**Figura 2 - Alteraciones ecocardiográficas, neurohormonales y bioquímicas durante la administración del protocolo de rescate para disfunción sistólica ventricular izquierda. En el momento de la internación (A), la función sistólica ventricular izquierda está severamente deprimida, el septo ventricular está acinético y la pared inferior del ventrículo estaba hipocinética. Mejora progresiva de la motilidad de las paredes inferior y septal 12 (B) 24 (C) y 48 (D) horas.**



**Figura 3** - Análisis de la correlación entre los niveles séricos de norepinefrina y troponina. Se observa una correlación directa y significativa entre los niveles de norepinefrina y troponina ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,01$ ).

disfunción ventricular izquierda<sup>34,35</sup>, al paso que la amiodarona tiene efectos opuestos sobre la activación simpática y la tasa de mortalidad<sup>22,36</sup>. Por lo tanto, los efectos muy favorables de nuestro protocolo antiadrenérgico de rescate probablemente se deben a los efectos simpaticolítico y vagotónicos de la amiodarona<sup>29-31</sup>.

Los niveles séricos de norepinefrina están directamente correlacionados con la troponina I e inversamente correlacionados con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Una posible explicación para esos hallazgos se ofreció por un reciente estudio clínico que evaluó simultáneamente la perfusión miocárdica, la función ventricular izquierda y la motilidad regional de la pared ventricular<sup>6</sup>. Los defectos reversibles de perfusión miocárdica estaban topográficamente asociados con anomalías en la motilidad regional de la pared ventricular. Además de eso, la mejora de la función ventricular izquierda y de la motilidad de la pared ventricular ocurrió concomitantemente con la normalización de la perfusión miocárdica. En otras palabras, es bien probable

que la norepinefrina, por medio de sus efectos directos sobre el miocardio (es decir, necrosis) y sobre la microcirculación coronaria (es decir, vasoespasmo), sea responsable tanto de la necrosis miocárdica como por la disfunción sistólica ventricular izquierda.

### Conclusión

Por fin, nuestros pacientes tenían recibido antiveneno en el local del accidente<sup>37</sup>. Sin embargo, el tiempo transcurrido entre el accidente y la administración del antiveneno sobrepasó el tiempo ideal para sus efectos benéficos<sup>1</sup>. Probablemente eso explica el desarrollo de edema pulmonar y shock cardiogénico. Vale resaltar que este fue un estudio abierto y no randomizado basado en un pequeño número de casos. Nuestros hallazgos son estimulantes y ofrecen una alternativa terapéutica para una estrategia potencialmente dañosa basada en dosis elevadas y administración prolongada de agonistas betaadrenérgicos. Es necesario que se efectúe un protocolo de rescate randomizado sobre los efectos neuromodulatórios de la amiodarona.

## Referencias

1. Mazzei C, Fuenmayor A, Salgar N, Gonzales Z, Dávila D. Scorpion envenomation in Mérida, Venezuela. *Toxicon*. 1997; 35: 1459-62.
2. Mazzei C, Dávila D, Gonzales M, Dávila D, Pamoni P. Identificación de especies de escorpiones en el Estado Mérida. [Tesis]. Venezuela: Colegio San Luis de Mérida, Venezuela: 1999.
3. Mazzei de D'Ávila CA, D'Ávila DF, Donis JH, Bellabarba GA, Villarreal V, Barboza JS. Sympathetic nervous system activation, antivenin administration and cardiovascular manifestations of scorpion envenomation. *Toxicon*. 2002; 40: 1339-46.
4. Bahloul M, Kallel H, Rekik N, Ben Hamida C, Chelly H, Bouaziz M. Cardiovascular dysfunction following scorpion envenomation: mechanisms and pathophysiology. *Press Med*. 2005; 34 (2pt1): 115-20.
5. Cupo P, Jurca M, Acedo M, Oliveira J, Hering S. Severe scorpion envenomation in Brazil. Clinical laboratory and anatomopathological aspects. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1994; 36: 67-76.
6. Cupo P, Figueiredo AB, Filho AP, Pintya A, Tavares Jr. G, Caligaris F, et al. Acute left ventricular dysfunction of severe scorpion envenomation is related to myocardial perfusion disturbance. *Int J Cardiol*. 2007; 116 (1): 98-106.
7. Daisley H, Alexander D, Pitt P. Acute myocarditis following *Tityus trinitatus* envenoming: morphological and pathophysiological characteristics. *Toxicon*. 1999; 37: 159-65.
8. Gueron M, Ilia R, Margulis G. Arthropods poisons and the cardiovascular system. *Am J Emerg Med*. 2000; 18: 708-14.
9. Ismail M. The scorpion envenomin syndrome. *Toxicon*. 1995; 33: 825-58.
10. Nouira S, Elatrous S, Besbes S, Boukef F, Devaux C, Aubrey N, et al. Neurohormonal activation in severe scorpion envenomation: correlation with hemodynamics and circulating toxin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005; 208: 111-6.
11. Ouanes-Besbes L, El Atrous S, Nouira S, Aubrey N, Carayon A, El Ayeb M, et al. Direct vs. mediated effects of scorpion venom: an experimental study of the effects of a second challenge with scorpion venom. *Intensive Care Med*. 2005; 31: 441-6.
12. Teixeira A, Fontoura B, Freire L, Machado C, Camargo E, Teixeira M. Evidence for a direct action of *Tityus serrulatus* scorpion on the cardiac muscle. *Toxicon*. 2001; 39: 703-9.
13. Benvenuti L, Douetts K, Cardoso J. Myocardial necrosis after envenomation by the scorpion *Tityus serrulatus*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002; 96: 275-6.
14. Baroldi G, Mittleman R, Parolini M, Silver M, Fineschi V. Myocardial contraction bands: definitions, quantification and significance in forensic pathology. *Int J Legal Med*. 2001; 115: 142-51.
15. Cupo P, Hering S. Cardiac troponin I release after severe scorpion envenoming by *Tityus serrulatus*. *Toxicon*. 2002; 40: 823-30.
16. Meki A, Mohamed Z, Mohey H. Significance of assessment of serum cardiac troponin I and interleukin-8 in scorpion envenomed children. *Toxicon*. 2003; 41: 129-37.
17. Abroug F, Boujdaria R, Belghlith M, Nouira S, Bouchoucha S. Cardiac dysfunction and pulmonary edema following scorpion envenomation. *Chest*. 1991; 100: 1057-9.
18. Elatrous S, Nouira S, Besbes L, Boussarsar M, Boukef R, Marghli, et al. Dobutamine in severe scorpion envenomation: effects on standard hemodynamics, right ventricular performance, and tissue oxygenation. *Chest*. 1999; 116: 748-53.
19. Mann D, Kent R, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the human cardiac myocyte. *Circulation*. 1992; 85: 790-804.
20. Mann D. Basic mechanisms of disease progression in the failing heart: the role of excessive adrenergic drive. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998; 41 (1Suppl 1): 1-8.
21. Simoes M, Maciel B, Marin J. Reversible segmental left ventricular dysfunction caused by accidental administration of sympathomimetic drug in human. *Int J Cardiol*. 1997; 61: 93-6.
22. Choo D, Huiskes B, Jones J, Fabbri S, Hawkins L, Chatterjee, et al. Amiodarone rescue therapy for severe decompensated heart failure initially unsuitable for beta-blockers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2003; 8: 187-92.
23. Perry JC, Fenrich AL, Hulse JE, Triedman JK, Friedman RA, Lamberti JJ. Pediatric use of intravenous amiodarone: efficacy and safety in critically ill patients from a multicenter protocol. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 1246-50.
24. Vogel M. Echocardiographic analysis of regional left ventricular wall motion in normal children and neonates. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 1409-12.
25. Karnard D, Deo A, Apte N, Lohe A, Thatte S, Tilve JH. Captopril for correcting diuretic induced hypotension in pulmonary edema after scorpion sting. *Br Med J*. 1985; 298: 1430-1.
26. Dávila D, Bellabarba G, Hernandez L, Calmon G, Torres A, Barboza J, et al. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. *Int J Cardiol*. 1995; 52: 145-51.
27. Mendez-Castellano H, Macías-Tomé C. Fundacredesa: Fundación para el Estudio de crecimiento y desarrollo del venezolano. Proyecto Venezuela, Caracas; 1993.
28. Movahed A, Reeves WC, Mehta PM, Gilliland MG, Mazingo SL, Jolly SR. Norepinephrine-induced left ventricular dysfunction in anesthetized and conscious, sedated dogs. *Int J Cardiol*. 1994; 45: 23-33.
29. Dias V, Ginecchi T, Lavelli B, Bellina V, Manzella D, Porta A, et al. Opposite effects of iv amiodarone on cardiovascular vagal and sympathetic efferent activities in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp*. 2002; 283: R543-R548.
30. Davila DF, Donis JH, Bellabarba G, Torres A, Casado J, Mazzei de Davila C. Cardiac afferents and neurohormonal activation in congestive heart failure. *Med Hypotheses*. 2000; 54: 242-53.
31. Davila DF, Nuñez T, Odreman R, Mazzei de Davila C. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2005; 101: 343-6.
32. Du XJ, Esler M, Dart A. Sympatholytic actions of intravenous amiodarone in the rat heart. *Circulation*. 1995; 91: 462-70.
33. Kaye D, Dart A, Jennings D, Esler M. Antiadrenergic effects of chronic amiodarone therapy in human heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 1409-12.
34. Abraham W, Adams K, Fonarow G, Contanzo M, Berowitz R, Lejemtel T, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 57-64.
35. Francis G, Siegel R, Goldsmith S, Olivari M, Levine T, Cohn J. Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure: activation of the neurohumoral axis. *Ann Intern Med*. 1985; 103: 1-6.
36. Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelasnikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Eng J Med*. 2002; 346: 884-90.
37. Ismail, M. The scorpion envenoming syndrome: the saudi experience with serotherapy. *Toxicon*. 1994; 32:1019-26.