

Eventos adversos del uso de amiodarona

Adverse events of amiodarone use

María C. Solano-Caycedo¹, María I. Palacio-Mejía^{2*}, Paola Sánchez-Zapata²
y Luis A. Fajardo-Andrade³

¹Departamento de Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad CES; ²Servicio de Epidemiología, Centro de Investigaciones; ³Servicio de Cardiología. Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La amiodarona es un fármaco antiarrítmico ampliamente utilizado para la prevención y el tratamiento de arritmias supraventriculares y ventriculares. Sin embargo, se puede asociar a diversos eventos adversos. En Colombia son pocos los estudios sobre eventos adversos relacionados con este medicamento. **Objetivo:** Determinar las características demográficas, clínicas y farmacológicas asociadas a eventos adversos en pacientes con uso de amiodarona en una clínica cardiovascular de la ciudad de Medellín. **Materiales y método:** Estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas de pacientes tratados con amiodarona durante el periodo 2008 a 2021. Se realizó un análisis univariado, bivariado y multivariado mediante regresión logística binomial. **Resultados:** Se revisaron 553 historias clínicas, de las cuales 221 cumplieron los criterios de elegibilidad. La edad promedio fue 63 años, con predominio del sexo masculino (57.5%). La mayoría presentó multimorbilidad (73.3%) y el diagnóstico más común para la prescripción de amiodarona fue la fibrilación auricular (84.4%). Se reportaron 71 (32.1%) eventos adversos relacionados con amiodarona, de los cuales los más frecuentes fueron los de origen cardiovascular (43.7%), seguidos por los tiroideos (29.6%) y por los oftalmológicos (10%). La variable que explicó la presencia evento adverso por amiodarona fue multimorbilidad (riesgo relativo –RR– ajustado 1.65; IC 95%: 1.02-2.25; $p = 0.039$). **Conclusiones:** Los eventos adversos por amiodarona fueron frecuentes. La característica que explica el 16.8% R^2_N (Nagelkerke's R^2) de los eventos adversos fue multimorbilidad y la mayoría de los pacientes requirieron la suspensión del tratamiento.

Palabras clave: Amiodarona. Factores de riesgo. Efectos adversos. Arritmia.

Abstract

Introduction: Amiodarone is an antiarrhythmic drug widely used to treat and prevent supraventricular and ventricular arrhythmias. However, it can be associated with various adverse events. In Colombia there are few studies conducted on adverse events with amiodarone. **Objective:** To determine the demographic, clinical and pharmacological characteristics associated with the presence of adverse events in patients with amiodarone use in a cardiovascular clinic in the city of Medellín. **Materials and method:** Retrospective observational analytical cohort study, was conducted by means a review of the clinical records of patients treated with amiodarone during the period from 2008 to 2021. An univariate, bivariate and multivariate analysis was performed through binomial logistic regression.

*Correspondencia:

María I. Palacio-Mejía
E-mail: isabel.palaciom@gmail.com

Fecha de recepción: 18-11-2021
Fecha de aceptación: 31-05-2024
DOI: 10.24875/RCCAR.21000149

Disponible en internet: 29-07-2024
Rev Colomb Cardiol. 2024;31(3):128-133
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2024 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Results: A total of 553 medical records were reviewed, of which 221 met the eligibility criteria. The mean age was 63 years and the male sex predominated (57.5%). The majority presented multimorbidity (73.3%), the most common diagnosis for the prescription of amiodarone was atrial fibrillation (84.4%). 71 (32.1%) of adverse events related to amiodarone were reported; being more frequent those of cardiovascular origin (43.7%), followed by thyroid (29.6%) and ophthalmological (10%). The variable that was associated with an adverse event due to amiodarone was multimorbidity (adjusted relative risk [RR] 1.65; IC 95%: 1.02-2.25; $p = 0.039$). **Conclusions:** Amiodarone adverse events were common. The characteristic that explains 16.8% R^2_N (Nagelkerke's R^2) adverse event was multimorbidity and the majority of patients required the suspension of treatment.

Keywords: Amiodarone. Risk factors. Adverse events. Arrhythmia.

Introducción

La amiodarona es un derivado benzofurano, cuyo metabolito activo es la desetilamiodarona la cual tiene un mecanismo de acción amplio, que bloquea la mayor parte de los canales iónicos de las células cardiacas y ejerce un bloqueo directo de los receptores alfa-adrenérgicos vasculares, motivo por el cual, en un comienzo, fue concebida como un vasodilatador coronario con uso clínico en el manejo de la angina¹. Adicionalmente, es un medicamento con una farmacocinética muy particular pues tiene una alta liposolubilidad y una absorción lenta y variable, aunado a una biodisponibilidad promedio del 35 al 65%^{2,3}. Se ha sugerido que la edad, el género y las enfermedades subyacentes son predictores de toxicidad; sin embargo, estos factores no han estado presentes en todos los efectos adversos⁴.

La amiodarona fue desarrollada en 1962, pero solo hasta 1976 se reportó su marcada eficacia como antiarrítmico⁵. En la actualidad es un medicamento ampliamente conocido y usado en el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares, que se ha relacionado con efectos adversos en diferentes órganos: piel, ojos, hígado, corazón, tiroides y pulmón⁶.

La FDA (Food and Drug Administration) indica el uso de amiodarona solo para el tratamiento de fibrilación ventricular y taquicardia ventricular recurrente en pacientes hemodinámicamente inestables. Sin embargo, en la práctica clínica es muy común su prescripción en la fibrilación auricular⁷.

En Colombia se encuentra aprobada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para el tratamiento de taquiarritmias ventriculares, supraventriculares nodales y síndrome de Wolff-Parkinson-White⁸.

Es importante el seguimiento periódico de pacientes en tratamiento con amiodarona, dado que, sin una apropiada evaluación y control, los riesgos podrían llegar a ser más altos que los beneficios⁹. Pese a que

la mayoría de los efectos adversos tienen un manejo específico, muchos pueden mejorar tras el retiro del fármaco y menos del 20% llegarán a ser reacciones graves que pueden poner en riesgo la vida¹⁰. Se ha descrito que la prevalencia de eventos adversos en el primer año podría llegar al 15% y podría aumentar hasta el 50% con su uso prolongado⁷⁻⁹. En general, se recomienda un seguimiento cada tres meses durante el primer año y luego cada seis meses según la necesidad médica^{9,10}.

El objetivo de este estudio fue determinar las características demográficas, clínicas y farmacológicas asociadas a eventos adversos en pacientes que usan amiodarona, teniendo en cuenta que es uno de los antiarrítmicos más prescritos^{11,12}.

Materiales y método

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva, basado en la revisión de historias clínicas de pacientes tratados con amiodarona en una clínica cardiovascular de la ciudad de Medellín durante el periodo 2008 al 2021.

Se incluyeron pacientes mayores de dieciocho años, a quienes se les prescribió amiodarona en el ámbito ambulatorio u hospitalario, con dosis mínima de 100 mg cada 24 horas por vía oral o intravenosa, que registraron en la historia clínica dos o más evaluaciones, una de las cuales incluye la prescripción del medicamento por primera vez. En caso de evento adverso relacionado con la amiodarona, este debió estar claramente reportado en la historia clínica. Se excluyeron pacientes con historias clínicas con datos incompletos mayores al 20% y pacientes en gestación.

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia teniendo en cuenta la disponibilidad de tiempo, recursos y acceso a la información.

Se clasificaron las variables en características socio-demográficas: edad (< 65 o \geq 65 años), sexo, índice de masa corporal (bajo peso \leq 18.4, normal 18.5-24.9,

sobrepeso 25-29.9, obesidad ≥ 30), características clínicas: multimorbilidad (≥ 2 enfermedades concomitantes), enfermedades asociadas, polifarmacia (≥ 5 medicamentos simultáneamente), medicamentos de base, diagnóstico para la prescripción de amiodarona (arritmia de origen supraventricular y ventricular), y características farmacológicas: vía de administración, dosis inicial, dosis de mantenimiento, duración y suspensión del tratamiento¹³⁻¹⁵.

Se construyó una base de datos en el programa Excel® 2013 y la información se analizó con el programa estadístico Jamovi Project 2021 versión 1.6.

El análisis univariado se realizó con medidas de estadística descriptiva, según la naturaleza de las variables. Para las cualitativas se utilizaron distribuciones de frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para las variables cuantitativas se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si su distribución era normal o no; de acuerdo con esto, se calculó el promedio acompañado por la desviación estándar o la mediana junto al rango intercuartílico. Se efectuó un análisis bivariado para identificar los factores asociados a la presencia de evento adverso. Para las variables cualitativas, se utilizó la prueba Chi cuadrado de independencia, y en las variables con valor esperado mayor de 5 el test exacto de Fisher. El valor de significancia se definió como menor o igual a 0.05 ($p < 0.05$). Se calcularon RR como medida epidemiológica de asociación con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

En el análisis multivariado, se realizó un modelo de regresión logística binomial. A través del método Backward se ingresaron aquellas variables con un valor $p < 0.25$ teniendo en cuenta el criterio de Hosmer-Lemeshow.

Se evaluó que todas las variables cumplieran con el supuesto de colinealidad y se transformaron los OR (odds ratio, o razón de disparidad) en RR siguiendo la fórmula de L. Grant¹⁶.

La recolección y el análisis de los datos fueron aprobados por el Centro de Investigaciones de la Clínica Cardio VID, de acuerdo con las disposiciones institucionales y legales por las cuales se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y dadas en la Resolución 8430 de 1993. Se consideró a esta investigación como sin riesgo.

Resultados

Se revisaron 553 historias clínicas de pacientes en tratamiento con amiodarona, que consultaron durante

el año 2008 al 2021, a una clínica cardiovascular de la ciudad de Medellín. De estas, 221 cumplieron los criterios de elegibilidad.

La edad promedio fue de 63 años; predominó el sexo masculino, con 127 pacientes (57.5%) y el sobrepeso, con 69 pacientes (39.2%). La mayoría de los pacientes tenía multimorbilidad, la cual estuvo presente en el 73.3% de los pacientes (162); la enfermedad más frecuente fue la hipertensión arterial con 124 pacientes (56.1%), seguida de dislipidemia con 98 pacientes (44.3%). La polifarmacia estuvo presente en 65 pacientes (29.4%) y los grupos farmacológicos predominantes fueron los betabloqueadores en 148 pacientes (67%) y los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina –IECA– y antagonistas de receptores de angiotensina –ARA II–) en 116 pacientes (52.5%). El diagnóstico más común para la prescripción de amiodarona fue la fibrilación auricular con 184 pacientes (84.4%), seguido del *flutter* auricular con 24 pacientes (11%) (Tabla 1).

En cuanto al tratamiento, la mitad de los pacientes tuvo una dosis de inicio y de mantenimiento menor o igual a 200 mg con una duración del tratamiento menor o igual a 189 días. La vía oral fue la más utilizada 145 (65.6%). En 71 pacientes (32.1%) se reportaron eventos adversos relacionados con la amiodarona (Tabla 2).

Los eventos predominantes fueron de origen cardiovascular en 31 pacientes (43.7%), de los cuales los más frecuentes fueron la bradicardia sinusal 20 (64.5%) y la hipotensión 5 (16.1%). Los eventos tiroideos se registraron en 21 pacientes (29.6%), predominando el hipotiroidismo 18 (85.7%). El 10% de los pacientes con eventos adversos tuvo compromiso oftalmológico correspondiendo en su totalidad a córnea *verticillata* (Fig. 1). Por otro lado, en el 65.6% (145) de los pacientes con eventos adversos relacionados, se suspendió el tratamiento con amiodarona.

Los factores asociados con el desarrollo de eventos adversos por amiodarona fueron sexo femenino ($p = 0.023$), multimorbilidad ($p = 0.010$), tratamiento con diuréticos ($p = 0.013$), anticoagulantes ($p = 0.017$) y arritmia de origen ventricular ($p = 0.032$).

El modelo multivariado contó con un ajuste de LR $p < 0.001$ (likelihood ratio, por su sigla en inglés) y una variabilidad de 16.8% (R^2_N). Las variables incluidas fueron: edad, sexo, multimorbilidad, betabloqueadores, diuréticos, inhaladores, anticoagulantes y diagnóstico de prescripción de amiodarona. Se identificó que la multimorbilidad ($p = 0.039$) continuó siendo estadísticamente significativa cuando se ajustó por las otras variables del modelo (Tabla 3).

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con amiodarona (n = 221)

	n	%
Edad (años)*	63 (± 14.1)	
Sexo		
Masculino	127	57.5
Femenino	94	42.5
Índice de masa corporal		
Bajo peso	2	1.1
Normal	65	36.9
Sobrepeso	69	39.2
Obesidad	40	22.7
Multimorbilidad	162	73.3
Polifarmacia	65	29.4
Diagnóstico de prescripción de amiodarona		
Arritmia supraventricular	208	96.7
Arritmia ventricular	7	3.3

*Media y desviación estándar.

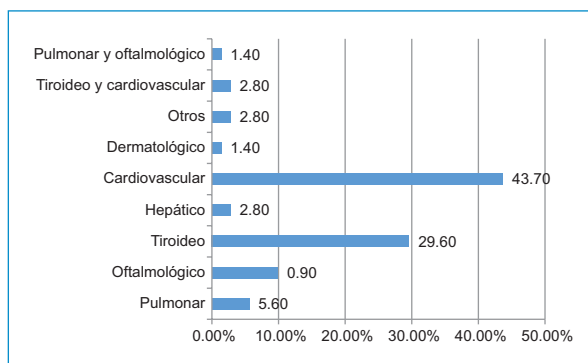
Tabla 2. Características del tratamiento con amiodarona

Características	n	%
Dosis inicial (mg/día)*	200 (600)	
Dosis mantenimiento (mg/día)*	200 (0)	
Días de tratamiento*	189 (517)	
Vía de administración		
Oral	145	65.6
Intravenosa	76	34.4
Evento adverso	71	32.1
Requirió retiro de amiodarona	145	65.6

*Mediana y rango intercuartílico.

Discusión

Este estudio reveló que la mayoría de pacientes evaluados tenía dos o más comorbilidades, lo cual representa un 73.3% de la muestra; la hipertensión arterial sistémica fue la enfermedad más frecuente. Se ha reportado que los eventos adversos tienen alta prevalencia y que esta aumenta con el uso prolongado del medicamento, alcanzando hasta el 50%. En el 32.1% de los pacientes se reportaron eventos adversos relacionados, aproximadamente a los seis meses de uso y, por tanto, se requirió la suspensión del tratamiento en el 65.6% de los casos; es decir, solo en el 34.4% de los pacientes se logró usar este medicamento a largo plazo.

**Figura 1.** Tipos de eventos adversos por amiodarona.

Los eventos adversos predominantes fueron los de origen cardiovascular, con una frecuencia de 43.7% y tuvieron relevancia clínica (considerando que la bradicardia fue la principal causa y que si esta se asocia a QT largo –mayor de > 500 ms– se aumenta el riesgo proarrítmico, esta es una indicación frecuente de suspensión de la amiodarona)¹⁷, los tiroideos con el 29.6% y los oftalmológicos con un 10%. Al contrastar estos hallazgos con la literatura científica disponible se encontró similitud, pues se reportan eventos adversos en frecuencias similares, por ejemplo, los cardiovasculares, en un 5 a 10%, los tiroideos en un 22% y los oftálmicos en un 5%, que incluso puede llegar a ser 98% con microdepósitos corneales^{10,18}.

El objetivo del estudio fue determinar las características que se asocian a eventos adversos en pacientes que reciben amiodarona. Se observó que aquellos con multimorbilidad tienen 1.65 veces riesgo de desarrollar eventos adversos comparado con quienes tenían menos enfermedades (p = 0.039). Este hallazgo no es menor, pues al considerar que la población enferma cardiovascular es altamente comórbida y requiere múltiples tratamientos farmacológicos complementarios, es una condición que aumenta el riesgo de aparición de estos eventos adversos^{18,19}. También se encontró que el diagnóstico más común para la prescripción de amiodarona fue la fibrilación auricular con un 84.4%, seguido del *flutter* auricular (aunque la amiodarona no está aprobada por la FDA para el tratamiento de la fibrilación auricular, en el Cono Sur, este antiarrítmico se utiliza con frecuencia y se considera eficaz en el control de la frecuencia y del ritmo en más del 60% de los pacientes, en especial pero no exclusivamente, en pacientes con corazón estructuralmente enfermo)⁷. Ya se ha descrito en publicaciones científicas que los pacientes con enfermedad estructural cardíaca de base,

Tabla 3. Características asociadas con los eventos adversos por amiodarona

Características	RR crudo	IC 95%	Valor p	RR ajustado	IC 95%	Valor p
Edad ≥ 65 años	1.30	0.88-1.90	0.185	1.05	0.63-1.56	0.825
Sexo femenino	1.56	1.06-2.28	0.023	1.42	0.95-1.91	0.081
Multimorbilidad	1.99	1.12-3.51	0.010	1.65	1.02-2.25	0.039
Uso de betabloqueadores	0.75	0.51-1.11	0.164	0.60	0.32-1.02	0.062
Uso de diuréticos	1.62	1.11-2.36	0.013	1.41	0.92-1.93	0.098
Uso de inhaladores	0.56	0.20-1.60	0.234	0.50	0.15-1.32	0.197
Uso de anticoagulantes	0.62	0.42-0.92	0.017	0.70	0.40-1.12	0.155
Arritmia ventricular	2.40	1.43-4.0	0.032	2.18	0.87-2.91	0.079

RR: riesgo relativo.

pueden tener más riesgo de aparición de eventos adversos. El hallazgo de alteración en la estructura cardiaca, habitualmente se acompaña de comorbilidades; por tanto, es casi un determinante de esta condición. El requerimiento de tratamiento farmacológico concomitante parece favorecer el mayor riesgo de desarrollar los desenlaces en mención¹¹.

Los eventos adversos asociados a la amiodarona son frecuentes, amplios y multifactoriales, y si bien es cierto que son muy conocidos y fueron descritos hace décadas, este medicamento, por su beneficio, sigue siendo una terapia de primer orden en la cardiología actual y, en muchas ocasiones, es la única opción para algunas condiciones de enfermedad cardiovascular.

Ante este escenario, conocer las condiciones clínicas del paciente previo al inicio de amiodarona, tener claras indicaciones, determinar un plan de monitorización y seguimiento de posibles eventos adversos a largo plazo, y procurar determinar pacientes con un perfil de riesgo, puede disminuir la aparición de eventos adversos que, aunque pueden mejorar con la suspensión de este medicamento, pueden impactar en la calidad de vida y en las condiciones de salud de los pacientes.

Por tal motivo, determinar una población de mayor riesgo permitirá utilizar la amiodarona de una forma eficaz y segura. Con base en nuestros hallazgos, consideramos que esta población, posiblemente, requerirá terapias más cortas, entre seis a doce meses, ya que es en estos lapsos de tiempo cuando se aumenta la prevalencia de eventos adversos^{10,18}. Además, en población de mayor riesgo, podrían plantearse dosis más bajas de inicio y mantenimiento a las habitualmente utilizadas, considerando las incertidumbres farmacocinéticas conocidas. Consideramos que con el apoyo de un estudio

prospectivo se podría llegar a crear herramientas que permitan identificar de forma rápida y práctica el riesgo de desarrollar los desenlaces en mención con el uso de este medicamento y, de este modo, tratar de disminuir estos eventos adversos que, hasta ahora, parecen ser un costo necesario de dicha terapia.

Es importante mencionar que al ser un estudio retrospectivo puede presentar múltiples limitaciones, por lo cual se necesitan más estudios de tipo prospectivo que permitan evaluar apropiadamente las hipótesis planteadas, brindar la posibilidad de detectar más condiciones que se puedan asociar a la aparición de eventos adversos y así poder garantizarle a los pacientes estrategias de protección que brinden mayor seguridad con el uso de un medicamento ampliamente conocido, que aún parece estar lejos de desaparecer de la práctica clínica. Otra limitación identificada en este estudio es que fue llevado a cabo en un solo centro de salud y además en una institución especializada, por lo que sugerimos continuar realizando estudios en los que se incluyan pacientes de diferentes centros para mejorar la validez externa de los resultados.

Conclusiones

Los eventos adversos fueron desenlaces frecuentes en esta población, y se halló que la multimorbilidad explica el 16.8% (R^2_N) de la aparición de los mismos en la cohorte evaluada.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad CES y a la Clínica Cardio VID, por el apoyo en el desarrollo de este proyecto de investigación.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Singh BN. Amiodarone: historical development and pharmacologic profile. *Am Heart J.* 1983;106(4 Pt 2):788-97.
- Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(4):1059-71.
- Pourbaix S, Berger Y, Desager JP, Pacco M, Harvenge C. Absolute bioavailability of amiodarone in normal subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;37(2):118-23.
- Kim HL, Seo JB, Chung WY, Kim SH, Kim MA, Zo JH. The incidence and predictors of overall adverse effects caused by low dose amiodarone in real-world clinical practice. *Korean J Intern Med.* 2014;29(5):588-96.
- Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Levi RJ, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol.* 1976;38(7):934-44.
- Iglesias P. Repercusiones del tratamiento con amiodarona sobre la función tiroidea y su manejo actual. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(7):354-70.
- Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Cordarone® (amiodarone HCl). United States 2013. [Cited 8 Nov 2021]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018972s042lbl.pdf.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Resumen de características de producto (RCP) en medicamentos. Amiodarona. Colombia. 1999. [Cited 8 Nov 2021]. http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.js.
- Vázquez DR, Olaya A. Impacto y riesgo del tratamiento con antiarrítmicos en el control de la fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(S5):118-25.
- Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. Practice Guidelines Sub-committee, North American Society of Pacing and Electrophysiology (HRS). A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm.* 2007;4(9):1250-9.
- Uribe W, Uribe E, Arango L, Sánchez B, Medina LE, Marín JE et al. Descripción de resultados clínicos con una dosis modificada de amiodarona para la conversión de la fibrilación auricular aguda a ritmo sinusal. *Rev Colomb Cardiol* 2009;16: 201-13.
- Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007;298(11):1312-22.
- The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. (2000). [Bethesda, Md.]. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative, North American Association for the Study of Obesity. [Cited 8 Nov 2021]. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf.
- Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health.* 2019;29(1):182-9.
- World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. Geneva, Switzerland. 2019. [Cited 8 Nov 2021]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325454>.
- Grant RL. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. *BMJ.* 2014;348:f7450.
- Using oral amiodarone safely. *Drug Ther Bull.* 2003;41(2):9-12. Erratum in: *Drug Ther Bull.* 2003;41(5):40.
- Jafari M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 1998;21(1):1-13.
- UpToDate. Amiodarona: drug information. United States 2021. [Cited 8 Nov 2021]. https://www.uptodate.com/contents/amiodarone-drug-information?search=amiodarone%20drug%20information&source=panel_search_result&selectedTitle=1-148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.