

La Ivabradina como opción efectiva en el control de frecuencia cardíaca de pacientes con fibrilación auricular

Ivabradin as an effective option for heart rate control in patients with atrial fibrillation

María Gabriela Balarezo García^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5280-9125>

Diego Armando Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6077-4399>

Aldemar Alejandro Monsalve Guamán¹ <https://orcid.org/0000-0001-7106-0746>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec

RESUMEN

Introducción: La frecuencia cardíaca o pulso, es la cantidad de veces que el corazón late por minuto y a medida que un paciente envejece, los cambios en la frecuencia y la regularidad de su pulso pueden cambiar y significar una afección cardíaca u otra afección que debe tratarse.

Objetivo: Analizar la Ivabradina como opción efectiva en el control de frecuencia cardíaca de pacientes con Fibrilación Auricular (FA).

Métodos: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica utilizando la técnica de análisis documental en la que se buscaron artículos científicos y datos en sitios web de organismos internacionales relacionados con el tema, utilizando herramientas digitales como buscadores académicos y bibliotecas virtuales.

Resultados: Se evidenció que la FA es una enfermedad común que implica un ritmo

cardíaco irregular y puede causar complicaciones graves, como accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca. Aproximadamente el 25 % de los adultos la desarrollan en algún momento de su vida, y el riesgo es mayor a medida que envejecen.

Conclusiones: Se interpreta que el control de la frecuencia cardíaca es esencial en el tratamiento de la FA, y la Ivabradina es un medicamento eficaz para este propósito. La revisión bibliográfica realizada demuestra que la Ivabradina es una opción de tratamiento segura y positiva para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA, y su uso puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

Palabras clave: Fibrilación Auricular; frecuencia cardíaca; Ivabradina; complicaciones cardiovasculares; revisión bibliográfica.

ABSTRACT

Introduction: Heart rate, or pulse, is the number of times the heart beats per minute and as a patient age, changes in the rate and regularity of their pulse can change and signify a heart condition or other condition that needs to be treated.

Objective: To analyze Ivabradine as an effective option in heart rate control in patients with Atrial Fibrillation (AF).

Methods: A literature review was carried out using the documentary analysis technique in which scientific articles and data were searched for on websites of international organizations related to the subject, using digital tools such as academic search engines and virtual libraries.

Results: We found that AF is a common disease that involves an irregular heart rhythm and can cause serious complications such as stroke and heart failure. Approximately 25% of adults develop it at some point in their lives, and the risk is higher as they get older.

Conclusions: Heart rate control is interpreted to be essential in the treatment of AF, and Ivabradine is an effective drug for this purpose. The literature review conducted demonstrates that Ivabradine is a safe and positive treatment option for heart rate control in AF patients, and its use may improve patients' quality of life and reduce the risk of cardiovascular complications.

Keywords: Atrial fibrillation; heart rate; Ivabradine; cardiovascular complications; literature review.

Recibido: 10/06/2023

Aceptado: 05/07/2023

Introducción

Según la Sociedad Americana de Cardiología (AHA, por sus siglas en inglés), la frecuencia cardíaca o pulso, es la cantidad de veces que el corazón late por minuto y a medida que un paciente envejece, los cambios en la frecuencia y la regularidad de su pulso pueden cambiar y significar una afección cardíaca u otra afección que debe tratarse. La frecuencia cardíaca en reposo es el número mínimo de latidos que el corazón realiza cuando no realiza actividad física. En condiciones de tranquilidad y relajación, y sin enfermedad presente, el ritmo cardíaco normalmente oscila entre 60 y 100 latidos por minuto.^(1,2)

No obstante, un valor inferior a 60 latidos por minuto no indica necesariamente una patología médica, ya que puede ser resultado del uso de fármacos betabloqueantes. Es común que las personas que realizan actividad física intensa o que son muy atléticas presenten una frecuencia cardíaca en reposo más baja, alrededor de 40 latidos por minuto, debido a que su músculo cardíaco se encuentra en mejores

condiciones y no necesita trabajar tanto para mantener un ritmo constante, hay que tener en cuenta que, la realización de actividad física en niveles bajos o moderados generalmente no provoca grandes variaciones en el pulso en reposo.⁽¹⁾

El control de la frecuencia cardíaca es esencial en el tratamiento de la fibrilación auricular, esta estrategia consiste en disminuir la respuesta ventricular dentro de un rango razonable para mejorar la calidad de vida del paciente y reducir tanto la morbilidad como la posibilidad de desarrollar taquicardiomiopatía. El aumento de la frecuencia cardíaca puede producir síntomas y alteraciones funcionales cardiovasculares, lo que puede llevar a la disfunción ventricular en pacientes sometidos crónicamente a frecuencias altas.^(3,4)

Por otro lado, el control adecuado de la frecuencia puede revertir el daño miocárdico y mejorar la función ventricular después de un tratamiento apropiado, debido a esto, el control de la frecuencia es la conducta más usada por los médicos que tratan pacientes con fibrilación auricular y es la estrategia más simple y menos costosa. Además, durante el tratamiento, es importante establecer si el control de la frecuencia es adecuado y si la mejor opción de tratamiento es mantener al paciente con fibrilación auricular dentro de estrategias específicas para evitar complicaciones graves.^(3,5)

La frecuencia cardíaca puede variar en diferentes situaciones como cuando en una bradicardia que se refiere a una frecuencia cardíaca más lenta de lo normal, lo que puede variar según la edad y condición física. Por lo general, se considera bradicardia cuando la frecuencia cardíaca en reposo es menor a 60 latidos por minuto en adultos, aunque en algunos casos, como en personas mayores o durante el sueño profundo, puede ser normal, sin embargo, los adultos físicamente activos o atletas también pueden tener una frecuencia cardíaca en reposo más lenta de lo normal debido a la buena condición de su músculo cardíaco.⁽⁶⁾

Por otro lado, la taquicardia se refiere a una frecuencia cardíaca más rápida de lo normal, y en adultos se considera cuando la frecuencia cardíaca supera los 100 latidos por minuto, aunque, esta cifra puede variar según la edad y condición física

de cada persona.⁽⁷⁾ Finalmente, el término "arritmia" se refiere a cualquier problema en la frecuencia o ritmo del corazón, lo que puede causar que la frecuencia cardíaca sea demasiado rápida, demasiado lenta o errática. Esto se conoce como un latido irregular.⁽⁸⁾

La Fibrilación Auricular (FA) es una arritmia que se estudia en profundidad durante los últimos cien años, lo que lleva a valiosas conclusiones. La prevalencia de la FA varía del 2 % en la población general al 10-12 % en personas de 80 años o más, por lo que, se considera la arritmia más común en los seres humanos, y su incidencia aumenta con la edad, según la Carga Global de Enfermedad,⁽⁹⁾ Se estima que la cantidad de personas que sufren FA llegue a 14 millones en el 2060 en el continente europeo y a 16 millones en el territorio de los Estados Unidos para el año 2050.⁽¹⁰⁾

La FA se produce cuando impulsos eléctricos anormales comienzan a dispararse repentinamente en las aurículas, anulando el nódulo sinusal que es marcapasos natural del corazón que ya no puede controlar el ritmo cardíaco, lo que causa contracciones irregulares y a menudo anormalmente rápidas de los cardiomiocitos auriculares, y resulta en diversos síntomas, como una frecuencia cardíaca irregular, palpitaciones, mareos, falta de aire y cansancio.^(11,12)

Hay varias estrategias de tratamiento disponibles, incluyendo el control de la frecuencia cardíaca y el control del ritmo cardíaco. En el control de la frecuencia cardíaca, se pueden prescribir medicamentos como los β -bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio o digoxina para disminuir la frecuencia cardíaca, sin embargo, si los medicamentos no funcionan, se puede considerar la colocación de un marcapasos o la ablación del sistema de conducción. En el control del ritmo cardíaco, se pueden usar medicamentos antiarrítmicos para mantener el ritmo normal del corazón hasta realizarse una cardioversión eléctrica para enviar una descarga eléctrica al corazón y restaurar la actividad eléctrica normal.⁽¹³⁾

La Ivabradina inhibe selectivamente los canales I_f (funny) de manera dependiente de la concentración, lo que reduce la frecuencia cardíaca (FC), estos canales se encuentran en el nodo sinoauricular, que controla la pendiente de la despolarización

diastólica. La corriente espontánea de despolarización diastólica determina la FC, permitiendo alcanzar el umbral para los potenciales de acción, esta corriente es conocida como corriente I_f y puede ser activada por cambios de voltaje, nucleótidos cíclicos y óxido nítrico, lo que permite que la actividad del canal sea alterada tanto por la estimulación simpática como parasimpática.⁽¹⁴⁾

Precisamente, el objetivo del estudio es interpretar la Ivabradina como opción efectiva en el control de frecuencia cardíaca de pacientes con Fibrilación Auricular.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica utilizando la técnica de análisis documental.

Se buscaron artículos científicos y datos en sitios web de organismos internacionales relacionados con el tema, utilizando herramientas digitales como buscadores académicos y bibliotecas virtuales.

La estrategia de pesquisa se centró en la realización de búsqueda de información en las bases de datos de *MEDLINE*, *Scopus*, *PubMedy* *Cochrane*, con la recolección de 45 publicaciones, de los cuales se aceptaron 9 que cumplieron los criterios de inclusión consistentes en artículos originales revisados por pares, publicaciones desde enero de 2018 hasta marzo del 2023, y artículos publicados en idiomas inglés o español, que incluyen principalmente las bases de datos de alto impacto académico y científico.

Como criterios de exclusión se tomaron en cuenta a revisiones sistemáticas, metaanálisis, y cartas al editor.

Se descartaron 36 artículos en base a los criterios de exclusión. Para complementar esta estrategia se utilizaron las siguientes palabras clave en inglés y español: "Fibrilación Auricular", "Frecuencia Cardíaca", "Ivabradina", "*Atrial Fibrillation*", "*Heart Rate*" e "*Ivabradine*".

En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo sobre la elección de fuentes.

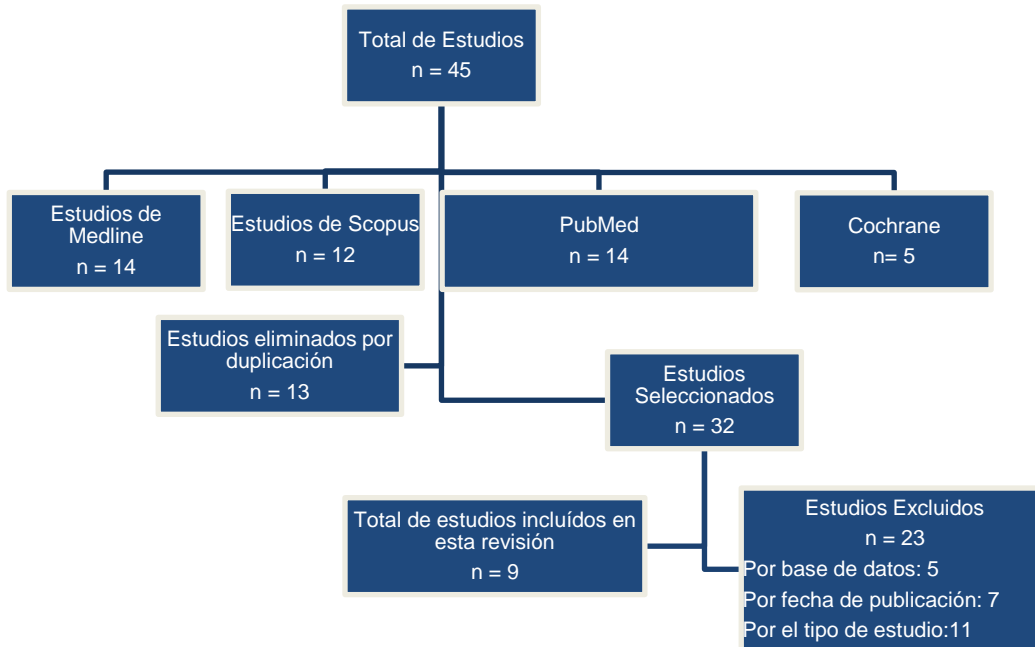


Fig. 1 - Diagrama de flujo sobre la elección de fuentes.

Fue un estudio exploratorio que utilizó la hermenéutica para interpretar los resultados de la revisión bibliográfica, siendo de tipo observacional y retrospectivo.^(15,16)

Los autores aplicaron varios métodos del nivel teórico del conocimiento, como el Histórico-Lógico, el enfoque sistémico, el Inductivo-Deductivo y el Analítico-Sintético.^(17,18)

La revisión bibliográfica fue exhaustiva y metodológicamente sólida, con el propósito de crear un material de estudio adecuado para la educación universitaria. Como resultado, la investigación tiene un impacto social significativo al mejorar la calidad de la educación en su campo específico.^(19,20)

Resultados

Los resultados de la búsqueda encontraron que el corazón es un órgano que cuenta con cuatro cavidades por las que la sangre fluye antes de ser enviada al resto del cuerpo, a fin de proveer oxígeno y nutrientes vitales, las dos cavidades superiores, llamadas aurículas, cumplen la importante función de permitir que la sangre llegue a las dos cavidades inferiores, los ventrículos, mientras que el ventrículo derecho impulsa la sangre hacia los pulmones para que se oxigene, y el ventrículo izquierdo la distribuye al resto del cuerpo.

La FA es una condición en la que las señales eléctricas en las aurículas se vuelven rápidas y desorganizadas, lo que causa un ritmo cardíaco irregular, esta enfermedad puede tener consecuencias graves, como accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca.^(13,21)

Aproximadamente el 25 % de los adultos desarrollan fibrilación auricular en algún momento de su vida, siendo el riesgo mayor a medida que envejecen, existen varios factores de riesgo asociados a esta condición, como la insuficiencia cardíaca, el consumo excesivo de alcohol, la apnea obstructiva del sueño, la obesidad, la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica, problemas de válvulas cardíacas y enfermedades de la tiroides. En algunos casos, la fibrilación auricular es intermitente, durando desde minutos hasta semanas, y puede ser desencadenada por diferentes factores como el consumo de alcohol, el estrés o infecciones, y puede desaparecer sin tratamiento o al abordar el factor desencadenante. Sin embargo, en otros casos, la FA es continua y permanente.^(13,21)

En la Figura 2 se muestra la FA:

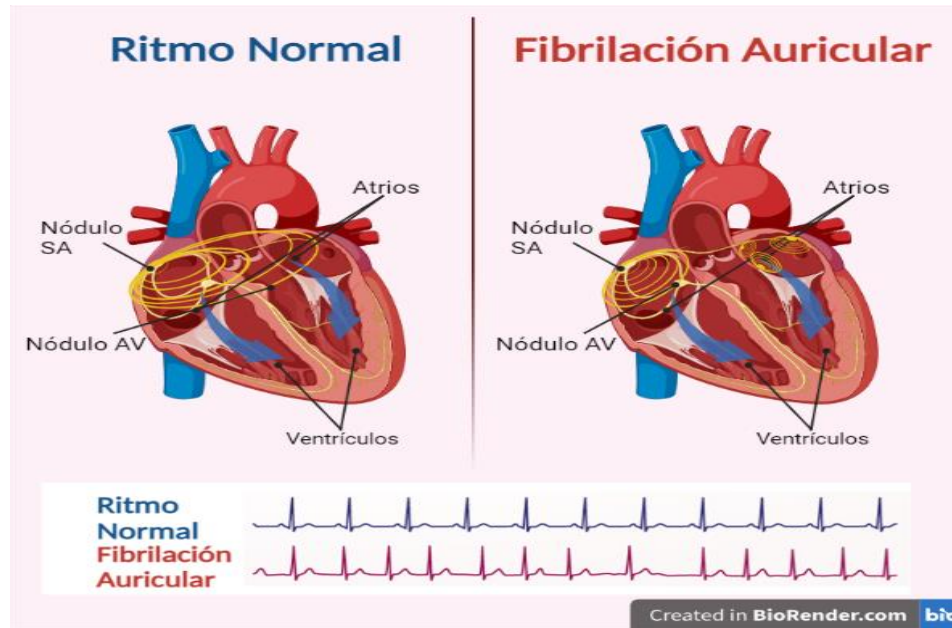


Fig. 2- Fibrilación Auricular.

Fuente: Adaptado de Baman, J. y Passman, R. (2021). Creado por los autores en biorender.com

Además, se ha demostrado epidemiológicamente que la FA se correlaciona con varios factores que promueven el desarrollo inicial de la arritmia y los episodios que caracterizan la enfermedad, ya sea de manera individual o en combinación, no cabe duda de que, el envejecimiento constituye el factor principal responsable de la patogénesis de la arritmia. Por otra parte, la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes mellitus y los factores genéticos también han sido confirmados por los estudios de Framingham como factores predisponentes significativos de la enfermedad, mientras que múltiples componentes dietéticos parecen desempeñar un papel protector reduciendo la incidencia de la FA.^(22,23)

Los pacientes con FA pueden ser asintomáticos, sintomáticos con ritmos ventriculares normales o sintomáticos con ritmos ventriculares anormalmente altos o bajos. Al decidir entre control de ritmo (tratar de mantener el ritmo sinusal) y control de frecuencia (tratar de controlar las frecuencias ventriculares mientras se permanece en FA), el objetivo es lograr el control de los síntomas y de las frecuencias ventriculares que no sean demasiado rápidas ni demasiado lentas.^(24,25)

Aunque ambas estrategias han demostrado ser equivalentes en términos de resultados a largo plazo, es decir, lograr el ritmo sinusal no confiere ningún beneficio de mortalidad o reducción del riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con simplemente controlar las frecuencias ventriculares en FA permanente donde múltiples intentos de lograr el ritmo sinusal han fracasado previamente, hay una ventaja significativa probada del control de ritmo sobre el de frecuencia: el alivio de los síntomas relacionados con la FA.^(11,24)

Debido a que los síntomas relacionados con la FA pueden ser bastante significativos, los cardiólogos y los pacientes a menudo persiguen el control del ritmo en primera instancia. En promedio, los medicamentos para el control del ritmo reducen a la mitad el riesgo de recurrencia de la FA y son más propensos a tener éxito en pacientes que:^(24,26)

- Son físicamente activos.
- Tienen FA paroxística o persistente que dura períodos cortos de tiempo.
- No tienen cambios estructurales cardiacos significativos subyacentes (como dilatación grave de la aurícula izquierda, patología de la válvula mitral).

En la actualidad, existen tres grupos de fármacos para controlar la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular, betabloqueantes, bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos y digoxina. Según las últimas guías europeas de FA, todos estos grupos tienen la misma clase de recomendación y nivel de evidencia, sin embargo, se requiere más investigación sobre fármacos y estrategias para controlar la FC en la FA.⁽²⁷⁾

Por lo general, los betabloqueantes o los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos son el primer paso terapéutico, ya que tienen un perfil de eficacia y seguridad más favorable que la digoxina, que se asocia con varios problemas, incluyendo un control deficiente de la FC durante el esfuerzo, un rango terapéutico estrecho, múltiples interacciones farmacológicas y un posible aumento de la mortalidad a largo plazo.⁽²⁷⁾

Por otro lado, la Ivabradina es un antiarrítmico que inhibe el canal If despolarizante en las células marcapasos del nodo sinusal, lo que reduce la FC. A diferencia de otros fármacos, la Ivabradina no afecta la presión arterial, la contractilidad cardíaca, los períodos refractarios ni la velocidad de conducción intracardíaca. Además, varios ensayos clínicos han demostrado su seguridad y beneficios clínicos.⁽²⁷⁾ La Ivabradina es altamente selectiva para los canales If, bloqueándolos al entrar en su poro desde el lado intracelular de manera dependiente de la concentración solo cuando el canal está abierto.⁽²⁸⁾

Bajo condiciones normales, la frecuencia cardíaca está controlada por el nodo sinoauricular (NSA), cuyas células son especializadas en generar cambios cíclicos en su potencial de membrana que causan despolarización espontánea y generación de potenciales de acción. La despolarización de la membrana es iniciada por la corriente funny (If), un lento influjo de iones mixtos de sodio y potasio a través del canal activado por nucleótidos cíclicos hiperpolarizantes (HCN).⁽²⁹⁾

Existen cuatro isoformas de HCN, codificadas en humanos por HCN1-4, sin embargo, HCN4 es la isoforma predominante en los miocitos humanos del NSA, seguida por HCN2, las isoformas de HCN también se expresan en niveles mucho más bajos en el miocardio, y los niveles de expresión cambian durante la enfermedad (aumento de la expresión) y el envejecimiento (disminución de la expresión). En dos metanálisis, se identificó HCN4 en y cerca de loci asociados con la fibrilación auricular y la elevación de la frecuencia cardíaca, lo que sugiere el uso potencial de este canal como objetivo terapéutico para la FA.⁽³⁰⁾

Ivabradina es un bloqueador de HCN e inhibidor selectivo de If que se utiliza para el tratamiento del control de la frecuencia en la insuficiencia cardíaca sistólica y la angina crónica, este fármaco bloquea la porción intracelular del canal HCN y evita el influjo de iones de sodio y potasio, prolongando el potencial de acción del marcapasos al reducir la pendiente de la fase de despolarización, lo que finalmente reduce la frecuencia cardíaca. Sin embargo, a diferencia del uso de Ivabradina para

el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la angina crónica, los datos sobre su uso como tratamiento para la FA no son consistentes.^(29,30)

Discusión

Los resultados que se encuentran en la revisión bibliográfica permiten interpretar que el bloqueo del canal HCN como posible tratamiento para la FA es objeto de investigación en los últimos años. El canal HCN desempeña un papel importante en la regulación de la frecuencia cardíaca, y los estudios demuestran que su bloqueo puede reducir la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y angina crónica. Sin embargo, la eficacia del bloqueo del canal HCN en el tratamiento de la FA es menos consistente.⁽²⁹⁾

Un metanálisis de más de 40,000 pacientes, que combina los resultados de ocho ensayos clínicos, revela que el tratamiento con IVA para la insuficiencia cardíaca, la enfermedad de la arteria coronaria y la angina aumenta el riesgo de FA en un 15 %, confirmando los resultados que se publican en ensayos individuales. Sin embargo, los resultados de informes de casos y un pequeño estudio piloto de etiqueta abierta sugieren que el tratamiento con IVA es beneficioso en pacientes con FA al reducir la frecuencia cardíaca en pacientes que no responden bien a los betabloqueantes.

El estudio que aquí se aborda es de gran importancia y actualidad. Un solo ejemplo de ello es el nexo de la Ivabradina como opción efectiva en el control de frecuencia cardíaca de pacientes con FA con las enfermedades cardiovasculares que se reconocen como la primordial casusa de morbimortalidades a escala universal.⁽³¹⁾

Los autores del presente estudio interpretan que se pueden recomendar estudios futuros que aborden los siguientes aspectos en relación con la Ivabradina como opción efectiva en el control de la frecuencia cardíaca de pacientes con FA:

- Evaluar la eficacia y seguridad de la Ivabradina en diferentes subgrupos de pacientes con FA, como aquellos con comorbilidades específicas o en diferentes etapas de la enfermedad.

- Investigar la eficacia comparativa de la Ivabradina con otros medicamentos utilizados para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA, como los betabloqueantes o los calcioantagonistas.
- Analizar los efectos a largo plazo de la Ivabradina en la prevención de eventos cardiovasculares mayores, como el accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca o la muerte cardiovascular, en pacientes con FA.
- Explorar el impacto de la Ivabradina en la calidad de vida de los pacientes con FA, considerando aspectos como la capacidad funcional, los síntomas asociados a la enfermedad y el impacto psicológico.
- Investigar la dosis óptima y la duración del tratamiento con Ivabradina en pacientes con FA, considerando los beneficios y riesgos potenciales asociados.
- Evaluar el papel de la Ivabradina en combinación con otros medicamentos para el control de la frecuencia cardíaca, como los betabloqueantes o los calcioantagonistas, en pacientes con FA.

Conclusiones

En el presente estudio se interpretó a la Ivabradina como opción efectiva en el control de frecuencia cardíaca de pacientes con Fibrilación Auricular, concluyéndose que la FA es una enfermedad común que implica un ritmo cardíaco irregular y puede causar complicaciones graves, como accidentes cerebrovasculares e insuficiencia cardíaca.

Además, se interpreta que el control de la frecuencia cardíaca es esencial en el tratamiento de la fibrilación auricular, y la Ivabradina es un medicamento eficaz para este propósito.

La revisión bibliográfica realizada demuestra que la Ivabradina es una opción de tratamiento segura y efectiva para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA, y su uso puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, se requieren más estudios

clínicos para determinar su efectividad a largo plazo y establecer pautas claras para su uso en diferentes poblaciones de pacientes.

En resumen, los autores interpretan que se necesitan más estudios rigurosos para evaluar el papel de la Ivabradina como opción efectiva en el control de la frecuencia cardíaca de pacientes con FA. Estos estudios deben abordar aspectos importantes como la eficacia comparativa con otros medicamentos, los efectos a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. The American Heart Association. All About Heart Rate (Pulse) [Internet]. www.heart.org. [cited March 28, 2023]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/the-facts-about-high-blood-pressure/all-about-heart-rate-pulse>.
2. Instituto Nacional del Cáncer. Definición de frecuencia cardíaca [Internet]. Diccionario de cáncer del NCI. 2011 [cited March 28, 2023]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/frecuencia-cardiaca>.
3. Negrete-Salcedo A, Gil-Roncancio E. Estrategias para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016 Dec 1;23:108-111.
4. Veloza L, Jiménez C, Quiñones D, Polanía F, Pachón-Valero LC, Rodríguez-Triviño CY. Variabilidad de la frecuencia cardíaca como factor predictor de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Colomb Cardiol*. 2019 Jul 1;26(4):205-210.
5. Barisani José Luis. Manejo de la frecuencia cardíaca en la insuficiencia cardíaca. *Insuf. card*. [Internet]. 2019 Sep [citado 2023 Jun 06];14(3): 88-95. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622019000400002&lng=es.

6. The American Heart Association. Bradycardia: Slow Heart Rate [Internet]. www.heart.org. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/arrhythmia/about-arrhythmia/bradycardia-slow-heart-rate>
7. The American Heart Association. Tachycardia: Fast Heart Rate [Internet]. www.heart.org. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/arrhythmia/about-arrhythmia/tachycardia-fast-heart-rate>
8. The American Heart Association. Arrhythmia [Internet]. www.heart.org. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/arrhythmia>
9. Global Burden of Disease. GBD Results [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
10. Wang S, Cheng Y, Zheng Q, Su X, Deng Y. Evaluating the association between dietary salt intake and the risk of atrial fibrillation using Mendelian randomization. *Front Nutr*. 2023 Apr 6;10:1073626. [https://doi: 10.3389/fnut.2023.1073626](https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1073626). PMID: 37090783; PMCID: PMC10117818.
11. Brundel BJJM, Ai X, Hills MT, Kuipers MF, Lip GYH, de Groot NMS. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Apr 7;8(1):21. [https://doi: 10.1038/s41572-022-00347-9](https://doi.org/10.1038/s41572-022-00347-9). PMID: 35393446.
12. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 21;23(1):6. [https://doi: 10.3390/ijms23010006](https://doi.org/10.3390/ijms23010006). PMID: 35008432; PMCID: PMC8744894.
13. Baman JR, Passman RS. Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2021 Jun 1;325(21):2218. [https://doi: 10.1001/jama.2020.23700](https://doi.org/10.1001/jama.2020.23700). PMID: 34061143.

14. Bocchi EA, Salemi VMC. Ivabradine for treatment of heart failure. *Expert Opin Drug Saf.* 2019 May 4;18(5):393-402.
15. Vega Falcón V, Navarro MC, Abril Flores J, Colcha Ortiz R. Capital Intelectual en el ámbito jurídico y en el sector hotelero cubano. *Jurídicas* [Internet]. 14 de diciembre de 2022 [citado 20 de mayo de 2023];19(1):93–124. Disponible en: <https://revistascientificas.cuc.edu.co/juridicascuc/article/view/4148>
16. Vega Falcón V, Leyva Vázquez MY, Sánchez Martínez B. Análisis FODA-PAJ: una alternativa esencial para realizar el estudio de la empresa avícola Matanzas. *Rev Universidad y Sociedad.* 2022;14(Supl.5):34-46.
17. Romero-Viamonte K, Vega-Falcón V, Salvent-Tames A, Sánchez-Martínez B, Bolaños-Vaca K. Factores de riesgo materno que retrasan el crecimiento intrauterino en gestantes adolescentes del Hospital General Docente Ambato, Ecuador. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2020 [citado 5 May 2023];46(1). Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/414>.
18. Romero KV, Murillo AFM, Salvent TA, Vega FV. Evaluación del uso de antibióticos en mujeres embarazadas con infección urinaria en el Centro de Salud Juan Eulogio Pazymiño del Distrito de Salud 23D02. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 Jun [citado 2023 Mar 30];84(3):169-178. Disponible en: <https://doi:10.4067/S0717-75262019000300169>.
19. Gómez C, Álvarez G, Fernández A, Castro F, Vega V, Comas R, Ricardo M. *La investigación científica y las formas de titulación. Aspectos conceptuales y prácticos.* Quito: Editorial Jurídica del Ecuador; 2017.
20. Gómez Armijos C, Vega Falcón V, Castro Sánchez F, Ricardo Velázquez M, Font Graupera E, Lascano Herrera C, et al. *La función de la investigación en la universidad. Experiencias en UNIANDES.* Quito: Editorial Jurídica del Ecuador; 2017.
21. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021 Jan 28;384(4):353-361. [https://doi: 10.1056/NEJMcp2023658](https://doi:10.1056/NEJMcp2023658). PMID: 33503344.

22. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):4-20. <https://doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32716709; PMCID: PMC7577553.
23. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Nov;16(11):687-698. <https://doi: 10.1038/s41569-019-0202-5>. PMID: 31065045.
24. Verma KP, Wong M. Atrial fibrillation. *Aust J Gen Pract*. 2019 Oct;48(10):694-699. <https://doi: 10.31128/AJGP-12-18-4787>. PMID: 31569325.
25. Nattel S, Heijman J, Zhou L, Dobrev D. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):51-72. <https://doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363>. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32717172; PMCID: PMC7398486.
26. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):217-221. <https://doi: 10.1177/1747493019897870>. Epub 2020 Jan 19. Erratum in: *Int J Stroke*. 2020 Jan 28;1747493020905964. PMID: 31955707.
27. Fontenla A, López-Gil M, Tamargo-Menéndez J, Matía-Francés R, Salgado-Aranda R, Rey-Blas JR, *et al*. Ivabradine for chronic heart rate control in persistent atrial fibrillation. Design of the BRAKE-AF project. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 May;73(5):368-75. <https://doi: 10.1016/j.rec.2019.05.026>. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31307938.
28. Dallapellegrina L, Sciatti E, Vizzardi E. Ivabradine and endothelium: an update. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753944720934937. <https://doi: 10.1177/1753944720934937>. PMID: 32611276; PMCID: PMC7333483.
29. Koenig SN, Mohler PJ. Potential use of ivabradine for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019 Feb;30(2):253-254. <https://doi: 10.1111/jce.13770>. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30582718.

30. Chan YH, Hai JJ, Wong CK, Lau CP, Cheung BM, Tse HF. Ventricular rate control with ivabradine in patients with permanent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022 Dec;65(3):597-599. [https://doi: 10.1007/s10840-021-01145-5](https://doi.org/10.1007/s10840-021-01145-5). Epub 2021 Oct 20. PMID: 34672667.

31. Abril-López PA, Vega-Falcón V, Pimienta-Concepción I, Molina-Gaibor AA, Ochoa-Andrade MJ. Risk of cardiovascular disease according to the Framingham score in patients with high blood pressure from Píllaro, Ecuador. *Rev Fac Med*. 2021;69(3):e83646. doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.83646>. English. [Epub ahead of print].

Conflicto de intereses

Los autores aseveran no tener conflictos de intereses respecto a esta investigación.