



## REVISIÓN

## La enfermedad inflamatoria intestinal y los riesgos de enfermedad cardiovascular

Paulina Nuñez<sup>a</sup>, Sandra García Mateo<sup>b</sup>, Rodrigo Quera<sup>c</sup> y Fernando Gomollón<sup>d,\*</sup><sup>a</sup> Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios, Sección de Gastroenterología, Santiago, Chile<sup>b</sup> Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario «Lozano-Blesa», IIS Aragón, Zaragoza, España<sup>c</sup> Clínica Las Condes, Departamento de Gastroenterología, Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Santiago, Chile<sup>d</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, IIS Aragón, Zaragoza, España

Recibido el 3 de septiembre de 2020; aceptado el 24 de septiembre de 2020

Disponible en Internet el 20 de octubre de 2020

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Colitis ulcerosa;  
Enfermedad de Crohn;  
Arterioesclerosis;  
Enfermedades cardiovasculares

**Resumen** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), comprende tanto a la colitis ulcerosa como a la enfermedad de Crohn, entidades consideradas enfermedades inmunomediadas, sistémicas y de curso crónico que conllevan a menudo el desarrollo de manifestaciones extraintestinales. A pesar de que el estudio de las comorbilidades haya sido desarrollado tradicionalmente en contexto de otras enfermedades inflamatorias sistémicas, este concepto está emergiendo también en la EII. Multitud de patologías han sido vinculadas a la EII, entre las que destaca la enfermedad cardiovascular, la primera causa de muerte en los países desarrollados. Los pacientes con EII están expuestos a un mayor riesgo de entidades tales como arterosclerosis precoz e infarto de miocardio, o trombosis venosas y tromboembolismo pulmonar. El objetivo de esta revisión es hacer una aproximación a la fisiopatología de las diferentes manifestaciones de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con EII y de cómo prevenirlas.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Ulcerative colitis;  
Crohn's disease;  
Atherosclerosis;  
Cardiovascular diseases

## Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases

**Abstract** Inflammatory bowel disease (IBD) includes both ulcerative colitis and Crohn's disease, which are well recognised as chronic systemic and immune-mediated conditions that frequently involve extraintestinal manifestations. Although comorbidities have long been the subject of research in other chronic inflammatory diseases, this concept is also emerging in IBD. Many pathologies have been linked to IBD, including cardiovascular disease, which is the main cause of death in developed countries. IBD patients are at increased risk of conditions such as early atherosclerosis and myocardial infarction or venous thrombosis and pulmonary

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fgomollo@unizar.es](mailto:fgomollo@unizar.es) (F. Gomollón).

thromboembolism. The aim of this review is to make an approximation of the physiopathology of the different manifestations of cardiovascular disease in patients with IBD and how to prevent them.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas que afectan principalmente al tracto gastrointestinal<sup>1</sup>. Sin embargo, hasta un quinto de los pacientes pueden presentar compromiso de otros órganos o sistemas<sup>2,3</sup>, por lo que parece razonable considerarlas como enfermedades sistémicas<sup>4,5</sup>.

A pesar de que los estudios sobre comorbilidad en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) son menos comunes en comparación con artritis reumatoide y psoriasis, ya en 1996 Hudson et al., sugirieron que la EII podría suponer un factor de riesgo independiente para el incremento de riesgo cardiovascular (cV)<sup>6</sup>. La inflamación crónica sistémica se asocia a arteriosclerosis precoz<sup>7,8</sup>, aunque otros factores como obesidad o el síndrome metabólico contribuyen también de forma significativa a este riesgo en los pacientes con EII<sup>9,10</sup>.

Los objetivos de esta revisión narrativa de la literatura son evaluar los factores y mecanismos probables que subyacen al mayor riesgo de enfermedad CV en pacientes con EII. Para ello se ha realizado una búsqueda sistematizada, en metabuscadores Pubmed, Cochrane Database y Embase, sin restricción de lenguaje de los últimos 10 años.

## Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con EII

### Arteriosclerosis en pacientes con EII

La arteriosclerosis es una enfermedad crónica de curso progresivo, caracterizada por la pérdida de elasticidad de los vasos arteriales. Sus lesiones precursoras consisten en depósitos subendoteliales de macrófagos cargados de moléculas de colesterol. Posteriormente, las formaciones de lípidos y células inmunes (macrófagos, mastocitos y células T) activadas previamente por microorganismos, autoantígenos y moléculas inflamatorias, constituyen verdaderas placas de ateroma que se localizan en la capa íntima de las grandes y medianas arterias<sup>8</sup>. Las placas que se generan pueden ser extremadamente complejas, con calcificaciones y ulceraciones en su superficie. Además, cuando se produce la activación de las células inmunes se genera la liberación de citoquinas inflamatorias que provocan inestabilidad en la placa al propiciar la formación de agentes protrombóticos y procoagulantes. De esta forma, pueden generar una oclusión total de su luz debido a la génesis de un trombo en su superficie, o bien porque este ha migrado y se comporta como un émbolo que ocluye sus porciones distales<sup>11</sup>.

En los pacientes con EII es también frecuente observar desórdenes plaquetarios que pueden contribuir en el

fenómeno de la aterotrombosis. La primera vez que se describieron fue a fines de la década de los 60, cuando se correlacionó el incremento en el número de plaquetas con la intensidad de la actividad inflamatoria clínica<sup>12</sup>. Además, estas se caracterizan por un mayor tamaño y densidad, lo que se correlaciona también con la intensidad de la actividad inflamatoria. Las plaquetas de mayor tamaño son metabólicamente y enzimáticamente más activas que las de menor tamaño, lo que se traduce en un mayor potencial trombótico debido al aumento del tromboxano A<sub>2</sub> y B<sub>2</sub> y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa. Además, pueden liberar de sus gránulos- $\alpha$  sustancias tales como: factor plaquetario, selectina-P, y factor derivado del crecimiento plaquetario que contribuye a la proliferación vascular neo-intimal<sup>13,14</sup>.

Múltiples marcadores de aterosclerosis han sido estudiados en pacientes con EII, incluyendo reactantes de fase aguda como dímero D y factor von Willenbrand<sup>15,16</sup>. Otra molécula implicada en su fisiopatología es la proteína C reactiva (PCR), que se encuentra elevada especialmente durante los brotes de la enfermedad<sup>17</sup>. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), citoquina proinflamatoria y proaterogénica, también se encuentra elevada en la EII<sup>18</sup>. Del mismo modo, niveles elevados de homocisteína han demostrado ser parte del proceso fisiopatológico de la arteriosclerosis a través del incremento del estrés oxidativo y descenso de los niveles de óxido nítrico. En pacientes con EII, la hiperhomocisteinemia es 4,6 veces más frecuente que en sujetos sanos, especialmente en los momentos de enfermedad clínicamente activa<sup>19</sup>. Niveles disminuidos de vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> se han visto relacionados también con este incremento de riesgo en pacientes con EII<sup>20,21</sup>. Por último, el parámetro bioquímico más específico asociado a actividad inflamatoria en los pacientes con EII es la calprotectina, que además ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de padecer enfermedad CV recurrente de forma precoz<sup>22</sup>.

Un mecanismo adicional en pacientes con EII que puede incrementar el riesgo tromboembólico, es el aumento de la permeabilidad de la pared intestinal que, si bien es la causa principal de la inflamación sistémica, permite además el paso directo de péptidos bacterianos o microorganismos al torrente sanguíneo generando una endotoxemia metabólica, sustrato directo para la formación de microcoágulos de fibrina<sup>23,24</sup>. A su vez, niveles elevados de lipopolisacáridos bacterianos, pueden inducir citoquinas proinflamatorias que contribuyan al daño endotelial y formación de células espumosas (macrófagos) estimulando la oxidación de las LDL, siendo estas últimas tóxicas para el endotelio<sup>25,26</sup>. El efecto microbiano sobre la aterogénesis podría estar

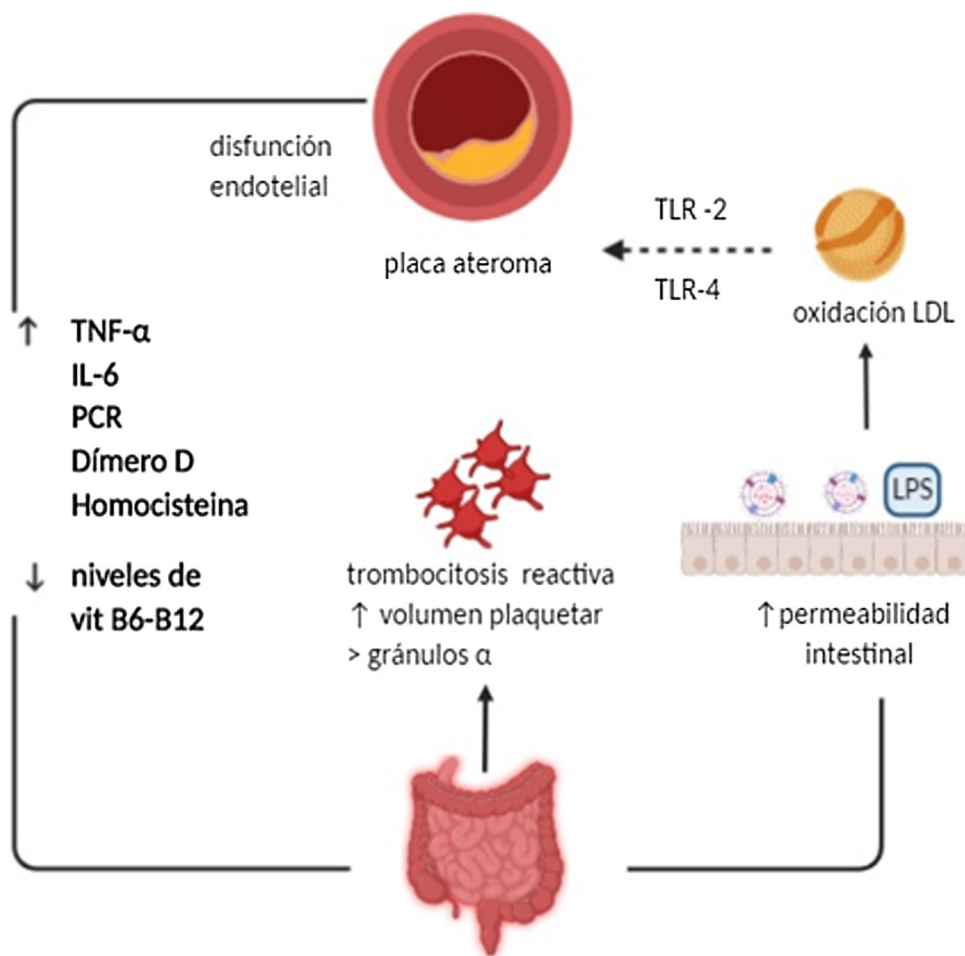


Figura 1 Factores asociados con el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>8-17</sup>.

mediado por los receptores *toll-like receptors* 2 (TLR2) y 4 (TLR4), que se encuentran elevados en las placas ateroscleróticas<sup>27</sup> (fig. 1).

### Factores de riesgo cardiovascular asociados a la EII

La prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con EII es similar o superior a la de la población general como se ha observado en algunos estudios<sup>28,29</sup>. Esto puede generar un efecto deletéreo en el curso de la enfermedad puesto que el tejido adiposo constituye un órgano hormonalmente activo y es capaz de producir citoquinas proinflamatorias<sup>30</sup>. Otros factores de riesgo para la enfermedad CV como la diabetes mellitus, pueden presentarse también con más frecuencia en los enfermos con EII<sup>31</sup>.

La dislipemia, constituye uno de los principales factores de riesgo CV<sup>32</sup> y la inflamación crónica puede generar importantes cambios en el perfil lipídico<sup>33</sup>. La detección de niveles alterados de lípidos en los pacientes con EII puede ser debida también al posible estado de malnutrición, malabsorción o al antecedente de resección intestinal<sup>34</sup>. Algunos estudios afirman que los pacientes con EII presentan con mayor frecuencia niveles disminuidos de colesterol HDL, y elevados de LDL<sup>35</sup>. Sin embargo, se ha descrito también el incremento del riesgo CV a pesar de niveles disminuidos<sup>36</sup>. Parece, por

tanto, que son necesarios más estudios acerca del papel que juegan las lipoproteínas en el riesgo CV de estos pacientes.

También se ha descrito la coexistencia entre la enfermedad hepática grasa no alcohólica y la EII con una prevalencia superior a la de la población general<sup>37</sup>, de tal forma que algunos autores recomiendan su cribado<sup>38</sup>.

### Eventos cardiovasculares

#### Trombosis arteriales: infarto agudo de miocardio (IAM)/accidentes cerebrovasculares (ACV)

Bernstein et al., reportaron un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos arteriales en la población con EII al compararla con sujetos sanos, destacando los cerebrales como más frecuentes en la EC [*incidence rate ratio* (IRR) 1,26; IC 95% (1,05-1,66)], fenómeno que se ha atribuido, entre otros, a su mayor riesgo de déficit de vitamina B<sub>6</sub> y niveles aumentados de homocisteína<sup>39</sup>. El grupo de Anderson detectó este incremento de riesgo en los pacientes menores de 50 años<sup>40</sup>, y en un estudio francés, la actividad inflamatoria actuó como factor independiente<sup>41</sup>, lo que concuerda con los datos de otro estudio en que el número de IAM y de ACV fue significativamente superior en pacientes con enfermedad activa [IRR 1,76 (1,14-2,74) y IRR1,88 (1,26-2,81 respectivamente)]<sup>42</sup>.

**Tabla 1** Eventos cardiovasculares asociados con enfermedad inflamatoria intestinal

Eventos CV	Factores de riesgo	Prevención y manejo
Fenómenos tromboticos arteriales (cerebrovasculares y cardiovasculares).	Hiperhomocisteinemia. Déficit de vitamina B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> y folatos. Actividad inflamatoria. Sexo femenino. Paciente menor de 50-55 años. Incremento de reactantes de fase aguda: PCR y calprotectina.	Control de la actividad. Evitar corticoides. Aportar suplementos vitamínicos. Evitar FRCV (obesidad, diabetes, hipertensión, sedentarismo. . .) Evitar el uso de anticonceptivos orales E <sub>2</sub> . Evitar el uso de anti-TNF en pacientes con IC.
Eventos tromboticos venosos	Actividad inflamatoria. Déficit vitamina B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> y folatos. Cirugía reciente. Hospitalización. Sexo femenino. Embarazo. Postparto.	Control de la actividad inflamatoria. Profilaxis con HBPM a todos los pacientes con brote de su enfermedad (hospitalizados o no). Interrogar sobre AF y AP Evitar tabaco, anticoncepción hormonal, vida sedentaria. Evitar tratamiento con tofacitinib si se reúnen varios FRCV.
Pericarditis y miocarditis	Tratamiento con 5-ASA o anti-TNF.	Valorarlo siempre en los pacientes con antecedente reciente de tratamiento con antiTNF o 5-ASA. Ecocardiograma.
Trastornos del ritmo: ACxFA y prolongación de QT	Actividad inflamatoria. Alteraciones hidroelectrolíticas. IMC elevado. Tratamiento con fármacos biológicos y corticoides.	Control de la actividad inflamatoria. Atención a las alteraciones hidroelectrolíticas durante los brotes de actividad. ECG a todos los pacientes en brote. ECG a todos los pacientes en tratamiento biológico.

ACxFA: arritmia completa por fibrilación auricular; AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; CV: cardiovascular; E<sub>2</sub>: estrogénicos; ECG: electrocardiograma; FRCV: factores de riesgo cardiovascular. IC: insuficiencia cardíaca; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva.

En cuanto al sexo, en una cohorte retrospectiva de 17.487 pacientes EII vs 69.948 controles, se observó que las mujeres mayores de 40 años con EII tienen un mayor riesgo de IAM (HR = 1,6, p = 0,003), mientras que las menores de 40 exhiben un riesgo dos veces mayor de ACV (HR = 2,1, p = 0,04) lo que no se apreció en la población masculina<sup>43</sup>. En una revisión sistemática se determinó también un mayor riesgo para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en las mujeres [OR 1,26 (1,18-1,35)] pero no en los hombres [OR 1,05 (0,92-1,21)]<sup>44</sup>. A pesar de que el sexo femenino tiene menor riesgo de enfermedad coronaria que el masculino en la población general, parece que las mujeres con EII presentan una mayor activación de la cascada inflamatoria, desempeñando este hecho un papel clave<sup>45</sup>. Los eventos CV son más frecuentes durante el primer año posdiagnóstico, momento en el que el control de la actividad inflamatoria puede llegar a suponer en algunos casos un verdadero reto clínico<sup>46</sup>.

#### Trombosis venosas

Los eventos tromboticos venosos suponen una importante causa de morbimortalidad en los enfermos con EII, con un incremento de riesgo de 1,5-4 con respecto a la población general, especialmente en los períodos de actividad de la

enfermedad<sup>47</sup>, o el embarazo y el posparto<sup>48,49</sup>. Los lugares donde habitualmente se manifiestan son el sistema venoso de las extremidades inferiores y el pulmonar, seguido del portal y mesentérico. Otras localizaciones más infrecuentes son la cerebrovascular y retiniana.

Para prevenir estos eventos es importante un correcto asesoramiento de los pacientes dirigido a la importancia de evitar la vida sedentaria, el tabaco, el tratamiento anticonceptivo oral, así como mantener una correcta hidratación. La corrección de los déficits vitamínicos es importante, especialmente de vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico, puesto que pueden ayudar a reducir los niveles de homocisteína<sup>50</sup>. Durante los brotes de la enfermedad, el tratamiento profiláctico con heparina debe ser considerado en todos los casos según las guías de práctica clínica<sup>51</sup>. Sin embargo, su duración es objeto de debate en la actualidad, y no hay estudios aleatorizados y controlados que permitan establecer recomendaciones firmes al respecto.

#### Pericarditis-miocarditis

Se ha observado la presencia de pericarditis con mayor frecuencia que en la población general, tanto en EC (prevalencia de 0,19%) como en CU (0,23%); con mayor probabilidad en hombres<sup>48,52</sup>. En un estudio de seguimiento

danés en 15.572 pacientes, se observó un riesgo global de 4,6 casos/100.000 pacientes/año, con un IRR de 8,3 en EC y 2,6 en CU<sup>49</sup>. No obstante, aunque pueda deberse a mecanismos inmunomediados, hay que excluir siempre su relación con el tratamiento con mesalazina o infliximab. El diagnóstico diferencial es complejo, y puede exigir biopsia endomiocárdica<sup>53,54</sup>.

#### Trastornos del ritmo: fibrilación auricular y otros

La inflamación crónica y las alteraciones hidroelectrolíticas son factores que pueden influir en el aumento del intervalo QT y por tanto la aparición de arritmias ventriculares<sup>55</sup>. Por otra parte, un estudio nacional danés de 24.499 de pacientes EII, observó una mayor incidencia de FA durante los brotes [IRR 2,63 (2,26-3,06)] y en presencia de actividad inflamatoria persistente [IRR 2,06 (1,67-2,55)], no así en los períodos de remisión clínica [IRR 0,97 (0,88-1,08)]<sup>56</sup>.

Es conocido el aumento de la prevalencia de FA con la edad, sin embargo, en pacientes con EII, se ha observado prospectivamente una mayor incidencia edades tempranas y significativamente mayor en pacientes sin factores de riesgo CV asociados como diabetes mellitus, hipertensión o dislipemia y en aquellos que se encontraban en tratamiento con inmunomoduladores, corticoides o terapia biológica (HR 1,46; 1,37 y 2,38, respetivamente)<sup>57</sup>.

Es por ello, que parece recomendable realizar un electrocardiograma a todo paciente con EII que presente taquicardia, sobre todo en pacientes hospitalizados o que se encuentren en período de brote de la enfermedad, por la importancia de instaurar de forma precoz el tratamiento antiarrítmico y anticoagulante oportuno<sup>58</sup>.

#### Tratamiento para la EII y riesgo CV

- **Corticosteroides:** Se ha asociado a un incremento del riesgo CV en los pacientes tratados con corticosteroides<sup>46</sup>. Este efecto, podría explicarse por su influencia en la aparición de factores de riesgo CV tradicionales que condicionan mayor riesgo CV también en la población general.
- **5-aminosalicilatos (5-ASA):** El estudio liderado por Rungoe<sup>46</sup>, observó que el tratamiento con fármacos 5-ASA está vinculado a una reducción dosis dependiente del riesgo CV en pacientes con EII.
- **Fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab):** Parece no haber diferencias en cuanto al riesgo CV en pacientes sometidos a tratamiento anti-TNF al compararlos con los que no (IRR 0,6; 95% CI 1,16-1,32)<sup>46</sup>. Sin embargo, es importante considerar que los fármacos anti-TNF están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada-grave<sup>59</sup>.
- **Inhibidores de la  $\alpha 4\beta 7$  integrina:** Vedolizumab, parece ser un fármaco seguro desde el punto de vista CV, como notificaron recientemente Cross et al. tras evaluar los efectos adversos notificados a la FDA durante un año en pacientes en tratamiento con anti-TNF y vedolizumab<sup>60</sup>.
- **Inhibidores de la JAK kinasa:** Se ha relacionado con una mayor tendencia a presentar alteraciones del perfil lipídico<sup>61</sup> y desarrollar eventos trombóticos venosos en pacientes con artritis reumatoide, mayores de 65 años y con dosis elevadas (10 mg dos veces al día)<sup>62,63</sup>.

#### Discusión

Durante los últimos años se ha observado que los pacientes con EII están expuestos a un mayor riesgo CV. La fisiopatología que condiciona este aumento de riesgo no se conoce con certeza, sin embargo, los datos disponibles sugieren que las consecuencias de la inflamación sistémica pueden contribuir de forma notable.

De este modo, se ha determinado un incremento tanto de eventos trombóticos venosos como arteriales, siendo estos últimos menos frecuentes. Los principales eventos arteriales son los cerebrovasculares, que ocurren con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, mujeres y durante períodos de actividad de la enfermedad. Es en este último escenario donde también se pueden presentar cuadros de pericarditis y arritmias. Por todo ello, es de vital importancia el control de la actividad inflamatoria, lo que podría disminuir la probabilidad de desarrollar estas complicaciones. En la [tabla 1](#), se describen los principales eventos CV descritos en los pacientes con EII, sus factores de riesgo y herramientas de prevención.

Por último, es necesario considerar las terapias utilizadas a corto y largo plazo dado que pueden contribuir al aumento del riesgo CV en estos pacientes.

#### Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:184.
2. Guillo L, D'Amico F, Serreno M, Angioi K, Loeuille D, Costanzo A, et al. Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: A systematic review and a proposed guide for clinical trials. *United European Gastroenterol J.* 2020.
3. Algaba A, Guerra I, Ricart E, Iglesias E, Mañosa M, Gisbert JP, et al. Extraintestinal Manifestation in patients with inflammatory bowel disease: Study based on the ENEIDA Registry. *Dig Dis Sci.* 2020.
4. Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Extra-intestinal diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2 Suppl 1:S73-80.
5. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med.* 2010;42:97-114.
6. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1996;38:733-7.
7. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
9. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory

- bowel disease: The E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2195–201.
10. San Román AL, Muñoz F. Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2011;17:2723–33.
  11. Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: A novel therapeutic target/direction in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2017;23:1216–27.
  12. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Ann Intern. Med.* 1968;68:1013–21.
  13. Danese S, De La Motte C, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:938–45.
  14. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis Find the latest version: Review series Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3378–84.
  15. Xu G, Tian K-L, Liu G-P, Zhong X-J, Tang S-L, Sun Y-P. Clinical significance of plasma D-dimer and von Willebrand factor levels in patients with ulcer colitis. *World J Gastroenterol.* 2002;8:575–6.
  16. Souto JC, Martínez E, Roca M, Mateo J, Pujol J, González D, Fontcuberta J. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1883–9.
  17. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-reactive protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front Immunol.* 2018;9:430.
  18. Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B, Mores N, Tesauro M, Melina D, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:70–6.
  19. Oussalah A, Guéant J-L, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1173–84.
  20. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23:1–87.
  21. Mahalle N, Kulkarni MV, Garg MK, Naik SS. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease. *J Cardiol.* 2013;61:289–94.
  22. Jensen LNJ, Pedersen S, Bjerre M, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvberg A. Plasma calprotectin predicts mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol.* 2010;23:123–9.
  23. Juhlin L, Krause U, Shelley WB. Endotoxin-induced microclots in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1980;15:311–4.
  24. Pepe M, Carulli E, Forleo C, Moscarelli M, Di Cillo O, Santo Bortone A, et al. Inflammatory bowel disease and acute coronary syndromes: from pathogenesis to the fine line between bleeding and ischemic risk. *Inflamm Bowel Dis.* 2020.
  25. Howell KW, Meng X, Fullerton DA, Jin C, Reece TB, Cleveland JC Jr. Toll-like receptor 4 mediates oxidized LDL-induced macrophage differentiation to foam cells. *J Surg Res.* 2011;171:e27–31.
  26. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F, et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1975–81.
  27. Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, Yan Z-Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation.* 2002;105:1158–61.
  28. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:482–8.
  29. Moran GW, Dubeau M-F, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: a hypothesis-generating time-trend analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2949–56.
  30. Harper JW, Zisman T. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22:7868–81.
  31. Dregan A, Charlton J, Chowieczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation.* 2014;130:837–44.
  32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–8.
  33. Adhyaru BB, Jacobson TA. New cholesterol guidelines for the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a comparison of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines with the 2014 National Lipid Association recommendation. *Endocrinol Metab Clin.* 2016;45:17–37.
  34. Tan VP, Chung A, Yan BP, Gibson PR. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:1095–113.
  35. Biyyani RSRS, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol.* 2010;4:478–82.
  36. Romanato G, Scarpa M, Angriman I, Faggian D, Ruffolo eryC, Marín R, et al. Plasma lipids and inflammation in active inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:298–307.
  37. Restellini S, Chazouillères O, Frossard J-L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int.* 2017;37:475–89.
  38. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao C-Y, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: a cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:124–33.
  39. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:41–5.
  40. Andersohn F, Waring M, Garbe E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1387–92.
  41. Kirchgessner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzingner M, et al. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: A nationwide French cohort study. *Gut.* 2018;67:1261–8.
  42. Dorfman L, Gherin I, Khateeb N, Daher S, Shamir R, Assa A. Cardiovascular risk factors are not present in adolescents with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr.* 2020.
  43. Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1445–51.
  44. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:382–93.
  45. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med.* 2006;145:21–9.
  46. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2013;62:689–94.

47. Magro F, Soares J-B, Fernandes D. Venous thrombosis and pro-thrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:4857–72.
48. Mitchell NE, Harrison N, Junga Z, Singla M. Heart under attack: cardiac manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2322–6.
49. Sørensen HT, Fonager KM. Myocarditis and inflammatory bowel disease. A 16-year Danish nationwide cohort study. *Dan Med Bull.* 1997;44.
50. Oldenburg B, Van Tuyl BA, van der Griend R, Fijnheer R, van Berge Henegouwen GP. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Dig Dis Sci.* 2005;50:235–40.
51. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis.* 2013;7:1–33.
52. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;129:827–36.
53. Slattery E, Ismail N, Sheridan J, Eustace K, Harewood G, Patchett S. Myocarditis associated with infliximab: a case report and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1633–4.
54. Brown G. 5-Aminosalicylic acid-associated myocarditis and pericarditis: a narrative review. *Can J Hosp Pharm.* 2016;69:466–72.
55. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation.* 2003 Dec 16;108(24):3006-10.
56. Kristensen SL, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, et al. Increased risk of atrial fibrillation and stroke during active stages of inflammatory bowel disease: A nationwide study. *Europace.* 2014;16:477–84.
57. Choi Y-J, Choi E-K, Han K-D, Park J, Moon I, Lee E, et al. Increased risk of atrial fibrillation in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population- base study. *World J Gastroenterol.* 2019;25:2788–98.
58. Alkim H, Koksal AR, Boga S, Sen I, Alkim C. Etiopathogenesis Prevention, and Treatment of Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease. *Clin App Thromb Hemost.* 2017;23:501–10.
59. Sinagra E, Perricone G, Romano C, Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med.* 2013;24:385–92.
60. Cross RK, Chiorean M, Vekeman F, Xiao Y, Wu E, Chao J, et al. Assessment of the real-world safety profile of vedolizumab using the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system. *PLoS One.* 2019;14:e0225572.
61. Sand BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al. Tofacitinib treatment is associated with modest and reversible increases in serum lipids in patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:123–32.
62. López-Sanromán A, Esplugues J, Doménech E. Farmacología y seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;50:210–5705.
63. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N. Venous thromboembolic events in the tofacitinib Ulcerative Colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:1068–76.