



DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO

Documento de posicionamiento del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la enfermedad cardiovascular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal



Ignacio Marín-Jiménez^{a,*}, Daniel Carpio^{b,c}, Vicent Hernández^{d,e},
Fernando Muñoz^f, Eduardo Zatarain-Nicolás^g, Yamile Zabana^h, Míriam Mañosaⁱ,
Francisco Rodríguez-Moranta^j, Manuel Barreiro-de Acosta^k y Ana Gutiérrez Casbas^l

^a Sección de Gastroenterología, Servicio de Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Sanitaria (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^c Grupo de Investigación en Hepatología-Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), SERGAS-UVIGO, Vigo, Pontevedra, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), SERGAS, Vigo, Pontevedra, España

^e Grupo de Investigación en Patología Digestiva, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur), SERGAS-UVIGO, Vigo, Pontevedra, España

^f Servicio de Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^g Servicio de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; CIBERCV, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Instituto de Salud Carlos III, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^h Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa; Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Terrasa, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias; Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Badalona, Barcelona, España

^j Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^k Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario de Santiago, A Coruña, España; Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^l Servicio Medicina Digestiva, Hospital General Universitario Dr Balmis de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), CIBERehd, Alicante, España

Recibido el 19 de noviembre de 2024; aceptado el 24 de noviembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Enfermedad
cardiovascular;
Enfermedad
inflamatoria
intestinal;

Resumen Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en el mundo, por ello es fundamental conocer su relación y prevalencia en distintas enfermedades que pueden presentar factores de riesgo específicos para las mismas. El objetivo del presente documento es analizar la prevalencia específica de las ECV en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), describiendo la existencia de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos y no clásicos en estos pacientes. Asimismo, detallaremos la fisiopatología de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignacio.marin@salud.madrid.org (I. Marín-Jiménez).

Aterosclerosis;
Trombosis venosa
profunda;
Riesgo cardiovascular

aterosclerosis en este grupo de pacientes, y las distintas formas de medir el riesgo cardiovascular, incluyendo el empleo de calculadoras de riesgo en la práctica clínica y las diferentes formas de objetivar la aterosclerosis subclínica y la disfunción endotelial. Igualmente, se explicará la potencial influencia sobre el riesgo cardiovascular de la medicación utilizada para el manejo de los pacientes con EII y, de forma inversa, la posible influencia de los fármacos más comúnmente empleados para el manejo de las ECV sobre el curso de la EII. Finalmente, en el documento se establecen comentarios y recomendaciones basadas en la evidencia disponible, y en la opinión de expertos. En la elaboración de estas recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) ha participado un grupo interdisciplinar que incluía a gastroenterólogos expertos en el manejo de la EII y a un cardiólogo consultor para este tipo de pacientes.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cardiovascular
disease;
Inflammatory bowel
disease;
Atherosclerosis;
Deep vein
thrombosis;
Cardiovascular risk

Spanish Working Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) position paper on cardiovascular disease in patients with inflammatory bowel disease

Abstract Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death worldwide. Therefore, it is essential to understand their relationship and prevalence in different diseases that may present specific risk factors for them. The objective of this document is to analyze the specific prevalence of CVD in patients with inflammatory bowel disease (IBD), describing the presence of classical and non-classical cardiovascular risk factors in these patients. Additionally, we will detail the pathophysiology of atherosclerosis in this patient group and the different methods used to assess cardiovascular risk, including the use of risk calculators in clinical practice and different ways to assess subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction. Furthermore, we will describe the potential influence of medication used for managing patients with IBD on cardiovascular risk, as well as the potential influence of commonly used drugs for managing CVD on the course of IBD. The document provides comments and evidence-based recommendations based on available evidence and expert opinion. An interdisciplinary group of gastroenterologists specialized in IBD management, along with a consulting cardiologist for this type of patients, participated in the development of these recommendations by the Spanish Group of Work on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU).

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) engloban, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, una serie de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos que incluyen el síndrome coronario, las enfermedades cerebrovasculares, la arteriopatía periférica, la trombosis venosa profunda, el embolismo pulmonar, las enfermedades reumáticas cardíacas y las cardiopatías congénitas¹. Son la primera causa de muerte a nivel mundial, con 19,4 millones de fallecimientos por estas enfermedades en 2021. Tres cuartas partes de las muertes se producen en países de rentas medias y bajas, y en Europa son las responsables de más de la mitad de las muertes anuales. En 2021 se ha estimado una prevalencia de 7.178,7 casos/10⁵ habitantes y una incidencia de 787,0 casos/10⁵ habitantes². Las ECV con mayor impacto son la cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular, que condicionaron el 84% de las muertes en 2021, y representan el 65,5% de los casos incidentes de ECV³⁻⁵ (tabla 1).

¿Cuál es el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está bien establecido que existe un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE).

Ya en un estudio clásico publicado en 1964 por el grupo de Oxford, se describía que el embolismo pulmonar era una de las complicaciones más relacionadas con la mortalidad en los pacientes con colitis ulcerosa (CU)⁶. De hecho, en las guías internacionales sobre el manejo de la ETEVE y el tromboembolismo pulmonar se describe a la EII como un factor de riesgo moderado (*odds ratio* [OR]: 2-9) de la ETEVE⁷.

Tres metaanálisis han descrito un riesgo relativo (RR) de ETEVE entre 1,96 y 2,20 respecto a los controles sin EII⁸⁻¹⁰, y un metaanálisis sobre el riesgo en las mujeres con EII embarazadas ha descrito un RR durante el embarazo y en el posparto de 2,13 y 2,61, respectivamente¹¹. El riesgo de ETEVE es elevado tanto en fases de remisión (*hazard ratio*

Tabla 1 Prevalencia, incidencia y mortalidad en la población general en 2021

	Prevalencia	Incidencia	Mortalidad
Enfermedad cardiovascular	7.178,7	787,0	235,1
Cardiopatía isquémica	2.946,4	372,9	108,7
Enfermedad cerebrovascular	1.099,3	141,6	87,4
Arteriopatía periférica/isquemia arterial periférica	1.326,5	115,4	0,8

Fuente: datos expresados en casos/100.000 habitantes²⁻⁵.

Tabla 2 Sistema de estadificación de riesgo de la ETEV 90 días tras el alta en los pacientes con EII

Variable	Puntos	Variable	Puntos
Género		Duración de ingreso	
Masculino	1,5	< 5	0
Femenino	0	(en días)	
Edad		5-6	2
< 25	0	7-10	2,5
25-31	0,5	> 10	5
32-39	2	Motivo de ingreso	
40-48	3,5	Cirugía electiva	0
49-60	6	Ingreso urgente sin	2
		precisar cirugía	
Raza		Ingreso urgente con	2
Caucásica	3	cirugía	
Asiática	0	Número de ingresos	0
Otras	2,5	por EII en los 3 meses	1
Índice de comorbilidad		previos	2
de Charlson		> 2	3
0-4	0	Colocación de PICC	2,5
> 4	2	Ingreso en la UCI	1,5
Subtipo de EII		Cirugía abierta	0,5
Enfermedad de Crohn	0	Anti-TNF	-1
Colitis ulcerosa	1,5	Puntuación máxima: 28,5 puntos	
		Riesgo de ETEV con una puntuación > 12 = 1%	

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; PICC: catéter central de inserción periférica; UCI: unidad de cuidados intensivos; TNF: factor de necrosis tumoral.

Fuente: modificado de Harvey et al.¹³.

[HR]: 2,1) como durante los brotes de actividad de la EII (HR: 8,4)¹². Un reciente trabajo¹³ analiza la incidencia de ETEV en los 90 días tras el alta en los pacientes con EII; los principales factores de riesgo para desarrollar una ETEV fueron los ingresos más prolongados en el tiempo, la edad avanzada, el sexo masculino y el haber sido ingresados de forma urgente. Por este motivo, para evitar la aparición de estos eventos, se recomienda tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado en los pacientes ingresados y, en determinados casos, en los pacientes ambulatorios¹³⁻¹⁷. Para identificar aquellos pacientes de EII con mayor riesgo de ETEV tras el alta, se ha propuesto un sistema de estadificación de riesgo (tabla 2,¹³) que puede ser útil para su empleo en la clínica. En una serie alemana recientemente publicada¹⁸, que incluye 333.975 ingresos de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC), la presencia de ETEV es un factor independiente de aumento de mortalidad en los pacientes ingresados con EC (OR: 9,31; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 7,54-11,50). Y la ETEV no solo se asocia a una peor evolución clínica, sino que conlleva un sobrecoste económico muy relevante en el tratamiento de los pacientes con EII¹⁹.

Los datos sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAS) son discordantes. Hay estudios que

no aprecian un riesgo mayor al de la población general²⁰⁻²⁴, y otros que describen un riesgo menor^{25,26}. Sin embargo, 5 metaanálisis^{9,27-30} y varios estudios recientes^{31,32} orientan a un aumento del riesgo de CI y de ictus, que oscila entre el 15 y el 25% respecto de la población general, tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (tabla suplementaria 1). Por este motivo, diversos grupos de expertos abogan por evaluar el riesgo cardiovascular arteriosclerótico en los pacientes con EII³³.

El riesgo de ECVAS aumenta tanto en los pacientes con EC como con CU, aunque algunos estudios han apreciado que el riesgo es mayor en los pacientes con EC³⁴⁻³⁶. El aumento de riesgo es mayor en las mujeres que en los varones, y en los pacientes de menor edad en comparación con los pacientes mayores^{29,32,34-36}. Un estudio que analizaba las características de los pacientes con ECVAS prematura o extremadamente prematura (pacientes menores de 55 años o menores de 40 años, respectivamente) encontró que el porcentaje de pacientes con EII en estos grupos de edad con ECVAS era superior al de los pacientes control³⁷ (tabla suplementaria 2).

Los resultados de incidencia de eventos arteriales agudos, entre los que destacan la CI, la enfermedad cere-

brovascular, la enfermedad arterial periférica o la muerte por eventos agudos arteriales, recientemente publicados del análisis de datos del biobanco del Reino Unido, que incluye a más de 450.000 participantes, en los que se aparearon los datos de 5.094 pacientes con EII con los de 20.376 controles, encontró un mayor riesgo de este tipo de eventos en los pacientes con EII, sobre todo en los pacientes varones menores de 55 años y en las mujeres de menos de 65 años. Cabe destacar que tanto los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad como la gravedad de la EII fueron los factores predictores independientes de los eventos arteriales agudos en estos pacientes³⁸.

No está claro si este aumento de riesgo de ECV se asocia también a un aumento de la mortalidad por ECV. Diferentes metaanálisis no han apreciado un aumento de la mortalidad por ECV^{9,30,39}, habiéndose incluso observado que la supervivencia en los pacientes con EII que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) puede ser un 25% mayor que en los pacientes sin EII⁴⁰. Sin embargo, una serie alemana reciente¹⁸ ha descrito que la presencia de ETEV es un factor independiente de aumento de mortalidad en los pacientes ingresados con EC (OR: 9,31; IC 95%: 7,54-11,50), y datos sobre la cohorte noruega IBSEN⁴¹, tras 30 años de seguimiento, demuestran que la mortalidad por ECV en los pacientes con EII es superior a la de la población general, tanto en CU (HR: 1,51 [1,10-2,08]) como en EC (HR: 2,04 [1,11-3,77]).

Resumen y recomendación

- Los pacientes con EII tienen un riesgo aumentado de ETEV y de ECVAS. Este aumento de riesgo, en comparación con la población general, es mayor en los pacientes jóvenes y en las mujeres.
- Se recomienda tratamiento profiláctico antitrombótico en los pacientes con EII ingresados por cualquier motivo. Debe valorarse mantener este tratamiento al alta hospitalaria en los pacientes con alto riesgo de trombosis (tabla 2).
- El aumento de riesgo de ECV podría asociarse también a un mayor riesgo de muerte por este motivo, pero los datos no son concluyentes.

¿Cuál es la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Los FRCV clásicos son factores clínicos descritos en el *Framingham Heart Study* que confieren un aumento de riesgo de desarrollar una ECVAS. Estos factores son: la edad, el género, el nivel de colesterol total, el nivel de colesterol-LDL, la presión arterial (PA) sistólica, el tratamiento antihipertensivo, la diabetes mellitus (DM) y el consumo de tabaco⁴². Junto a estos factores, pueden considerarse otros que se han ido identificando posteriormente, como la historia familiar de enfermedad cardiovascular, la etnia, la obesidad, el sedentarismo y la dieta. Además del riesgo que estos factores confieren individualmente, se ha

observado un efecto multiplicador de los mismos cuando se presentan varios de ellos de forma simultánea⁴³.

La prevalencia de estos FRCV en nuestro medio es elevada^{44,45}. En los países ricos de Europa el 23,4% de los varones y el 15,6% de las mujeres son fumadores. La prevalencia de actividad física insuficiente es del 32%. El 20,6% de la población presenta hipertensión arterial (HTA), el 18,8% de los varones y el 18,1% de las mujeres dislipemia, el 5,8% presenta DM y el 22,3% es obesa.

En los estudios que han valorado el riesgo cardiovascular en EII, la frecuencia de FRCV en los pacientes con EII respecto a los grupos control es variable, con estudios que aprecian una menor frecuencia, estudios que muestran una frecuencia similar y otros que muestran mayor frecuencia de alguno de los FRCV clásicos^{29,46} (tabla 3). De forma similar, los estudios que han analizado directamente la prevalencia de los FRCV en los pacientes con EII muestran resultados contradictorios. Un estudio poblacional danés encontró que los pacientes con EII presentaban valores inferiores de PA, de colesterol total y colesterol LDL, con cifras de glucemia y parámetros corporales similares a la población general⁴⁷. Por el contrario, un estudio norteamericano realizado a partir de una encuesta de salud poblacional apreció que los pacientes con EII tienen mayor prevalencia de HTA, DM, hipercolesterolemia y actividad física insuficiente, y una prevalencia similar de tabaquismo y obesidad respecto de la población general; estas diferencias desaparecen en los pacientes mayores de 65 años de edad⁴⁸. Finalmente, un reciente estudio transversal realizado en centros de referencia franceses y belgas ha descrito que dos tercios de los pacientes con CU presentan al menos un FRCV⁴⁹.

Pese a estos datos contradictorios, alguno de los FRCV tradicionales se ha asociado en mayor o menor medida a la EII. Un metaanálisis que incluye 2 estudios caso/control y 3 estudios poblacionales ha descrito que el riesgo de DM es mayor en los pacientes con EII respecto de la población general (OR/RR: 1,26; IC 95%: 1,20-1,32)²⁸. La prevalencia de obesidad y sobrepeso en los pacientes con EII es del 15-40% y del 20-40%, respectivamente⁵⁰, y es probable que estos porcentajes aumenten con el tiempo, ya que se ha observado un aumento progresivo del peso y del índice de masa corporal (IMC) de los pacientes con EC participantes en ensayos clínicos desde 1991 a 2008⁵¹; además, las mujeres con obesidad (IMC > 30) tienen un mayor riesgo de desarrollar EC que las mujeres con un IMC normal⁵². El tabaco es un factor ambiental ampliamente estudiado en el desarrollo de las EII; en el estudio europeo EPI-IBD se encontró que, en el momento del diagnóstico, el 36-38% de los pacientes con EC y el 9-11% de los pacientes con CU eran fumadores⁵³. En otras cohortes prospectivas, la prevalencia de fumadores activos era del 26-39,9% en EC y del 10-15,3% en CU, similar o inferior a las de las respectivas poblaciones generales^{54,55}.

Aunque los FRCV clásicos no son más frecuentes en los pacientes con EII que en la población general, influyen en el riesgo cardiovascular individual. En un estudio en el que se siguieron durante 2 años a 300 pacientes con EII sin FRCV clásicos, únicamente un paciente desarrolló un evento cardiovascular isquémico⁵⁶. Por otro lado, los pacientes con EII y ECVAS presentan más frecuentemente FRCV clásicos que los pacientes con EII sin ECVAS³². Por último, los pacientes con EII y FRCV tienen un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares^{35,36,57,58}.

Tabla 3 Prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares en los estudios que analizan el riesgo de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica en los pacientes con EII

Estudio	DM		HTA		Dislipemia/estatinas		Tabaco		Obesidad/IMC	
	EII	Control	EII	Control	EII	Control	EII	Control	EII	Control
Ha et al. 2009 ²²	EC: 3,3%	3,5%	EC: 8,7% ^a	6,5%	EC: 7,2% ^a	6,0%				
	UC: 3,8%		CU: 9,3% ^a		CU: 9,0% ^a					
Osterman et al. 2011 ²⁴	EC: 1,6%	1,7%	EC: 14,5% ^a	10,5%	EC: 1,3%	1,1%	EC: 37,0% ^a	28,9%		
	CU: 3,6% ^a	2,1%	CU: 18,5% ^a	13,5%	CU: 2,1% ^a	1,5%	CU: 23,2% ^a	27,9%		
Yarur et al. 2011 ¹⁰²	6,7% ^a	16,7%	20,5% ^a	39,0%			30,3%	27,1%	16,0% ^a	36,0%
Kristensen et al. 2013 ⁵⁷	1,8% ^a	0,1%	3,1% ^a	1,2%	4,2% ^a	2,7%				
Rungoe et al. 2013 ⁷⁰	5,8%	4,9%								
Barnes et al. 2016 ²⁵	12,4% ^a	20,6%	27,0% ^a	34,9%	12,6% ^a	18,4%	12,2% ^a	10,2	4,7% ^a	6,7%
Aniwan et al. 2018 ⁷¹	7,1%	9,2%	27,3%	27,1%	22,2% ^a	29,0%	12,5%	17,2%	28,2	27,7
									kg/m ²	kg/m ²
Panhwar et al. 2019 ³⁶	EC: 23,0% ^a	11,9%	EC: 46,4% ^a	29,3%	EC: 26,0% ^a	19,8%	EC: 31,9% ^a	17,1%	EC: 21,9% ^a	11,2%
	CU: 23,8% ^a		CU: 49,3% ^a		CU: 28,8% ^a		CU: 28,4% ^a		CU: 23,2% ^a	
Choi et al. 2019 ³⁴	4,3%	4,3%	12,2% ^a	11,5%	5,6% ^a	4,9%				

CU: colitis ulcerosa; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad de Crohn; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

^a Diferencias estadísticamente significativas entre EII y controles.

Resumen y recomendación

- La prevalencia de los FRCV clásicos en los pacientes con EII es variable en los estudios publicados, pero no parece estar aumentada respecto de la población general.
- Los FRCV clásicos influyen en el riesgo CV individual de los pacientes con EII.
- Recomendamos valorar individualmente en cada paciente los FRCV clásicos para detectar precozmente un mayor riesgo de ECV, al igual que se hace en la población general.

¿Existen modificadores de riesgo cardiovascular específicos en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Dado que el aumento del riesgo de la ECVAS en los pacientes con EII no parece relacionarse con una mayor frecuencia de FRCV tradicionales, se postula que los modificadores de riesgo cardiovascular (antiguos FRCV no tradicionales) pueden tener una influencia relevante, al igual que ocurre en otras enfermedades inflamatorias⁵⁹.

Aterosclerosis subclínica en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha descrito que la presencia de aterosclerosis subclínica aumenta el riesgo de ECVAS, y en individuos con riesgo cardiovascular intermedio el estudio por métodos no invasivos de la aterosclerosis subclínica puede ayudar a mejorar la estimación del riesgo cardiovascular⁶⁰. Los pacientes con EII sin FRCV o sin ECVAS establecida presentan marcadores de aterosclerosis subclínica como son el espesor de la íntima-media carotídea, la rigidez arterial, o datos de disfunción endotelial⁶¹⁻⁶⁴.

Papel de la actividad inflamatoria en el riesgo cardiovascular

La aterosclerosis puede considerarse como una enfermedad inflamatoria en la que los mecanismos inmunes interactúan con factores metabólicos para iniciar, propagar y activar las lesiones arteriales⁶⁵. En la EII, aparte de la actividad inflamatoria, se ha descrito la activación de biomarcadores asociados a la ECVAS, como el dímero D, el factor von Willebrand, la hiperhomocisteinemia, la LDL oxidada, el fibrinógeno, las metalopeptidasas de la matriz, el NF- κ B y el interferón- γ ^{66,67}.

En los pacientes con EII se ha descrito una relación entre los eventos cardiovasculares y la actividad inflamatoria. Debido a que la mayor parte de los estudios se ha realizado sobre cohortes poblacionales o bases de datos administrativas, la asociación se basa en datos indirectos, como el tiempo desde el diagnóstico de la EII, el inicio del tratamiento corticoideo o la proximidad a ingresos por la EII. El porcentaje de pacientes con actividad moderada o grave es elevado durante el primer año tras el diagnóstico de EII^{68,69}. En un estudio poblacional danés se describió que el aumento de riesgo de CI en los pacientes con EII era especialmente elevado en los 3 primeros meses y en el primer año desde

el diagnóstico de la EII⁷⁰. En diversos estudios se ha descrito que los pacientes con necesidad de tratamiento corticoideo presentan un aumento de riesgo de ECVAS respecto de los pacientes que no los necesitan durante el seguimiento^{70,71}, al igual que ocurre en los pacientes que necesitan ingreso o cirugía por la EII^{35,70-72}. Varios estudios que definen la actividad de la EII en base a un criterio que incluye ingresos hospitalarios, prescripción de corticoides o anti-TNF^{57,73}, o una clasificación específica de la enfermedad⁵⁸, han encontrado un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con actividad respecto de los que están en remisión. Además, los pacientes sin brotes de actividad presentan un riesgo similar a los individuos sin EII. Por otro lado, la presencia de estos marcadores de actividad se ha asociado a un aumento de la mortalidad por IAM y a un aumento del riesgo de reinfarto⁷⁴. El único estudio que ha valorado el riesgo cardiovascular en base a parámetros objetivos es un estudio caso/control francés, que encontró que los pacientes con EII que desarrollaban un evento arterial presentaban más frecuentemente niveles medios de PCR superiores a 5 mg/l en el año y los 3 años previos⁵⁸.

Factores psicosociales

La ansiedad y la depresión son consideradas condiciones clínicas asociadas a un aumento del riesgo cardiovascular y a su vez, el desarrollo de ECV en estos pacientes puede agravar el curso de la enfermedad mental, con un aumento del riesgo de suicidio⁷⁵. La ansiedad y la depresión, también han sido estudiadas en los pacientes con EII, presentando también mayor frecuencia en estos pacientes, por lo que el estrés psíquico podría influir negativamente en su salud cardiovascular⁷⁶.

Resumen

- El aumento de ECV en los pacientes con EII no se explica únicamente por los FRCV clásicos.
- Los pacientes con EII muestran datos de arteriosclerosis subclínica en ausencia de FRCV o ECV establecida.
- La actividad inflamatoria se asocia a mayor riesgo de ECV y a un peor pronóstico de ECVAS establecida.
- La mayor frecuencia de ansiedad y depresión en los pacientes con EII puede influir en el mayor riesgo de ECV de estos pacientes.

¿Cuál es la fisiopatología de la aterosclerosis en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que produce el deterioro de la pared arterial mediante el acúmulo y oxidación de lípidos en la capa íntima de la pared arterial⁷⁷. Es conocido el papel patogénico de los FRCV (HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo y DM) y también está ampliamente demostrado el aumento de la prevalencia de la enfermedad aterosclerótica en los pacientes con inflamación crónica (virus de inmunodeficiencia humana, artritis reumatoide (AR) o psoriasis) en los que el estado inflamatorio sistémico

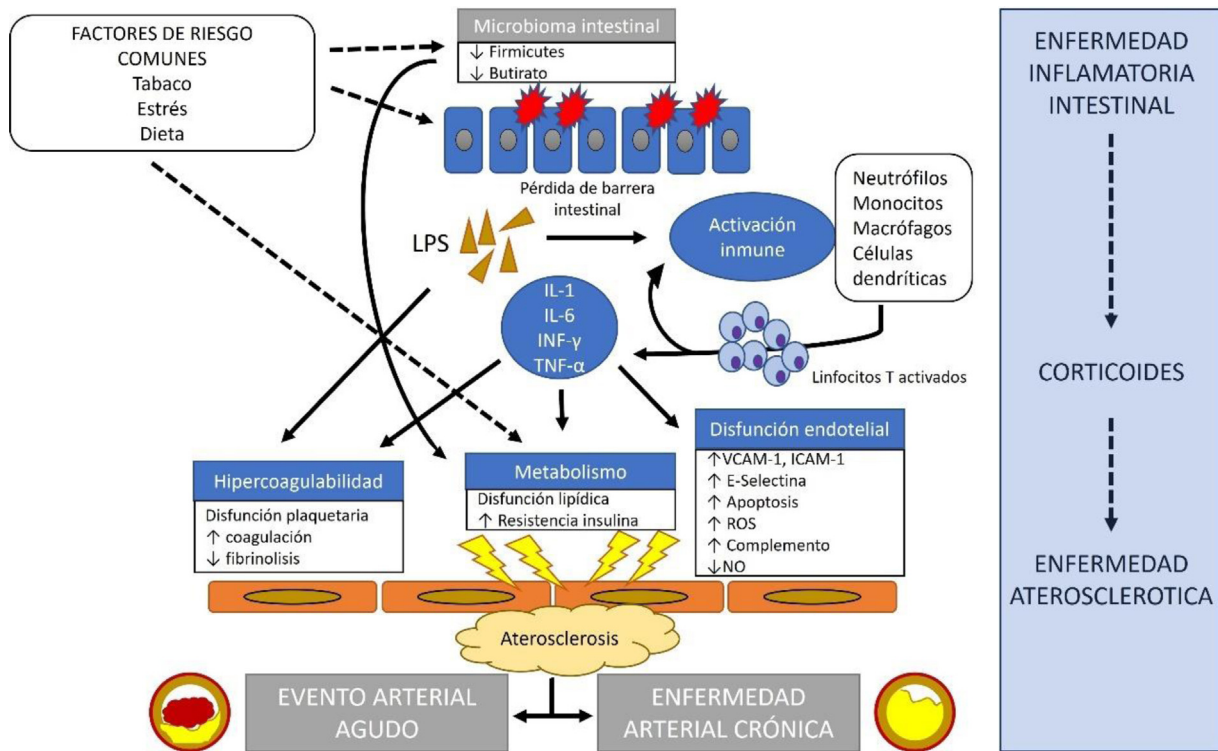


Figura 1 Relación fisiopatológica entre la EII y la aterosclerosis.

mico, sirve de estímulo para la progresión de la lesión aterosclerótica⁷⁸⁻⁸⁰.

A modo de resumen sencillo, la aterosclerosis no es una mera acumulación lipídica en la pared arterial; es un proceso inflamatorio complejo sobre una pared arterial predispuesta genéticamente⁷⁷. Afecta a arterias de mediano y gran calibre y se desarrolla durante toda la vida, apareciendo las primeras lesiones macroscópicas (las estrias de colesterol) ya en la edad infantil y juvenil, con un componente inflamatorio, más que lipídico⁷⁷. A nivel microscópico o celular, la disfunción endotelial es la primera alteración patológica descrita y posibilita el paso de leucocitos, la fácil adhesión de plaquetas y el depósito de moléculas de colesterol de baja densidad (mayoritariamente LDL), que son oxidadas por los linfocitos T activados y fagocitadas por macrófagos que se transforman en células espumosas. La consecuente liberación de citoquinas vasogénicas, de factores de proliferación de músculo liso que intentan aislar la placa de colesterol, y una reducción de la producción de óxido nítrico endotelial que disminuye la distensibilidad arterial, favorecen la rigidez arterial progresiva. Inicialmente el remodelado arterial evita una disminución del calibre de la luz, pero la fibrosis y calcificación terminan produciendo una pérdida progresiva del calibre que llega a producir clínicamente los síndromes coronarios crónicos. La rotura aguda de las placas de colesterol motivada por mecanismos inflamatorios agudos o mecánicos expone el interior de la placa de ateroma, formando un trombo y dando lugar a los síndromes coronarios agudos por trombosis del vaso.

En la EII, además del estado inflamatorio sistémico, la alteración del microbioma y el uso habitual de corticoides,

que generan resistencia a la insulina, HTA y dislipemia, favorecen la progresión de la arteriopatía⁸¹. La alteración del microbioma y, en especial, la disminución de bacterias del filo *Firmicutes*, parece tener consecuencias proinflamatorias⁸² ya que reduce la producción de butirato lo cual favorece la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipemia⁸³. Generalmente, los niveles de LDL en los pacientes con EII son más bajos que en los pacientes control, pero también los de HDL, presentando además un aumento de los niveles de triglicéridos⁸⁴. Se cree que esta alteración en las proporciones lipídicas puede tener importancia en la relación epidemiológica entre ambas enfermedades. Por último, se crea un estado de hipercoagulabilidad⁸⁵, y⁸⁵ ya hemos comentado que existe disfunción endotelial que empeora por la pérdida de la función de barrera intestinal con liberación de citoquinas inflamatorias a la sangre (interleuquina (IL)-6, IL-1, interferón- γ y TNF- α) y aumento de lipopolisacáridos⁸⁶.

La relación fisiopatológica entre la EII y la aterosclerosis se resume en la [figura 1](#).

Resumen

- La etiopatogenia de la aterosclerosis en la EII viene determinada por factores intrínsecos de cada persona y ambientales que generan un aumento proinflamatorio y un desequilibrio metabólico que aumenta la adiposidad, la disfunción endotelial y la coagulabilidad.

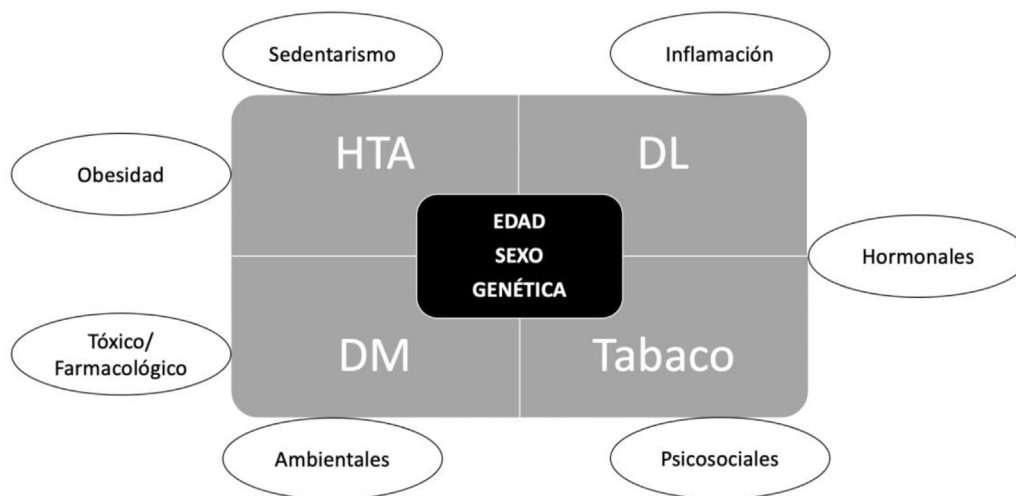


Figura 2 Factores de riesgo cardiovascular mayores y secundarios.

¿Cómo podemos medir el riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? Calculadoras de riesgo

El riesgo cardiovascular está determinado por la presencia de factores de riesgo que pueden ser modificables y no modificables. Dentro de los primeros están los factores de riesgo mayores (HTA, dislipemia, DM y tabaquismo) y los secundarios (fig. 2).

La evaluación de estos factores de riesgo debe hacerse rutinariamente para valorar el riesgo de eventos cardiovasculares y establecer las medidas pertinentes de prevención primaria o secundaria en los pacientes con determinadas enfermedades o factores de riesgo basales (mayores de 40 años, DM, hipercolesterolemia, etc.)⁸⁷.

Las calculadoras de riesgo cardiovascular son una herramienta para poder dar un valor objetivo al riesgo cardiovascular de un paciente y ayudar al clínico a tomar una decisión terapéutica, que debe estar guiada por principios de riesgo/beneficio y eficiencia. Las calculadoras de riesgo no pretenden sustituir la capacidad integradora del clínico a la hora de tomar estas decisiones. Además, existen múltiples calculadoras que pueden ser más o menos apropiadas para la evaluación del riesgo en diferentes pacientes⁸⁸. Dicho esto, las principales guías internacionales de riesgo cardiovascular reconocen el papel aterogénico de las enfermedades inflamatorias crónicas⁸⁹⁻⁹², si bien no se mencionan recomendaciones específicas para los pacientes con EII. Todas ellas coinciden en el efecto modificador de las enfermedades inflamatorias crónicas por su papel fisiopatológico y, en muchas de ellas, por la toxicidad de los fármacos requeridos para su tratamiento, que puede tener un efecto deletéreo cardiovascular propio. Además, en las guías estadounidenses para el control del riesgo cardiovascular, se especifica que la ausencia de otras evidencias de enfermedad aterosclerótica, como la presencia del calcio coronario, no deben reclasificar a la baja el riesgo cardiovascular del paciente

con enfermedades inflamatorias, reconociendo la posibilidad de ateromatosis no calcificada y el riesgo procoagulante añadido en estas enfermedades⁸⁹.

Además, la edad, la presencia de FRCV mayores, como la DM, o el origen étnico del paciente, pueden hacer que utilicemos preferentemente una calculadora u otra. Para facilitar a los clínicos este proceso, algunas herramientas digitales como *U-prevent* (<https://u-prevent.com/>) contienen diferentes calculadoras y nos ayudan a elegir la más apropiada.

De forma general, la recomendación de las guías europeas para el manejo del riesgo cardiovascular es que, en cualquier paciente por encima de 40 años sin ECV ni comorbilidades (DM, enfermedad renal crónica, hipercolesterolemia familiar o LDL > 190 mg/dl), se realice una estimación del riesgo cardiovascular mediante la calculadora SCORE2⁷⁵ utilizando las tablas ajustadas al riesgo de la población de origen (España, con población europea de bajo riesgo, pertenece al grupo con incidencia de mortalidad cardiovascular inferior a 150 por cada 100.000 habitantes), y establecer las medidas de prevención correspondientes⁷⁵. Además, en nuestro medio se ha utilizado la calculadora de riesgo QRISK3⁹³, mostrando una buena correlación con el SCORE para calcular el riesgo cardiovascular en los pacientes con EII, siendo incluso más específica para estos pacientes, en los que la escala SCORE infraestima el riesgo a 10 años, posiblemente por no tener en cuenta factores específicos con alta prevalencia en esta población (como el uso de corticoides o la enfermedad mental).

Es conocido que las calculadoras universales de riesgo cardiovascular (como SCORE) pueden infraestimar el riesgo de ECV en los pacientes con EII⁴⁶, pero no conocemos cómo ajustar estas calculadoras para este grupo de pacientes. En los pacientes muy jóvenes (< 40 años), no hay evidencia para iniciar medidas de prevención de riesgo cardiovascular, aunque padezcan una EII como factor de riesgo aislado.

Recomendación

- Teniendo en cuenta la experiencia de uso, la validación en población europea de bajo riesgo (incluyendo población española) y su fácil acceso, creemos recomendable utilizar la escala SCORE2 para los pacientes con EII a partir de los 40 años como herramienta para valorar el riesgo cardiovascular y su control evolutivo.

¿Cómo podemos medir la ateromatosis subclínica y la disfunción endotelial?

Es importante demostrar la existencia de enfermedad aterosclerótica en estadios subclínicos para poder establecer estrategias más o menos intensivas de prevención de eventos cardiovasculares. En las últimas décadas, las técnicas de imagen y la utilización de biomarcadores más específicos asociados a eventos cardiovasculares permiten modular el riesgo clásico que se establece según las calculadoras de riesgo habituales (ver apartado: ¿Cómo podemos medir el riesgo cardiovascular en los pacientes con EII? Calculadoras de riesgo). Sin embargo, en términos de prevención primaria principalmente, hay que tener en cuenta que muchas de estas técnicas son costosas y tienen riesgo para el paciente, como son las pruebas con radiación. Por tanto, la mayoría de las guías de prevención de riesgo cardiovascular no indican su realización de forma habitual.

Una de las pruebas más sencillas para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica subclínica es el índice tobillo/brazo. Se obtiene realizando el cociente entre la PA media tomada en las extremidades superiores y la tomada en las extremidades inferiores. Valores por debajo de 0,9 evidencian una caída desproporcionada de la PA en las extremidades inferiores, y son diagnósticos de enfermedad arterial periférica. En los pacientes asintomáticos, este resultado debe interpretarse como un modificador de riesgo y podría agravar el cálculo estimado por las calculadoras de riesgo. Esta prueba es sencilla y poco costosa, pudiéndose realizar con un manómetro, por lo que debe realizarse en cualquier paciente con clínica de claudicación o, de forma rutinaria, en la evaluación del riesgo cardiovascular para el despistaje de enfermedad arterial periférica.

Las pruebas de imagen ([tabla suplementaria 3](#)) complementan la evaluación del riesgo cardiovascular, si bien, su utilización rutinaria no está recomendada por la ausencia de coste/eficiencia en cribado poblacional y la falta de estandarización metodológica^{75,94}. El diagnóstico incidental de estenosis, aneurismas, úlceras o disecciones arteriales a cualquier nivel mediante pruebas de imagen (aunque no se hubieran realizado con dicha finalidad) conlleva el diagnóstico de enfermedad arterial aterosclerótica, por lo que deberían iniciarse medidas de prevención secundaria. El cálculo del calcio coronario, el grosor de la íntima medido mediante ecografía en carótidas, la velocidad sistólica pico en carótidas y la presencia de placas ateroscleróticas a nivel carotídeo o femoral, son modificadores de riesgo. De todos ellos, el cálculo del calcio coronario es el más sólidamente asociado al riesgo cardiovascular y permite la mejor capaci-

dad de reclasificación del riesgo, comparable a la presencia de placas de ateroma carotídeo y femoral y muy superior a la medición de la íntima carotídea⁹⁵. Se ha descrito que en los pacientes con EII el empleo de la ecografía para valorar la existencia de placas carotídeas permite reclasificar a un 21% de los pacientes como de alto riesgo cardiovascular⁹⁶.

En la [tabla suplementaria 3](#), se resumen las principales características, ventajas e inconvenientes de las pruebas de imagen más habitualmente empleadas en la evaluación del riesgo cardiovascular.

En cuanto a la determinación de biomarcadores, en general no está recomendado su uso de forma rutinaria en la evaluación del riesgo cardiovascular. Se han descrito múltiples moléculas presentes en la sangre cuya alteración se asocia a mayor incidencia de eventos cardiovasculares; los principales se describen en la [tabla 4](#).

Respecto a la disfunción endotelial, hemos comentado que se trata de la primera alteración de la enfermedad aterosclerótica y hay pruebas de la relación de estas alteraciones con la aparición de eventos cardiovasculares en estudios retrospectivos de los pacientes con diferentes enfermedades inflamatorias⁹⁷. Hasta hace pocos años su estudio requería exploraciones invasivas o mediante medicina nuclear para conocer el flujo coronario basal y tras vasodilatación, como indicador del estado de la microcirculación y de la función endotelial. Los avances tecnológicos están permitiendo la medición no invasiva mediante TC. En cualquier caso, la evaluación de la función endotelial no se indica en la valoración del riesgo cardiovascular. Actualmente, la especificidad, el coste y los riesgos asociados a estas pruebas hace que estén restringidas a un uso clínico con intención diagnóstica y terapéutica de problemas de isquemia miocárdica⁹⁸. En un reciente metaanálisis se ha descrito que los pacientes con EII presentan una mayor disfunción endotelial y rigidez arterial, lo cual abre la puerta a investigaciones futuras que justifiquen su valor diagnóstico para prevenir eventos cardiovasculares y complementar la estratificación del riesgo cardiovascular en los pacientes con EII con estas técnicas⁶⁴.

Recomendación

- La utilización rutinaria de pruebas de imagen, biomarcadores o pruebas funcionales coronarias en la evaluación del riesgo cardiovascular en los pacientes con EII no está recomendada.
- Algunos hallazgos incidentales de enfermedad aterosclerótica subclínica pueden utilizarse para reclasificar el riesgo cardiovascular global del paciente, en especial, el calcio coronario.

¿Cómo puede influir la medicación que utilizamos en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sobre el riesgo cardiovascular?

En apartados anteriores hemos visto que el riesgo cardiovascular está aumentado en la EII, al igual que ocurre en

Tabla 4 Biomarcadores asociados a mayor riesgo cardiovascular

Grupo	Biomarcador	Descripción
Protrombóticos	Homocisteína	Producto derivado del metabolismo de la metionina que se ha asociado a aumento de riesgo cardiovascular con mayor incidencia de enfermedad aterosclerótica coronaria, cerebral y periférica. Los niveles altos de homocisteína se pueden regular mediante la administración de vitaminas B, y especialmente con la suplementación de folato ³⁰⁸
	Fibrinógeno	Implicado en el aumento del riesgo trombótico, está más elevado en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, y parece que puede potenciar el efecto aterogénico de los factores de riesgo CV clásicos ³⁰⁹
Metabólicos	Lipoproteína A, Lp (a)	Un resultado aislado de Lp (a) con niveles elevados puede identificar a las personas con riesgo cardiovascular elevado innato, y que van a tener un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares mayores a lo largo de su vida. Niveles altos de Lp (a) pueden ayudar en la estratificación de los pacientes de alto riesgo con historia familiar prematura. Su metabolismo lipídico es similar al del colesterol LDL y sus efectos aterogénicos se cree que se deben a ello ³¹⁰
	Apolipoproteína B. Apo (B)	Se considera que la ApoB puede ser una mejor medida de la capacidad de metabolizar el colesterol LDL y especialmente en los pacientes cuyo riesgo está infraestimado como por ejemplo la hipertrigliceridemia, la diabetes, la obesidad o el colesterol LDL excesivamente bajo.
Inflamatorios	Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda muy inespecífico. Valores > 2,0 mg/dl se considera un factor agravante de riesgo cardiovascular. También se ha relacionado con un aumento de eventos cardiovasculares la proteína C reactiva ultrasensible
Daño de órgano diana	Troponina hs	La troponina de alta sensibilidad (T-hs) se puede elevar en los pacientes con enfermedad cardiovascular, y se asocia a eventos cardiovasculares y mortalidad de forma independiente
	NTproBNP	Biomarcador de insuficiencia cardíaca por excelencia, refleja las presiones y las fuerzas de distensión del ventrículo izquierdo
	Microalbuminuria	La presencia de albuminuria se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular independiente en los pacientes diabéticos

otros procesos inflamatorios de base inmune como la psoriasis, la AR o el lupus eritematoso sistémico⁹⁹. Parece bien establecido que un proceso inflamatorio crónico acelera la arteriosclerosis y aumenta el número de eventos cardiovasculares, tanto venosos como arteriales¹⁰⁰, siendo este aumento de riesgo mucho más llamativo en los pacientes de menos de 50 años^{37,99}. Globalmente, el riesgo cardiovascular va a depender del paciente, de la actividad de la enfermedad y del tratamiento instaurado¹⁰¹.

Desde el punto de vista del paciente no está suficientemente aclarado si los FRCV son más prevalentes en los pacientes con EII, puesto que los datos son discordantes. Se ha encontrado una prevalencia menor¹⁰², similar^{24,103} o mayor⁴⁸, especialmente en los pacientes menores de 65 años con respecto a la población general. Sin embargo, a pesar de que la frecuencia de factores de riesgo fuera mayor, seguiría sin explicarse el aumento en casi 2 veces del riesgo de eventos cardiovasculares.

Dado que un proceso inflamatorio crónico aumenta la probabilidad de padecer un evento cardiovascular, de forma lógica se ha intentado evaluar en varios ensayos clínicos si los fármacos con potencial para controlar un proceso inflamato-

rio reducen el riesgo de nuevos episodios cardiovasculares. El primer estudio con resultados positivos fue el CANTOS¹⁰⁴ que compara el efecto de canakinumab, un inhibidor de la IL-1 β , frente a placebo en los pacientes con IAM y PCR de alta sensibilidad elevada (> 2 mg/l). Sin embargo, un ensayo posterior con metotrexato (MTX) no encontró una reducción de nuevos eventos cardiovasculares¹⁰⁵. Por lo tanto, no todos los fármacos con acción anti-inflamatoria reducen el riesgo cardiovascular. En este sentido parece fundamental el efecto sobre la IL-1 β e IL-6. Así, los estudios favorables con dosis bajas de colchicina (COLCOT y LoDoCo2)^{106,107} han llevado a la aprobación por parte de la FDA de la colchicina a dosis de 0,5 mg/día para reducir eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Por otro lado, el escenario tratado en estos ensayos clínicos es claramente diferente del que presentan los pacientes con EII, puesto que incluyen pacientes con eventos cardiovasculares donde la carga inflamatoria es menor que la observada en los pacientes con EII. Debido a lo anterior, los datos no son extrapolables, aunque esos estudios ponen de manifiesto que el control de la actividad inflamatoria podría reducir el riesgo cardiovascular.

Tabla 5 Potenciales efectos de los tratamientos empleados en la EII sobre algunos FRCV clásicos (modificada de Atzeni y cols.¹⁰¹)

FÁRMACOS	Efecto sobre el metabolismo de la glucosa	Efecto sobre la presión arterial	Efecto sobre los lípidos	Efecto sobre la inflamación	Efecto sobre la trombosis y coagulación
Anti-inflamatorios					
Aminosalicilatos					
AINes					
Glucocorticoides					
Inmunosupresores convencionales					
Azatioprina					
Metotrexato					Con ácido fólico
Ciclosporina					
Biológicos					
Anti-TNF					
Vedolizumab					
Anti IL12/23 y anti-IL23					
Inhibidores JAK					
Inhibidores SIP					

PRO-ATEROGENICO
 ANTI-ATEROGENICO
 NO EFECTO
 EFECTO NO ACLARADO

Fuente: modificada de Atzeni et al.¹⁰¹.

El efecto neto global de un fármaco empleado para el tratamiento de la EII sobre el riesgo cardiovascular dependerá, además de su efecto sobre la carga inflamatoria, de los posibles efectos que pueda tener sobre los FRCV clásicos, como la HTA, la DM o la dislipemia o de sus posibles acciones sobre la coagulación o la trombosis¹⁰¹ (tabla 5). Repasaremos en este punto los datos disponibles de los distintos tratamientos empleados para el manejo de la EII con respecto del riesgo cardiovascular. Es importante destacar que a la hora de generar pruebas sobre este efecto existen una serie de limitaciones que conviene subrayar. En primer lugar, los estudios deben incluir un gran número de pacientes, ya que los eventos cardiovasculares son poco frecuentes en la población con EII, lo que obliga en muchas ocasiones a recurrir a registros que permiten el acceso a la información de un gran número de pacientes aunque, con frecuencia, dicha información no sea lo suficientemente completa. Por otro lado, en este tipo de estudios es especialmente importante ajustar el riesgo basal de las poblaciones que se comparan (con un determinado fármaco o sin él) y esto no siempre se hace en las publicaciones existentes, sobre todo en lo referente a la actividad de la propia EII, generalmente por falta de información en las bases de datos.

Aminosalicilatos

Desde un punto de vista teórico, es difícil predecir el efecto de estos fármacos sobre el riesgo cardiovascular. Si bien tie-

nen una acción antiagregante potencialmente beneficiosa (al menos la sulfasalazina [SFS]), podrían tener un efecto neutro sobre la función endotelial¹⁰⁸ o bien podrían aumentar la rigidez arterial¹⁰⁹. Además, la SFS podría aumentar los niveles de colesterol total y LDL, al menos asociada a prednisona, hidroxycicloroquina (HCQ) y MTX¹¹⁰. A pesar de estos posibles efectos desfavorables sobre el riesgo cardiovascular, se ha observado en un estudio casos/control, que la SFS podría reducir el riesgo cardiovascular en los pacientes con AR y sin exposición previa a HCQ, MTX o SFS¹¹¹.

En los pacientes con EII existen 2 estudios casos/control basados en registros nacionales. En el estudio danés⁷⁰, que incluyó a 28.833 pacientes con 1.175 episodios de CI, el grupo tratado con aminosalicilatos tuvo una incidencia menor respecto de los no tratados. El estudio del Reino Unido¹¹² tampoco encuentra un aumento del riesgo CV.

Recomendación

- Los aminosalicilatos se pueden emplear en los pacientes con enfermedad CV establecida o con factores de riesgo dado que no aumentan el riesgo CV.

Corticoides

Es bien conocido que los corticoides aumentan el riesgo cardiovascular al aumentar la probabilidad de presentar algún factor de riesgo conocido, y eso a pesar de que controlen adecuadamente la actividad inflamatoria de la enfermedad basal del paciente.

En primer lugar, aumentan el riesgo de producir HTA en porcentajes que varían del 17 al 73% de los pacientes tratados con distintas enfermedades^{113,114}, y este efecto se observa con dosis superiores a 7,5 mg/día sin que haya una clara relación dosis/efecto a partir de esa dosis¹¹³. También es conocido el riesgo de hiperglucemia y DM con estos fármacos, que se puede observar hasta en un 32,3 y un 18,6%, respectivamente¹¹⁵ (tabla 6).

Otros efectos que contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular de estos fármacos son el aumento de peso, la retención de sodio con la aparición subsiguiente de edemas o la hiperlipidemia^{116,117}. La lipodistrofia que provocan va más allá de un cambio estético, ya que se asocia a HTA, hiperglucemia e hiperlipidemia^{118,119}, de modo que cuando estos cambios ocurren, debemos investigar y tratar estos factores de riesgo.

Los corticoides también inducen un estado de hipercoagulabilidad (aumento de niveles de fibrinógeno y descenso del tPA)¹²⁰, por lo que es de esperar un aumento del riesgo de TEV. De hecho, es bien conocido este riesgo tanto de forma global^{121,122} como en las distintas enfermedades en las que se emplean estos fármacos¹²³⁻¹²⁹. En la EII existe un metaanálisis publicado que incluye 8 estudios observacionales con cerca de 60.000 pacientes con EII y 3.260 episodios tromboembólicos que encuentra un riesgo aumentado (OR: 2,2) con la exposición a corticoides frente a los pacientes no expuestos a estos fármacos¹³⁰. Estudios en situaciones concretas, como los pacientes ingresados¹³¹ o posquirúrgicos¹³² muestran unos resultados similares. La crítica más importante a estos estudios es la falta de ajuste por gravedad de la enfermedad, pudiendo ser la exposición a corticoides un marcador de gravedad y, por tanto, de mayor riesgo de TEV¹³³. Sin embargo, cuando se comparan con los anti-TNF, que también podrían asociarse a una mayor gravedad, estos últimos reducen hasta en 5 veces el riesgo de TEV (OR: 0,267; 0,16-0,67; $p < 0,005$)^{130,134,135}. Existe además una clara relación entre la dosis y el mayor

riesgo de TEV, de forma que con dosis de prednisona superiores a 30 mg/día se incrementa en 10 veces¹³⁶, mientras que con dosis bajas (< 5 mg/día) el riesgo es claramente inferior, aunque persiste aumentado. El riesgo es mayor al inicio del tratamiento, y se reduce posteriormente, aunque permanece discretamente aumentado incluso tiempo después de su suspensión^{114,136}.

La edad es un factor importante a tener en cuenta, ya que no solo la probabilidad de responder a este tratamiento es menor en los pacientes de mayor edad, sino que además el riesgo de TEV es claramente mayor (7,2 vs. 0,5%) como se observa en un estudio retrospectivo multicéntrico que incluye a los pacientes con CU¹³⁷.

Con respecto a las trombosis arteriales se ha observado un aumento del riesgo con el empleo de estos fármacos en las enfermedades inmunomediadas (IMID)¹³⁸; sin embargo, no en todos los estudios se observa este hecho¹³⁹ y, de nuevo, en la mayoría de los casos no se ajusta por gravedad de la enfermedad. En esta dirección, en un estudio prospectivo en AR el mayor riesgo de eventos cardiovasculares con la exposición a corticoides desaparece tras ajustar por la actividad de la enfermedad¹⁴⁰. Los grandes estudios retrospectivos basados en registros^{141,142} que incluyen a pacientes con EII, muestran que el riesgo de ECV aumenta con la exposición a corticoides, de forma que el riesgo es el doble con la dosis de 5 mg/día de prednisona con respecto a los pacientes no expuestos, y se multiplica por 6 si la dosis es mayor de 25 mg/día. De nuevo, no hay una dosis que no confiera riesgo con estos fármacos.

Con respecto a los estudios que solo incluyen a los pacientes con EII destacaremos 2; el primero⁷¹ encuentra, tras ajustar por los FRCV, una tasa aumentada de IAM e insuficiencia cardíaca en los pacientes con tratamiento esteroideo con respecto a los controles. El segundo estudio¹⁴³ es una cohorte retrospectiva donde observan un aumento de mortalidad en los pacientes con EC y exposición prolongada a corticoides (> 3.000 mg de prednisona o > 600 mg de budesónida) frente a anti-TNF, así como unas tasas de ECV mayores en los pacientes con EC, no así en los pacientes con CU.

En cualquier caso, y a falta de estudios en EII con un diseño óptimo, los consensos publicados sobre enfermedad cardiovascular e IMID⁵⁹ aconsejan evitar el tratamiento prolongado con estos fármacos, intentando retirarlos en cuanto sea posible y reevaluando de forma constante las razones para que el paciente los siga recibiendo.

Tabla 6 Factores predisponentes para la aparición de hiperglucemia o diabetes con el tratamiento esteroideo

- Sexo masculino
- Edad avanzada
- Historia familiar de diabetes
- Fumador activo
- HTA
- Obesidad
- Intolerancia a la glucosa, DM tipo I o II preexistente
- Diabetes gestacional previa
- Historia de hiperglucemia previa por corticoides
- Valores previos más elevados de Hb A1c y glucemia posprandial

DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glicada; HTA: hipertensión arterial.

Recomendaciones

- Los corticoides aumentan el riesgo de trombosis venosa, incluso a dosis bajas, por lo que se recomienda vigilar la aparición de esta complicación durante el tratamiento e incluso en los 2-3 meses después de su retirada.
- Los corticoides promueven tanto la aparición de factores de riesgo CV como de enfermedad CV por lo que se recomienda sopesar su empleo en los pacientes con ECV. Si son imprescindibles, se aconseja retirarlos en cuanto sea posible y evitar un empleo prolongado.

Inmunosupresores

Tiopurínicos. Existen datos experimentales en modelos murinos de arteriosclerosis para pensar que estos fármacos puedan tener un papel protector¹⁴⁴. Sin embargo, no existen muchos estudios clínicos que demuestren su posible papel protector sobre la ECV. En el estudio del Registro Nacional de Pacientes danés, que compara un gran volumen de pacientes con EII frente a controles, la tasa de CI tiende a ser inferior con tiopurinas, aunque no alcanza la significación estadística⁷⁰. Sin embargo, un análisis más reciente del mismo registro danés, que incluía el periodo desde 2005 hasta 2018, sí encontró que las tiopurinas tenían un efecto protector sobre los eventos arteriales en general, y sobre la aparición de CI o enfermedad cerebrovascular en particular¹⁴⁵. Por el contrario, en un estudio nacional francés, que incluye a 177.827 pacientes con EII en los que compara el riesgo de eventos arteriales en los pacientes expuestos y no expuestos, la azatioprina no tenía un efecto protector¹⁴⁶. Sin embargo, en un estudio reciente basado en la misma base de datos francesa¹⁴⁷, las tiopurinas se asocian con una reducción del riesgo de recurrencia de eventos arteriales en los pacientes con EII (HR: 0,76; IC 95%: 0,66-0,88), por lo que en los pacientes de mayor riesgo sí podrían tener un efecto protector.

Recomendación

- El empleo de *inmunosupresores tiopurínicos* no solo no conlleva un aumento del riesgo de ECV, sino que podría reducirlo. Por lo tanto, se pueden emplear en los pacientes con EII y ECV previa o riesgo CV aumentado.

Metotrexato. Las pruebas sobre el efecto de este fármaco sobre el riesgo cardiovascular en los pacientes con EII son limitadas y los datos provienen en su práctica totalidad de otras IMID, fundamentalmente la AR y la psoriasis. En primer lugar, este fármaco tiene potenciales efectos beneficiosos sobre los FRCV clásicos, ya que puede reducir la PA¹⁴⁸. Por otro lado, tiene un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, con un aumento de la función del colesterol HDL, reducción de la formación de células espumosas y disminución de lipoproteínas aterogénicas^{149,150}. También podría reducir el riesgo de DM tipo II hasta en un 19%¹⁵¹, y en los pacientes con DM tipo II establecida, podría reducir la hemoglobina glicada (HbA1c)¹⁵⁰.

Por otro lado, es bien conocido que el MTX interfiere con el metabolismo del ácido fólico, determinando la aparición de hiperhomocisteinemia que aumenta tanto el riesgo de ECVAS como de ETEV. Sin embargo, lo habitual en la práctica clínica es utilizar este fármaco asociado al ácido fólico, de forma que su empleo conjunto disminuye las concentraciones de homocisteína¹⁴⁹, con lo que se evitaría este efecto perjudicial sobre el riesgo cardiovascular.

Donde más se ha estudiado el efecto neto del MTX sobre el riesgo cardiovascular en la práctica clínica es en la AR, existiendo en dicha enfermedad varios metaanálisis publicados. En el último de ellos¹⁵², que incluye 10 estudios con un total de 195.416 pacientes, se concluye que el MTX

reduce el riesgo de ECV en un 20% (RR: 0,798; IC 95%: 0,726-0,876; $p = 0,001$; $I^2 = 27,9\%$). Este efecto se ha corroborado en un estudio prospectivo reciente¹⁵³ donde se ajusta por la actividad de la enfermedad, siendo las dosis altas (> 15 mg/semana) más beneficiosas. También ha demostrado reducir la mortalidad por ECV en AR de forma significativa¹⁵⁴. La asociación del MTX con fármacos biológicos no está claro que aumente el efecto protector, dado que hay estudios con resultados discordantes^{153,155}.

Recomendación

- El metotrexato reduce el riesgo CV y la mortalidad global en enfermedades reumáticas y, aunque no hay datos en EII, se recomienda su empleo, cuando se considere necesario, en los pacientes con EII y ECV previa o riesgo CV aumentado.

Ciclosporina. El uso de ciclosporina puede inducir desde las fases iniciales la aparición de HTA¹⁵⁶, hecho que debemos tener en cuenta cuando se pautó este tratamiento en los pacientes con CU grave, ya que casi todos los pacientes estarán tratados de forma concomitante con corticoides, que también pueden producir este mismo efecto, como hemos comentado anteriormente. No existe información específica sobre el riesgo cardiovascular asociado al empleo de la ciclosporina a largo plazo en los pacientes con EII. Si se sabe que el uso prolongado de la misma en diferentes grupos de enfermedades se relaciona con la aparición de hipertrofia y fibrosis cardíaca, hiperlipidemia y un incremento del riesgo de aterosclerosis¹⁵⁷.

Recomendación

- En los pacientes con riesgos CV en los que se valore iniciar ciclosporina se recomienda valorar antes otras opciones de tratamiento ya que el uso de ciclosporina se asocia con un aumento de riesgo de HTA desde las fases iniciales de su uso, y el tratamiento a largo plazo se relaciona con hiperlipidemia y un aumento de riesgo de aterosclerosis.

Tacrolimus. La información de los efectos del tacrolimus sobre los factores de riesgo cardiovascular proviene en su mayoría de los estudios realizados en los pacientes trasplantados, no disponiendo tampoco de datos específicos en el subgrupo de pacientes con EII¹⁵⁸. Extrapolando de los estudios en el escenario del paciente trasplantado, se conoce que el tacrolimus puede producir efectos similares a la ciclosporina (ambos son inhibidores de la calcineurina) favoreciendo la aparición de HTA, aunque en menor medida que la ciclosporina¹⁵⁹, y produciendo hiperlipidemia, aspectos a tener en cuenta cuando se pautó este tratamiento.

Recomendación

- En los pacientes con riesgos CV en los que se valore iniciar tacrolimus se recomienda tener en cuenta otras opciones de tratamiento ya que el tacrolimus se asocia con un aumento de riesgo de HTA desde las fases iniciales de su empleo (aunque algo menor que la ciclosporina), y su uso a largo plazo también se relaciona con hiperlipidemia y un aumento de riesgo de aterosclerosis.

Anti-TNF

El efecto de los anti-TNF sobre el riesgo cardiovascular depende fundamentalmente de su capacidad para controlar la actividad inflamatoria, puesto que su influencia sobre los FRCV tradicionales es escasa, o incluso negativa, como ahora describiremos.

Con respecto al metabolismo hidrocarbonado, los fármacos anti-TNF disminuyen, en líneas generales la resistencia a la insulina¹⁶⁰⁻¹⁶², la HbA1c¹⁶⁰ y mejoran la función de las células beta. Por un lado, el TNF- α aumenta la resistencia a la insulina, así como la actividad inflamatoria de la propia enfermedad¹⁶²; por tanto, es lógico pensar que el empleo de fármacos con efecto anti-TNF tenga un efecto beneficioso. Además, hay casos publicados tanto de DM tipo 1 como tipo 2 con un mejor control de la DM tras el empleo de estos fármacos¹⁶³, aparte de haberse descrito el efecto beneficioso del golimumab en la DM tipo 1 de reciente comienzo¹⁶⁴.

Se han relacionado estos fármacos con un aumento del peso corporal¹⁶⁵⁻¹⁶⁹, aunque es difícil saber si se debe a un control de la actividad inflamatoria y una mejoría del estado nutricional, o bien a un efecto propio directo. El estudio más relevante a este respecto es el de Winter et al.¹⁷⁰ que incluye 851 pacientes de 4 bases de datos danesas de pacientes que inician un tratamiento anti-TNF. Menos del 10% de los pacientes consiguen una ganancia ponderal mayor del 10% con respecto al basal, que ocurre fundamentalmente en aquellos pacientes con bajo peso al inicio del estudio. Además, es probable que esto mismo suceda sea cual sea el fármaco biológico empleado si se consigue el control de la actividad inflamatoria de la enfermedad de base¹⁷¹.

Por último, se ha relacionado a los anti-TNF con cambios en el perfil lipídico. Existe también un metaanálisis reciente en la EII que describe el efecto de varios grupos de fármacos usados para el manejo de esta enfermedad sobre el metabolismo lipídico¹¹⁶. En dicho trabajo encuentran que los corticoides y el tofacitinib producen una elevación significativa de los niveles de colesterol, no así los anti-TNF. Otros estudios han encontrado elevaciones inferiores al 10% del colesterol total, HDL y triglicéridos¹⁷¹, por lo que la influencia real que podría tener sobre el riesgo cardiovascular parece limitada.

Los anti-TNF podrían también mejorar los marcadores de arteriosclerosis y de riesgo de futuros eventos cardiovasculares; ejemplos de esto son la disfunción endotelial¹⁷² o la rigidez arterial¹⁷³, aunque los resultados sobre su influencia en el grosor de la íntima carotídea son contradictorios¹⁷⁴⁻¹⁷⁸.

Con respecto a los eventos tromboembólicos venosos, los anti-TNF restablecen las alteraciones de la coagulación pre-disponentes en mayor medida que otros fármacos como el vedolizumab o los tiopurínicos¹⁷⁹. En esta misma dirección apunta un metaanálisis de 8 estudios observacionales que encuentra que los anti-TNF reducen el riesgo de TEV casi 5 veces (OR: 0,267; IC 95%: 0,106-0,674; $p=0,005$)¹³⁰. Aunque quizás, el estudio más relevante, tanto por el número de pacientes incluidos (5.173 pacientes con EII que inician anti-TNF frente a 16.498 controles) como por el ajuste inicial de las variables incluidas, sea el de Desai et al.¹⁸⁰, a pesar de su diseño retrospectivo. La variable de interés es la hospitalización por TEV, excluyendo por tanto los episodios manejados de forma ambulatoria. Los anti-TNF no resultan ser un factor protector, aunque la tendencia es clara (HR: 0,78; IC 95%: 0,6-1,02). Sin embargo, en los pacientes con EC (HR: 0,62; IC 95%: 0,44-0,86) o en los menores de 45 años (HR: 0,55; IC 95%: 0,34-0,87), los anti-TNF sí reducen el riesgo de TEV. En este sentido, en un metaanálisis reciente en el que se comparan con los corticoides se demuestra un riesgo 3 veces menor de TEV (PMID: 37952112).

En la EII hay menos datos que en otras IMID sobre la reducción del riesgo de eventos arteriales (CI, arteriopatía periférica o ictus isquémico) asociada al empleo de los anti-TNF. El primer estudio destacable es el de Lewis et al.¹⁴³, que compara en 2 bases de datos americanas la mortalidad y la ECV en los pacientes con exposición prolongada a corticoides con respecto del empleo de anti-TNF. Se observó una reducción de la mortalidad (OR: 0,78; 0,65-0,93) y de los ECV (OR: 0,68; 0,55-0,85) solo en los pacientes con EC, probablemente porque el número de pacientes con CU era claramente inferior. El estudio más destacado es el realizado por Kirchgesner et al.¹⁴⁶, que analiza la base de datos de la sanidad francesa que incluye a 177.827 pacientes con EII comparando los pacientes expuestos con no expuestos. Encuentran una reducción del riesgo de eventos arteriales con anti-TNF del 21% (HR: 0,79; IC 95%: 0,4-0,72). Un estudio posterior¹⁴⁷ basado en la misma base de datos, aunque en un periodo de tiempo diferente, analiza el riesgo de recurrencia de eventos arteriales en los pacientes que ya han tenido un episodio previo. En este caso, tanto los anti-TNF (HR: 0,75; IC 95%: 0,63-0,9) como las tiopurinas (HR: 0,76; IC 95%: 0,66-0,88) se asocian a un menor riesgo de recurrencia. Hay varios metaanálisis de otras enfermedades IMID con resultados similares; de todos ellos cabe destacar el de Fumery et al.¹⁸¹ porque incluye, aparte de los pacientes con espondiloartropatías, psoriasis, artritis psoriásica y AR, a los pacientes con EII. La reducción del riesgo de eventos arteriales asociada a los biológicos es del 30% de forma global (OR: 0,7; 0,59-0,82); este porcentaje se mantiene solo si se consideran los estudios ajustados por la gravedad de la enfermedad. Es importante destacar 2 aspectos de los estudios en enfermedades reumáticas; en primer lugar, que el beneficio se observa en los pacientes que responden a los anti-TNF^{182,183} y en segundo lugar, que a mayor duración de la exposición mayor es la reducción del riesgo¹⁸⁴. Sin embargo, un metaanálisis en red reciente con 40 estudios (7 de ellos en pacientes con EII), la mayoría ensayos clínicos, encuentra una asociación entre ECV y los fármacos anti-TNF (OR: 2,49; 1,14-5,62) similar a los inhibidores de JAK y los anti-IL12/23¹⁸⁵. Se trata de una asociación, no analizándose en el estudio los resultados por riesgo CV o actividad de la EII.

Por último, es muy importante recordar que el uso de anti-TNF se ha relacionado con la exacerbación de insuficiencia cardíaca, por lo que están desaconsejados en los pacientes con insuficiencia cardíaca y clase funcional NYHA III-IV¹⁸⁶.

Recomendaciones

- Existen resultados contradictorios sobre el riesgo CV de los fármacos anti-TNF, no obstante, si son necesarios para el tratamiento de la EII, recomendamos su utilización independientemente del riesgo CV basal o la presencia de ECV previas.
- Los fármacos anti-TNF se han relacionado con un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca por lo que está contraindicado su empleo en los pacientes con clase funcional NYHA III-IV.

Vedolizumab

Hay pocos datos sobre los posibles efectos del vedolizumab en el riesgo cardiovascular. En el análisis de la base de datos Truven MarketScan (publicado solamente en forma de resumen)¹⁸⁷, que incluye a 597 pacientes con EC tratados con vedolizumab y 16.055 con anti-TNF, se encuentra un aumento significativo de los eventos cardiovasculares (IRR: 2,06; 1,37-3,09) con el vedolizumab¹⁸⁷. Asimismo, encuentran un riesgo aumentado de embolismo pulmonar (IRR: 3,01; 1,11-8,18) y de trombosis venosa profunda (IRR: 2,67; 1,32-5,41) en los pacientes tratados con vedolizumab. No obstante, hay que destacar que no se realiza un ajuste de las poblaciones estudiadas, en las que existen marcadas diferencias, como el mayor empleo de corticoides en el grupo de vedolizumab (78,8 vs. 48,9%) siendo conocido el aumento del riesgo de trombosis venosa que se asocia al empleo de los corticoides. En la base de datos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (*Food and Drug Administration [FDA]*) de notificaciones de efectos adversos, no se encuentra ninguna alerta de una posible asociación con trombosis venosas en los pacientes que reciben tratamiento con vedolizumab. Sin embargo, sí se encuentra una alerta de posible asociación con ictus con respecto a la encontrada con anti-TNF, aunque es solo una señal de dicha potencial asociación (que sirve de base para hacer estudios observacionales a largo plazo), ya que se basa en notificaciones voluntarias¹⁸⁸. En las revisiones de seguridad del fármaco no se ha encontrado un aumento de eventos cardiovasculares^{189,190}. Por todo lo anterior, no hay datos sólidos que apoyen que este fármaco se asocie con un aumento del riesgo cardiovascular.

Recomendaciones

- No hay datos sólidos que apoyen que *vedolizumab* se asocie con un aumento del riesgo cardiovascular, por tanto, se recomienda su empleo cuando se considere necesario en los pacientes con riesgo CV aumentado.

Ustekinumab

Desde un punto de vista teórico, el bloqueo de la IL-12 en animales de experimentación conlleva una disminución de la aterogénesis y una mayor estabilización de la placa de ateroma¹⁹¹. El eje IL-23/IL-17 tiene efectos contrapuestos; por un lado bloquea diferentes mediadores implicados en el proceso de aterogénesis (IL-6, GM-CSF y varias quimioquinas) y por otro activa la producción de colágeno tipo I por las células musculares, contribuyendo a la estabilización de la placa¹⁹². Sabemos que la IL-23 y la IL-22 tienen un papel relevante para evitar la expansión de la microbiota proaterogénica; de hecho, ciertos modelos murinos deficientes en IL-23 muestran una arteriosclerosis acelerada que se puede bloquear con la supresión de la microbiota¹⁹³. Los estudios con medición de la íntima carotídea o de la rigidez arterial no aclaran tampoco estos efectos contrapuestos debido a que los resultados no son uniformes^{194,195}. Sin embargo, existen datos que apoyan su potencial antiaterogénico, como un pequeño ensayo clínico con 43 pacientes en el que se observa una reducción de la inflamación vascular de la aorta con PET/TC¹⁹⁶ en los pacientes tratados con ustekinumab frente a los que reciben placebo. También se ha publicado un estudio con coronariografía no invasiva por TC antes y después del tratamiento con varios biológicos en los pacientes con psoriasis, en donde se observa una reducción de las placas de ateroma similar a la obtenida con los anti-TNF y significativamente inferior a la que se observa con anti-IL-17¹⁹⁷.

Los datos clínicos de la influencia de estos fármacos en el riesgo cardiovascular derivan fundamentalmente de pacientes dermatológicos, que es donde más evidencia acumulada existe. El primer metaanálisis publicado, que incluía los datos del briakinumab (anticuerpo monoclonal frente a IL-12 e IL-23), fármaco finalmente no aprobado, no encontraba más riesgo de ECV en los pacientes tratados con fármacos anti-IL-12/23 que con anti-TNF¹⁹⁸ o con placebo. Sin embargo, un metaanálisis posterior¹⁹⁹ sí encuentra un mayor riesgo de ECV con estos fármacos (OR: 4,23; IC 95%: 1,07-16,7) con respecto al placebo. No obstante, este estudio ha recibido muchas críticas²⁰⁰ por cuestiones metodológicas, tales como el método de análisis empleado (*Peto odds ratio*), el escaso número de ECV (solo 10 casos), el seguimiento corto y la ausencia de ajuste por pérdidas. Todo lo anterior limita de forma importante el valor que se puede dar a dicho metaanálisis. Posteriormente, otro metaanálisis publicado más recientemente, no observa un aumento de esta complicación con fármacos anti-TNF, anti-IL-17 o con ustekinumab. No debemos olvidar que los ensayos clínicos están diseñados fundamentalmente para evaluar la eficacia, de forma que los efectos adversos poco frecuentes pueden no ser detectados; por no hablar de que los ECV se asocian a ciertas características (como la edad o la comorbilidad) que constituyen en muchas ocasiones un criterio de exclusión para los ensayos clínicos. Por este motivo, los registros (sobre todo los prospectivos) tienen más posibilidades de encontrar una asociación. En este sentido, el registro prospectivo PSOLAR, que es el que incluye a mayor número de pacientes (12.093 pacientes; 40.388 pacientes/año), no encuentra una asociación entre las ECV y el uso de ustekinumab^{201,202}, al igual que los registros norteamericano²⁰³, alemán²⁰⁴, danés²⁰⁵ o británico-irlandés²⁰⁶.

Por otro lado, hay que destacar otro estudio reciente²⁰⁷, que también ha suscitado controversia, en el que se intenta evaluar si el tratamiento con ustekinumab tendría el efecto comentado anteriormente de desestabilizar la placa de ateroma, de forma que pudiera inducir ECV precozmente en los pacientes de alto riesgo. El estudio incluye a 9.290 pacientes expuestos al fármaco (1.110 con EC) de la base de datos del sistema nacional de salud francés, de los cuales 179 sufren un ECV grave que precisa ingreso (ictus o síndrome coronario agudo). Los autores analizan si existe una asociación entre la introducción del ustekinumab y el ECV y encuentran un aumento de riesgo solo en los pacientes de alto riesgo cardiovascular (OR: 4,17; IC 95%: 1,19-14,59) y no entre los que tienen bajo riesgo. La principal limitación del estudio, aparte de lo arbitrario de los límites temporales, es la falta de ajuste para elementos de confusión; de ellos, los más importantes son la toma de medicación concomitante (como, por ejemplo, los corticoides) o la presencia de actividad de la enfermedad (más probables ambos en el momento de iniciar el tratamiento con el fármaco), que aumentan *per se* el riesgo cardiovascular y podrían ser los desencadenantes del ECV, que podría no estar directamente relacionada con el fármaco¹⁹¹. Por último, comentar el metaanálisis en red reciente que incluye 40 estudios controlados (36 aleatorizados) con diferentes fármacos en enfermedades IMID, donde los inhibidores IL-12/23 se asocian a un riesgo aumentado de ECV de forma similar a los anti-TNF o inhibidores de JAK¹⁸⁵. No obstante, y de acuerdo con la conclusión del estudio, la elección del fármaco en la EII debe ir dirigido más por las características de la enfermedad que por el riesgo cardiovascular, dado que un control adecuado de la enfermedad de base es el principal factor determinante de una ECV precoz o acelerada²⁰⁸.

Recomendación

- Los inhibidores de la IL-12/23 se han asociado con un aumento de riesgo CV en un metaanálisis en red de ensayos clínicos, pero no en series o registros de práctica real. No obstante, recomendamos su empleo cuando sean necesarios por las características de la EII independientemente del riesgo CV basal.

Inhibidores de JAK: tofacitinib y otros

La influencia de tofacitinib en los FRCV se centra en la elevación que produce de los niveles de lípidos séricos^{116,117,209}, fundamentalmente con la dosis de 10 mg/12 h, y que afecta tanto al colesterol total como al HDL y LDL, con lo que la relación LDL/HDL no se modifica. Las elevaciones son discretas (p, ej., 16 mg/dl de media de elevación de la cifra de colesterol-LDL durante la fase de mantenimiento del tratamiento), y responden bien al tratamiento con estatinas²¹⁰.

A nivel experimental, tanto en modelos murinos²¹¹ como en células endoteliales humanas²¹², tiene un efecto antiaterogénico, al inhibir varios de los mediadores implicados en este proceso, por lo que no se conoce bien el mecanismo por el que aumenta el riesgo cardiovascular en los pacientes de riesgo.

Comenzando con el riesgo de TEV, es obligado comentar el estudio ORAL Surveillance, que motivó las alertas de la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency* [EMA]). Este estudio se inicia en el año 2014 e incluye pacientes mayores de 50 años con AR moderada/grave, fracaso a MTX y, al menos, un factor de riesgo cardiovascular. Los pacientes se aleatorizan a 3 grupos: tofacitinib 5 mg/12 h, tofacitinib 10 mg/12 h o un anti-TNF, incluyéndose más de 1.400 pacientes en cada brazo del ensayo. En febrero de 2019 se realizó un análisis intermedio en el que encuentran diferencias en mortalidad (HR: 3,28; IC 95%: 1,55-6,95) y en embolias pulmonares (HR: 5,96; IC 95%: 1,75-20,33) entre el grupo de pacientes tratados con la dosis de tofacitinib 10 mg/12 h y los tratados con anti-TNF; estas diferencias solo se observaron en los pacientes con factores de riesgo de TEV⁴⁷. No obstante, aunque el RR pueda parecer alto, las tasas de incidencia son bajas. Así, para la dosis de 5 y 10 mg/12 h y anti-TNF, la incidencia de embolismo pulmonar y TVP fueron de 0,27, 0,5 y 0,09 pacientes/año y de 0,3, 0,38 y 0,18 pacientes/año, respectivamente. Los principales factores de riesgo de TVE encontrados en este estudio para todos los grupos de tratamiento fueron: historia de TVE previo (HR: 7; 2,46-20,2), uso de corticoides concomitantes (HR: 3), anticonceptivos orales (HR: 3,56), antidepresivos (HR: 2,94), HTA (HR: 2,57), sexo masculino (HR: 2,18), IMC ≥ 30 kg/m² (HR: 2,97) y edad ≥ 65 años (HR: 2)²¹³.

Sin embargo, estos datos no se corroboran en los metaanálisis^{214,215} publicados que incluyen los ensayos clínicos en las diferentes IMID. Es verdad que el tiempo de seguimiento es limitado y la población con FRCV está infra-representada.

En cuanto a las series y registros de práctica clínica, no se han encontrado diferencias entre los pacientes tratados con tofacitinib y los grupos control —habitualmente tratados con anti-TNF— tanto en los pacientes con enfermedades reumatológicas como en los pacientes con CU^{216,217}. En el programa de ensayos clínicos en los pacientes con CU, solo se encontraron 5 casos de embolismo pulmonar y uno de TVP en la fase abierta de extensión²¹⁸, lo que supone una incidencia de 0,28 (0,09-0,65) y 0,06 (0,00-0,31), respectivamente. Todos los pacientes salvo uno tenían factores predisponentes.

Con el resto de los inhibidores de JAK ensayados en la EII no se ha encontrado un aumento de TEV con respecto a los controles, al igual que ocurre con tofacitinib, siendo las tasas de incidencia similares entre ellos²¹⁹. Desconocemos si la mayor selectividad de estos nuevos inhibidores JAK les otorga un menor riesgo de TEV, aunque existen notificaciones para los inhibidores de JAK selectivos en la base de datos de farmacovigilancia de la FDA que aconsejan investigar este aspecto^{220,221}. En este sentido, la EMA ha realizado un análisis exhaustivo de la posible extrapolación de los resultados del ORAL Surveillance a otras indicaciones distintas de la AR, a otras poblaciones de pacientes tratadas con este tipo de fármacos y a otros inhibidores de JAK. El resumen de un documento muy completo de revisión realizado por la EMA²²² es que parece que el aumento del riesgo de ETEV y eventos mayores cardiovasculares observados en dicho estudio es un efecto de clase, no existiendo suficientes datos objetivos que permitan limitar solo al tofacitinib los efectos secundarios cardiovasculares observados en el

ORAL Surveillance. Por otro lado, los resultados preliminares de un estudio observacional (B023) con otro inhibidor de JAK (baricitinib) sugieren también un aumento del riesgo de eventos mayores cardiovasculares y ETEV en los pacientes con AR tratados con baricitinib en comparación con aquellos tratados con anti-TNF²²³. Por lo tanto, los datos observados en el ORAL Surveillance (y los preliminares del estudio B023) sobre el riesgo de ETEV se han generalizado por parte de la EMA para todos los fármacos inhibidores de JAK. La utilización de anticoagulación parece eficaz en prevenir los episodios de ETEV en los pacientes tratados con inhibidores de JAK²²⁴. No está establecido cuando se deben emplear, aunque probablemente sea razonable utilizar la anticoagulación en caso de asociación de varios factores de riesgo.

Con respecto al riesgo de eventos arteriales, volvemos a revisar el estudio ORAL Surveillance²²⁵ que, con un diseño de no inferioridad, establece el límite superior del intervalo de confianza de la HR en menos de 1,8, para considerar una frecuencia de efectos adversos equivalente al anti-TNF. En el caso concreto de las ECV, este límite es superado con lo que se considera que son más frecuentes en los grupos tratados con tofacitinib con respecto a los anti-TNF (OR: 1,33; IC 95%: 0,91-1,94). La incidencia de ECV para los grupos de 5 y 10 mg/12 h y anti-TNF es de 0,91, 1,05 y 0,79 por cada 100 pacientes/año, respectivamente. Expresado en número de pacientes que es necesario tratar al año para que aparezca una ECV la cifra sería de 567 para la dosis de 5 mg/12 h y de 319 para la de 10 mg/12 h²²⁵. En subanálisis publicados posteriormente se han intentado identificar los factores que permitan detectar a las subpoblaciones de este estudio con un mayor riesgo de ECV con tofacitinib respecto a los anti-TNF^{226,227}. El factor más determinante es que el paciente haya tenido un episodio previo de ECV. En este subgrupo de pacientes la incidencia de un nuevo episodio de ECV fue del 8,3 y 7,7% para las dosis de 5 y 10 mg/12 h de tofacitinib respectivamente, frente a una incidencia del 4,2% con anti-TNF (HR: 1,94; IC 95%: 0,95-4,14). Sin embargo, en los pacientes sin episodios de ECV previos, la incidencia de nuevos episodios fue muy similar en los 3 grupos (2,4, 2,8 y 2,3%, respectivamente)²²⁶. Es verdad que se trata de un subanálisis y que la potencia estadística podría no ser suficiente para detectar diferencias entre los pacientes sin episodios de ECV previos, pero en todo caso el riesgo sería muy bajo. Otro subanálisis del estudio ORAL Surveillance analiza el peso de los diferentes factores de riesgo y concluye que la edad ≥ 65 años y el tabaquismo (actual o pasado) son los que confieren, de forma independiente, un mayor riesgo. Así, cuando uno de estos 2 factores está presente, el riesgo de ECV, TVE, neoplasias y mortalidad está aumentado. Sin embargo, en los pacientes sin ninguno de estos 2 factores la incidencia de ECV y TVE es similar a la encontrada con anti-TNF²²⁷. Un aspecto que suscita polémica es la poca precisión de la definición de exfumador. En este estudio, la mayoría de los pacientes con historia de tabaquismo había fumado durante más de 10 años (96,2 y 98,4% en los grupos de tofacitinib y anti-TNF, respectivamente) siendo el riesgo de ECV similar al de fumadores activos, a pesar de que más del 60% de ellos había dejado de fumar durante un periodo superior a 10 años. Por último, hay que destacar que el grado de control de la enferme-

dad podría ser determinante en el riesgo CV, ya que en un nuevo subanálisis del ORAL Surveillance no se encontraban diferencias de ECV en los pacientes con enfermedad totalmente controlada entre grupos, no así en los que el control era parcial²⁰⁸.

De nuevo, los metaanálisis publicados^{214,228}, los estudios observacionales en CU²²⁹, la revisión de los pacientes en el programa de CU^{218,230,231}, y los estudios observacionales a partir de registros tanto en enfermedades IMID^{217,232-235} como en CU²³⁶⁻²³⁹, no encuentran una incidencia superior de ECV en los pacientes tratados con tofacitinib con respecto a otros tratamientos. El estudio STAT-RA es interesante porque reproduce los hallazgos del ORAL Surveillance, y de alguna manera puede explicar esta aparente discordancia. Este estudio recoge 12.852 pacientes con AR tratados con tofacitinib de 3 bases de datos americanas, y los compara con los tratados con anti-TNF con un ajuste adecuado de poblaciones (*propensity score*). No encuentran diferencias en ECV (HR: 1,01; 0,83-1,23) entre ambos grupos, aunque seleccionando a los pacientes con los criterios de inclusión del ORAL Surveillance sí existe una tendencia no significativa en el grupo de pacientes tratados con tofacitinib (HR: 1,33; 0,91-1,94).

En los pacientes con CU el riesgo CV basal es en general bajo, así en el programa OCTAVE un 80% de los pacientes tenía bajo riesgo de ECV. En contraste este porcentaje es claramente más bajo en los ensayos en AR (21% en el ORAL Surveillance y 54% en los ensayos clínicos iniciales)²⁴⁰ o en la artritis psoriásica (63%)²⁴¹. Esto podría explicar, en parte, el que no se encuentre un aumento de ECV o de TEV en los estudios en EII. En esta patología también se ha intentado identificar a los pacientes de mayor riesgo de ECV bajo tratamiento con JAK. La edad ≥ 65 años es claramente un factor de riesgo de ECV en un subanálisis de los ensayos en CU con tofacitinib²⁴² cuando comparamos con la población de menor edad, aunque esto probablemente suceda con cualquier otro fármaco, reflejo de una mayor incidencia general en este subgrupo de población. Además, el RR no es muy alto (IR: 1,06; 0,13-3,61) por lo que no tiene un gran poder discriminante. Otra aproximación más interesante es la que realizan Schreiber et al.²³¹ calculado el riesgo CV basal de los pacientes incluidos en los estudios OCTAVE mediante el *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD) y poniéndolo en relación con los eventos encontrados. Los pacientes con un riesgo CV alto ($>20\%$ a 10 años) o intermedio ($\geq 7,5\%$ y $<20\%$) tienen más ECV (IR: 1,81; 0,05-10,07; IR: 1,54; 0,42-3,95, respectivamente) que los que no tienen riesgo basal o es límite, donde el número de eventos es mínimo (2/901). Por tanto, el cálculo del riesgo basal podría tener utilidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo de ECV, también con estos fármacos. Los datos con los 2 nuevos JAK con indicación en EII, filgotinib y upadacitinib, son similares. A falta de un ensayo similar al ORAL Surveillance, no se ha encontrado una incidencia mayor de ECV entre los pacientes con IMID tratados con estos fármacos respecto de los diferentes comparadores, ya sea placebo, anti-TNF o MTX²⁴³⁻²⁴⁶. En los correspondientes programas en EII tampoco se ha encontrado una incidencia mayor de ECV²⁴⁷⁻²⁴⁹. A pesar de todos estos datos, el metaanálisis en red reciente que hemos comentado anteriormente y que incluye los ensayos clíni-

Solo usarlos si no existen alternativas adecuadas en pacientes (con 1 solo criterio es suficiente):

- edad de 65 años o más
- fumadores activos o exfumadores importantes
- historia personal de enfermedad aterosclerótica
- historia de otros factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, etc.) no controlados o con historia familiar de enfermedad coronaria prematura

Si hace falta usarlos en pacientes con alguno de los anteriores factores de riesgo, intentar utilizar la dosis mínima eficaz aprobada.

Usarlos con precaución en pacientes con otros factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa:

- Factores de riesgo fuertes (OR >10): fractura de miembro inferior, ingreso por insuficiencia cardíaca o FA o flutter en los 3 meses previos, cirugía de colocación de prótesis de rodilla o cadera, traumatismo mayor, IAM en los 3 meses previos, ETEV previa, lesión medular espinal.
- Factores de riesgo moderados (OR 2-9): cirugía artroscópica de rodilla, enfermedades autoinmunes concomitantes, transfusión sanguínea, catéter venoso central, quimioterapia, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia respiratoria, empleo de agentes estimulantes de la eritropoyesis, terapia hormonal sustitutiva (valorar caso a caso), FIV, tratamiento con anticonceptivos orales, puerperio, infección (neumonía, ITU, VIH), cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica), ictus parálisis, trombosis venosa superficial, trombofilia.

FA: fibrilación auricular, FIV: fertilización in vitro; ITU: infección del tracto urinario; VIH: infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Figura 3 Listado de comprobación sobre riesgo cardiovascular y enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes con EII de cara a valorar el uso de fármacos inhibidores de JAK (modificado de las recomendaciones de la EMA y de las guías de manejo de la enfermedad tromboembólica)^{7,223,225}.

cos de varias indicaciones IMID sí encuentra un riesgo CV aumentado (OR: 2,64; 1,26-5,99) aunque sin diferencias con anti-TNF o IL-12/23¹⁸⁵.

Sin embargo, la EMA ha restringido (desde el punto de vista cardiovascular) el empleo de los inhibidores de JAK a situaciones en las que no haya alternativas adecuadas en los pacientes de 65 años o más, los pacientes con riesgo aumentado de problemas graves cardiovasculares (como IAM o ictus), los pacientes con historia de enfermedad aterosclerótica y fumadores activos o exfumadores importantes de largo tiempo de evolución. También deben usarse con precaución en aquellos pacientes que tengan otros factores de riesgo, distintos de los arriba descritos, para presentar ETEV²²³.

Nos parece que puede ser de utilidad en la práctica clínica, la realización de un listado de comprobación basal de FRCV y de posibles limitaciones del uso de estos fármacos en los pacientes con EII, que se puede actualizar periódicamente, y que nos dará, sin duda, mayor seguridad a la hora de emplear este tipo de fármacos.

Adjuntamos un ejemplo de listado de comprobación (fig. 3) que nos ayuda a identificar de forma sencilla, rápida y fiable aquellos pacientes en los que se puede emplear este tipo de fármacos con seguridad.

Recomendaciones

- Los *inhibidores de JAK* aumentan el riesgo CV en los pacientes mayores de 65 años con factores de riesgo CV, particularmente si existen episodios de ECV previos o tabaquismo, tanto actual como pasado si ha sido de larga duración (10 años o más). Por tanto, se recomienda evitar en estos pacientes si hay otras alternativas terapéuticas.
- Asimismo, se recomienda no utilizarlos en caso de presencia de factores de riesgo de tromboembolismo venoso a menos que no existan otras alternativas. Con los datos actuales no se pueden establecer diferencias de riesgo entre los diferentes inhibidores de JAK.

Moduladores del receptor de esfingosina fosfato (S1P)

El primer representante de este grupo de fármacos fue el fingolimod que producía como efecto adverso cardiovascular alteraciones en la conducción cardíaca. La frecuencia de bradicardia sintomática en los ensayos clínicos de esclerosis múltiple era del 0,6% para la dosis más baja y del 2,1% para

la dosis alta²⁵⁰. El bloqueo AV de segundo grado aparecía en un 1% de los pacientes. Estas alteraciones, en la mayoría de los casos no conllevaron la retirada del fármaco.

Existen 5 receptores de S1P, con distribución variable en los diferentes tejidos, en concreto en el corazón se expresan S1PR1, S1PR2 Y S1PR3. De esta forma, un inhibidor más selectivo (fingolimod no lo es) podría relacionarse con una menor tasa de efectos adversos en general y cardiovasculares en particular³³. El ozanimod es un inhibidor selectivo de los receptores S1PR1 y S1PR5, aprobado por la EMA para el tratamiento de la CU. La frecuencia de trastornos de la conducción parece inferior a la encontrada con fingolimod. Así, en el metaanálisis de los ensayos en esclerosis múltiple, el ozanimod no se relaciona con la aparición de bradicardia, aunque sí con la de HTA²⁵¹ a pesar de lo cual no se asocia a un riesgo de ECV aumentado. En el ensayo fase III, con 1012 pacientes incluidos, solo 5 presentaron bradicardia durante el periodo de inducción y no se observó ningún caso de bloqueos de 2.º o 3er grado²⁵². En este mismo estudio hubo únicamente 2 casos de crisis hipertensivas que no obligaron a retirar el tratamiento. En el ensayo fase II en la EC la disminución de la frecuencia cardíaca era muy discreta (0,7 lpm) y transitoria, volviendo a la frecuencia cardíaca basal a las 6 h²⁵³. Recientemente se ha publicado el estudio de extensión de la fase III en CU con un seguimiento de 3 años²⁵⁴ donde se recoge un único caso de bradicardia al inicio del tratamiento (0,2/100 pacientes/año), un caso tardío de bloqueo AV completo en principio no relacionado con el fármaco y un 12,2% de pacientes con HTA (3,9/100 pacientes/año).

El etrasimod es un modulador de los receptores S1P1, S1P4 y S1P5 con 2 ensayos fase III en CU con 289 y 238 pacientes. En estos estudios 9 pacientes experimentaron bradicardia (7 asintomáticos) en los 2 primeros días de tratamiento y 3 bloqueo AV (2 de primer grado y uno de segundo) asintomáticos y que no requirieron tratamiento, también en el primer día del estudio²⁵⁵.

Cuando se inicia un tratamiento con estos fármacos, en concreto con ozanimod, se aconseja la monitorización de la PA semanalmente en los pacientes con HTA previa, de forma ideal por el propio paciente, y en cualquier caso a los 3 meses y luego cada 6 meses²⁵⁶. Con respecto a los trastornos de conducción, se aconseja la monitorización durante las primeras 6 h tras administrar la dosis a los pacientes con frecuencia cardíaca basal inferior a 55 lpm, antecedentes de IAM, ICC o bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz I (el tipo II y el bloqueo de tercer grado suponen una contraindicación para el tratamiento)²⁵⁶. En estos casos se realizará un ECG basal y a las 6 h, así como una medición horaria de la PA y del pulso.

Recomendación

- Los *inhibidores de los receptores S1P* pueden producir bradicardia al inicio del tratamiento y aumento de la PA en los pacientes con HTA previa, por lo que se recomienda la realización de un ECG previo a su empleo y monitorización de la PA.

Anti-IL-23

El papel de la IL-23 en los modelos experimentales de arteriosclerosis no está del todo aclarado, ya que existen datos discordantes. Es cierto que en un modelo murino se ha observado una aceleración de la placa arteriosclerótica en ratones deficientes para la subunidad p19; sin embargo, en la mayoría de los estudios no se ha observado ningún efecto de p19 en el tamaño o contenido de la misma¹⁹¹. Por otro lado, los niveles elevados de IL23 se han relacionado con una mortalidad mayor en los pacientes con arteriosclerosis carotídea²⁵⁷. En la práctica clínica estos fármacos tienen un perfil de seguridad excelente sin que se haya observado un aumento del riesgo de ECV ni en los estudios en EII^{258,259} ni en psoriasis²⁶⁰⁻²⁶², donde la experiencia es mayor. En el metaanálisis en red ya comentado anteriormente, los anti-IL-23 no aumentaron el riesgo CV, al contrario de lo que sucedió con los anti-TNF, inhibidores de JAK o ustekinumab¹⁸⁵.

Recomendación

- Los *inhibidores de la IL-23* no aumentan el riesgo CV por lo que se recomienda su empleo cuando se considere necesario independientemente del riesgo CV.

¿Cómo puede influir la medicación que empleamos para el manejo de las enfermedades cardiovasculares sobre la enfermedad inflamatoria intestinal?

La prevalencia de la EII en los pacientes mayores de 65 años está aumentando, suponiendo en la actualidad el 25-35% del total de pacientes con EII²⁶³. Este aumento de la prevalencia se debe, por un lado, al aumento de los nuevos diagnósticos en este tramo de edad (que actualmente suponen el 15-23% de los nuevos diagnósticos^{263,264}) y, por otro, al envejecimiento de los pacientes con una enfermedad crónica con baja mortalidad como es la EII²⁶⁵. Por este motivo, cada vez veremos en nuestras consultas más pacientes mayores con EII, estimándose que en 2030 la prevalencia de EII en mayores de 65 años será superior a la prevalencia en el grupo de 15-65 años²⁶⁶.

Entre las peculiaridades del manejo de la EII en población mayor de 65 años destacan la necesidad de prestar especial atención a las comorbilidades, la fragilidad, el deterioro cognitivo y la polimedicación. En un estudio reciente se constató que los pacientes con EII mayores de 65 años tomaban una media de 9 fármacos, muchos de ellos utilizados para tratar ECV, de los cuales el 40% tenían potenciales interacciones con fármacos utilizados para tratar la EII^{267,268} (tabla 7).

Además, aunque la evidencia es aún limitada, algunos fármacos utilizados habitualmente para el manejo de las ECV podrían interferir en el curso de la enfermedad, bien empeorando el pronóstico (por la posibilidad de desencadenar recaídas) o mejorándolo (por su efecto antiinflamatorio específico). A continuación, vamos a describir los efectos potenciales sobre la EII de algunos de los fármacos más comúnmente utilizados a nivel cardiovascular (tabla 8).

Tabla 7 Potenciales interacciones entre los fármacos utilizados en el manejo de los pacientes con enfermedades cardiovasculares y los fármacos utilizados para el tratamiento de la EII

Fármaco para la EII	Fármaco CV	Interacción potencial
5-ASA	Digoxina	Disminución de los niveles de digoxina
Corticoides	Acenocumarol	Disminución del INR
	Diuréticos de asa/tiazidas	Aumento del INR Hipopotasemia
Tiopurinas	IECA	Aumento del riesgo de anemia y leucopenia
Metotrexato	Acenocumarol	Descenso del INR
	AAS	Aumento de toxicidad de metotrexato
Ciclosporina	Tiazidas	Aumento de mielotoxicidad
	IECA	Aumento de nefrotoxicidad
	Estatinas	Aumento de rabdomiolisis
	Antagonistas del calcio cardiosselectivos (verapamilo y diltiazem)	Aumento de niveles de ciclosporina
Ciprofloxacino	Amiodarona	Aumento de niveles de ciclosporina
Metronidazol	Acenocumarol	Aumento del INR
	Estatinas	Aumento del riesgo de neuropatía
Filgotinib	Acenocumarol	Aumento del INR
	Fenofibrato, carvedilol, diltiazem, simvastatina	Filgotinib es metabolizado principalmente por la carboxilesterasa-2 (CES2), que puede ser inhibida <i>in vitro</i> por medicamentos como el fenofibrato, el carvedilol, el diltiazem o la simvastatina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción
Upadacitinib	Rosuvastatina, atorvastatina	Disminución de niveles/exposición a rosuvastatina y atorvastatina
Ozanimod	Gemfibrozilo, clopidogrel	Aumento de los niveles de ozanimod
Etrasimod	Betabloqueantes y antagonistas del calcio	No estudiada la interacción. Potencial efecto aditivo sobre la reducción de la frecuencia cardíaca
	Antiarrítmicos clase Ia (quinidina, procainamida) y clase III (amiodarona, sotalol)	Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca y un potencial mayor riesgo de <i>torsade de pointes</i> , si se considera iniciar el tratamiento con etrasimod en los pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT, se debe solicitar el asesoramiento de un cardiólogo

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina; INR: *International Normalized Ratio*; 5-ASA: ácido 5-aminosalicílico.

Fuente: modificado de Parian et al. y de las fichas técnicas de los fármacos^{268,311-314}.

Tabla 8 Efecto potencial en la EII de los fármacos más comúnmente utilizados para las enfermedades cardiovasculares

Fármaco	Efecto sobre la EII (potencial)	Calidad de la evidencia
Ácido acetilsalicílico	Conflictivo	Moderada
Clopidogrel	Ninguno	Muy baja
Estatinas	Disminución de la incidencia	Disminución de las recaídas
Betabloqueantes	Aumento de las recaídas	Quimioprofilaxis del CCR
IECA/ARA-II	Disminución de recaídas	Baja
Anticoagulantes orales	Mayor riesgo de sangrado gastrointestinal	Muy baja
	Menor riesgo de eventos tromboembólicos	Muy baja
		Alta

ARA: antagonistas del receptor de la angiotensina; CCR: cáncer colorrectal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

¿Pueden la aspirina u otros antiagregantes desencadenar brotes de la enfermedad inflamatoria intestinal?

El ácido acetilsalicílico (AAS) se utiliza ampliamente para la prevención primaria y secundaria de las ECV. El AAS perte-

nece al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuyo uso frecuente se ha relacionado con un mayor riesgo de incidencia de EII²⁶⁹ y un mayor riesgo de exacerbaciones en la EC²⁷⁰. Aunque se desconocen los mecanismos subyacentes

por los que los AINE podrían aumentar el riesgo de EII, se han propuesto la disminución de la producción de prostaglandinas, la acción tóxica directa mediante la interacción con los fosfolípidos de membrana y los efectos sobre la actividad mitocondrial^{270,271}.

Los datos sobre el posible aumento de la incidencia de la EII en los pacientes con uso regular de AAS son conflictivos. Un estudio de cohortes prospectivo con más de 135.000 pacientes sugiere un aumento de la incidencia de EC, pero no de CU²⁷².

Sin embargo, otro estudio de cohortes con más de 75.000 participantes²⁶⁹ y un metaanálisis más reciente²⁷⁰ no han encontrado un mayor riesgo de incidencia o exacerbación de la EII con el uso diario de AAS. Estos datos sobre la seguridad del AAS parecen confirmarse en un pequeño estudio experimental de administración de AAS a pacientes con EII quiescente²⁷³ y en otro estudio retrospectivo reciente que incluía 764 pacientes con EII, de los cuales 174 estaban tomando AAS²⁷⁴. En modelos animales se ha demostrado que para producir colitis se precisa una inhibición tanto de la isoenzima COX-1 como de la COX-2²⁷⁵. En sujetos sanos el AAS a dosis bajas inhibe preferentemente la COX-1²⁷⁶, lo que podría explicar el diferente impacto del AAS a dosis bajas y otros AINE en la EII.

Apenas hay estudios que investiguen el efecto de otros fármacos antiplaquetarios como el clopidogrel sobre la EII. Un pequeño estudio retrospectivo no demostró empeoramiento de la EII en los pacientes con CI que recibieron tratamiento combinado con AAS y clopidogrel tras someterse a una coronariografía percutánea terapéutica²⁷⁷. De hecho, se ha postulado su posible efecto beneficioso por su doble efecto antiinflamatorio y antitrombótico, como sugieren algunos modelos animales, pero 2 ensayos clínicos realizados en CU con otro fármaco similar (ridogrel), no demostraron diferencias frente a placebo^{278,279}.

Recomendación

- La utilización de AAS a dosis bajas como profilaxis primaria o secundaria de la ECV no parece asociarse con un mayor riesgo de incidencia de EII ni con un mayor riesgo de exacerbaciones de la enfermedad.

¿Tienen las estatinas algún efecto sobre la enfermedad inflamatoria intestinal?

Las estatinas son fármacos ampliamente utilizados en la prevención primaria y secundaria de las ECV. Además de su efecto hipolipemiante, han demostrado un efecto antiinflamatorio medido como disminución de la PCR²⁸⁰. Entre los mecanismos propuestos de este potencial efecto antiinflamatorio están la disminución de la permeabilidad intestinal, la inhibición de citoquinas proinflamatorias y la inhibición de la migración de leucocitos²⁸¹. De hecho, en un estudio caso/control retrospectivo llevado a cabo en una base de datos administrativa, se observó una reducción en la incidencia de EII (tanto EC como CU) con una OR de 0,71

(IC 95%: 0,66-0,75) a los 2 años²⁸². En un estudio similar realizado sobre un registro poblacional sueco, se observa también una disminución de la incidencia de EC (OR: 0,71; IC 95%: 0,63-0,79) con una tendencia no significativa hacia un efecto dosis/dependiente; sin embargo, no se demostró ninguna relación con la incidencia de CU²⁸³. Un metaanálisis de 5 estudios retrospectivos encuentra una disminución de la incidencia de EII considerada en su conjunto (HR: 0,81; IC 95%: 0,63-1,06; I²: 81,3%), sin demostrar una disminución de la incidencia de EC o CU consideradas de forma aislada²⁸⁴.

Respecto a la posible influencia de las estatinas sobre la actividad de la EII, la evidencia es escasa y conflictiva. Un estudio de cohortes retrospectivo utilizando una base de datos administrativa, encontró que las estatinas reducen un 18% el riesgo de recaída de la EII, utilizando como medida las prescripciones de corticoides²⁸⁵, aunque los resultados solo eran significativos con la atorvastatina y en los pacientes con CU. Sin embargo, 2 pequeños ensayos clínicos con menos de 40 pacientes con CU han arrojado resultados contradictorios entre sí.²⁸⁶ Por lo tanto, son necesarios ensayos clínicos para confirmar que el tratamiento adyuvante de la EII con estatinas tiene realmente un efecto antiinflamatorio específico.

Por otro lado, algunos estudios han sugerido un pequeño beneficio potencial del tratamiento con estatinas en la reducción del riesgo de cáncer, especialmente colorrectal (CCR)²⁸⁷. Este posible efecto preventivo de las estatinas sobre el riesgo de CCR también se ha sugerido en algunos estudios en pacientes con EII²⁸⁸⁻²⁹⁰. Inicialmente, se publicó un estudio caso/control de base poblacional²⁸⁹, que encontró que el tratamiento con estatinas durante 5 años disminuía el riesgo de CCR en los pacientes con EII (OR: 0,07; IC 95%: 0,01-0,78). Posteriormente, un estudio sobre una base prospectiva estadounidense de más de 11.000 pacientes con EII encontró una reducción modesta, aunque estadísticamente significativa, de la incidencia de CCR (2 vs. 3%; OR ajustada: 0,35; IC 95%: 0,24-0,53)²⁸⁸. Estos datos han sido recientemente confirmados en un análisis de una base de datos nacional sueca²⁹⁰, que incluyó más de 10.500 pacientes con EII, y que también ha encontrado una disminución del riesgo de CCR en los pacientes tratados con estatinas (aHR: 0,76; IC 95%: 0,61-0,96), efecto que aumentaba conforme aumentaba la duración del tratamiento con estatinas. Este estudio encontró además una disminución de la mortalidad por CCR (aHR: 0,56; IC 95%: 0,37-0,83) y una disminución de la mortalidad global (aHR: 0,63; IC 95%: 0,57-0,69) en los pacientes con EII tratados con estatinas. Aunque un pequeño estudio unicéntrico realizado en los pacientes con EII sometidos a colonoscopias de cribado no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de CCR²⁹¹, un metaanálisis incluye las estatinas como uno de los factores protectores de CCR en los pacientes con EII (OR: 0,39; IC 95%: 0,22-0,70), aunque le asigna un nivel de evidencia bajo²⁹².

De esta manera, la evidencia disponible sugiere que las estatinas podrían tener un efecto quimiopreventivo de CCR en los pacientes con EII. El potencial efecto antiinflamatorio de las estatinas sobre la actividad de la EII requiere confirmación en ensayos clínicos bien diseñados.

Recomendaciones

- Es seguro administrar estatinas a pacientes con EII y deben utilizarse para la prevención primaria y secundaria de ECV según las mismas indicaciones que en la población general.
- El tratamiento a largo plazo con estatinas podría tener un efecto quimiopreventivo y disminuir la incidencia de CCR en los pacientes con EII.

Recomendación

- No existe evidencia científica de calidad que permita recomendar un tratamiento antihipertensivo específico para los pacientes con EII, por lo que los IECA/ARA-II, que son los fármacos de primera línea recomendados para el tratamiento de la HTA en población general, serían también de elección en los pacientes con EII.

¿Debemos recomendar algún antihipertensivo específico para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

La evidencia sobre el uso de antihipertensivos en los pacientes con EII es escasa, por lo que no está claro si alguna clase de antihipertensivos puede tener un beneficio sobre otra en relación con el riesgo cardiovascular o con la actividad de la propia enfermedad. Existen algunos estudios preclínicos *in vitro* o en modelos animales que sugieren el potencial efecto antiinflamatorio de algunos de estos fármacos, pero la escasa evidencia clínica existente proviene de estudios retrospectivos de baja calidad.

La activación de los receptores β -adrenérgicos ha demostrado tener un potente efecto antiinflamatorio a nivel intestinal²⁹³. En un pequeño estudio caso/control retrospectivo, se demostró que los pacientes tratados con betabloqueantes, tenían un mayor número de recaídas, medidas como cambios en la prescripción²⁹⁴. Dado el importante beneficio pronóstico de los betabloqueantes en los pacientes con ICC, es imprescindible la valoración conjunta con cardiología antes de plantear su retirada²⁹⁵.

Datos preclínicos sugieren que el sistema renina-angiotensina podría tener un papel en los mecanismos de inflamación y fibrosis a nivel intestinal. De hecho, la inhibición del sistema renina-angiotensina mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (IECA) o bloqueadores del receptor de la angiotensina 2 (ARA-II) disminuye la actividad inflamatoria en modelos animales de EII, por lo que se ha sugerido que estos fármacos podrían tener efectos beneficiosos en la EII, especialmente por su efecto antifibrótico^{296,297}. Los resultados de 3 estudios retrospectivos sugieren un potencial efecto beneficioso en los pacientes tratados con IECA y/o ARA-II, analizando tanto índices de actividad y cifras de calprotectina fecal, como tasas de hospitalizaciones y cirugías o prescripción de corticoides y biológicos²⁹⁸⁻³⁰⁰.

Otro estudio retrospectivo realizado en los pacientes con EC, encuentra efectos opuestos en ambos grupos de fármacos, con un efecto beneficioso de los ARA-II (medido como necesidad de corticoides), y un efecto perjudicial de los IECA (medido como necesidad de cirugía)³⁰¹.

Puesto que los IECA/ARA-II son los fármacos de primera línea recomendados en las guías de tratamiento de la HTA, parecen fármacos apropiados para el inicio de tratamiento farmacológico en los pacientes con EII³⁰².

¿Aumentan los anticoagulantes el riesgo de sangrado en la enfermedad inflamatoria intestinal activa?

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los anticoagulantes orales se utilizan para la profilaxis y el tratamiento de la ETEV. El riesgo de ETEV está aumentado en los pacientes con EII, especialmente en aquellos hospitalizados por un brote agudo¹⁰. Como contrapartida, han demostrado un mayor riesgo de hemorragia en la población general, incluyendo hemorragia gastrointestinal, aunque la evidencia en los pacientes con EII es escasa.

Las guías clínicas recomiendan la profilaxis de ETEV en los pacientes hospitalizados con EII^{15,16}. La utilización de HBPM como profilaxis de ETEV en los pacientes con EII no parece aumentar el riesgo de sangrado, según los datos de un único estudio retrospectivo unicéntrico³⁰³.

En un estudio multicéntrico de cohortes retrospectivas de los pacientes con EII, se demostró una mayor incidencia de sangrado mayor no letal (IRR: 3,7; IC 95%: 1,5-9), más evidente en CU, en los pacientes tratados con heparina y anticoagulantes dicumarínicos, efecto contrarrestado por una menor incidencia de ETEV³⁰⁴. Dada la elevada tasa de recurrencia de la ETEV en los pacientes con EII, los autores concluyen que los beneficios de la anticoagulación superan los riesgos en estos pacientes.

Por otro lado, el riesgo de sangrado de los anticoagulantes orales en los pacientes con EII no parece ser mayor que en la población general. Así, en un subanálisis del registro multicéntrico español Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) recientemente publicado, no se demostró un aumento de riesgo de sangrado mayor ni sangrado gastrointestinal en pacientes anticoagulados con EII, respecto de pacientes anticoagulados sin EII. Sí que se observó una tendencia no significativa a mayor riesgo de sangrado en la EII activa respecto de la inactiva³⁰⁵.

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) presentan algunas ventajas respecto a los antagonistas de la vitamina K, como son su rápido inicio y final de acción, el efecto anticoagulante dosis-dependiente claramente predecible, menos interacciones y un efecto independiente de la ingesta de vitamina K. Algunos ensayos clínicos pivotaes han encontrado un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal en los pacientes tratados con ACOD respecto de los tratados con dicumarínicos, especialmente con rivaroxabán, un inhibidor selectivo y potente del factor Xa. Sin embargo, un metaanálisis reciente no confirmó este riesgo³⁰⁶.

No existen publicaciones específicas del riesgo de sangrado con los ACOD en los pacientes con EII. Solo existe una serie de 13 pacientes, publicada como carta al director, en la que se observaba una mayor disminución de los

niveles de hemoglobina en los pacientes con EII tratados con ACOD respecto a los pacientes con EII antiagregados con AAS y los pacientes con ACOD sin EII³⁰⁷. Se necesitan estudios prospectivos que evalúen y comparen el riesgo de sangrado gastrointestinal en los pacientes con EII que precisan anticoagulación.

Recomendaciones

- La utilización de heparinas de bajo peso molecular como profilaxis de la ETEV en los pacientes con EII no ha demostrado aumentar el riesgo de sangrado.
- No se ha demostrado un mayor riesgo de sangrado en los pacientes anticoagulados con EII respecto a anticoagulados en la población general, aunque la evidencia respecto a los anticoagulantes de acción directa es insuficiente.

Conclusiones

Las ECV constituyen la principal causa de muerte en los países occidentales, suponiendo un reto de primer orden el prevenirlas y detectarlas precozmente para poder adoptar medidas que ayuden a mitigar la morbilidad asociada con la misma. Los pacientes con EII tienen unas características especiales (actividad inflamatoria crónica mantenida, exposición a múltiples medicamentos -algunos con aumento claro de los factores de riesgo cardiovascular-, necesidad de ingresos hospitalarios e intervenciones quirúrgicas) que los hacen especialmente susceptibles a la aparición de este grupo de enfermedades. Debemos realizar un cribado exhaustivo de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en nuestros pacientes con EII, así como utilizar calculadoras de riesgo cardiovascular que nos ayuden a detectar precozmente a los pacientes con mayor riesgo. De igual forma, deberemos utilizar el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la EII de forma juiciosa, poniendo siempre en la balanza los beneficios esperables sobre la actividad inflamatoria de la enfermedad frente a los posibles riesgos cardiovasculares asociados con algunos de los tratamientos aprobados en la actualidad.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores han recibido financiación para investigación, formación, asistencia a reuniones científicas y asesorías de las siguientes compañías:

I. Marín-Jiménez: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Takeda, Janssen, Sandoz, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Lilly y Vifor Pharma.

D. Carpio: Abbvie, Dr Falk Pharma, Faes, Ferring, Johnson & Johnson, Lilly, MSD, Pfizer, Takeda y Tillots Pharma.

V. Hernández: MSD, AbbVie, Ferring, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Pfizer, Takeda, Janssen, KernPharma Biologics, Adacyte, Sandoz, Biogen, Fresenius-Kabi, FAES Farma, Galapagos y Lilly.

F. Muñoz: Kern Pharma, Abbvie, Pfizer, Takeda, Janssen y Tillotts Pharma.

E. Zatarain-Nicolás: AstraZeneca, Roche, Novartis y Bayer.

Y. Zabana: AbbVie, Adacyte, Almirall, Amgen, FAES Pharma, Ferring, Janssen, Kern Pharma, Lilly, MSD, Otsuka, Pfizer, Sanofi, Shire Pharmaceuticals, Takeda, Galapagos, Boehringer Ingelheim y Tillots.

M. Mañosa: MSD, Abbvie, Kern, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Faes Farma, Dr. Falk Pharma, Lilly, Tillotts Pharma y Adacyte.

F. Rodríguez-Moranta: Janssen, MSD, AbbVie, Pfizer, Takeda, Lilly, Ferring, Faes Farma y Falk Pharma y Tillotts Pharma.

M. Barreiro-de Acosta: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical y Vifor Pharma.

A. Gutiérrez-Casbas: AbbVie, MSD, Kern, Ferring, FAES, Amgen, Roche, Sandoz, Janssen, Pfizer, Dr. Falk Pharma, Tillots y Galapagos.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gastrohep.2024.502314](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2024.502314).

Bibliografía

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) 2021 [consultado 18 Nov 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Evaluation IfHMa. Cardiovascular diseases - Level 2 cause [consultado 18 Nov 2024]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-cardiovascular-diseases-level-2-disease>
3. Evaluation IfHMa. Ischemic heart disease - Level 3 cause. Disponible en: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-ischemic-heart-disease-level-3-disease> [consultado 18 Nov 2024].
4. Evaluation IfHMa. Ischemic heart disease - Level 3 cause. Disponible en: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-ischemic-heart-disease-level-3-disease> [consultado 18 Nov 2024].
5. Evaluation IfHMa. Peripheral artery disease-Level 3 cause 2019 [consultado 18 Nov 2024]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/results/gbd-summaries/2019/peripheral-artery-disease-level-3-cause>
6. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. Iii. Complications. Gut. 1964;5:1-22.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41:543-603.

8. Arvanitakis KD, Arvanitaki AD, Karkos CD, Zintzaras E, Germanidis GS. The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34:680–90.
9. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2014;8:469–79.
10. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, et al. Meta-analysis: The risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:953–62.
11. Kim YH, Pfaller B, Marson A, Yim HW, Huang V, Ito S. The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e17309.
12. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: A cohort study. *Lancet*. 2010;375:657–63.
13. Harvey PR, Coupland B, Mytton J, de Silva S, Trudgill NJ. Venous Thromboembolism Following Discharge from Hospital in Patients Admitted for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2023;17:103–10.
14. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146, 835.e6–848.e6.
15. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, Regnault V, Al Awadhi S, Bossuyt P, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:857–73.
16. Sicilia B, Garcia-Lopez S, Gonzalez-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollon F, et al. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43 Suppl 1:1–57.
17. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16:179–89.
18. Keller K, Kohring C, Farmakis IT, Valerio L, Barco S, Batzing J, et al. Impact of venous thromboembolism on incidence of arterial thromboembolism - An analysis of German outpatient claims data. *Thromb Res*. 2023;226:9–17.
19. Setyawan J, Mu F, Zichlin ML, Billmyer E, Downes N, Yang H, et al. Risk of Thromboembolic Events and Associated Healthcare Costs in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2022;39:738–53.
20. 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.
21. Dregan A, Charlton J, Chowienzyk 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.
22. 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.
23. McAuliffe ME, Lanes S, Leach T, Parikh A, Faich G, Porter J, et al. Occurrence of adverse events among patients with inflammatory bowel disease in the HealthCore Integrated Research Database. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:1655–64.
24. Osterman MT, Yang YX, Brensinger C, Forde KA, Lichtenstein GR, Lewis JD. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:875–80.
25. Barnes EL, Beery RM, Schulman AR, McCarthy EP, Korzenik JR, Winter RW. Hospitalizations for Acute Myocardial Infarction Are Decreased Among Patients with Inflammatory Bowel Disease Using a Nationwide Inpatient Database. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2229–37.
26. Sridhar AR, Parasa S, Navaneethan U, Crowell MD, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2011;5:287–94.
27. Feng W, Chen G, Cai D, Zhao S, Cheng J, Shen H. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Ischemic Heart Disease: An Updated Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
28. Li Z, Qiao L, Yun X, Du F, Xing S, Yang M. Increased risk of ischemic heart disease and diabetes in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol*. 2021;59:117–24.
29. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12, 382–93 e1: quiz e22.
30. Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1623–31.
31. Baena-Diez JM, Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, Ramos R, Prieto-Alhambra D, Salvador-Gonzalez B, et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart*. 2018;104:119–26.
32. Nasir K, Acquah I, Dey AK, Agrawal T, Hassan SZ, Glassner K, et al. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease in U.S. adults-A population-level analysis in the national health interview survey. *Am J Prev Cardiol*. 2022;9:100316.
33. Olivera PA, Lasa JS, Peretto G, Zuily S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Review article: Risk of cardiovascular events in patients with inflammatory bowel disease receiving small molecule drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:1231–48.
34. Choi YJ, Lee DH, Shin DW, Han KD, Yoon H, Shin CM, et al. Patients with inflammatory bowel disease have an increased risk of myocardial infarction: A nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:769–79.
35. Kirchesner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzeninger 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.
36. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, Sinh P, Katz J, Oliveira GH, et al. Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1080–7.
37. Lee MT, Mahtta D, Chen L, Hussain A, Al Rifai M, Sinh P, et al. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med*. 2021;134, 1047.e2–1451.e2.
38. Alayo QA, Loftus EV Jr, Yarur A, Alvarado D, Ciorba MA, de Las Fuentes L, et al. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Incident Acute Arterial Events: Analysis of the United Kingdom Biobank. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21, 761.e13–770 e13.
39. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: Results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:662–7.
40. Ehrenpreis ED, Zhou Y, Alexoff A, Melitas C. Effect of the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease on Risk-Adjusted Mortality in Hospitalized Patients with Acute Myocardial Infarction, Congestive Heart Failure and Pneumoni. *PLoS One*. 2016;11:e0158926.
41. Follin-Arbelet B, Cvancarova Smastuen M, Hovde O, Jelsness-Jorgensen LP, Moum B. Mortality in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 30 Years of Follow-up in a Nor-

- wegian Inception Cohort (the IBSEN study). *J Crohns Colitis*. 2023;17:497–503.
42. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;6:2935–59.
 43. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
 44. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43:716–99.
 45. ESC cardiovascular realities 2022: European Society of Cardiology; 2022 [consultado 29 Sep 2023]. Disponible en: <https://www.flipsnack.com/escardio/esc-cardiovascular-realities-2022/full-view.html>
 46. Sleutjes JAM, Roeters van Lennep JE, de Vries AC. Spotlight on Cardiovascular Risk Assessment in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2022;67:4326–9.
 47. Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Allin KH. Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *J Crohn's Colitis*. 2019;13:319–23.
 48. Agrawal T, Acquah I, Dey AK, Glassner K, Abraham B, Blankstein R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in a nationally representative adult population with inflammatory bowel disease without atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Prev Cardiol*. 2021;6:100171.
 49. Guillo L, Amiot A, Serrero M, Altwegg R, Roblin X, Atanasiu C, et al. Prevalence of Self-Reported Venous Thromboembolism and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Ulcerative Colitis: The GETAID FOCUS Study. *Dig Dis Sci*. 2022;67:4525–32.
 50. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: Epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:110–21.
 51. Moran GW, Dubeau MF, 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.
 52. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Higuchi LM, Fuchs CS, Richter JM, et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:361–8.
 53. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588–97.
 54. Biedermann L, Fournier N, Misselwitz B, Frei P, Zeitz J, Manser CN, et al. High Rates of Smoking Especially in Female Crohn's Disease Patients and Low Use of Supportive Measures to Achieve Smoking Cessation-Data from the Swiss IBD Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2015;9:819–29.
 55. van der Heide F, Dijkstra A, Albersnagel FA, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Active and passive smoking behaviour and cessation plans of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:125–31.
 56. Ruisi P, Makaryus JN, Ruisi M, Makaryus AN. Inflammatory bowel disease as a risk factor for premature coronary artery disease. *J Clin Med Res*. 2015;7:257–61.
 57. Kristensen SL, Ahlehojff O, Lindhardtsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death-a Danish nationwide cohort study. *PLoS One*. 2013;8:e56944.
 58. Le Gall G, Kirchgessner J, Bejaoui M, Landman C, Nion-Larmurier I, Bourrier A, et al. Clinical activity is an independent risk factor of ischemic heart and cerebrovascular arterial disease in patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2018;13:e0201991.
 59. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:17–28.
 60. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122:2748–64.
 61. Dagli N, Poyrazoglu OK, Dagli AF, Sahbaz F, Karaca I, Kobat MA, et al. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology*. 2010;61:198–204.
 62. Ekmen N, Can G, Yozgat A, Can H, Bayraktar MF, Demirkol ME, et al. Evaluation of epicardial adipose tissue and carotid intima-media thickness as a marker of atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113:643–8.
 63. Wu GC, Leng RX, Lu Q, Fan YG, Wang DG, Ye DQ. Sub-clinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2017;68:447–61.
 64. Wu H, Xu M, Hao H, Hill MA, Xu C, Liu Z. Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11.
 65. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–95.
 66. Nunez P, Garcia Mateo S, Quera R, Gomollon F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:236–42.
 67. Weissman S, Sinh P, Mehta TI, Thaker RK, Derman A, Heiberger C, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2020;11:104–13.
 68. Burisch J, Katsanos KH, Christodoulou DK, Barros L, Magro F, Pedersen N, et al. Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort-An Epi-IBD Study. *J Crohns Colitis*. 2019;13:198–208.
 69. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: An Epi-IBD study. *Gut*. 2019;68:423–33.
 70. 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.
 71. Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus EV Jr. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16, 1607.e1-1615 e1.
 72. Tsai MS, Lin CL, Chen HP, Lee PH, Sung FC, Kao CH. Long-term risk of acute coronary syndrome in patients with inflammatory bowel disease: A 13-year nationwide cohort study in an Asian population. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:502–7.
 73. Card TR, Zittan E, Nguyen GC, Grainge MJ. Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated With Arterial Vascular Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:629–38.
 74. Kristensen SL, Ahlehojff O, Lindhardtsen J, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, et al. Prognosis after first-time myocardial infarction

- tion in patients with inflammatory bowel disease according to disease activity: Nationwide cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:857–62.
75. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–337.
 76. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55:716–20.
 77. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
 78. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690–7.
 79. Feinstein MJ, Nance RM, Drozd DR, Ning H, Delaney JA, Heckbert SR, et al. Assessing and Refining Myocardial Infarction Risk Estimation Among Patients With Human Immunodeficiency Virus: A Study by the Centers for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems. *JAMA Cardiol*. 2017;2:155–62.
 80. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: Cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2009;31:1000–6.
 81. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2895–905.
 82. Yamashita T. Intestinal Immunity and Gut Microbiota in Atherogenesis. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24:110–9.
 83. Amiri P, Hosseini SA, Ghaffari S, Tutunchi H, Ghaffari S, Mosharkesh E, et al. Role of Butyrate, a Gut Microbiota Derived Metabolite, in Cardiovascular Diseases: A comprehensive narrative review. *Front Pharmacol*. 2021;12:837509.
 84. Agouridis AP, Elisaf M, Milionis HJ. An overview of lipid abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24:181–7.
 85. Senchenkova E, Seifert H, Granger DN. Hypercoagulability and Platelet Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:582–9.
 86. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383:2652–64.
 87. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
 88. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:522–32.
 89. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596–646.
 90. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285–350.
 91. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019;41:111–88.
 92. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323.
 93. Carrillo-Palau M, Hernandez-Camba A, Ramos L, Vela M, Arranz L, Hernandez Alvarez-Buylla N, et al. QRISK3 Performance in the Assessment of Cardiovascular Risk in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2021;10.
 94. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:796–803.
 95. Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;32:281–97.
 96. Hernandez-Camba A, Carrillo-Palau M, Ramos L, Hernandez Alvarez-Buylla N, Alonso-Abreu I, Hernandez-Perez A, et al. Carotid Plaque Assessment Reclassifies Patients with Inflammatory Bowel Disease into Very-High Cardiovascular Risk. *J Clin Med*. 2021;10:1671.
 97. Weber BN, Stevens E, Perez-Chada LM, Brown JM, Divakaran S, Bay C, et al. Impaired Coronary Vasodilator Reserve and Adverse Prognosis in Patients With Systemic Inflammatory Disorders. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14:2212–20.
 98. Mehta NN. Epicardial Assessment of Coronary Artery Disease in Inflammatory Diseases: Is it Enough? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021.
 99. Sleutjes JAM, van Lennep JER, van der Woude CJ, de Vries AC. Thromboembolic and atherosclerotic cardiovascular events in inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14, 17562848211032126.
 100. Mahtta D, Gupta A, Ramsey DJ, Rifai MA, Mehta A, Krittanawong C, et al. Autoimmune Rheumatic Diseases and Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: An Analysis From the VITAL Registry. *Am J Med*. 2020;133, 1424.e1-1432 e1.
 101. Atzeni F, Rodriguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szucs G, Szekanecz Z. Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:270–90.
 102. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:741–7.
 103. Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Allin KH. Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *J Crohns Colitis*. 2019;13:319–23.
 104. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119–31.
 105. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380:752–62.
 106. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383.
 107. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497–505.

108. Tabit CE, Holbrook M, Shenouda SM, Dohadwala MM, Widlansky ME, Frame AA, et al. Effect of sulfasalazine on inflammation and endothelial function in patients with established coronary artery disease. *Vasc Med.* 2012;17:101–7.
109. Zanolì L, Rastelli S, Inserra G, Lentini P, Valvo E, Calcagno E, et al. Increased arterial stiffness in inflammatory bowel diseases is dependent upon inflammation and reduced by immunomodulatory drugs. *Atherosclerosis.* 2014;234:346–51.
110. Karimifard M, Sepehrifard MS, Moussavi H, Sepehrifard MB, Motlaghi P, Siavash M, et al. The effects of conventional drugs in the treatment of rheumatoid arthritis on the serum lipids. *J Res Med Sci.* 2018;23:105.
111. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A case control study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R151.
112. Close H, Mason JM, Wilson DW, Hungin AP, Jones R, Rubin G. Risk of Ischaemic Heart Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Cohort Study Using the General Practice Research Database. *PLoS One.* 2015;10:e0139745.
113. Costello RE, Yimer BB, Roads P, Jani M, Dixon WG. Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:132–9.
114. Horton DB, Xie F, Chen L, Mannion ML, Curtis JR, Strom BL, et al. Oral Glucocorticoids and Incident Treatment of Diabetes Mellitus, Hypertension, and Venous Thromboembolism in Children. *Am J Epidemiol.* 2021;190:403–12.
115. Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: Meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2014;65:324–32.
116. Sleutjes JAM, Roeters van Lennep JE, Boersma E, Menchen LA, Laudes M, Farkas K, et al. Systematic review with meta-analysis: Effect of inflammatory bowel disease therapy on lipid levels. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:999–1012.
117. Sleutjes JAM, Roeters van Lennep JE, van der Woude CJ, de Vries AC. Lipid Changes After Induction Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Effect of Different Drug Classes and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29:531–8.
118. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:842–5.
119. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbe C, Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1102–6.
120. Stadnicki A, Stadnicka I. Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2021;27:6757–74.
121. Einarsdottir MJ, Ekman P, Molin M, Trimpou P, Olsson DS, Johannsson G, et al. High Mortality Rate in Oral Glucocorticoid Users: A Population-Based Matched Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:918356.
122. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jorgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: A nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med.* 2013;173:743–52.
123. Damian AC, Colaco K, Rohekar S, Boyd T, Chandran V, Gladman DD, et al. The incidence and risk factors for venous thromboembolic events in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51:547–52.
124. Go RC, Nyirenda T, Bojarian M, Hosseini DK, Rahim M, Kim K, et al. Methylprednisolone, venous thromboembolism, and association with heparin to 30 days in hospital survival in severe Covid-19 pneumonia. *BMC Pulm Med.* 2022;22:6.
125. Kolluri N, Elwazir MY, Rosenbaum AN, Maklady FA, AbouEzzeddine OF, Kapa S, et al. Effect of Corticosteroid Therapy in Patients With Cardiac Sarcoidosis on Frequency of Venous Thromboembolism. *Am J Cardiol.* 2021;149:112–8.
126. Lieber BA, Han J, Appelboom G, Taylor BE, Han B, Agarwal N, et al. Association of Steroid Use with Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients: A National Database Analysis. *World Neurosurg.* 2016;89:126–32.
127. Majoor CJ, Kamphuisen PW, Zwinderman AH, Ten Brinke A, Amelink M, Rijssenbeek-Nouwens L, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. *Eur Respir J.* 2013;42:655–61.
128. Mazzantini M, Torre C, Miccoli M, Baggiani A, Talarico R, Bombardieri S, et al. Adverse events during longterm low-dose glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica: A retrospective study. *J Rheumatol.* 2012;39:552–7.
129. Rastoder E, Sivapalan P, Eklof J, Saeed MI, Jordan AS, Metteran H, et al. Systemic Corticosteroids and the Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Severe COPD: A Nationwide Study of 30,473 Outpatients. *Biomedicines.* 2021;9:874.
130. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, Garami A, Szabo I, Illes A, et al. Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12:489–98.
131. Faye AS, Lee KE, Dodson J, Chodosh J, Hudesman D, Remzi F, et al. Increasing rates of venous thromboembolism among hospitalised patients with inflammatory bowel disease: A nationwide analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56:1157–67.
132. Nguyen GC, Elnahas A, Jackson TD. The impact of preoperative steroid use on short-term outcomes following surgery for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:1661–7.
133. McCurdy JD. Letter: Previous exposure to corticosteroids increases the risk of post-discharge venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease-author's reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:714–5.
134. deFonseka AM, Tuskey A, Conaway MR, Behm BW. Anti-tumor Necrosis Factor-alpha Therapy Is Associated With Reduced Risk of Thromboembolic Events in Hospitalized Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:578–83.
135. Higgins PD, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:316–21.
136. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM, et al. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Chest.* 2013;143:1337–42.
137. Okabayashi S, Yamazaki H, Tominaga K, Miura M, Sagami S, Matsuoka K, et al. Lower effectiveness of intravenous steroid treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis in hospitalised patients with older onset: A multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:1569–80.
138. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480–9.
139. Maradit Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Davis JM 3rd, Hunder GG, Gabriel SE. Glucocorticoids and cardiovascular and cerebrovascular events in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2007;57:279–86.
140. van Sijl AM, Boers M, Voskuyl AE, Nurmohamed MT. Confounding by indication probably distorts the relationship between steroid use and cardiovascular disease in rheumatoid arth-

- ritis: Results from a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e87965.
141. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17:e1003432.
 142. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004;90:859–65.
 143. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor-alpha-Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113.
 144. Pols TW, Bonta PI, Pires NM, Otermin I, Vos M, de Vries MR, et al. 6-mercaptopurine inhibits atherosclerosis in apolipoprotein e*3-leiden transgenic mice through atheroprotective actions on monocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1591–7.
 145. Ward D, Andersson M, Nyboe Andersen N, Allin KH, Beaugerie L, Jess T, et al. Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: A nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2022;71:2373–4.
 146. Kirchesner J, Nyboe Andersen N, Carrat F, Jess T, Beaugerie L, group Bs. Risk of acute arterial events associated with treatment of inflammatory bowel diseases: Nationwide French cohort study. *Gut*. 2020;69:852–8.
 147. Dheyriat L, Ward D, Beaugerie L, Jess T, Kirchesner J. Risk of Recurrent Acute Arterial Events Associated With Thiopurines and Anti-Tumor Necrosis Factor in Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21, 164.e11–172 e11.
 148. Mangoni AA, Baghdadi LR, Shanahan EM, Wiese MD, Tommasi S, Elliot D, et al. Methotrexate, blood pressure and markers of arterial function in patients with rheumatoid arthritis: A repeated cross-sectional study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:213–29.
 149. Balanescu AR, Bojinca VC, Bojinca M, Donisan T, Balanescu SM. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Exp Ther Med*. 2019;17:1024–9.
 150. Verhoeven F, Prati C, Chouk M, Demougeot C, Wendling D. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatic diseases: A comprehensive review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:1105–12.
 151. Xie W, Yang X, Ji L, Zhang Z. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:598–607.
 152. Sun KJ, Liu LL, Hu JH, Chen YY, Xu DY. Methotrexate can prevent cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24579.
 153. Ozen G, Pedro S, Michaud K. The Risk of Cardiovascular Events Associated With Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48:648–55.
 154. Xu J, Xiao L, Zhu J, Qin Q, Fang Y, Zhang JA. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;55:152031.
 155. Xie F, Chen L, Yun H, Levitan EB, Curtis JR. Benefits of Methotrexate Use on Cardiovascular Disease Risk Among Rheumatoid Arthritis Patients Initiating Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol*. 2021;48:804–12.
 156. Taler SJ, Textor SC, Canzanella VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: Incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999;20:437–49.
 157. Kockx M, Jessup W, Kritharides L, Cyclosporin A. and atherosclerosis-cellular pathways in atherogenesis. *Pharmacol Ther*. 2010;128:106–18.
 158. Elezaby A, Dexheimer R, Sallam K. Cardiovascular effects of immunosuppression agents. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:981838.
 159. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer RM Jr, Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: Decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:336–45.
 160. Mantravadi S, George M, Brensinger C, Du M, Baker JF, Ogdie A. Impact of tumor necrosis factor inhibitors and methotrexate on diabetes mellitus among patients with inflammatory arthritis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:39.
 161. Van den Oever IAM, Baniaamam M, Simsek S, Raterman HG, van Denderen JC, van Eijk IC, et al. The effect of anti-TNF treatment on body composition and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021;41:319–28.
 162. Wang CR, Tsai HW. Anti- and non-tumor necrosis factor-alpha-targeted therapies effects on insulin resistance in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *World J Diabetes*. 2021;12:238–60.
 163. Bower JAJ, O'Flynn L, Kakad R, Aldulaimi D. Effect of inflammatory bowel disease treatments on patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2021;12:1248–54.
 164. Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, Felner EI, Li Y, Xia Y, et al. Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2007–17.
 165. Borren NZ, Tan W, Jess AT, Li PM, Garber JJ, Luther J, et al. Assessment of Body Weight Changes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Initiating Biologic Therapy: A Prospective Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2020;65:3672–8.
 166. Christian KE, Russman KM, Rajan DP, Barr EA, Cross RK. Gender Differences and Other Factors Associated with Weight Gain Following Initiation of Infliximab: A Post Hoc Analysis of Clinical Trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:125–31.
 167. Haas L, Chevalier R, Major BT, Enders F, Kumar S, Tung J. Biologic Agents Are Associated with Excessive Weight Gain in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62:3110–6.
 168. Lepp J, Hoog C, Forsell A, Fyrhake U, Lordal M, Almer S. Rapid weight gain in infliximab treated Crohn's disease patients is sustained over time: Real-life data over 12 months. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55:1411–8.
 169. Mazhar F, Battini V, Gringeri M, Pozzi M, Mosini G, Marran AMN, et al. The impact of anti-TNFalpha agents on weight-related changes: New insights from a real-world pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21:1281–90.
 170. Winter RW, Friedman S, Nielsen J, Kjeldsen J, Norgard BM, Larsen MD. Infliximab Is Not Associated With a General Long-Term Weight Gain in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Study. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:777–84.
 171. Amiama Roig C, Suarez Ferrer C, Rueda Garcia JL, Poza Cordon J, Sanchez-Azofra M, Martin Arranz E, et al. Influence of biologic therapy on cardiovascular risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;46:109–15.
 172. Batko B, Maga P, Urbanski K, Ryszawa-Mrozek N, Schramm-Luc A, Koziej M, et al. Microvascular dysfunction in ankylosing spondylitis is associated with disease activity and is improved by anti-TNF treatment. *Sci Rep*. 2018;8:1320.
 173. Zanolli L, Ozturk K, Cappello M, Inserra G, Geraci G, Tuttolomondo A, et al. Inflammation and Aortic Pulse Wave Velocity: A

- Multicenter Longitudinal Study in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e010942.
174. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: A controlled study. *Am J Hypertens.* 2012;25.
 175. Anghel D, Sirbu CA, Hoinoiu EM, Petrache OG, Plesa CF, Negru MM, et al. Influence of anti-TNF therapy and homocysteine level on carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Exp Ther Med.* 2022;23:59.
 176. Di Micco P, Ferrazzi P, Libre L, Mendolicchio L, Quaglia I, De Marco M, et al. Intima-media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med.* 2009;2:141–4.
 177. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Gomez-Acebo I, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Anti-TNF- α -adalimumab therapy is associated with persistent improvement of endothelial function without progression of carotid intima-media wall thickness in patients with rheumatoid arthritis refractory to conventional therapy. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:674265.
 178. Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, Raptopoulou A, Kritikos H, Tsetis D, et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:6–10.
 179. Detrez I, Thomas D, Van Steen K, Ballet V, Peeters M, Hoylaerts MF, et al. Successful Infliximab Treatment is Associated With Reversal of Clotting Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54:819–25.
 180. Desai RJ, Gagne JJ, Lii J, Liu J, Friedman S, Kim SC. Comparative risk of incident venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease initiating tumour necrosis factor- α inhibitors or nonbiologic agents: A cohort study. *CMAJ.* 2017;189:E1438–47.
 181. Fumery M, Singh A, Khera R, Prokop L, Sandborn WJ, Curtis JR, et al. Biologic therapy and immunomodulators are associated with a decreased risk of cardiovascular events in aptients with immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2017:152.
 182. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumour necrosis factor alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905–12.
 183. Ljung L, Rantapaa-Dahlqvist S, Jacobsson LT, Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:2087–94.
 184. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, Trahey A, Mulani P, Furst DE. Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2015;1:e000080.
 185. Mattay SS, Zamani M, Saturno D, Loftus EV Jr, Ciorba MA, Yarur A, et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Immune-Mediated Inflammatory Disorders on Biologics and Small Molecules: Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22, 961.e12-970 e12.
 186. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e32–69.
 187. Cross RK, Osterman MT, Panaccione R, Afzali A, Song X, Shi N, et al. The incidence of cardiovascular events in patients with Crohn's disease teated with vedolizumab and anti-TNF therapies. *Gastroenterology.* 2017;152:S577–8.
 188. 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.
 189. D'Amico F, Parigi TL, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:807–16.
 190. Meserve J, Aniwan S, Koliani-Pace JL, Shashi P, Weiss A, Faleck D, et al. Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17, 1533.e2-1540 e2.
 191. de Brito M, Yiu ZZN. Cardiovascular Safety of Biologics Targeting Interleukin (IL)-12 and/or IL-23: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol.* 2021;22:587–601.
 192. Taleb S, Tedgui A. IL-17 in atherosclerosis: The good and the bad. *Cardiovasc Res.* 2018;114:7–9.
 193. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Dzutsev A, Aghayev T, McCulloch JA, Thovarai V, et al. An Interleukin-23-Interleukin-22 Axis Regulates Intestinal Microbial Homeostasis to Protect from Diet-Induced Atherosclerosis. *Immunity.* 2018;49, 943.e9-957 e9.
 194. Marovt M, Marko PB, Pirnat M, Ekart R. Effect of biologics targeting interleukin-23/-17 axis on subclinical atherosclerosis: Results of a pilot study. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:560–4.
 195. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1492–8.
 196. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, Torigian DA, Werner T, Papadopoulos M, et al. A Phase IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation in Psoriasis (the VIP-U Trial). *J Invest Dermatol.* 2020;140, 85.e2-93 e2.
 197. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: Results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res.* 2019;115:721–8.
 198. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306:864–71.
 199. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:622–7.
 200. Dommasch ED, Troxel AB, Gelfand JM. Major cardiovascular events associated with anti-IL 12/23 agents: A tale of two meta-analyses. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:863–5.
 201. Bissonnette R, Kerdel F, Naldi L, Papp K, Galindo C, Langholff W, et al. Evaluation of Risk of Major Adverse Cardiovascular Events With Biologic Therapy in Patients With Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017;16:1002–13.
 202. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2013;168:844–54.
 203. Lee MP, Desai RJ, Jin Y, Brill G, Ogdie A, Kim SC. Association of Ustekinumab vs TNF Inhibitor Therapy With Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in Patients With Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:700–7.
 204. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: Results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res.* 2015;307:875–83.

205. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1128–34.
206. Rungapiromnan W, Mason KJ, Lunt M, McElhone K, Burden AD, Rutter MK, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: A prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:769–78.
207. Poizeau F, Nowak E, Kerbrat S, Le Nautout B, Droitcourt C, Drici MD, et al. Association Between Early Severe Cardiovascular Events and the Initiation of Treatment With the Anti-Interleukin 12/23p40 Antibody Ustekinumab. *JAMA Dermatol*. 2020;156:1208–15.
208. Karpouzas GA, Szekanecz Z, Baecklund E, Mikuls TR, Bhatt DL, Wang C, et al. Rheumatoid arthritis disease activity and adverse events in patients receiving tofacitinib or tumor necrosis factor inhibitors: A post hoc analysis of ORAL Surveillance. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15, 1759720X231201047.
209. Sands BE, Colombel JF, Ha C, Farnier M, Armuzzi A, Quirk D, et al. Lipid Profiles in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib-Implications for Cardiovascular Risk and Patient Management. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:797–808.
210. McInnes IB, Kim HY, Lee SH, Mandel D, Song YW, Connell CA, et al. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: A randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:124–31.
211. Wang Z, Wang S, Wang Z, Yun T, Wang C, Wang H. Tofacitinib ameliorates atherosclerosis and reduces foam cell formation in apoE deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;490:194–201.
212. Yang X, Wan M, Cheng Z, Wang Z, Wu Q. Tofacitinib inhibits ox-LDL-induced adhesion of THP-1 monocytes to endothelial cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47:2775–82.
213. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Mysler E, Greenwald M, Wang Y. The Risk of Venous Thromboembolic Events in Patients with RA Aged ≥ 50 Years with ≥ 1 Cardiovascular Risk Factor: Results from a Phase 3b/4 Randomized Safety Study of Tofacitinib vs TNF Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73 Suppl 10.
214. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158, 1554.e12-1573.e12.
215. Zhang J, Li W, Gong M, Gu Y, Zhang H, Dong B, et al. Risk of venous thromboembolism with janus kinase inhibitors in inflammatory immune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1189389.
216. Desai RJ, Pawar A, Weinblatt ME, Kim SC. Comparative Risk of Venous Thromboembolism in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Tofacitinib Versus Those Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors: An Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:892–900.
217. Kremer JM, Bingham CO 3rd, Cappelli LC, Greenberg JD, Madson AM, Geier J, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States-Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3:173–84.
218. Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV Jr, Hart A, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: Final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:464–78.
219. Jubber A, Woodward J, Tahir H, Moorthy A. Venous thromboembolism risk with Janus kinase inhibitors: Is it a class wide effect? *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21:1005–7.
220. Dong Z, Ye X, Chen C, Wang R, Liu D, Xu X, et al. Thromboembolic events in Janus kinase inhibitors: A pharmacovigilance study from 2012 to 2021 based on the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:4180–90.
221. Mytheen S, Varghese A, Joy J, Shaji A, Tom AA. Investigating the risk of deep vein thrombosis with JAK inhibitors: A disproportionality analysis using FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22:985–94.
222. Assessment report. European Medicines Agency; 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xeljanz-h-a20-1517-c-004214-0048-epar-assessment-report_en.pdf
223. European Medicines Agency. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders: European Medicines Agency; 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-en-0.pdf>
224. Lowell JA, Sharma G, Swaminath A, Sultan K. Pharmacologic Anticoagulation Is Associated With a Lower Risk of Recurrent Venous Thromboembolic Events During Janus Kinase Inhibitor Use for Patients With a Prior Thrombosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024.
225. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316–26.
226. Charles-Schoeman C, Buch MH, Dougados M, Bhatt DL, Giles JT, Ytterberg SR, et al. Risk of major adverse cardiovascular events with tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with or without a history of atherosclerotic cardiovascular disease: A post hoc analysis from ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:119–29.
227. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: An analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:901–10.
228. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Zhang Z. Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11, 1759720x19895492.
229. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:32–40.
230. Rubin DT, Modesto I, Vermeire S, Danese S, Ng SC, Kwok KK, et al. Worldwide post-marketing safety surveillance experience with tofacitinib in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:302–10.
231. Schreiber S, Rubin DT, Ng SC, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Modesto I, et al. Major Adverse Cardiovascular Events by Baseline Cardiovascular Risk in Patients with Ulcerative Colitis Treated with Tofacitinib: Data from the OCTAVE Clinical Programme. *J Crohns Colitis*. 2023;17:1761–70.
232. Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M, Sbidian E. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: A nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:182–8.
233. Frisell T, Bower H, Morin M, Baecklund E, Di Giuseppe D, Delcoigne B, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: Results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:601–10.

234. Gouverneur A, Avouac J, Prati C, Cracowski JL, Schaefferbeke T, Pariente A, et al. JAK inhibitors and risk of major cardiovascular events or venous thromboembolism: A self-controlled case series study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78:1981–90.
235. Lanzillotta M, Boffini N, Barone E, Cincinelli G, Gerardi MC, Luciano N, et al. Safety of JAK inhibitors: a real-life multicenter retrospective cohort study. *J Rheumatol*. 2023.
236. Kochar BD, Cheng D, Cai T, Ananthakrishnan AN. Comparative Risk of Thrombotic and Cardiovascular Events with Tofacitinib and Anti-TNF Agents in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2022;67:5206–12.
237. Straatmijer T, van Schaik FDM, Bodelier AGL, Visschedijk M, de Vries AC, Ponsioen CY, et al. Effectiveness and safety of tofacitinib for ulcerative colitis: Two-year results of the ICC Registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57:117–26.
238. Seo GH, Jung SH. The Comparative Risk of Serious Adverse Events With Tofacitinib and TNF Inhibitors in Patients With Ulcerative Colitis: The Korean Experience as Revealed by a National Database. *J Korean Med Sci*. 2022;37:e123.
239. Fenster M, Alayo QA, Khatriwada A, Wang W, Dimopoulos C, Gutierrez A, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Crohn's Disease and IBD-U: A Multicenter Study From the TROPIC Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2207.e3–229 e3.
240. Dougados M, Charles-Schoeman C, Szekanecz Z, Giles JT, Ytterberg SR, Bhatt DL, et al. Impact of cardiovascular risk enrichment on incidence of major adverse cardiovascular events in the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:575–7.
241. Kristensen LE, Strober B, Poddubnyy D, Leung YY, Jo H, Kwok K, et al. Association between baseline cardiovascular risk and incidence rates of major adverse cardiovascular events and malignancies in patients with psoriatic arthritis and psoriasis receiving tofacitinib. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15, 1759720x221149965.
242. Lichtenstein GR, Bressler B, Francisconi C, Vermeire S, Lawendy N, Salese L, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Tofacitinib, Stratified by Age, in Patients from the Ulcerative Colitis Clinical Program. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29:27–41.
243. Fleischmann R, Curtis JR, Charles-Schoeman C, Mysler E, Yamaoka K, Richez C, et al. Safety profile of upadacitinib in patients at risk of cardiovascular disease: Integrated post hoc analysis of the SELECT phase III rheumatoid arthritis clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:1130–41.
244. Burmester GR, Winthrop K, Blanco R, Nash P, Goupille P, Azevedo VF, et al. Safety Profile of Upadacitinib up to 3 Years in Psoriatic Arthritis: An Integrated Analysis of Two Pivotal Phase 3 Trials. *Rheumatol Ther*. 2022;9:521–39.
245. Guttman-Yassky E, Thyssen JP, Silverberg JI, Papp KA, Paller AS, Weidinger S, et al. Safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: An integrated analysis of phase 3 studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:172–81.
246. Winthrop KL, Tanaka Y, Takeuchi T, Kivitz A, Matzkies F, Genovese MC, et al. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:184–92.
247. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: Results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399:2113–28.
248. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): A phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2372–84.
249. Vermeire S, Danese S, Zhou W, Ilo D, Klaff J, Levy G, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis in patients responding to 8 week induction therapy (U-ACHIEVE Maintenance): Overall results from the randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 maintenance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:976–89.
250. DiMarco JP, O'Connor P, Cohen JA, Reder AT, Zhang-Auberson L, Tang D, et al. First-dose effects of fingolimod: Pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3:629–38.
251. Zhao Z, Lv Y, Gu ZC, Ma CL, Zhong MK. Risk for Cardiovascular Adverse Events Associated With Sphingosine-1-Phosphate Receptor Modulators in Patients With Multiple Sclerosis: Insights From a Pooled Analysis of 15 Randomised Controlled Trials. *Front Immunol*. 2021;12.
252. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021;385:1280–91.
253. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W, Niezychowski W, et al. A Phase 2 Study of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12, 1485.e2–1493.e2.
254. Danese S, Panaccione R, Abreu MT, Rubin DT, Ghosh S, Dignass A, et al. Efficacy and safety of approximately 3 years of continuous ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: Interim analysis of the True North open-label extension. *J Crohns Colitis*. 2024;18:264–74.
255. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401:1159–71.
256. Sands BE, Schreiber S, Blumenstein I, Chiorean MV, Ungaro RC, Rubin DT. Clinician's Guide to Using Ozanimod for the Treatment of Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2023;17:2012–25.
257. Abbas A, Gregersen I, Holm S, Daissormont I, Bjerkeli V, Krohg-Sørensen K, et al. Interleukin 23 levels are increased in carotid atherosclerosis: Possible role for the interleukin 23/interleukin 17 axis. *Stroke*. 2015;46:793–9.
258. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: Results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399:2015–30.
259. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: Results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399:2031–46.
260. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023;388:2444–55.
261. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panés J, Chan D, Gonzalez S, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology*. 2022;162, 1650.e8–1664.e8.
262. Blauvelt A, Chiricozzi A, Efst BD, Lebwohl MG. Safety of IL-23 p19 Inhibitors for the Treatment of Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2023;40:3410–33.
263. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis*. 2017;11:263–73.
264. Everhov AH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Soderling J, et al. Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018;154:518.e15–28.e15.

265. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:56–66.
266. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology*. 2019;156:1345e4–530000e.
267. Irving PM, Shanahan F, Rampton DS. Drug interactions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:207–19, quiz 6, 20.
268. Parian A, Ha CY. Older age and steroid use are associated with increasing polypharmacy and potential medication interactions among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1392–400.
269. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:350–9.
270. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: Association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:1428–39.
271. Klein A, Eliakim R. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3:1084–92.
272. Chan SS, Luben R, Bergmann MM, Boeing H, Olsen A, Tjonneland A, et al. Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: A European prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:649–55.
273. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:196–202.
274. Patel P, Gao G, Gulotta G, Dalal S, Cohen RD, Sakuraba A, et al. Daily Aspirin Use Does Not Impact Clinical Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:236–41.
275. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, Ismail HF, Earle KA, Alila H, et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. *Gastroenterology*. 2002;123.
276. Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, Grana M, Ricciotti E, Minuz P, et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation*. 2004;109:1468–71.
277. Vinod J, Vadada D, Korelitz BI, Sonpal N, Panagopoulos G, Baiocco P. The effect of antiplatelet therapy in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:527–9.
278. Carty E, Rampton DS, Schneider H, Rutgeerts P, Wright JP. Lack of efficacy of ridogrel, a thromboxane synthase inhibitor, in a placebo-controlled, double-blind, multi-centre clinical trial in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1323–9.
279. Tytgat GN, van Nueten L, van De Velde I, Joslyn A, Hanauer SB. Efficacy and safety of oral ridogrel in the treatment of ulcerative colitis: Two multicentre, randomized, double-blind studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:87–99.
280. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
281. Cote-Daigneault J, Mehndru S, Ungaro R, Atreja A, Colombel JF. Potential Immunomodulatory Effects of Statins in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:724–32.
282. Ungaro R, Chang HL, Cote-Daigneault J, Mehndru S, Atreja A, Colombel JF. Statins Associated With Decreased Risk of New Onset Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1416–23.
283. Lochhead P, Khalili H, Sachs MC, Chan AT, Olen O, Ludvigsson JF. Association Between Statin Use and Inflammatory Bowel Diseases: Results from a Swedish, Nationwide, Population-based Case-control Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15:757–65.
284. Bhagavathula AS, Clark C, Rahmani J. Statin use and new-onset of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of over ten million participants. *Eur J Pharmacol*. 2021;173750.
285. Crockett SD, Hansen RA, Sturmer T, Schectman R, Darter J, Sandler RS, et al. Statins are associated with reduced use of steroids in inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1048–56.
286. Peppas S, Piovani D, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Bonovas S. Statins and inflammatory bowel disease: Where do we stand? *Eur J Intern Med*. 2020;75:10–4.
287. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2184–92.
288. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, Gainer VS, Shaw SY, Churchill S, et al. Statin Use Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:973–9.
289. Samadder NJ, Mukherjee B, Huang SC, Ahn J, Rennert HS, Greenson JK, et al. Risk of colorectal cancer in self-reported inflammatory bowel disease and modification of risk by statin and NSAID use. *Cancer*. 2011;117:1640–8.
290. Sun J, Halfvarson J, Bergman D, Ebrahimi F, Roelstraete B, Lochhead P, et al. Statin use and risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *EClinicalMedicine*. 2023;63:102182.
291. Shah SC, Glass J, Giustino G, Hove JRT, Castaneda D, Torres J, et al. Statin Exposure Is Not Associated with Reduced Prevalence of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2019;13:54–61.
292. Wijnands AM, de Jong ME, Lutgens M, Hoentjen F, Elias SG, Oldenburg B, et al. Prognostic Factors for Advanced Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;160:1584–98.
293. Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Harle P, Scholmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut*. 2006;55.
294. Willemze RA, Bakker T, Pippas M, Ponsioen CY, de Jonge WJ. beta-Blocker use is associated with a higher relapse risk of inflammatory bowel disease: A Dutch retrospective case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:161–6.
295. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–726.
296. Arab HH, Al-Shorbagy MY, Abdallah DM, Nassar NN. Telmisartan attenuates colon inflammation, oxidative perturbations and apoptosis in a rat model of experimental inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2014;9:e97193.
297. Liu TJ, Shi YY, Wang EB, Zhu T, Zhao Q. AT1R blocker losartan attenuates intestinal epithelial cell apoptosis in a mouse model of Crohn's disease. *Mol Med Rep*. 2016;13:1156–62.
298. Garg M, Royce SG, Tikellis C, Shallue C, Batu D, Velkoska E, et al. Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: A novel therapeutic target? *Gut*. 2020;69:841–51.
299. Jacobs JD, Wagner T, Gulotta G, Liao C, Li YC, Bissonnette M, et al. Impact of Angiotensin II Signaling Blockade on Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64:1938–44.
300. Mantaka A, Tsoukali E, Fragkaki M, Karmiris K, Viazis N, Mantzaris GJ, et al. Is there any role of renin-angiotensin system

- inhibitors in modulating inflammatory bowel disease outcome? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33:364–71.
301. Karime C, Hashash JG, Picco MF, Craver EC, Murray JA, Farraye FA. The Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blocking Agents on the Long-term Disease Course of Patients With Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2024;58:454–63.
 302. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.
 303. Faye AS, Hung KW, Cheng K, Blackett JW, McKenney AS, Pont AR, et al. Minor Hematochezia Decreases Use of Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:1394–400.
 304. Scharrer S, Primas C, Eichinger S, Tonko S, Kutschera M, Koch R, et al. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Major Bleeding During Anticoagulation for Venous Thromboembolism. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27:1773–83.
 305. Lobo JL, Garcia-Fuertes JA, Trujillo-Santos J, Merah A, Blanco-Molina MA, Casado I, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:526–30.
 306. Gu ZC, Wei AH, Zhang C, Wang XH, Zhang L, Shen L, et al. Risk of Major Gastrointestinal Bleeding With New vs Conventional Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:792.e61–9.e61.
 307. Viola A, Chiappetta MF, Scolaro M, Bignoli F, Versace A, Fries W. Direct oral anticoagulants increase the risk of anaemia and hospitalization in IBD patients with active intestinal disease. *Dig Liver Dis.* 2020;52:1525–6.
 308. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med.* 1998;49:31–62.
 309. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation.* 2000;102:1634–8.
 310. Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein(a): An elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:2219–26.
 311. Ficha técnica Jyseleca. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201480003/FT_1201480003.html
 312. Ficha técnica Rinvoq. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html [consultado 18 Nov 2024].
 313. Ficha técnica Zeposia. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201442001/FT_1201442001.html [consultado 18 Nov 2024].
 314. Ficha técnica Velsipity. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240216161575/anx_161575_es.pdf [consultado 18 Nov 2024].