

# Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer

## Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

Janelle M. Guirguis-Blake, MD; Corinne V. Evans, MPP; Leslie A. Perdue, MPH;  
Sarah I. Bean, MPH; Caitlyn A. Senger, MPH

**IMPORTANCE** Low-dose aspirin is used for primary cardiovascular disease prevention and may have benefits for colorectal cancer prevention.

**OBJECTIVE** To review the benefits and harms of aspirin in primary cardiovascular disease prevention and colorectal cancer prevention to inform the US Preventive Services Task Force.

**DATA SOURCES** MEDLINE, PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through January 2021; literature surveillance through January 21, 2022.

**STUDY SELECTION** English-language randomized clinical trials (RCTs) of low-dose aspirin ( $\leq 100$  mg/d) compared with placebo or no intervention in primary prevention populations.

**DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS** Single extraction, verified by a second reviewer. Quantitative synthesis using Peto fixed-effects meta-analysis.

- ← Editorial page 1552
- + Multimedia
- ← Related articles pages 1577 and 1598 and JAMA Patient Page page 1624
- + Supplemental content
- + Related articles at [jamainternalmedicine.com](http://jamainternalmedicine.com), [jamanetworkopen.com](http://jamanetworkopen.com), and [jamacardiology.com](http://jamacardiology.com)



# INTRODUCCIÓN

- La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en los Estados Unidos.
- La aspirina ha sido durante mucho tiempo recomendada para la prevención primaria de ECV, y más recientemente también se ha considerado para la prevención del cáncer colorrectal (CCR).



# INTRO

La US Preventive Ser  
bajas para la prever

Age, y	USPSTF recommendation	Recommendation
<b>2016</b>		
50-59	For primary prevention of ASCVD and colorectal cancer if: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>10-y ASCVD risk <math>\geq 10\%</math></u></li> <li>• Not at increased risk of bleeding</li> <li>• Life expectancy <math>\geq 10</math> y</li> <li>• Willing to take aspirin <math>\geq 10</math> y</li> </ul>	B (recommend)
60-69	<u>Individualize</u> the decision if: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-y ASCVD risk <math>\geq 10\%</math></li> <li>• Not at increased risk of bleeding</li> <li>• Life expectancy <math>\geq 10</math> y</li> <li>• Willing to take aspirin <math>\geq 10</math> y</li> </ul>	C (recommend for select patients)
<50 or $\geq 70$	<u>Insufficient evidence</u>	I (insufficient evidence)
<b>2022</b>		
40-59	For primary prevention of ASCVD, <u>individualize</u> the decision if: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10-y ASCVD risk <math>\geq 10\%</math></li> <li>• Not at increased risk of bleeding</li> </ul>	C (recommend for select patients)
$\geq 60$	Do not initiate	D (recommend against)

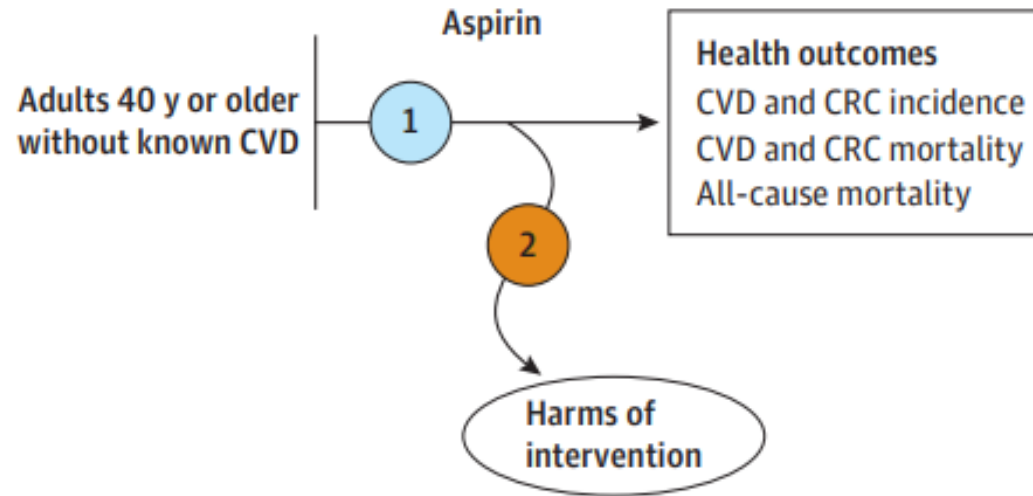
spirina en dosis

Abbreviations: ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; USPSTF, US Preventive Services Task Force.

# INTRODUCCIÓN

- Esta revisión sistemática actualizó la evidencia sobre los riesgos y beneficios del uso de aspirina en prevención primaria en ECV y el CCR.

# MÉTOD



## Key questions

- 1 Does regular aspirin use in patients without known cardiovascular disease (CVD) reduce CVD and colorectal cancer (CRC) incidence and mortality, or all-cause mortality?
  - a. Does the effect vary between a priori subgroups defined by age, sex, 10-y cardiovascular risk, diagnosis of diabetes mellitus, or race and ethnicity?
  - b. Does the effect vary by dose or duration of aspirin use?
- 2 Does regular aspirin use increase major gastrointestinal bleeding, intracranial bleeding, or other serious harms?
  - a. Does the effect vary between a priori subgroups defined by age, sex, 10-y cardiovascular risk, diagnosis of diabetes mellitus, or race and ethnicity, or bleeding risk factors?
  - b. Does the effect vary by dose or duration of aspirin use?

# MÉTODOS

- Se realizaron búsquedas en MEDLINE, PubMed, Embase y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados de artículos relevantes en inglés publicados entre 2014 y 2021.
- También se evaluaron todos los estudios de las revisiones anteriores, así como listas de referencias de revisiones sistemáticas relacionadas.
- Se realizaron búsquedas en ClinicalTrials.gov de ensayos relevantes en curso.
- La vigilancia activa se llevó a cabo hasta el 21 de enero de 2022.

# CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Ensayos clínicos aleatorizados.

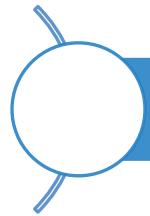
Estudios de intervención controlados no aleatorizados.

Metanálisis de datos de pacientes individuales.

Uso regular de aspirina oral ( $\geq 75$ mg por 1 año) vs ningún tratamiento o placebo.

Adultos  $\geq 40$  años sin ECV conocida que tenían un riesgo promedio de CCR.

# CRITERIOS DE EXCLUSIÓN



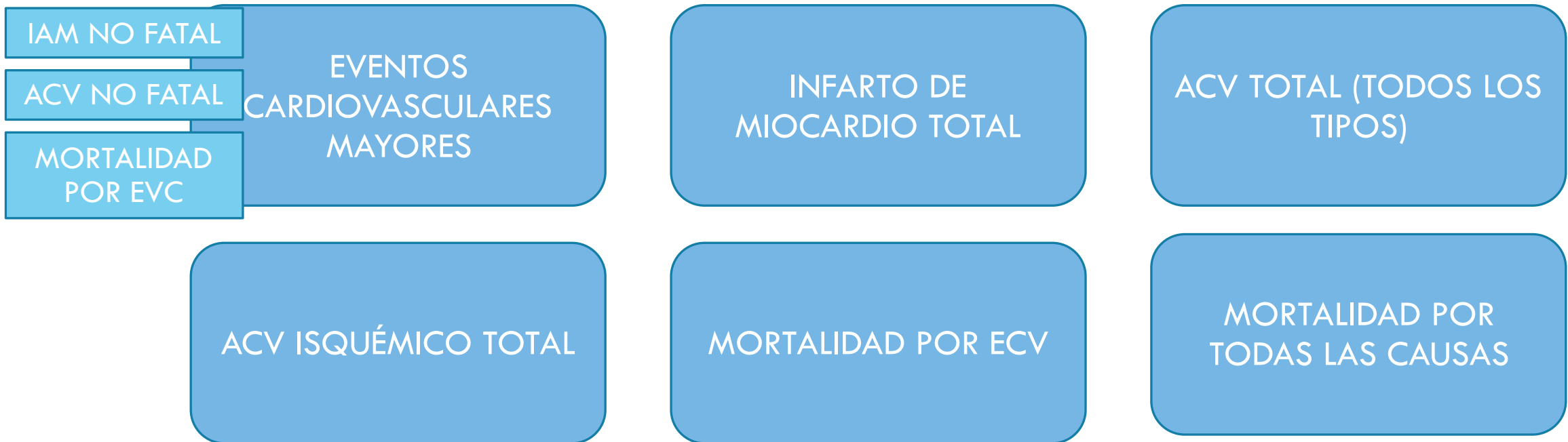
Deficiencias metodológicas que resultaron en un alto riesgo de sesgo.

- Dos revisores aplicaron de forma independiente los criterios específicos de diseño del USPSTF para evaluar críticamente cada estudio.
- A cada estudio se le asignó una calificación de "bueno", "regular" o "pobre".
- Las calificaciones discordantes se resolvieron por consenso.



# PUNTO FINAL PRIMARIO

El punto final primario con respecto al beneficio en **ECV** (KQ1) fue:



# PUNTO FINAL PRIMARIO

El punto final primario con respecto al beneficio en **CCR** (KQ1) fue:

INCIDENCIA CCR

MORTALIDAD POR  
CCR

# PUNTO FINAL PRIMARIO

El punto final primario con respecto a los **daños** (KQ2) fue:

HEMORRAGIA  
MAYOR TOTAL

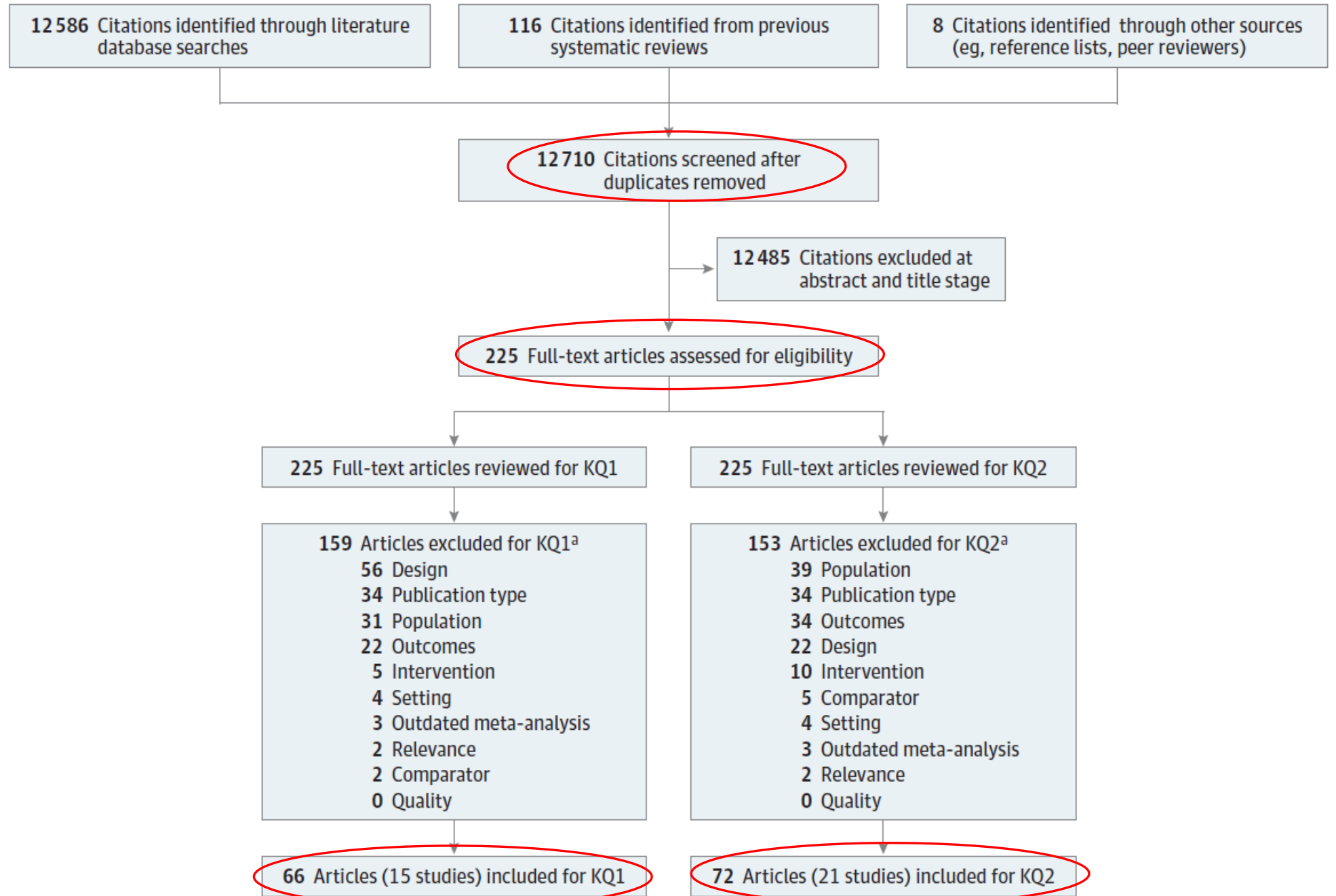
HEMORRAGIA  
EXTRACRANEAL

HEMORRAGIA  
GASTROINTESTINAL  
MAYOR

HEMORRAGIA  
INTRACRANEAL

ACV  
HEMORRÁGICO

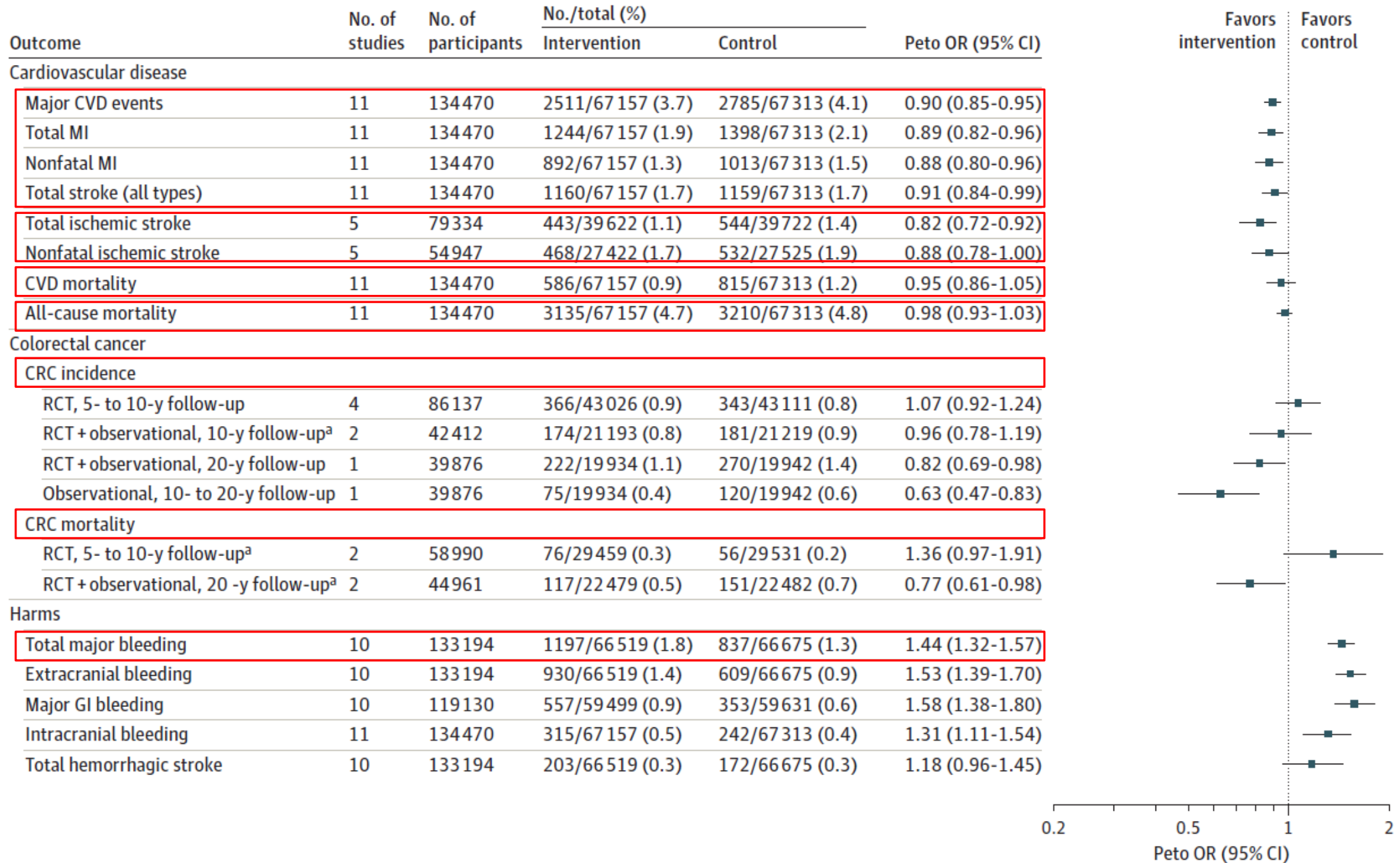
# DISEÑO



# RESULTADOS

- El 63% de los participantes en los 11 ECA de prevención primaria de dosis baja eran mujeres.
- La edad media de los participantes fue de 63 años.
- En los 4 ECA que informaron la raza y el origen étnico, más del 90 % de los participantes eran blancos.
- Los factores de riesgo específicos del CCR no se informaron en ningún ensayo.
- Solo 1 ensayo informó tasas de detección de CCR.
- 3 de los 11 ECA de dosis baja se realizaron hace 2 o más décadas, antes del uso generalizado de las estatinas.
- Los resultados primarios fueron un compuesto de eventos de ECV. Estos se definieron de manera inconsistente entre los ensayos.

# RI



# RESULTADOS

Outcome	No. of studies (participants)	Summary of findings <sup>a</sup>	Consistency and precision	Overall strength of evidence	Body of evidence limitations
KQ1: Benefits of regular aspirin use					
Major CVD events (total MI, total stroke, CVD death)	11 RCTs (n = 134 470)	OR, 0.90 (95% CI, 0.85-0.95) Range of absolute effects, -2.5% to -0.1%	Consistent, precise	High for benefit	<p>CVD outcomes:</p> <p><u>Substantial clinical heterogeneity in populations, recency (a proxy for optimal CVD risk factor management), and trial duration</u></p> <p>Trials mostly 4-6 y, with 1 trial lasting 10 y</p> <p><u>Trials may have insufficient follow-up to evaluate long-term CVD mortality benefit</u></p> <p><u>Trials powered for composite CVD outcomes of varying severity (fatal and nonfatal outcomes, with some trials including angina and revascularization in the composite outcome)</u></p> <p>Low event rates for stroke (1% to 2% for total stroke in control groups; &lt;1% to 2% for ischemic stroke events in control groups) limit precision for these outcomes</p> <p>Studies infrequently adjusted for confounders</p>
Total MI	11 RCTs (n = 134 470)	OR, 0.89 (95% CI, 0.82-0.96) Range of absolute effects, -1.9% to 1.2%	Consistent, precise	High for benefit	
Total stroke	11 RCTs (n = 134 470)	OR, 0.91 (95% CI, 0.84-0.99) Range of absolute effects, -2.0% to 0.1%	Reasonably consistent, precise	Moderate for benefit	
Total ischemic stroke	5 RCTs (n = 79 334)	OR, 0.82 (95% CI, 0.72-0.92) Range of absolute effects, -0.6% to -0.2%	Consistent, precise	Moderate for benefit	
CVD mortality	11 RCTs (n = 134 470)	OR, 0.95 (95% CI, 0.86-1.05)	Reasonably consistent, imprecise	Moderate for no benefit	
All-cause mortality	11 RCTs (n = 134 470)	OR, 0.98 (95% CI, 0.93-1.03)	Reasonably consistent, reasonably precise	Moderate for no benefit	

# RESULTADOS

Outcome	No. of studies (participants)	Summary of findings <sup>a</sup>	Consistency and precision	Overall strength of evidence	Body of evidence limitations
CRC incidence (based on trial evidence only)	4 RCTs (n = 86 137)	OR, 1.07 (95% CI, 0.92-1.24)	Inconsistent, imprecise	Insufficient	<p>CRC outcomes:</p> <p>Most trials had <u>inadequate RCT durations of ≈5 y for cancer outcomes</u>; only WHS had a randomized duration of 10 y</p> <p><u>Very few cases and wide confidence intervals</u></p> <p>Long-term follow-up was collected in an observational design in which <u>allocation to aspirin or control was no longer randomized</u></p> <p>Adherence decreased and crossover increased over time</p> <p>Observational data for some trials were collected by outside investigators</p>
CRC incidence (based on long-term observational evidence only in primary CVD prevention populations)	1 study (n = 39 876)	WHS 17.5-y follow-up: OR, 0.82 (95% CI, 0.69-0.98) WHS 26-y follow-up: OR, 0.87 (95% CI, 0.74-1.02)	NA (1 study), imprecise	Insufficient	
CRC mortality (based on trial evidence only)	2 RCTs (n = 58 990)	ASPREE OR, 1.74 (95% CI, 1.02-2.95) WHS OR, 1.14 (95% CI, 0.73-1.78)	Reasonably consistent, imprecise	Insufficient	
CRC mortality (based on long-term observational evidence only in primary CVD prevention populations)	2 studies (n = 44 961)	17-y to 18-y follow-up: WHS OR, 0.86 (95% CI, 0.64-1.16) TPT OR, 0.62 (95% CI, 0.41-0.94)	Consistent, imprecise	Insufficient	
KQ2: Harms of regular aspirin use					
Total major bleeding	10 RCTs (n = 133 194)	OR, 1.44 (95% CI, 1.32-1.57) Range of absolute effects, 0.1% to 1.0%	Consistent, precise	High for harm	<p>Harms outcomes:</p> <p><u>Rare event rates for bleeding harms limit precision</u>, particularly for hemorrhagic stroke</p> <p>Substantial clinical heterogeneity in populations, recency, and trial duration</p> <p>Ascertainment methods of GI bleeding events rarely reported in trials</p>
Extracranial hemorrhage	10 RCTs (n = 133 194)	OR, 1.53 (95% CI, 1.39-1.70) Range of absolute effects, 0.2% to 0.9%	Consistent, reasonably precise	Moderate to high for harm	
Major GI bleeding	10 RCTs (n = 119 130)	OR, 1.58 (95% CI, 1.38-1.80) Range of absolute effects, 0.06% to 0.6%	Consistent, reasonably precise	Moderate for harm	
Intracranial hemorrhage	11 RCTs (n = 134 470)	OR, 1.31 (95% CI, 1.11-1.54) Range of absolute effects, -0.2% to 0.4%	Consistent, imprecise	Moderate for harm	
Total hemorrhagic stroke	10 RCTs (n = 133 194)	OR, 1.18 (95% CI, 0.97-1.45)	Inconsistent, imprecise	Low for harm	



# RESULTADOS

- Para los subgrupos definidos por **edad, sexo, diabetes, riesgo de ECV basal, raza o etnia**, la síntesis y la evaluación crítica de los subanálisis para ECV, CCR y sangrado no proporcionaron pruebas sólidas para sugerir diferencias del efecto del uso de aspirina entre ellos.
- Además, mostraron resultados agrupados similares para cualquier dosis.

# RESULTADOS

- En cuanto a si varía el efecto según la **duración del uso** de aspirina, para los resultados de ECV en que el tiempo hasta el evento sugirieron un beneficio, el mismo generalmente se acumula dentro de los primeros 1 a 2 años.
- Para los resultados de CCR, el **período de seguimiento** en lugar de la duración de la aspirina fue más sugestivo de beneficio. Específicamente, la aspirina solo se asoció con una reducción significativa en la incidencia de CCR en análisis de aproximadamente 20 años de seguimiento.

# DISCUSIÓN

- Esta revisión encontró que el uso de aspirina se asoció significativamente con una **reducción en las probabilidades de eventos de ECV** aunque **no hubo reducciones significativas en mortalidad por ECV o mortalidad por todas las causas** hasta los 10 años de seguimiento.
- La aspirina en dosis bajas se asoció significativamente con **aumentos en los daños hemorrágicos.**

# DISCUSIÓN

- Muchos paneles de guías internacionales recientemente recomendaron **no usar aspirina de rutina** y en su lugar recomendaron un uso juicioso en aquellos con **riesgo relativamente alto de ECV y bajo riesgo de hemorragia** gastrointestinal.
- Las estrategias para mitigar el riesgo de sangrado pueden incluir **limitar la dosis**, usar una formulación con **recubrimiento entérico** o administrarla junto con un **inhibidor de la bomba de protones**.

# DISCUSIÓN

- El manejo contemporáneo de los factores de riesgo de ECV, especialmente el uso generalizado de estatinas, puede alterar la importancia relativa de la aspirina como agente de prevención primaria.
- Los análisis de sensibilidad mostraron que **los principales beneficios en ECV e IM, así como la mayoría de los daños hemorrágicos, se redujeron en los ensayos posteriores a ATP III.**
- Tres ensayos contemporáneos, ASCEND, ARRIVE y ASPREE realizaron análisis de subgrupos por uso de estatinas y no encontraron una interacción estadísticamente significativa entre las mismas y aspirina.

# DISCUSIÓN

- Los análisis de sensibilidad para los resultados de CCR examinaron diferentes indicaciones y dosis de aspirina y encontraron **efectos positivos del uso de la misma en la incidencia de CCR durante aproximadamente 20 años.**
- Estos hallazgos son consistentes con estudios observacionales que encuentran una asociación entre el uso de aspirina y la incidencia o mortalidad por CCR aunque están **limitados por la heterogeneidad de las dosis de aspirina, la duración del uso, las indicaciones y las poblaciones estudiadas.**

# LIMITACIONES

- Los análisis principales se centraron en la **bibliografía sobre prevención primaria de ECV** para todos los resultados.
- Las poblaciones de **prevención secundaria no se incluyeron** en los análisis de los resultados hemorrágicos porque las personas con ECV establecida a menudo tienen un mayor riesgo de hemorragia debido a factores de riesgo o medicación concomitante.
- Para maximizar el número de ensayos agrupados para ECV y resultados de hemorragia, se agruparon los **ensayos con definiciones de resultado variables**.
- Para algunos ensayos, los resultados primarios compuestos de eventos ECV importantes se calcularon a partir de resultados individuales para los fines de esta revisión sistemática, sobrestimando potencialmente los eventos ya que un individuo determinado podría haber experimentado un evento no fatal y luego fatal.

# CONCLUSIÓN



Hospital Argerich  
Residencia de Cardiología

La aspirina en dosis bajas se asoció con pequeñas reducciones absolutas del riesgo de eventos de enfermedades cardiovasculares importantes y pequeños aumentos absolutos de hemorragias importantes. Los resultados del cáncer colorrectal fueron menos sólidos y altamente variables.



# PICOTS

- **P:** 134.870 predominantemente mujeres, edad media 63 años, raza blanca.
- **I:** revisión sistemática de 11 ECA y 1 ensayo piloto.
- **C:** uso regular de aspirina vs. ningún tratamiento vs. placebo para evaluar los riesgos y beneficios del uso de la misma en prevención primaria en ECV y CCR.
- **O:** la aspirina en dosis bajas se asoció con pequeñas reducciones absolutas del riesgo de eventos mayores de ECV y pequeños aumentos absolutos de hemorragias importantes. Los resultados del cáncer colorrectal fueron menos sólidos y altamente variables.
- **T:** artículos publicados entre 2014 y 2021.
- **S:** estudios relevantes en inglés, de países categorizados como “muy altos” en el Índice de Desarrollo Humano.

# Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer

## Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force

Janelle M. Guirguis-Blake, MD; Corinne V. Evans, MPP; Leslie A. Perdue, MPH;  
Sarah I. Bean, MPH; Caitlyn A. Senger, MPH

**IMPORTANCE** Low-dose aspirin is used for primary cardiovascular disease prevention and may have benefits for colorectal cancer prevention.

**OBJECTIVE** To review the benefits and harms of aspirin in primary cardiovascular disease prevention and colorectal cancer prevention to inform the US Preventive Services Task Force.

**DATA SOURCES** MEDLINE, PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through January 2021; literature surveillance through January 21, 2022.

**STUDY SELECTION** English-language randomized clinical trials (RCTs) of low-dose aspirin ( $\leq 100$  mg/d) compared with placebo or no intervention in primary prevention populations.

**DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS** Single extraction, verified by a second reviewer. Quantitative synthesis using Peto fixed-effects meta-analysis.

- ← Editorial page 1552
- + Multimedia
- ← Related articles pages 1577 and 1598 and JAMA Patient Page page 1624
- + Supplemental content
- + Related articles at [jamainternalmedicine.com](http://jamainternalmedicine.com), [jamanetworkopen.com](http://jamanetworkopen.com), and [jamacardiology.com](http://jamacardiology.com)

