



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA: “INFLUENCIA DEL CONSUMO DE NITRITOS Y
NITRATOS ASOCIADO A LA PREDISPOSICIÓN Y DESARROLLO DE
CÁNCER GÁSTRICO”**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

AUTOR

LIC. DEYSI ELIANA MORALES HANCCO

Código ORCID:

ASESORA

Dra. Andrea Lisbet Bohórquez Medina

Código ORCID: 0000-0001-8764-8587

LIMA, 2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, **Deysi Eliana Morales Hanco** egresada de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de **Nutrición Humana** de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“Influencia de nitritos y nitratos asociados a la predisposición y desarrollo de cáncer gástrico”** Asesorado por el docente: **Andrea Lisbet Bohórquez Medina** DNI **45601279** ORCID **0000-0001-8764-8587** tiene un índice de similitud de **19 (DIECINUEVE) %** con código **oid:14912:222342637** verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Deysi Eliana Morales Hanco
 DNI: 72367682



Dra. Andrea L. Bohórquez Medina
 CNP: 4993

.....
 Andrea Lisbet Bohórquez Medina
 DNI: 45601279

Lima, 2 de marzo de 2023

DEDICATORIA

A mi familia, por ser el pilar principal para ser mejor cada día y ayudarme a cumplir cada uno de mis objetivos.

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme el privilegio de vivir, de disfrutar cada detalle y acompañarme en todo tiempo.

A mi padre, madre y hermana por su amor y apoyo incondicional.

A cada persona que me apoyo en este proceso y a cada docente que nos ayudó en nuestra formación profesional como especialistas

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO.....	11
1.1 Tipo de investigación	11
1.2 Metodología	11
1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población- Situación Clínica).....	13
1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta.....	13
1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas.....	17
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO.....	20
2.1 Artículo para revisión	20
2.2 Comentario Crítico	21
2.3 Importancia de los resultados	24
2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación	25
2.5 Respuesta a la pregunta	25
RECOMENDACIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXO:	33

RESUMEN

El componente dietético, específicamente el consumo excesivo de aditivos alimentarios, en el cáncer gástrico, constituye uno de los principales factores que influye sobre la progresión o curso clínico de esta patología neoplásica. De esta manera, la presente investigación de naturaleza secundaria, titulada: “Influencia del consumo de nitritos y nitratos asociado a la predisposición y desarrollo de cáncer gástrico”; tiene el objetivo de analizar la influencia del consumo de nitritos y nitratos, en el desarrollo y evolución del cáncer gástrico en pacientes adultos; tomando en cuenta las pautas de la “Nutrición Basada en Evidencias (NuBE). Realizando la búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas, como: PubMed, Scopus, EBSCO y ProQuest; seleccionando entre revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos, 15 de 50 artículos revisados, por su alta calidad metodológica, puesto que, cumplieron con los objetivos de exclusión analizados por el investigador, usando la herramienta CASPe. Finalmente, seleccionando el metaanálisis: “Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis”, por su nivel de evidencia “All” y grado de recomendación “Fuerte”; concluyendo que, el consumo de nitritos, de manera moderada o alta, incrementa el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en un 12%, caso contrario a los nitratos que se asociaron con un menor riesgo en la progresión de cáncer gástrico, según lo revisión crítica.

Palabras clave: Cancer gástrico, nitritos, nitratos, compuestos nitrogenados, dieta.

ABSTRACT

The dietary component, specifically the excessive consumption of food additives, in gastric cancer, is one of the main factors influencing the progression or clinical course of this neoplastic pathology. In this way, the present investigation of a secondary nature, entitled: "Influence of the consumption of nitrites and nitrates associated with the predisposition and development of gastric cancer"; has the objective of analyzing the influence of the consumption of nitrites and nitrates, in the development and evolution of gastric cancer in adult patients; taking into account the guidelines of "Evidence-Based Nutrition (NuBE). Carrying out the bibliographic search in scientific databases, such as: PubMed, Scopus, EBSCO and ProQuest; selecting between systematic reviews, meta-analyses and clinical trials, 15 of 50 articles reviewed, due to their high methodological quality, since they met the exclusion objectives analyzed by the investigator, using the CASPe tool. Finally, selecting the meta-analysis: "Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis", for its level of evidence "All" and degree of recommendation "Strong"; concluding that the consumption of nitrites, in a moderate or high way, increases the risk of developing gastric cancer by 12%, contrary to nitrates that were associated with a lower risk of gastric cancer progression, according to the critical review.

Key words: Gastric cancer, nitrites, nitrates, nitrogenous compounds.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG), para el 2012, era uno de los tipos de neoplasias, malignas, más prevalentes a nivel mundial; puesto que, aproximadamente de las 990 000 personas diagnosticadas con esta enfermedad, murieron 700 000. (1, 2, 9). Y, a pesar de haber mejorado la tasa de incidencia y supervivencia de las personas con CG al 2021 – 26 560 y 32%, respectivamente; dicha patología constituye, todavía, uno de los modelos de cáncer de mayor frecuencia y mortalidad, cuarto y segundo, en ese orden, ya que, muchos de sus casos son asintomáticos hasta que progresan a etapas avanzadas (28).

Siendo así que, la configuración de los cánceres gastrointestinales varíe según la influencia de factores, como: la edad – por el menor tiempo de exposición de los jóvenes a los compuestos carcinógenos; el sexo – hombres más susceptibles que mujeres, de 2 a 3 veces más; el medio geográfico – más casos en Asia y Europa oriental, así como América del Sur sobre América del Norte y la mayor parte de África; y otros factores de riesgo, como: el nivel socioeconómico, el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y estatinas, el sobrepeso y obesidad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la actividad física y la radiación (1, 2, 17, 27, 29).

Parámetros que, al tomarlos en cuenta con la infección – generalmente en la infancia – por *Helicobacter pylori* – cuyo reservorio natural es el estómago – quien estima que alrededor del 15% de los hospederos infectados con esta bacteria gramnegativa, desarrollen úlceras gástricas, el 2 a 3 % adenocarcinoma gástrico, y, el 0,1% linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT); la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV), puesto que, el 10% de los pacientes con este tipo de cáncer refiere EBV positivo; el consumo excesivo de alcohol y/o tabaco, por el consumo de narguile y opio, asociado como otro factor de riesgo con el CG; y, los factores dietéticos como la ingesta de alimentos salados y ahumados – por la presencia de benzo[a]pirenos y otros hidrocarburos aromáticos –, así como el bajo consumo de frutas y verduras (1, 2, 3, 4, 7, 20, 27). Constituyen los promotores demográficos y ambientales que, contribuyen con el desarrollo del cáncer gástrico producto de la proliferación inusual de sus células (27).

De esta manera, la intervención nutricional, bajo el consumo adecuado – cuantitativa (400 g/día) y cualitativamente (por ejemplo, las verduras allium) –, de frutas y verduras – por su aporte importante en antioxidantes, carotenoides y fitoquímicos –, podría inhibir la carcinogénesis mediante el control de los radicales libres y el bloqueo en la formación del N-nitroso, procedentes de la dieta. Sin embargo, la literatura científica sobre el consumo, humano, de nitrato/nitrito(s) y su relación con este riesgo de cáncer, muestra resultados inconsistentes a pesar de la existencia de estudios experimentales que han evidenciado la sobreexpresión de la proteína FOXP3 y su correlación, positiva, con el grado de aparición y desarrollo de cáncer gástrico, en ratones inducidos, a través del consumo de nitrito de sodio, durante 6 meses (5, 6, 10, 12).

Por lo tanto, el presente trabajo de investigación se fundamenta en que históricamente los nitratos y nitritos se consideraban aditivos alimentarios, nocivos, encargados de reducir el deterioro microbiano de productos procesados, como: salchichas, tocino, jamón, productos cárnicos curados y otros; responsables de un mayor riesgo de cáncer. A pesar de que, la bibliografía documenta que dichos compuestos se encuentran, también, de forma natural en las frutas y verduras, importantes en una dieta saludable con efectos beneficiosos para el control del cáncer (8, 11, 14, 15, 16, 19).

Siendo así que, esta investigación se justifica porque permite motivar a los profesionales de nutrición sobre las diferentes formas de intervención nutricional en el consumo de los metabolitos nitrogenados, tomando en cuenta el tiempo de exposición, la dosis y la composición química del tóxico, ya que, todo esto podría significar la predisposición para el desarrollo, potencial, del cáncer gástrico, a partir de los factores genéticos y comorbilidades preexistentes, como: gastritis, úlceras gástricas, tumores benignos u obesidad (18, 24). Puesto que, el componente nutricional juega un rol importante en la expresión fenotípica (ambiental) para la expresión genotípica o activación del proceso de carcinogénesis; por lo cual es necesario precisar el potencial riesgo del consumo no controlado y excesivo de alimentos procesados, alto contenido de grasas, sodio, azúcares refinados y bajo contenido de fibra (22, 23).

En tal sentido, ante la ausencia de recomendaciones dietéticas de manera consensuada para el consumo de los metabolitos nitrogenados o límite permisible (nitritos, nitratos y nitrosaminas) en la práctica nutricional, valorando los riesgos asociados a la expresión de células carcinogénicas o alteraciones de la mucosa gástrica, tomando en cuenta el grado de severidad y estadiaje de las lesiones intragástricas per se.

El presente estudio, según su estructura metodológica, revisión crítica, selecciona entre revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos, por su alta calidad metodológica, la investigación que responda adecuadamente a la pregunta planteada ¿El consumo de nitritos y nitratos influye en la predisposición y desarrollo del cáncer gástrico en pacientes adultos?, valorando componentes, como: el análisis e interpretación de resultados, la discusión, aspectos éticos y otros; para evidenciar el efecto dietético nocivo del consumo de los compuestos nitrogenados (nitritos, nitratos y nitrosaminas) sobre la expresión del riesgo potencial de contraer cáncer gástrico, sustentada con fundamento científico.

Por lo que, finalmente, la investigación formará parte de la evidencia clínica disponible para demostrar los posibles daños y/o beneficios del consumo de los derivados nitrogenados por vía dietética en la población adulta.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado, y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

El presente estudio sigue una estructura metodológica sustentada en los 5 principios de la Nutrición Basada en Evidencia (NuBE), para su posterior análisis crítico de la evidencia científica encontrada, los cuales han sido establecidos en los siguientes pasos:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** Para la estructuración de la interrogante clínica se siguió la estrategia P= problema asociado a la condición patológica y S = situación clínica (causas, factores y consecuencias). Posteriormente la búsqueda sistemática se llevó a cabo por medio términos claves (Decs o Mesh), a través, de la revisión de bases de datos y motores de búsqueda, como: Pubmed y Science Direct.
- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** Los criterios inclusión y exclusión fueron establecidos en base a la estructuración de la pregunta clínica y la metodología PS.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** Se utilizó la herramienta CASPe para realizar el análisis crítico de los estudios clínicos seleccionados que respondieron con los criterios de elegibilidad establecidos para dar respuesta la pregunta clínica.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** Cada estudio científico posterior a su evaluación por la herramienta CASPe, se categorizaron según el nivel de evidencia (tabla 1) como el grado de recomendación (tabla 2).

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio Clínico	Preguntas del CASPe que debe contener obligatoriamente
A I	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 11
A II	Metaanálisis o Revisión Sistemática	Preguntas del 1 al 8
B I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
B II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
B III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
C I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
C II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
C III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	ECA que respondan a los ítems 7 y 8, como RS o Metaanálisis que respondan a las interrogantes 4, 6. En su defecto, estudios de cohorte que respondan adecuadamente las preguntas 6 y 8.
DÉBIL	ECA que no respondan a los ítems 7 y 8, como RS o Metaanálisis que no respondan a las interrogantes 4, 6. En su defecto, estudios de cohorte que no respondan adecuadamente las preguntas 6 y 8.

- e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** Finalmente luego de la selección del estudio clínico que respondió adecuadamente la pregunta clínica planteada, se desarrolló el comentario crítico en función a la experiencia clínica del investigador, sustentado y contrastado por la evidencia científica de alta calidad metodológica, para su posterior aplicación clínica mediante la redacción de las recomendaciones.

Asimismo, por medio del análisis crítico de los resultados, se valoró la significancia estadística y relevancia clínica; para demostrar la efectividad.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)

Se estableció la población objetivo (pacientes) y la situación clínica, según se reporta en la Tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN	Pacientes adultos (mayores de 18 años hasta 65 años)
SITUACIÓN CLÍNICA	Consumo de nitritos y nitratos se encuentra asociado a la predisposición y desarrollo del cáncer gástrico.
La pregunta clínica es: ¿El consumo de nitritos y nitratos influye en la predisposición y desarrollo del cáncer gástrico en pacientes adultos?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es factible, pues, se cuenta con referencias bibliográficas actualizadas en los últimos años asociado al contexto clínico y a la situación problemática (riesgo de cáncer gástrico por consumo de nitritos y nitratos), por tal motivo cumple con el criterio de interés, además que permitirá generar y sintetizar la evidencia científica disponible para dar a respuesta a la pregunta clínica planteada.

Respecto a la viabilidad, es congruente, debido al incremento en la demanda de pacientes ambulatorios y hospitalizados, según la epidemiología de la enfermedad a nivel mundial. Finalmente, cumple el criterio ético; puesto que, su desarrollo no implica riesgos para la salud de los pacientes, sin embargo, se tomarán en cuenta las prácticas adecuadas de investigación, como los principios de conducta responsable de

investigación para el desarrollo del análisis crítico, para posteriormente contrastar su originalidad.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

En la **Tabla 4**. Se describen las palabras claves (Decs y Mesh) empleadas para la búsqueda bibliográfica, en diversos idiomas: español, portugués e inglés. Posteriormente, en la **Tabla 5**. Se describe la estrategia de búsqueda empleada para la selección de los artículos empleados para el análisis crítico que respondan a la pregunta clínica planteada.

Luego de la identificación de los artículos científicos en las bases de datos a Pubmed, Science Direct, Clinical Trials. Se procedió a realizar la lectura crítica para descartar, los artículos por duplicidad de contenido o aquellos que no cumplieron con los criterios de elegibilidad de la presente investigación.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	SIMILARES
Cancer gástrico	"Gastric cancer" OR "Stomach neoplasms"[MeSH Terms]	"câncer gástrico" "câncer de estômago"	"Stomach cancer" "Gastric cancer" "Gastric neoplasm" "Stomach tumor"
Nitritos	"Nitrites"[MeSH Terms]	"Nitritos"	"Nitrogen compounds" "Carcinogenic compounds"
Nitratos	"Nitrates"[MeSH Terms]	"Nitrates"	"Nitrogen compounds" "Carcinogenic compounds" "Carcinogenic substance"

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	09/02/2023	("gastric cancer"[Title/Abstract] OR "stomach neoplasms"[Title/Abstract] OR "gastric neoplasm"[Title/Abstract] OR "stomach tumor"[Title/Abstract] OR "stomach cancer"[Title/Abstract]) AND ("nitrites"[Title/Abstract] OR "carcinogenic compounds"[Title/Abstract] OR "nitrogen compounds"[Title/Abstract] OR "carcinogenic substance"[Title/Abstract])	25	8
Scopus	09/02/2023		15	4
EBSCO	09/02/2023		8	2
ProQuest	09/02/2023		2	1
TOTAL			50	15

Posteriormente a la construcción de la estrategia de búsqueda en las diversas bases de datos especificadas según la (tabla 5); se procedió a elaborar la ficha de recolección bibliográfica para un mejor análisis y ubicación de cada estudio clínico, según la (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link
Zhang F, et al (8)	"Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review	(Med Sci Monit. 2019 mar 9,25)	https://doi.org/10.12659/MSM.914621

	and Meta-Analysis”		
Song P, et al (9)	“Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis”	(Nutrients. 2015 dec 1,7)	https://doi.org/10.3390/nu7125505
Said Abasse K, et al (10)	“Association between Dietary Nitrate, Nitrite Intake, and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis”	(Nutrients. 2022 feb 4;14)	https://doi.org/10.3390/nu14030666
Cross AJ, et al (11)	“Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study”	(Am J Gastroenterol. 2011 mar;106(3)	https://doi.org/10.1038/ajg.2010.415
Picetti, R, et al (12)	“Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis”	(Environmental Research. 2022 july)	https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.12988

<p>Jakszyn P, et al (13)</p>	<p>“Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence”.</p>	<p>World J Gastroenterol. 2006 jul 21;12(27): 4296-303.</p>	<p>https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i27.4296</p>
<p>Xie L, et al (14)</p>	<p>“Association between dietary nitrate and nitrite intake and sitespecific cancer risk: evidence from observational studies”</p>	<p>Oncotarget, 7 (35), 56915–56932.</p>	<p>https://doi.org/10.18632/oncotarget.10917</p>
<p>Nader M, et al (15)</p>	<p>“The residual nitrate and nitrite levels in meat products in Iran: A systematic review, meta-analysis and health risk assessment”</p>	<p>Environ Res. 2022 May 1; 207:112180.</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112180</p>
<p>Buller I, et al (16)</p>	<p>“Ingestion of Nitrate and Nitrite and Risk of Stomach Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study”</p>	<p>Epidemiology: January 2021 - Volume 18 - Issue 1</p>	<p>https://doi.org/10.3909/ijerph18136822</p>

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

Luego del registro de los estudios clínicos seleccionados para responder la pregunta clínica, mediante la ficha de recolección bibliográfica, ubicado en

la (tabla 6). Se procedió a evaluar la calidad metodológica por medio de la herramienta “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis”	Revisión sistemática con Metaanálisis	CASPe	All	Fuerte
“Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis”	Metaanálisis	CASPe	All	Fuerte
“Association between Dietary Nitrate, Nitrite Intake, and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis”	Revisión sistemática con Metaanálisis	CASPe	CII	Débil
“Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study”	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPe	BI	Débil
“Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis”	Revisión sistemática con Metaanálisis	CASPe	All	Débil

<p>“Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence”.</p>	<p>Revisión Sistemática</p>	<p>CASPe</p>	<p>CII</p>	<p>Débil</p>
<p>“Association between dietary nitrate and nitrite intake and sitespecific cancer risk: evidence from observational studies”</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>CASPe</p>	<p>AII</p>	<p>Fuerte</p>
<p>“The residual nitrate and nitrite levels in meat products in Iran: A systematic review, meta-analysis and health risk assessment”</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>CASPe</p>	<p>CII</p>	<p>Débil</p>
<p>“Ingestion of Nitrate and Nitrite and Risk of Stomach Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study”</p>	<p>Estudio de Cohorte</p>	<p>CASPe</p>	<p>CIII</p>	<p>Débil</p>

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis
- b) **Revisor:** Lic. Deysi Eliana Morales Hanco
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:**
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

“Zhang, F. X., Miao, Y., Ruan, J. G., Meng, S. P., Dong, J. D., Yin, H., Huang, Y., Chen, F. R., Wang, Z. C., & Lai, Y. F. (2019). Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 1788–1799. <https://doi.org/10.12659/MSM.914621>”.

Resumen del artículo original:

Objetivo: Evaluar la asociación entre la ingesta de nitritos o nitratos y el riesgo de cancer gástrico.

Métodos: El estudio investigó las asociaciones de la ingesta de nitritos o nitratos y el riesgo sobre el cáncer gástrico. Donde los autores realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos PubMed, EMBASE y Cochrane Library, utilizando los términos de búsqueda básica “nitrato” O “nitrito” O “compuestos N-nitrosos”; “cáncer” O “neoplasma” O “carcinoma” O “tumor”; y, “gástrico” O “estómago”. Realizando búsquedas manuales en las listas de referencia de los estudios recuperados para identificar cualquier estudio, potencial, bajo el criterio PICO.

La relación entre la ingesta de nitritos o nitratos sobre el riesgo de cáncer gástrico, se examinó en función de la estimación del efecto: odds ratio [OR], riesgo relativo [RR] o cociente de riesgos instantáneos [HR]; y, los IC del 95 % correspondientes en cada estudio. Donde las múltiples categorías de ingesta de nitritos o nitratos, dentro de un solo estudio, las resumieron en una ingesta alta o moderada de nitritos/nitratos mediante un modelo de efectos fijos; mientras que los resultados, combinados, de los estudios incluidos, se evaluaron mediante un modelo de efectos aleatorios. Finalmente, la prueba de heterogeneidad la realizaron utilizando la prueba estadística I cuadrado y Q, con una significancia de heterogeneidad de $P < 0,010$.

Resultados: Los autores analizaron datos de 62 estudios observacionales, 49 estudios de nitratos y 51 estudios de nitritos, incluido un total de 60 627 casos de cáncer; que al comparar los niveles más altos con los más bajos, observaron que la ingesta de nitrato en la dieta se asoció inversamente con el riesgo de cáncer gástrico (RR = 0,78; IC del 95 % = 0,67-0,91) con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 42,3\%$). Situación contraria con la ingesta de nitritos, pues, estos se asociaron positivamente con el riesgo de glioma y cáncer de tiroides en adultos con un RR combinado de 1,21 (IC del 95 % = 1,03-1,42) y 1,52 (IC del 95 % = 1,12-2,05), respectivamente. Por lo que, no encontraron asociaciones significativas entre el nitrato/nitrito en la dieta y los cánceres de mama, vejiga, colorrectal, esófago, células renales, linfoma no Hodgkin, ovario y páncreas.

Conclusiones: Este estudio concluyó que una ingesta alta o moderada de nitritos aumenta el riesgo de cancer gástrico, mientras que una ingesta alta o moderada de nitratos se asoció con una disminución del riesgo de cancer gástrico. Asociaciones variables según las características del estudio o de los pacientes.

2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título, "*Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*", se asocia directamente con la finalidad de la revisión crítica. En tal sentido, dicho metaanálisis aborda el desenlace según la estructura PICO, de acuerdo al problema y la situación clínica planteada.

De esta manera, el tema abordado por el autor determina un amplio panorama sobre la intervención nutricional (consumo de nitritos y nitratos), por lo que, concluye, por medio del conjunto de ensayos clínicos, la asociación de su toxicidad e inocuidad sobre pacientes con riesgo de cancer gástrico.

Respecto al componente teórico, según la evidencia científica establecida dentro de los antecedentes de la investigación, dentro de la introducción, muestran la asociación de los nitritos y nitratos como precursores de los compuestos N-nitroso, su asociación con el tracto gastrointestinal, así como los parámetros de ingesta aceptable que, no se estudiaron ampliamente para evaluar sus resultados sobre la salud.

En cuanto a la metodología planteada por los autores, se describe la intervención nutricional dietética, dosis de intervención, tiempo de administración, exposición, placebo y seguimiento; realizando el ajuste correspondiente por edad, sexo y comorbilidades; para optimizar la potencia estadística, como la relevancia clínica de los datos analizados.

Para ello se incluyeron 18 estudios de casos y controles y 6 estudios prospectivos de cohortes que reclutaron a 800 321 participantes, cuyos tamaños de muestra oscilaron entre 220 y 494 979, y el porcentaje de pacientes del sexo masculino entre el 20,0 % y el 78,1 %. Realizaron trece estudios en Europa, mientras que el resto lo trabajaron en Canadá, EE. UU., México, Corea e India; dieciocho estudios utilizaron un cuestionario de frecuencia de alimentos (FFQ) para evaluar la exposición, mientras que los 6 estudios restantes utilizaron un cuestionario administrado por el entrevistador (IAQ) para evaluar la exposición; además, realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la

estabilidad de los resultados agrupados, realizando análisis de subgrupos para la ingesta alta o moderada de nitritos/nitratos y el riesgo de cáncer gástrico según el año de publicación, considerando el diseño del estudio, el país, el porcentaje de pacientes masculinos, la evaluación de la exposición, el modelo ajustado y la calidad del estudio. Cuyas pruebas de interacción, entre los subgrupos, también se realizaron para comparar si las asociaciones diferían según el estudio y las características de los pacientes, donde los sesgos de la publicación se evaluaron mediante gráficos en embudo, prueba de Egger y Begg.

Siendo así que, por medio del análisis estadístico, los resultados mostraron una asociación entre la ingesta alta de nitritos y el riesgo de cancer gástrico, según 19 estudios de cohortes, valorando que una ingesta adecuada de nitritos se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico, situación antagónica al consumo de nitratos, puesto que, una ingesta elevada de estos, tiene un papel protector sobre la progresión del CG. Por otro lado, los análisis de los subgrupos indicaron que la ingesta alta de nitratos se asoció con un menor riesgo de cáncer gástrico en comparación con estudios publicados antes del 2000.

De este modo, según la discusión de los resultados clínicos analizados en los diversos estudios de cohortes y metaanálisis asociadas a la temática desarrollada para responder la pregunta de investigación planteada. Se evidenció el impacto negativo del consumo de nitritos; puesto que, presentó un mayor riesgo para el desarrollo del cancer gástrico, en contraste con el consumo de nitratos que presentaron menor riesgo para la aparición del desenlace clínico de estudio.

Por lo que, los autores concluyen que una ingesta alta o moderada de nitritos aumenta el riesgo de cancer gástrico, mientras que una ingesta alta o moderada de nitratos se asoció con una disminución del riesgo. Por lo tanto, es preciso mencionar las limitaciones del trabajo de investigación, analizado, valorando la heterogeneidad de los pacientes del estudio, el tiempo de seguimiento y los ajustes estadísticos realizados en cada investigación respectiva.

Es por ello, que para optimizar el nivel de recomendación sería necesario seguir analizando la literatura científica donde se evidencia una óptima calidad metodológica y adecuado control de sesgo, tomando en cuenta, por ejemplo, un tamaño adecuado de población, según las diversas zonas geográficas, para lo cual se debe aplicar los ajustes estadísticos respectivos.

2.3 Importancia de los resultados

Luego de conocer que los compuestos nitrogenados, como los nitritos y nitratos juegan un papel de riesgo en mayor o menor medida para el desarrollo del cancer gástrico. Es preciso analizar, como cuantificar la dosis de exposición, así como el tiempo de consumo de dichos derivados de naturaleza inorgánica con efecto potencial nocivo para la salud de la población.

El consumo diario promedio de nitrito se correlacionó con tendencias crecientes en el riesgo, con estimaciones de razones de probabilidad, respectivamente, 2,6/mg/día ($p = 0,015$). De manera similar, se encontró un mayor riesgo de cáncer gástrico entre las personas con una mayor ingesta de nitratos de los alimentos [razón de tasa (RR) quintil más alto/más bajo = 0,80, IC del 95 %: 0,47-1,37, tendencia-P = 0,18], una mayor ingesta de nitratos del agua potable (RR quintil más alto/más bajo = 0,88, IC del 95 % 0,59-1,32, tendencia-P = 0,39) o una mayor ingesta de nitritos (RR quintil más alto/más bajo = 1,44, 95 % IC 0,95-2,18, tendencia-P = 0,24).

Asimismo, la nitroso dimetilamina dietética se asoció con un mayor riesgo de cáncer gástrico [(OR) = 3,6, intervalo de confianza (IC) del 95% = 2,4-5,5], mientras que la 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridina de la dieta (un potente mutágeno derivado de la fritura y asado de carne roja) mostró un OR de 3,9 (IC del 95 % = 2,3-6,4).

Debido a ello, tanto a nivel preventivo como dietoterapéutico se debe valorar el consumo de nitritos y nitratos en la dieta de los pacientes con riesgo a desarrollar cancer gástrico; como un posible indicador clínico pronóstico. Dentro de las principales patologías gastroenterológicas

relacionadas con el papel nutricional; puesto que según los diversos estudios clínicos se han observado el papel de riesgo potencial del consumo moderado y excesivo de dichos compuestos nitrogenados por medio de la vía dietética en diversas poblaciones de estudio.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

A través del análisis y lectura crítica realizada por el investigador, se categorizó el nivel de evidencia científica y el grado de recomendación, en relación al cumplimiento de las interrogantes clínicas metodológicas propuestas por la herramienta CASPE, desde el 1 al 10 para considerarlo A, en tanto a las interrogantes 1 al 8 para clasificarlo como B, mientras que las preguntas 1 al 6 para catalogarlo como C y del 1 al 4 para la clasificación D. Finalmente el grado de recomendación se categorizó como Fuerte o Débil.

Posteriormente el metaanálisis seleccionado para dar respuesta a la interrogante formulada, a través del comentario crítico, presentó una clasificación Alta (Nivel de evidencia A) con una grado de recomendación Fuerte, por lo que, según sus características metodológicas cumplió con los criterios de elegibilidad, para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

Según la pregunta clínica formulada ¿El consumo de nitritos y nitratos influye en la predisposición y desarrollo del cancer gástrico en pacientes adultos? El conjunto de ensayos clínicos, metaanálisis, cohortes, casos y controles seleccionados para responder la interrogante clínica demuestran que existen pruebas suficientes para determinar la influencia del consumo de compuestos nitrogenados asociados al riesgo y predisposición para el desarrollo de cancer gástrico.

Por otro lado, se puede demostrar el impacto negativo del consumo moderado y alto de los compuestos derivados nitrogenados, como nitritos y nitratos como factor de riesgo de carcinogénesis gástrica.

Ello permite aseverar que existe evidencia científica actualizada con relevancia y significancia clínica para aseverar que el consumo desmesurado de sustancias tóxicas derivadas de fuentes nitrogenadas aumenta el riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La divulgación de los hallazgos clínicos de la presente revisión crítica desarrollada, a la comunidad científica clínica, como profesionales de la salud, puesto que, el cáncer gástrico es una de patologías oncológicas con tendencias crecientes según las de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.
2. La moderación del consumo de sustancias tóxicas derivadas de fuentes nitrogenadas (nitritos y nitratos). En una cantidad menor a 2,6/mg/día; para reducir el riesgo o predisposición al desarrollo del cáncer gástrico.
3. El desarrollo de investigaciones de alta calidad metodológica para fortalecer la evidencia científica para demostrar, asociar o contrastar el impacto del consumo de las fuentes nitrogenadas (nitritos y nitratos) asociadas al desarrollo de cáncer gástrico en la población peruana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. (2020). Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4012. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
2. Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 23(5), 700–713. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
3. Morales, M., Corrales, S., Vanterpoll, M., Avalos, R., Salabert, I., & Hernández, O. (2018). Cáncer gástrico: algunas consideraciones sobre factores de riesgo y *Helicobacter pylori*. *Revista Médica Electrónica*, 40(2), 433-444. Recuperado en 13 de febrero de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200018&lng=es&tlng=es.
4. Sadjadi, A., Derakhshan, M. H., Yazdanbod, A., Boreiri, M., Parsaeian, M., Babaei, M., Alimohammadian, M., Samadi, F., Etemadi, A., Pourfarzi, F., Ahmadi, E., Delavari, A., Islami, F., Farzadfar, F., Sotoudeh, M., Nikmanesh, A., Alizadeh, B. Z., de Bock, G. H., & Malekzadeh, R. (2014). Neglected role of hookah and opium in gastric carcinogenesis: a cohort study on risk factors and attributable fractions. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 134(1), 181–188. <https://doi.org/10.1002/ijc.28344>
5. Katagiri, R., Goto, A., Shimazu, T., Yamaji, T., Sawada, N., Iwasaki, M., Inoue, M., Tsugane, S., & Japan Public Health Center-based Prospective Study Group (2021). Dietary fiber intake and risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study. *International journal of cancer*, 148(11), 2664–2673. <https://doi.org/10.1002/ijc.33450>

6. Guo, G., He, Z., & Shi, Z. (2016). Correlation between FOXP3 expression and gastric cancer. *Oncology letters*, 12(2), 1554–1558. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4752>
7. Tseng, C. H., & Tseng, F. H. (2014). Diabetes and gastric cancer: the potential links. *World journal of gastroenterology*, 20(7), 1701–1711. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1701>
8. Zhang, F. X., Miao, Y., Ruan, J. G., Meng, S. P., Dong, J. D., Yin, H., Huang, Y., Chen, F. R., Wang, Z. C., & Lai, Y. F. (2019). Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 1788–1799. <https://doi.org/10.12659/MSM.914621>
9. Song, P., Wu, L., & Guan, W. (2015). Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients*, 7(12), 9872–9895. <https://doi.org/10.3390/nu7125505>
10. Said Abasse, K., Essien, E. E., Abbas, M., Yu, X., Xie, W., Sun, J., Akter, L., & Cote, A. (2022). Association between Dietary Nitrate, Nitrite Intake, and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(3), 666. <https://doi.org/10.3390/nu14030666>
11. Cross, A. J., Freedman, N. D., Ren, J., Ward, M. H., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., Sinha, R., & Abnet, C. C. (2011). Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study. *The American journal of gastroenterology*, 106(3), 432–442. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.415>
12. Picetti, R., Deeney, M., Pastorino, S., Miller, M. R., Shah, A., Leon, D. A., Dangour, A. D., & Green, R. (2022). Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *Environmental Research*, 210(112988), 112988. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112988>

13. Jakszyn, P., & Gonzalez, C. A. (2006). Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World journal of gastroenterology*, 12(27), 4296–4303. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i27.4296>
14. Xie, L., Mo, M., Jia, H. X., Liang, F., Yuan, J., & Zhu, J. (2016). Association between dietary nitrate and nitrite intake and sitespecific cancer risk: evidence from observational studies. *Oncotarget*, 7(35), 56915–56932. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10917>
15. Nader, M., Hosseininezhad, B., Berizi, E., Mazloomi, S. M., Hosseinzadeh, S., Zare, M., Derakhshan, Z., Conti, G. O., & Ferrante, M. (2022). The residual nitrate and nitrite levels in meat products in Iran: A systematic review, meta-analysis and health risk assessment. *Environmental research*, 207, 112180. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112180>
16. Buller, I. D., Patel, D. M., Weyer, P. J., Prizment, A., Jones, R. R., & Ward, M. H. (2021). Ingestion of Nitrate and Nitrite and Risk of Stomach and Other Digestive System Cancers in the Iowa Women's Health Study. *International journal of environmental research and public health*, 18(13), 6822. <https://doi.org/10.3390/ijerph18136822>
17. Essien, E. E., Said Abasse, K., Côté, A., Mohamed, K. S., Baig, M. M. F. A., Habib, M., Naveed, M., Yu, X., Xie, W., Jinfang, S., & Abbas, M. (2022). Drinking-water nitrate and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Archives of environmental & occupational health*, 77(1), 51–67. <https://doi.org/10.1080/19338244.2020.1842313>
18. Bryan, N. S., Alexander, D. D., Coughlin, J. R., Milkowski, A. L., & Boffetta, P. (2012). Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: an updated review. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 50(10), 3646–3665. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.07.062>
19. Mao, L. Q., Zhou, Y. L., Wang, S. S., Chen, L., Hu, Y., Yu, L. M., Xu, J. M., & Lyu, B. (2021). Impact of *Helicobacter pylori* eradication on the gastric

microbiome. *Gut pathogens*, 13(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00460-2>

20. Xie, Z., Li, X., Tang, R., Wang, G., Lu, Y., Li, X., Cheng, K., Li, L., & He, Q. (2019). Reactions of polyphenols in pomegranate peel with nitrite under simulated stomach conditions. *Food science & nutrition*, 7(9), 3103–3109. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1173>
21. Pal, M., Maithani, S., Maity, A., Chaudhuri, S., & Pradhan, M. (2018). Exploring the physiological link of breath N₂O through nitrification and denitrification processes in human gastric juice. *Journal of breath research*, 13(1), 016002. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aae4e7>
22. Kobayashi J. (2018). Effect of diet and gut environment on the gastrointestinal formation of N-nitroso compounds: A review. *Nitric oxide: biology and chemistry*, 73, 66–73. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.06.001>
23. Shpaizer, A., Nussinovich, A., Kanner, J., & Tirosh, O. (2018). S-Nitroso-N-acetylcysteine Generates Less Carcinogenic N-Nitrosamines in Meat Products than Nitrite. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(43), 11459–11467. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04549>
24. da Silva Monteiro, C. E., Franco, Á. X., Sousa, J. A. O., Matos, V. E. A., de Souza, E. P., Fraga, C. A. M., Barreiro, E. J., de Souza, M. H. L. P., Soares, P. M. G., & Barbosa, A. L. R. (2019). Gastroprotective effects of N-acylarylhydrazone derivatives on ethanol-induced gastric lesions in mice are dependent on the NO/cGMP/KATP pathway. *Biochemical pharmacology*, 169, 113629. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113629>
25. de Araújo, S., Oliveira, A. P., Sousa, F. B. M., Souza, L. K. M., Pacheco, G., Filgueiras, M. C., Nicolau, L. A. D., Brito, G. A. C., Cerqueira, G. S., Silva, R. O., Souza, M. H. L. P., & Medeiros, J. V. R. (2018). AMPK activation promotes gastroprotection through mutual interaction with the gaseous mediators H₂S, NO, and CO. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 78, 60–71. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.05.008>

26. Alipour M. (2021). Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Journal of gastrointestinal cancer*, 52(1), 23–30. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00518-5>
27. Matsuoka, T., & Yashiro, M. (2018). Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World journal of gastroenterology*, 24(26), 2818–2832. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2818>
28. Santos, M. L. C., de Brito, B. B., da Silva, F. A. F., Sampaio, M. M., Marques, H. S., Oliveira E Silva, N., de Magalhães Queiroz, D. M., & de Melo, F. F. (2020). Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. *World journal of gastroenterology*, 26(28), 4076–4093. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i28.4076>
29. CASPe. Critical Appraisal Skills Programme español [Internet]. redcaspe.org. 2022 [citado 8 mayo 2022]. Disponible en: <https://redcaspe.org/>

ANEXO: Tablas de evaluación por CASPe para ensayos clínicos aleatorizados

Artículo	Tipo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Association Between Nitrite and Nitrate Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis”	Revisión	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	NC	18	All	Fuerte
“Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis”	Revisión	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	NC	18	All	Fuerte
“Association between Dietary Nitrate, Nitrite Intake, and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis”	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	0	0	2	NC	14	CII	Débil
“Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study”	Ensayo	2	2	2	2	2	1	1	2	2	0	2	16	BI	Débil
“Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis”	Revisión	2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	NC	16	All	Débil
“Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a	Revisión	1	2	2	2	0	2	2	2	0	2	NC	15	CII	Débil

systematic review of the epidemiological evidence”																
“Association between dietary nitrate and nitrite intake and sitespecific cancer risk: evidence from observational studies”	Revisión	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	NC	18	AII	Fuerte
“The residual nitrate and nitrite levels in meat products in Iran: A systematic review, meta-analysis and health risk assessment”	Revisión	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	NC	5	CII	Débil
“Ingestion of Nitrate and Nitrite and Risk of Stomach Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study”	Cohorte	2	2	0	2	1	0	0	0	0	2	2	0	11	CIII	Débil

NC: No corresponde