

EXPOSICIÓN AL RADÓN Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA



AUTOR/A: SILVIA GÓMEZ ANCA

TITOR/A: JUAN MIGUEL BARROS DIOS

DEPARTAMENTO: MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

CURSO ACADÉMICO: 2019/20

CONVOCATORIA: XUÑO 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN

2. LISTA DE ABREVIATURAS

3. INTRODUCCIÓN

3.1 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

- 2.1.1 Esclerosis múltiple
- 2.1.2 Enfermedades de motoneuronas: Esclerosis lateral amiotrófica
- 2.1.3 Enfermedad de Alzheimer
- 2.1.4 Enfermedad de Parkinson

3.2 EXPOSICIÓN A RADÓN

- 3.2.1 Radón y Esclerosis Múltiple y Esclerosis Lateral Amiotrófica
- 3.2.2 Radón y Enfermedad de Parkinson y de Alzheimer

3.3 OBJETIVO

4. MÉTODOS

4.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

4.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO

- 4.3.1 Indicador de calidad (ICal)
 - 4.3.1.1 Diseño del estudio (DE): 60%
 - 4.3.1.2 Tamaño muestral (N): 30%
 - 4.3.1.3 Control de sesgos (CS): 10%

4.4 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

- 4.4.1 *Radon AND Multiple Sclerosis*
- 4.4.2 *Radon AND Amyotrophic Lateral Sclerosis*
- 4.4.3 *Radon AND Alzheimer*
- 4.4.4 *Radon AND Parkinson*
- 4.4.5 *Radon AND Neurodegenerative*

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADO DE LA BÚSQUEDA

5.2 RESULTADO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

- 5.2.1 Exposición al radón y EM
- 5.2.2 Enfermedades de motoneuronas: Esclerosis lateral amiotrófica
- 5.2.3 Enfermedad de Alzheimer y Parkinson

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIÓN

8. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN

Objetivo: Revisar la evidencia publicada entre la exposición al radón y las enfermedades neurodegenerativas, a través de una revisión sistemática de la literatura científica.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed (Medline), Cochrane, BioMedCentral y Web of Science. Para la recopilación de información, se utilizó una estrategia predeterminada de búsqueda, basada en el empleo de varias combinaciones de términos. Tras la búsqueda inicial, se obtuvieron 77 artículos, de los cuales solo cumplieron criterios de inclusión 10. De estos 10, 5 estaban relacionados con la Esclerosis Múltiple (EM); 2 con las Enfermedades de Motoneuronas (EMN), concretamente Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y 3 con la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Parkinson (EP).

Resultados: La mayoría de los estudios incluidos sugieren una posible asociación entre la exposición a radón y el posterior desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Entre los estudios que han mostrado significación estadística, estos sugieren que la exposición a radón podría aumentar la prevalencia de EM, la mortalidad por EMN y/o la mortalidad por EA. Además, relacionado con la EA y la EP, se observó que ciertos productos de descomposición del Rn^{222} , concretamente Po^{210} y Bi^{210} , presentan un patrón de distribución característico dentro de la anatomía cerebral. Sin embargo, el estudio de mayor evidencia científica incluido en esta revisión, reveló resultados no significativos al estudiar la asociación entre las concentraciones de gas radón en las viviendas y la incidencia de EM.

Conclusiones: No puede concluirse que exista, si bien, sí se observa una asociación causal entre la exposición al radón y las enfermedades neurodegenerativas. Los estudios disponibles son en su mayoría estudios ecológicos, por lo que se necesitarían estudios de mayor evidencia estadística para poder establecer una relación causal. Es necesaria más investigación sobre este tema.

Palabras clave: Radón, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, alzheimer, parkinson, enfermedades neurodegenerativas.

RESUMO

Obxectivo: Revisar a evidencia publicada entre a exposición a radón e as enfermidades neurodexenerativas, a través dunha revisión sistemática da literatura científica.

Métodos: Realizouse unha búsqueda bibliográfica nas seguintes bases de datos: Pubmed (Medline), Cochrane, BioMedCentral y Web of Science. Para a recopilación de información, levouse a cabo unha estratexia predeterminada de búsqueda, baseada no emprego de varias combinacións de términos. Trala búsqueda inicial, obtivéronse un total de 77 artigos, dos cales só cumpriron criterios de inclusión 10. Destes 10, 5 estaban relacionados coa esclerose múltiple (EM), 2 coas enfermidades de motoneuronas (EMN), concretamente esclerose lateral amiotrófica (ELA) e 3 coa enfermidade de alzheimer (EA) e a enfermidade de parkinson (EP).

Resultados: A maioría dos estudos incluídos, suxiren unha posible asociación entre a exposición a radón e o posterior desenvolvemento de enfermidades neurodexenerativas. Dentro dos resultados que foron significativos estadísticamente, estes suxiren unha posible asociación entre a exposición ó radón e a prevalencia de EM. Ademais, tamén se suxire que a exposición ó radón aumenta a mortalidade por EMN e por EA. Relativo á EA e á EP, observouse que certos produtos de descomposición do Rn^{222} , concretamente Po^{210} y Bi^{210} , presentan un patrón de distribución característico dentro da anatomía cerebral. Porén, o estudo de maior evidencia científica incluído nesta revisión, o cal estudaba a asociación entre as concentracións de gas radón nas vivendas e a incidencia de EM, revelou resultados non significativos

Conclusiones: Non pode concluírse que exista, aínda que sí que se observa, unha posible asociación causal entre a exposición ó radón e as enfermidades neurodexenerativas. Os estudos dispoñibles son na súa maioría estudos ecolóxicos, polo que se necesitarían estudos de maior evidencia estadística para poder establecer unha relación causal. É necesaria máis investigación sobre este tema.

Palabras clave: Radón, esclerose múltiple, esclerose lateral amiotrófica, alzheimer, parkinson, enfermidades neurodexenerativas

ABSTRACT

Objective: Review the published evidence between radon exposure and neurodegenerative diseases, through a systematic review of scientific literature.

Methods: We performed a bibliographic search in the following databases: Pubmed (Medline), Cochrane, BioMedCentral and Web of Science. For gathering information, it was carried out a predetermined search strategy, based on several combinations of terms. After an initial search, 77 articles were obtained, fulfilling inclusion criteria only 10. About these 10 articles, 5 were related to multiple sclerosis (MS), 2 were about motor neuron diseases (MND), in particular amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and 3 were related to both Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD).

Results: The majority of the included articles, suggest a possible association between radon exposure and a subsequent development of neurodegenerative diseases. Among the studies which obtained statistical significant results, some of them suggest a possible association between radon exposure and an increase in the MS prevalence. Furthermore, it is also suggested that radon exposure increases EMN and EA mortality. Relative to EA and EP, it was observed that certain decay products of Rn^{222} , specifically Po^{210} and Bi^{210} , present a characteristic distribution pattern within the brain anatomy. However, the study with the highest scientific evidence included in this review, which investigated about a possible association between the concentrations of radon gas at houses and the incidence of MS, revealed no significant results.

Conclusions: It can not be concluded that there is, although it is observed, a possible causal association between radon exposure and neurodegenerative diseases. Most of the available studies are ecological so, it would be necessary studies of higher statistical evidence to establish a causal relationship. More research is needed on this topic.

Keywords: Radon, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, alzheimer, parkinson, neurodegeneratives diseases

2. LISTA DE ABREVIATURAS

AE: Asociación Estadística
AP: Año de publicación
CC: Estudio de Casos y controles
CExp: Caracterización de la exposición
CHO: Estudio de Cohortes
CS: Control de sesgos
DE: Diseño del estudio
DFT: Demencia Frontotemporal
DM: Diabetes Mellitus
EA: Enfermedad de Alzheimer
ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica
EM: Esclerosis Múltiple
EMN: Enfermedades de motoneuronas
EOAD: Early Onset Alzheimer Disease
EP: Enfermedad de Parkinson
Exp: Estudio Experimental
HLA: Human leukocyte Antigen
ICal: Indicador de Calidad
IMC: Índice de Masa Corporal
LET: linear energy transfer
LOAD: Late Onset Alzheimer Disease
N: Tamaño muestral
NRPB: National Radiological Protection Board
OEst: Objetivo del estudio
RBE: Referencia de la bibliografía del estudio
T: Estudio Transversal
US EPA: United States – Environmental Protection Agency
VEB: Virus de Epstein-Barr

3. INTRODUCCIÓN

3.1 ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas se definen como un conjunto heterogéneo de enfermedades que afectan al sistema nervioso central y, que se caracterizan fundamentalmente, por una pérdida progresiva neuronal. La descripción de las diferentes enfermedades depende del área neuronal afectada.

En la actualidad, se están volviendo una causa cada vez más frecuente y común de deterioro cognitivo, morbilidad y mortalidad, hecho que se ve reflejado sobretudo en personas de edad más avanzada [1]. El envejecimiento, es el principal factor de riesgo para la mayoría de enfermedades neurodegenerativas [2].

Varios han sido los mecanismos propuestos como factores contribuyentes en el desarrollo de éstas enfermedades. Actualmente, no existe una causa definitiva, ni se conocen con precisión las vías por las que se desarrollan éste tipo de trastornos [3].

Hay más de 100 enfermedades descritas como enfermedades neurodegenerativas. Algunos ejemplos serían la Esclerosis múltiple (EM), la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), la Enfermedad de Alzheimer (EA) , la Enfermedad de Parkinson (EP), la Enfermedad de Huntington, la Ataxia de Friedreich o la demencia por cuerpos de Lewy, entre otras. Sin embargo, debido a la ausencia de información sobre el tema objeto de estudio en varias de ellas, esta revisión se centrará en las 4 enfermedades neurodegenerativas de mayor relevancia clínica, y de las cuales más información se dispone.

3.1.1 Esclerosis Múltiple

La EM es una enfermedad autoinmune del SNC caracterizada por una tríada consistente en: inflamación, desmielinización y gliosis, características a las cuales se añade la pérdida de neuronas. Es una de las principales causas de discapacidad en adultos jóvenes [4].

La etiología es desconocida. Se cree que podría tener un origen multifactorial en el que interaccionarían factores genéticos y ambientales, los cuales podrían desencadenar un ataque autoinmune, que sería el que dañaría la mielina y los axones [5,6].

Es la más frecuente dentro del grupo de enfermedades desmielinizantes, con una prevalencia de 1 por cada 1.000 personas en Estados Unidos y Europa [7].

La EM es más frecuente en mujeres, con un ratio aproximado de 1,7:1. Se puede presentar a cualquier edad, aunque generalmente, su edad de inicio se encuentra entre los 20-40 años, siendo algo más tardía en el caso de los varones [8].

Se suele decir que existe un gradiente latitudinal en relación con su prevalencia. Las regiones próximas al ecuador tendrían valores inferiores en comparación con las regiones de mayor latitud [9]. Sin embargo, en los últimos años, se ha visto que debido entre otras causas a la mayor esperanza de vida, y a las mejoras en el diagnóstico de la enfermedad, este gradiente parece que podría estar desapareciendo y que la prevalencia estaría aumentando en todas las regiones [10].

La EM no es una enfermedad hereditaria, pero el riesgo de padecerla en pacientes con familiares de primer grado afectos, es mayor que el de la población general [11,12]. En varios estudios se establece que los gemelos monocigóticos tienen un mayor riesgo que la población general, al igual que los hermanos, aunque en éste caso, el aumento del riesgo es en menor proporción [13]. Los factores genéticos han sido demostrados, en varios estudios epidemiológicos, como los principales responsables de la predisposición a la enfermedad. El mayor riesgo individual lo ejercerían las variaciones dentro de la región HLA (Human leukocyte Antigen), localizada en el cromosoma 6 (6p21.3). Se han identificado en los últimos años, más de 200 variantes que contribuyen, de manera independientemente, al riesgo de EM. Sin embargo, ninguna de ellas ha mostrado ser un factor de riesgo tan alto como las variaciones en la región HLA [14,15].

Las migraciones, también parecen tener un papel importante en la predisposición a la enfermedad. El hecho de cambiar de residencia, con una edad menor a 15 años, desde un área de baja a otra de alta prevalencia, podría afectar al riesgo de desarrollarla [16]. Este hecho, se ve respaldado por un estudio en el que se muestra como ingleses que emigran a Sudáfrica tienen una prevalencia de EM de 40×10^5 , frente a 7×10^5 , que se correspondería con la prevalencia de la enfermedad en niños que han nacido en Sudáfrica y cuyos padres son ingleses [17].

Entre los factores ambientales que más se han estudiado, y que han sido relacionados con el riesgo de EM, se encuentran: la infección por el Virus de Epstein-Barr (VEB), y la deficiencia de vitamina D [18,19]

La EM es más frecuente en las zonas geográficas que se encuentran más alejadas del ecuador, donde la exposición solar se encuentra reducida. El hecho, de que la exposición de la piel a la radiación ultravioleta B (UVB) es esencial para la síntesis de vitamina D, hace pensar que la deficiencia de vitamina D, por una exposición solar reducida, podría constituir un factor de riesgo [18,19].

En relación a la infección por el VEB, el riesgo de desarrollo de la enfermedad es mayor si la infección se adquiere en la adolescencia o más tardíamente, frente a su adquisición en la etapa infantil [20]. La hipótesis de la higiene, la cual se basa en el hecho de que la mejora del saneamiento y la reducción de las infecciones infantiles en los países desarrollados podrían explicar el aumento de incidencia de las enfermedades autoinmunes, no explicaría la mayor prevalencia de la EM en las zonas rurales frente a las urbanas (donde el saneamiento es mejor) [21].

Además de los factores previamente expuestos, también se han asociado como potenciales factores de riesgo en el desarrollo de EM, el tabaquismo y los traumatismos. Referente a los traumatismos, especialmente aquellos que afectan la región de la médula espinal y/o cerebro, estos podrían interrumpir la barrera hematoencefálica, ocasionando

el desarrollo de placas de EM en aquellas personas que estuvieran genéticamente predispuestas [22]. En un metanálisis que incluía 36 estudios de casos y controles y 4 de cohortes, los primeros indicaron una asociación estadísticamente significativa entre traumatismo craneoencefálico pre-mórbido y riesgo de desarrollo de EM [23], con la excepción de uno de los estudios, donde se informa que una lesión a nivel cerebral en los últimos 6 años, duplica la incidencia de EM [24]. Esta correlación no apareció en los estudios de cohortes.

3.1.2 Enfermedades de motoneuronas: Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una pérdida progresiva de neuronas motoras, tanto a nivel de la corteza motora (motoneuronas superiores), como a nivel de médula espinal (motoneuronas inferiores). Su comienzo suele ocurrir en la edad adulta. Los síntomas predominantes son un aumento progresivo de la atrofia muscular y de la debilidad. Al inicio de la enfermedad, la debilidad suele ser focalizada, sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, acabará involucrando a la mayoría de los músculos. La muerte en estos pacientes suele deberse, en última instancia, a una insuficiencia respiratoria. Esta suele aparecer cuando la enfermedad afecta al diafragma, ocasionando una parálisis de dicho músculo [25].

Antiguamente, fue considerada una enfermedad neuromuscular, pero la información proporcionada acerca de ésta enfermedad en la última década, muestra una participación más amplia por parte del sistema nervioso central que el reconocido previamente. Casi la mitad de los pacientes con ELA, desarrollan deterioro cognitivo y conductual, a la vez que aproximadamente el 13% de los pacientes tienen demencia frontotemporal (DFT), con la cual comparte características desde el punto de vista patológico-biológico [26, 27]. En pacientes con ambas enfermedades se han encontrado agregados de proteínas TDP-43 [28], y se ha descubierto como principal causa genética de ELA y DFT las expansiones repetidas de hexanucleótidos en C9orf72 [29].

En Estados Unidos y Europa, la incidencia de ELA es de $1-2 \times 10^5$ personas/año y el número total de casos se encuentra entre $3-5 \times 10^5$ [30]. El riesgo de padecer la enfermedad es de aproximadamente 1:400 para las mujeres, y de 1:350 para los hombres [31,32]. Esta tendencia se confirma en varios estudios de poblaciones, entre ellos, dos realizados en Europa y en Irlanda [33-35].

El patrón de herencia dominante explica aproximadamente el 10% de los casos, donde la proporción entre hombres y mujeres es prácticamente 1:1. El restante 90% se correspondería con un origen esporádico (es decir, sin historia familiar) y donde sería más frecuente en los varones, con una proporción aproximada de 2:1 [36].

Además de los factores comentados anteriormente, otros factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de ELA son: el tabaquismo, un IMC (Índice de Masa Corporal) bajo previo al diagnóstico de la enfermedad, la exposición a metales o pesticidas, las infecciones, la actividad física intensa o la encefalopatía traumática

crónica, la cual ocurre entre atletas, sobretodo en los que realizan deportes de contactos (por ejemplo: boxeo) [37-39].

3.1.3 Enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neuronal donde se produce un proceso degenerativo a nivel del sistema nervioso caracterizado por una pérdida de las funciones cognitivas que, finalmente, acaba causando la muerte. Constituye la causa más común de demencia en los sujetos de edad avanzada [40].

En 2005, se estimaba en aproximadamente 24 millones las personas que padecían demencia en todo el mundo, prediciendo que esta cifra se multiplicaría por 4 en 2050. La mayoría de estas personas, un 70% aproximadamente, padecían de EA. Europa occidental y el norte de América, son las regiones donde se cree que la prevalencia e incidencia de demencia es más alta entre las personas de 60 años. Le seguiría América Latina, China, y los países del Pacífico occidental pegados a China [41]. Sin embargo, su incidencia aumenta de manera extraordinaria con la edad, produciéndose el mayor incremento en la 7ª y 8ª década de la vida.

La EA se puede clasificar en 2 categorías en función de su edad de aparición. Cuando esta aparece antes de los 65 años, se denomina EA de aparición precoz (EOAD: Early Onset Alzheimer Disease), mientras que, si su comienzo tiene lugar con más de 65 años, se denomina EA de aparición tardía (LOAD: Late Onset Alzheimer Disease). La LOAD, representa más del 95% de los casos. La EOAD se suele asociar con una progresión más rápida, y con un patrón de herencia mendeliana, frente a la LOAD, donde los genes involucrados no presentan una herencia mendeliana y podría ser resultado de una combinación de factores ambientales y genéticos [42,43].

Se han descrito varios factores, tanto protectores, como de riesgo, para el desarrollo de la enfermedad. El factor de riesgo más importante de todos es la edad. El sexo femenino, por ejemplo, se considera un factor de riesgo independientemente del hecho de que las mujeres vivan más años. Además, relativo al sexo, se considera que las mujeres que portan un alelo de Apo ϵ 4, tendrían más susceptibilidad que los hombres que portaran ese alelo [44].

Otros factores de riesgo a destacar serían: las enfermedades cerebrovasculares (como infartos hemorrágicos, infartos isquémicos corticales, vasculopatías o cambios en la sustancia blanca), la presión arterial, la DM (Diabetes Mellitus) tipo 2, el peso corporal, los niveles de lípidos plasmáticos, la presencia de síndrome metabólico, el tabaquismo, o el haber sufrido un traumatismo craneal. Dentro de los factores protectores se encontrarían: la dieta, la actividad física o la actividad intelectual.

Relativo a la presión arterial, algunos estudios sugieren que la presión arterial elevada en la edad media de la vida (40-60 años) aumentaría el riesgo posterior de desarrollo de EA [45,46].

Respecto al tabaquismo, existe información contradictoria acerca de si es un factor de riesgo o un factor protector. La mayoría de los estudios de casos y controles sugieren que el tabaquismo es un factor protector [47,48]. Hay evidencia que propone, que la

nicotina provocaría un aumento de la cantidad de receptores nicotínicos colinérgicos. De esta manera, se estaría compensando la pérdida que se produce de estos receptores en la EA y su característico déficit colinérgico. Por otra parte, los estudios prospectivos muestran al tabaquismo como un factor de riesgo [49,50]. El aumento de producción de radicales libres, que conduciría a una situación de estrés oxidativo; o la afectación del sistema inmune, activando fagocitos y produciendo un daño oxidativo todavía mayor, podrían ser mecanismos por los que el tabaquismo se consideraría un factor de riesgo en la EA [51].

3.1.4 Enfermedad de Parkinson

La EP, es una enfermedad neurodegenerativa en la que, desde el punto de vista patológico, se produce una degeneración neuronal en la sustancia negra pars compacta, y una acumulación de inclusiones citoplasmáticas de α -sinucleína, denominadas cuerpos de Lewy [52,53].

Los pacientes que sufren la enfermedad, presentan síntomas motores y no motores. Dentro de los síntomas motores destacan: la bradicinesia, el temblor de reposo, la rigidez y la inestabilidad postural. Entre los síntomas no-motores se encontrarían: la anosmia, desordenes del sueño o algunos síntomas asociados al tracto gastrointestinal. La depresión, también es frecuente en el curso de la enfermedad [54, 55]. Un dato importante, de cara al diagnóstico, es el hecho de que hay estudios que sugieren que los síntomas no-motores podrían preceder a los motores en un periodo de aproximadamente 10 años [56].

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. El primer puesto lo ocupa la EA. La prevalencia de EP en los países con mayor población era de aproximadamente 4 millones de personas en 2005, cifra que se espera aumente hasta los aproximadamente 9 millones en 2030. Se sugiere que la prevalencia aumenta con la edad, y aunque los datos exactos de incidencia y prevalencia difieren dependiendo de la metodología empleada, un metanálisis publicado recientemente, aporta datos de prevalencia como: 1903×10^5 individuos con EP en el rango de personas mayores de 80 años. De esta manera, el aumento que se espera para el 2030, podría tener su fundamento en el hecho de que cada vez las poblaciones están más envejecidas. La edad media de inicio es aproximadamente a los 60 años, siendo el riesgo de por vida mayor en el caso del sexo masculino (aproximadamente 2%) comparado con el sexo femenino (aproximadamente 1,3%) [57-59].

Contribuyen al desarrollo de la EP tanto los factores ambientales, como los factores genéticos y, al igual que ocurría con la EA, la mayoría de los casos son de tipo esporádico (entre el 85% y 90%) [59]. Varios han sido los factores que se han postulado a lo largo de la historia como posibles influentes en el desarrollo de la enfermedad, tanto desde un punto de vista protector, como de riesgo.

Dentro de los factores ambientales nos encontramos: el tabaquismo, el consumo de café y té, y la exposición a determinados pesticidas. Respecto al hábito de fumar, los metanálisis lo consideran un factor protector para la EP (rango de OR: 0,23 – 0,70), y consideran que el efecto protector podría durar hasta 25 años después de dejar el hábito

tabáquico. Una de las hipótesis por las cuales se cree que el tabaco es protector para la EP es su posible efecto neuroprotector. Sin embargo, este hecho solo se ha observado en estudios *in vitro* [60,61]. De acuerdo con un metanálisis, la cafeína también se consideraría un factor protector para la EP, reduciendo el riesgo de padecer la enfermedad un 25% en los individuos que consuman café, con un efecto lineal en relación con la dosis [68]. La base de este supuesto se basa en que la cafeína actúa como un antagonista de los receptores de adenosina (A2A) [63]. Relativo al consumo de té, es importante señalar las diferencias observadas en un estudio chino respecto a los tipos de té y su posible asociación con la EP. El té negro, el cual constituye la segunda fuente de cafeína, se asoció a un riesgo más bajo para EP, sobretodo en el sexo femenino, mientras que el té verde, no mostró ninguna asociación de riesgo [64].

3.2 RADÓN

La exposición a radón residencial es la segunda causa de cáncer de pulmón, después del tabaco, y la primera causa de cáncer de pulmón en los individuos no fumadores. Entre un 3% y 14% de cánceres de pulmón se relacionan con su exposición [65].

Relativo a la exposición a radón y cáncer de pulmón, estudios epidemiológicos indican que el periodo de inducción para este cáncer se estimaría entre 5 y 25 años [66]. Además, recientemente se ha hecho alusión a que el acortamiento de la longitud de los telómeros (complejos proteicos de DNA-estructurales localizados en la región final de los cromosomas) podría estar relacionado con el aumento del riesgo de cáncer de pulmón y que, por tanto, podría ser empleado como un biomarcador de cáncer [67]. De esta manera, se sugiere que en zonas de elevados niveles de radón ambiental, el acortamiento de telómeros, podría ser un biomarcador de riesgo en la inducción de cáncer de pulmón [68].

El radón, fue declarado carcinógeno humano en 1988 por la IARC (International Agency for Resesrch on Cancer) tras ser demostrado su efecto carcinógeno en el pulmón en 1988. La agencia de protección ambiental Americana (USEPA: US Environmental Protection Agency) estableció en 148 Bq/m^3 el nivel de acción, mientras que la WHO 2009 lo estableció posteriormente en un punto más bajo: 100 Bq/m^3 [65].

El radón es un gas noble, incoloro, inodoro e insípido. Es soluble en lípidos, y tiende a acumularse en tejidos lipídicos corporales ricos en carbono, como sería el caso del tejido cerebral [69]. Aparece en la cadena de desintegración del U^{238} . Hay 3 isótopos que ocurren de manera simultánea: Rn^{222} un producto directo del Ra^{226} (de la serie de descomposición del U^{238} ; Rn^{220} , producto de la descomposición del Th^{232} ; y Rn^{219} , producto de la descomposición del U^{235}). De los isótopos anteriormente mencionados, el más significativo es el Rn^{222} , comprendiendo el 80% del total. La vida media de éste isótopo es de 3,8 días, frente a los otros dos isótopos mencionados (Rn^{220} : 55.6s; Rn^{219} : 3.6s). El Rn^{222} tiene dos descendientes con una vida media más corta (de milisegundos), el Po^{218} y Po^{214} . Ambos, son una fuente significativa de radiación en humanos, ya que cuando éstos se desintegran, liberan partículas α . Este tipo de partículas impactan en las células epiteliales del pulmón, pudiendo ocasionar alteraciones genéticas y moleculares. Sería la exposición acumulada a bajas concentraciones de estos productos de

degradación del radón, lo que conduciría a un mayor riesgo oncogénico [65,70,71]. De esta manera, el radón es químicamente inactivo, aunque su desintegración, pasa a través de una serie de productos de descomposición que sí son radiactivos. Finalmente, se convierte en Pb 206, el cual es estable [72].

Tabla 1: Productos de degradación de radón y sus características

Radionuclide	Half-life	Major radiation emissions (MeV)		
		Alpha	Beta	Gamma
²²² Rn	3.823 d	5.49	0.670	0.295
²¹⁸ Po	3.05 min	6.00	0.730	0.352
²¹⁴ Pb	26.8 min		1.02	
²¹⁴ Bi	19.7 min		1.0	0.609
			1.51	1.12
			3.26	1.764
²¹⁴ Po	164 μs	7.69		
²¹⁰ Pb	22.3 y	0.015	0.047	
			0.061	
²¹⁰ Bi	5.01 d	1.161		
²¹⁰ Po	138.4 d	5.305		
²⁰⁶ Pb	Stable			

Tiende a acumularse en interiores (viviendas o lugares de trabajo). Su concentración, depende fundamentalmente del contenido de uranio en la zona de corteza terrestre donde se encuentren los edificios. Sin embargo, el aislamiento, la ventilación o los materiales de construcción (este último menos importante), son también factores implicados en la concentración de radón [73]. Además, debido a que el radón es más denso que el aire, su concentración suele ser mayor en los pisos inferiores comparado con los superiores.

La única asociación demostrada hasta el momento respecto a la exposición al radón, es la de éste con el cáncer de pulmón. Sin embargo, la exposición a este gas podría causar otras patologías como: cáncer de orofaringe, tumores cerebrales, cáncer gástrico, neoplasias hematológicas, ... [74-79]. Relativo a esto, un estudio llevado a cabo en Galicia, zona noroeste de la península ibérica y, área con altos niveles de radón, sugiere un aumento del riesgo para neoplasias distintas de cáncer de pulmón en aquellas personas que han vivido más de 50 años en la misma vivienda [80]. Enfermedades respiratorias como la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), también se habrían sugerido como una asociación. En un estudio ecológico realizado en la región española mencionada anteriormente, se observa una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la prevalencia de EPOC y la exposición a radón en cada municipio (RR 1.06; 95% IC: 1.02-1.10) y para los ingresos hospitalarios de EPOC (RR 1.07; 95% IC: 1.00-1.16) [81].

Finalmente, enfermedades neurodegenerativas como la EM, ELA, EA, EP han sido propuestas como posible resultado de la exposición a este gas. El mecanismo fisiológico por el que se cree que se desarrollan estas enfermedades, se basa fundamentalmente en el hecho de que el radón es soluble en lípidos. Cuando un individuo inhala aire ambiente con radón, este es exhalado mayoritariamente casi de manera inmediata. Sin embargo, la pequeña parte que se queda atrapada en los pulmones, pasa al sistema

circulatorio. Este sistema, le sirve de vehículo para alcanzar diferentes tejidos con alto contenido en lípidos como serían: el cerebro, la médula ósea o el sistema nervioso. De esta manera, estos tejidos se dañarían debido a la toxicidad y radioactividad de este gas [83,83].

3.2.1 Radón y Esclerosis Múltiple y Esclerosis Lateral Amiotrófica

En la EM, debido a un proceso degenerativo de desmielinización, las lipoproteínas que forman parte de la estructura de las vainas de mielina que rodean al axón se pierden, lo cual, afecta de manera significativa en la conducción saltatoria del impulso nervioso. La teoría por la que se cree que el radón estaría involucrado, establece que las vainas de mielina de los nervios absorberían radón, ya que este es liposoluble, liberándose partículas α , y dañando de manera irreversible la vaina de mielina. La generación de radicales libres conduciría a un potencial daño oxidativo que también dañaría la porción lipídica de la mielina [84,85].

3.2.2 Radón y Enfermedad de Alzheimer y Parkinson

Como se ha explicado anteriormente, el radón al ser inhalado, no solo permanece en los pulmones, sino que, debido a su liposolubilidad, pasa al sistema circulatorio, y se distribuye hacia otros tejidos corporales. Entre sus destinos finales, se encontrarían aquellos con alta concentración de lípidos (como serían el cerebro y la médula ósea) [69]. Los productos de descomposición del radón tienen predisposición por las neuronas (son neurotóxicos), y en ellas causan toxicidad (neurotoxicidad). Lo más importante, relativo a los productos de descomposición del radón, sobretodo en relación con estas dos enfermedades neurodegenerativas, es el hecho de que estos productos son insolubles en lípidos.

Un estudio encontró que los pacientes con EP tenían más cantidad de productos de descomposición de radón, concretamente Po^{210} (radionúclido que emite radiaciones α) y Bi^{210} (radionúclido que emite radiaciones β) en la fracción lipídica de la sustancia blanca y gris cortical de lóbulos frontales y temporales; mientras que, en los pacientes con EA, la proporción de estos productos era mayor en la fracción proteica. Se cree que los radicales libres generados en el proceso de descomposición del radón, los cuales facilitarían la formación de oxiclóruros de alta reactividad, y tendrían mayor afinidad por los metales pesados, podrían aumentar la absorción de Po^{210} y Bi^{210} . La acumulación de estos productos, dañaría sobretodo a los astrocitos, células del sistema nervioso con alta sensibilidad a la radiación. Además, tras analizar la distribución de estos productos de descomposición del radón en las diferentes regiones anatómicas cerebrales post-mortem de una paciente de 86 años que había padecido de EA, se observó que la mayor parte de las radiaciones procedentes de estos productos de descomposición, se encontraban en la amígdala y en el hipocampo [86-89].

Otra vía de entrada al SNC, desde el aire ambiente por parte del radón, podría ser a través del sistema olfatorio. Las partículas que son menores de 100 nanómetros de diámetro, al ser inhaladas, se depositarían principalmente en el bulbo olfatorio. De esta

manera, estas partículas serían vehiculizadas a través de la región del área nasal y del nervio olfatorio, hacia el SNC. Esta vía, ya ha sido demostrada para algunas sustancias contaminantes del medio ambiente. El epitelio olfatorio, aumenta su permeabilidad en situaciones de inflamación y a medida que aumenta la edad de los individuos. Esto ocasionaría que hubiera una mayor translocación de agentes ambientales que pasaran al SNC tras ser inhalados. De hecho, se ha relacionado el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, como serían la EA y la EP, con la disfunción del bulbo olfatorio [90-92].

3.3 OBJETIVO DE LA REVISIÓN

La exposición a gas radón, se considera en la actualidad un factor de riesgo para el cáncer de pulmón. Sin embargo, hay diversas patologías en las que la asociación entre la exposición a este gas, y su posterior desarrollo, es bastante controvertido. De esta manera, a través de esta revisión de la información disponible de la literatura científica, el objetivo de esta revisión es intentar averiguar si existe una posible relación entre la exposición a gas radón y las enfermedades neurodegenerativas.

4. MÉTODOS

4.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed (Medline), Cochrane, BioMedCentral y Web of Science. Para la recopilación de información hemos usado una estrategia predeterminada de búsqueda, basada en el empleo de una serie de combinaciones de términos que se exponen posteriormente. Los idiomas empleados en la búsqueda han sido castellano e inglés. El período de búsqueda comprende desde el inicio de los registros hasta el 20/02/2020.

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Hemos usado los siguientes criterios de inclusión y de exclusión para incluir artículos en la revisión sistemática. (a) Temática principal sobre la posible relación entre la exposición a radón y las enfermedades neurodegenerativas. (b) Con relación al diseño del estudio se incluyen: estudios experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios ecológicos y/o transversales (c) En relación a los participantes, se incluyen solo estudios realizados sobre población general (d) En relación al tamaño muestral, se han excluido los artículos que sean estudios de un caso (N=1) (e) En relación al ICal (Indicador de calidad) se han excluido los artículos con un valor menor de 1,2.

4.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DEL ESTUDIO

4.3.1 Indicador de calidad (ICal)

Se ha empleado un indicador de calidad, de elaboración propia, con el objetivo de evaluar cada uno de los estudios analizados. Está compuesto por tres ítems: diseño de estudio, tamaño muestral y control de sesgos; cada uno de los cuales recibe un porcentaje en función de su grado de relevancia para la calidad del estudio. Además, dentro de cada ítem, hay características que en función de su relevancia, se les asigna una puntuación, siendo ésta proporcional a la calidad:

4.3.1.1 Diseño del estudio (DE): 60%

Al diseño del estudio, se le aplica un 60% del valor total de calidad de cada estudio. En la siguiente tabla (tabla 2), se muestra el factor por el que se multiplica este porcentaje, el cual es mayor, a mayor evidencia científica del estudio.

Tabla 2: Puntuaciones de los distintos diseños de estudio (DE) para la elaboración del ICal. Elaboración propia.

DE	Puntuación
Transversal (T)	1
Casos y Controles (CC)	2
Cohortes (CHO)	3
Experimental (Exp)	4

4.3.1.2 Tamaño muestral (N): 30%

Al tamaño muestral se le aplica un 30% del valor total de la calidad del estudio. En la tabla 3, se muestra el factor por el que se multiplica este porcentaje. Cada factor comprende unos rangos de tamaño muestral, y este es mayor, cuanto mayor es el tamaño de la muestra del estudio analizado.

Tabla 3: Puntuaciones de los distintos tamaños muestrales (N) para la elaboración del ICal. Elaboración propia.

N	Puntuación
$15 \leq N < 30$	1
$30 \leq N < 50$	2
$N \geq 50$	3

4.3.1.3 Control de sesgos (CS): 10%

Al control de sesgos se le aplica el restante 10% del valor total de calidad del estudio. En la tabla 4, aparece el factor por el que se multiplica este porcentaje, el cual se establece en función de si el estudio ha controlado sus correspondientes sesgos, o no lo ha realizado.

Tabla 4: Puntuaciones para el control de sesgos (CS) para la elaboración del ICal. Elaboración propia.

CS	Puntuación
Sí	1
No	0

Puntuados cada uno de los estudios con los distintos ítems, se procedió a realizar una suma ponderada, con dichas puntuaciones, en cada uno de los estudios de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{ICal} = \Sigma [0,6 \times \text{DE} + 0,3 \times \text{N} + 0,1 \times \text{CS}]$$

De esta manera, cada estudio cuenta con su propio indicador de calidad, pudiendo obtener cada uno de ellos una puntuación máxima de 3,4 puntos, y una puntuación mínima de 0,9 puntos.

Los cálculos realizados para los ICal de cada uno de los estudios incluidos en la revisión se muestran a continuación en la tabla 5:

Tabla 5: Puntuaciones ICal de los estudios incluidos en la revisión.

RBE	ICal
82	$0,6 \times 3 + 0,3 \times 3 = 2,7$
97	$0,6 \times 2 + 0,3 \times 3 = 2,1$
98	$0,6 \times 2 + 0,3 \times 1 = 1,5$
99	$0,6 \times 1 + 0,3 \times 3 = 1,5$
100	$0,6 \times 1 + 0,3 \times 3 = 1,5$
101	$0,6 \times 1 + 0,3 \times 3 = 1,5$
102	$0,6 \times 1 + 0,3 \times 3 = 1,5$
103	$0,6 \times 2 + 0,3 \times 1 = 1,5$
104	$0,6 \times 1 + 0,3 \times 3 = 1,5$
105	$0,6 \times 1 + 0,3 \times 2 = 1,2$

4.4 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica, se obtuvieron un total de 77 resultados. Tras la lectura de los resúmenes de estos 77 artículos, se excluyeron 67 por no cumplir criterios de inclusión, o bien por encontrarse varios de ellos en distintas bases de datos, por lo que finalmente son 10 los artículos incluidos en la revisión. A continuación, se exponen de manera detallada, los resultados obtenidos en las diferentes combinaciones de términos empleadas en la búsqueda:

4.4.1 *Radon AND Multiple Sclerosis*

Tras la realización de la búsqueda en las bases de datos nombradas al inicio de éste apartado, con la combinación *Radon AND Multiple Sclerosis*, se han obtenido un total de 18 resultados. De estos, solo 5 artículos se han incluido en la revisión. A continuación, se muestran los resultados correspondientes a la búsqueda en cada una de las bases de datos:

Tras realizar una búsqueda en PubMed, donde se obtienen un total de 6 resultados, únicamente cumplen criterios de inclusión 3. Se excluyen los 3 restantes por motivo de no tener que ver con el tema a estudio.

Tras la búsqueda realizada en Web of Science, donde se obtienen un total de 8 resultados, se incluyen finalmente en la revisión 2. Se excluyen 6 debido a que 3 aparecen repetidos de la búsqueda anterior de PubMed, 1 aparece en una búsqueda

posterior con la combinación de términos de *Radon AND Amyotrophic lateral sclerosis*, otro es el mismo artículo, pero publicado en diferentes lugares (Whole body Bi-214 and bedroom radon concentration in Multiple Sclerosis), y el último de los excluidos, no se trata de ningún tipo de estudio.

La búsqueda realizada en Cochrane, no obtiene ningún resultado, y la realizada en BioMedCentral obtiene 4 resultados, pero ninguno de ellos cumple criterios de inclusión.

4.4.2 Radon AND Amyotrophic lateral sclerosis

Tras la realización de la búsqueda, en las bases de datos nombradas al inicio de éste apartado, con la combinación *Radon AND Amyotrophic lateral sclerosis*, se han obtenido un total de 4 resultados. De estos, solo 2 artículos se han incluido en la revisión. A continuación, se muestran los resultados correspondientes a cada base de datos:

Tras la búsqueda realizada en PubMed, se obtiene únicamente un resultado, el cual cumple criterios de inclusión, y por lo tanto se incluye en la revisión.

Tras la búsqueda realizada en Web of Science, se obtienen un total de 2 resultados. Uno de ellos es el que se encontró previamente en la búsqueda de PubMed para esta misma combinación de términos. El otro artículo encontrado, el cual no aparecía en búsquedas previas, cumple criterios de inclusión y por lo tanto se incluye en la revisión.

La búsqueda realizada en Cochrane no obtiene ningún resultado, y la búsqueda en BioMedCentral obtiene solo 1 resultado. Este artículo, el cual ya aparecía en la búsqueda de esta misma base de datos con la combinación de términos *Radon AND Multiple Sclerosis*, no cumple criterios de inclusión, y por lo tanto no se incluye en la revisión.

4.4.3 Radon AND Alzheimer

Tras la realización de la búsqueda en las bases de datos nombradas al inicio de éste apartado con la combinación de términos *Radon AND Alzheimer*, se han obtenido un total de 23 resultados. De estos, solo 2 artículos se han incluido en la revisión. A continuación, se muestran los resultados correspondientes a cada base de datos:

Tras la búsqueda realizada en Pubmed, se obtienen inicialmente 6 resultados, de los cuales se incluyen 1 en la revisión, y se excluyen 5 artículos. De los que se excluyen dos de ellos no cumplen criterios de inclusión por no tener que ver con el tema a estudio; otro que no cumple dichos criterios por tratarse de un estudio de 1 caso, es decir, no alcanza el tamaño muestral mínimo requerido, y los restantes, son los mismos artículos anteriores pero publicados con un título diferente.

Tras la búsqueda realizada en Web of Science, se obtienen un total de 8 artículos, incluyéndose finalmente solo 1 en la revisión. El resto, se excluyen por diversos motivos: 2 de ellos no estaban relacionado con el tema y de los 5 restantes, se encuentran repetidos de la búsqueda previa de PubMed (siendo además dos de estos artículos el mismo).

La búsqueda en Cochrane no obtiene ningún resultado, y la realizada en BioMedCentral, obtiene un total de 9 resultados. Sin embargo, no se incluye ninguno en la revisión. Los motivos de exclusión son que la mayoría (8/9 artículos) no tienen que ver con el tema a estudio, mientras que el último de ellos, es un artículo de 1 caso, que por insuficiente tamaño muestral no cumple criterios de inclusión, y el cual ya aparecía en búsquedas previas y fue excluido por este mismo motivo.

4.4.4 Radon AND Parkinson

Tras la realización de la búsqueda en las bases de datos nombradas al inicio de éste apartado con la combinación de términos *Radon AND Parkinson*, se han obtenido un total de 15 resultados. De estos, ningún artículo se añade a la revisión, debido mayormente, a que muchos de los resultados obtenidos aparecen en búsquedas con otras combinaciones de términos y, por lo tanto, no se incluyen en este apartado. A continuación, se muestran los resultados correspondientes a cada base de datos:

Tras la búsqueda realizada en Pubmed, se obtienen 8 resultados. No se incluye ningún artículo ya que 3 son repetidos de la búsqueda anterior de las combinaciones de términos de *Radon AND Alzheimer*, y los 5 restantes no están relacionados con el tema a estudio.

Tras la búsqueda realizada en Web of Science, se obtienen 3 resultados, los cuales aparecen repetidos de la búsqueda anterior.

Se realiza una búsqueda en Cochrane donde no se obtiene ningún resultado, y en BioMedCentral, se obtienen un total de 4 resultados, de los cuales 3 se excluyen por no tener que ver con el tema objeto de estudio, y el restante se trata del artículo de 1 caso nombrado en apartados anteriores con los motivos de exclusión ya expuestos.

4.4.5 Radon AND Neurodegenerative

Tras la realización de la búsqueda en las bases de datos nombradas al inicio de éste apartado con la combinación de términos *Radon AND Neurodegenerative*, se han obtenido un total de 17 resultados. De estos, solo 1 artículo se ha incluido en la revisión. A continuación, se muestran los resultados correspondientes a cada base de datos:

Tras la búsqueda realizada en PubMed, se obtienen un total de 6 resultados, de los cuales se incluye 1 en la revisión. 2 de los artículos son repetidos de búsquedas anteriores, y los 3 restantes, no tienen que ver con el tema a estudio.

Tras la búsqueda realizada en Web of Science, donde se obtienen un total de 4 resultados, finalmente no se incluye ninguno en la revisión. Los motivos de exclusión en el caso de 3 de ellos, es el hecho de aparecer en búsquedas previas; 1 de ellos, en la búsqueda con esta misma combinación de términos en la base de datos de PubMed, mientras que los otros dos, aparecen en la búsqueda con la combinación de términos *Radon AND Amyotrophic lateral sclerosis* y *Radon AND Multiple sclerosis*. El artículo restante no se incluye por no tener que ver con el tema objeto a estudio.

La búsqueda realizada en Cochrane no obtiene ningún resultado, y en la de BioMedCentral, se obtienen un total de 7 artículos, de los cuales no se incluye ninguno en la revisión. Los motivos de exclusión son, bien por no pertenecer al tema a estudio, o por no alcanzar el tamaño muestral mínimo.

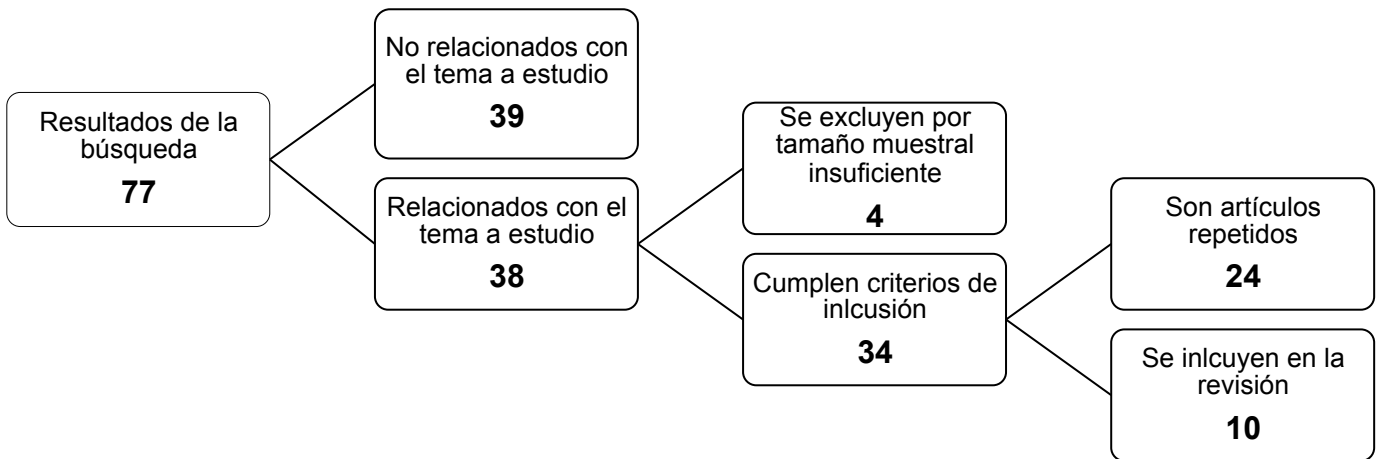


Figura 1: Resumen de la búsqueda de todas las combinaciones de términos, resumiendo el total de artículos excluidos e incluidos, dentro de todas las combinaciones de términos.

RBE	AUTORES	PUBLICACIÓN	AP	PAÍS	DE	N	OEst	CExp	AE	ICal
82	Groves-Kirkby, C.J. et al	J. Environ Radioact	2016	Inglaterra y Gales	COHORTES RESTROSPECTIVO	1512 nuevos casos de EM	Estudiar una posible asociación entre las concentraciones de gas radón en la vivienda y el aumento de la incidencia de esclerosis múltiple	<i>Radon Atlas for England and Wales</i>	NO	2,7
97	Neuberger, J. Et al.	MULTIPLE SCLEROSIS	2009	Estados Unidos	CASOS Y CONTROLES	148 Casos: 97 Controles: 51	Evaluar la asociación entre la prevalencia de EM y la exposición a gas radón, controlando otros factores de riesgo identificados.	Media aritmética de las concentraciones de Rn (Bq/m ³) obtenidas entre 1987 – 1989 de los distintos agregados de municipios rurales donde se localizaban las viviendas [93,94]	SI (Asociación significativamente estadística entre la exposición a radón y la prevalencia de EM)	2,1
98	Lykken, G. I. et al.	Journal of neuropathology and experimental neurology.	2008	Croacia	CASOS Y CONTROLES	30 Casos: 15 Controles: 15	Estudiar la exposición a radón ambiental como un factor inductor de EM.	Filtros de carbón activo o canisters	SI (La exposición a Rn ²²² y la retención de Bi ²¹⁴ es mayor en los casos vs. Controles)	1,5
99	Gilmore M. Et al	Environ Geochem Health	2003	Irlanda	<i>Estudio 1:</i> Relación entre miembros de la sociedad EM irlandesa y niveles de radón. <i>Estudio 2:</i> Encuesta acerca de las características de las viviendas de individuos con EM.	<i>Estudio 2:</i> 67	Estudiar si algún factor ambiental, como la exposición a radón en la infancia, aumenta la susceptibilidad genética de los individuos de desarrollar EM.	Mapa de radioactividad publicado en 1995 por Appleton y Ball	No estudio estadístico llevado a cabo	1,5
100	Bølviken B et al.	Neuroepidemiology	2003	Noruega	ECOLÓGICO	>100	Estudiar la exposición a gas radón como factor de riesgo en la Esclerosis Múltiple	Detectores de trazas para partículas α (Radtrack ®)	SI (Tasa de EM vs. Rn)	1,5

101	Neilson, S. et al.	FC JOURNAL OF NEUROLOGY	1997	Inglaterra y Gales	ECOLÓGICO	>100	Estudio de la posible relación entre la distribución de las fuentes de radiación naturales y los datos epidemiológicos de mortalidad de MND en Inglaterra y Gales.	Las concentraciones de Rn fueron monitorizadas por la NRPB (National Radiological Protection Board)	SI	1,5
102	Gary G. Schwartz et al.	Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener	2016	Estados Unidos	ECOLÓGICO	>100	Estudio de las relaciones entre las tasas de mortalidad ajustadas por edad de MND en Estados Unidos, los niveles de radón residencial, el uso de agua de pozo y otras variables utilizando una técnica estadística de análisis multivariable	Los datos acerca de los niveles de radón residencial en los Estados Unidos provenían de la US EPA (United States – Environmental Protection Agency)	SI (Tasa de mortalidad ajustada por edad de MND vs. niveles de radón residencial) NO (Tasa de mortalidad ajustada por edad de MND ajustada por otros factores (ej: raza, uso de agua de pozo) vs. niveles de radón residencial)	1,5
103	Momcilović B. et al.	Arh hig rada toksikol	1999	Croacia	CASOS Y CONTROLES	29 Casos: 21 (EA: 11; EP: 6; Fumadores: 4) Controles: 8 (no fumadores)	Analizar la distribución que siguen los productos de desintegración del Rn ²²² , concretamente Po ²¹⁰ y Bi ²¹⁰ en las fracciones lipídicas y proteicas de la sustancia gris cortical y sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontales y temporales de cerebros procedentes de individuos fallecidas que había padecido EA, EP,	Las partículas α fueron medidas con el sistema EGe-G ORTEC.	SI Los productos de degradación del Rn ²²² , se encontrarían mayoritariamente en la fracción proteica de la sustancia gris cortical y blanca subcortical de los pacientes con EA y fumadores, frente a los pacientes con EP,	1,5

							fumadores y no fumadores		donde estos productos se acumularían en la fracción lipídica de la sustancia blanca subcortical.	
104	Lehrer S	J Alzheimers Dis	2017	Estados Unidos	ECOLÓGICO	>100	Estudiar las tasa de mortalidad por EA en EEUU y su posible relación con la exposición a radiación (tanto total, como la correspondiente al radón)	Las mediciones de todos los tipos de radiaciones provienen de “ <i>Assessment of Variations in Radiation Exposure in the United States</i> ” [95], y del artículo nº 160 - Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States [96]	SI (Tasas de mortalidad de EA vs. radiación de fondo de radón y radiación de fondo total en EEUU)	1,5
105	Santos, N.V.d. et al.	Sci Rep	2020	Brasil	DESCRIPTIVO	30	Analizar los niveles de partículas α emitidas por Po^{210} , un descendiente de la cadena de desintegración del Rn^{222} , en el epitelio olfatorio, bulbo olfatorio, lóbulo frontal, y tejidos pulmonares en cadáveres procedentes de la ciudad de Sao Paulo, Brasil.	La determinación de Po^{210} en las muestras humanas se llevó a cabo mediante espectrometría de partículas α .	SI (La acumulación de Po^{210} en los tejidos obtenidos de cadáveres, sugieren que estos radionúclidos podrían influir en el desarrollo de determinadas enfermedades como serían las neurodegenerativas.	1,2

Tabla 6: Descripción de los artículos incluidos. *AE:* Asociación Estadística; *AP:* Año de publicación; *CExp:* Caracterización de la exposición (medición del radón); *CS:* control de sesgos *DE:* Diseño del estudio; *ICal:* Índice de calidad; *N:* tamaño muestral; *OEst:* Objetivo del estudio; *RBE:* Referencia de la bibliografía del estudio.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Se obtuvieron un total de 77 resultados tras la realización de la búsqueda en las distintas bases de datos. Del total de resultados obtenidos, se decidió leer el resumen de los 77, tras lo cual solo se seleccionaron 10, por ser los únicos que cumplían los criterios de inclusión. La mayoría de las investigaciones se llevaron a cabo en Europa, concretamente en Reino Unido e Irlanda, aunque también hay un estudio de Noruega; otro de América del Norte, y el más reciente incluido en esta revisión, que se llevó a cabo en Brasil. Los criterios de exclusión más comunes fueron el hecho de presentar un tamaño insuficiente de la muestra, o el tratarse de artículos que no estaban relacionados con el tema a estudio.

5.2 RESULTADO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se dividirá este apartado en base a la enfermedad neurodegenerativa con la que se ha asociado la exposición al radón.

5.2.1 Exposición al radón y EM

Se han incluido en la revisión 5 artículos que relacionan la exposición al radón y la EM. Respecto a los diseños de los estudios incluidos hay bastante variabilidad: un estudio de cohortes, dos de casos y controles, un ecológico y un estudio piloto. A excepción del estudio de cohortes, que no ha mostrado significación estadística, el resto de los estudios sí la han mostrado, y por lo tanto sugieren una posible relación entre estos dos factores, como se muestra a continuación:

El estudio más reciente que se incluye en éste apartado es un estudio de cohortes publicado en 2016, donde Groves-Kirkby, C. J. et al. analiza una posible asociación entre la concentración de radón en la vivienda y el aumento de incidencia de EM, obteniendo datos no estadísticamente significativos. Para ello, realizan un estudio retrospectivo sobre la incidencia de EM en áreas conocidas de elevada concentración de radón, en la región de Inglaterra y Gales, y emplean la base de datos de investigación clínica (THIN: The Health Improvement Network). La población a estudio comprende 20,140,498 personas-año de monitorización clínica (hombres: 10,056,628: 49.93%; mujeres: 10,083,870: 50.07 %), representando una población media anual de 2.5 millones de individuos. Los registros de los pacientes se asignaron a uno de los nueve rangos de concentración de radón que se establecieron. Estos rangos de concentración de radón fueron estipulados en función de su valor medio de concentración en la zona correspondiente al código postal en donde vivía cada individuo. La incidencia de EM fue investigada buscando a pacientes con un primer diagnóstico de EM a lo largo de 8 años, comprendidos entre 2005 y 2012. Finalmente, en este periodo fueron

diagnosticados 1512 casos de EM (tasa bruta de incidencia: $7,51 \times 10^5$, de los cuales 1070 eran mujeres (tasa bruta de incidencia: $10,61 \times 10^5$) y 442 hombres (tasa bruta de incidencia: $4,4 \times 10^5$). 115 de los nuevos casos registrados fueron asignados a uno de los rangos que representa un área de alta concentración de radón. Se calcularon las cifras de exceso de riesgo relativo (ERR) para la EM, estandarizando a la población de Inglaterra y Gales para cada uno de los rangos de concentración de radón. La regresión lineal de EER frente a la concentración media de radón en cada rango muestra un gradiente positivo de 0.22 por 100 Bq.m³ ($R^2 = 0.25$, $p = 0.0961$). De esta manera, los datos experimentales muestran una gran dispersión, no siendo estadísticamente significativo para el intervalo de confianza del 95% [82].

Respecto a los estudios de casos y controles, el más reciente de los dos, publicado en 2009, evaluó la asociación entre la prevalencia de EM y la exposición a radón, controlando otros factores de riesgo identificados. Se incluyeron un total de 148 pacientes, 97 casos (28 hombres, 69 mujeres) y 51 controles (20 hombres, 31 mujeres). La media de edad, dentro de los casos, obtenida para las mujeres fue de 42.4, mientras que para los hombres fue de 53.4. Tras la elección de los casos y los controles, se les pasó una encuesta a los participantes, preguntándoles acerca de varios aspectos como: historia de cáncer de piel, quemaduras severas, exposición solar, trabajos al aire libre, antecedentes de haber tomado el sol, información sobre su educación, trabajo y residencia, historia familiar de EM, y tiempo empleado en las diferentes habitaciones y niveles de la vivienda a lo largo de la semana. Se calculó el tiempo medio ponderado de los niveles de exposición a radón en las viviendas, utilizándolo como una variable, para ver si los casos estaban más tiempo en sus casas comparado con los controles. Los resultados fueron de un total de 97.3 horas acumuladas a la semana para los casos, frente a 101.4 para los controles, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=0.45$). Sin embargo, cuando esta información se estratificó por sexo, los resultados mostraron, de una manera levemente significativa, que las mujeres dentro del grupo control, pasaban más horas que las pertenecientes al grupo de los casos (116.4 vs. 101.1; $p=0.05$). Por otra parte, se midieron los niveles de radón en las viviendas de 46 pacientes (25 casos: 7 hombres y 18 mujeres; 21 controles: 12 hombres y 9 mujeres), con la condición de que hubieran vivido en su vivienda actual por lo menos durante los últimos 5 años o más previos al diagnóstico. Los resultados, mostraron valores más altos en los casos frente a los controles, tanto en el primer piso, como en las habitaciones. Respecto a las variables analizadas, los resultados mostraron un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de EM en aquellos individuos con mayor nivel educacional (OR= 2.33; 95% IC= 1.10 - 4.31), al igual que para aquellos que bebían leche (OR= 2.13; 95% IC= 1.05-4.32). 400 unidades internacionales de vitamina D, es el contenido que se estima para el caso de la leche, teniendo en cuenta que la vitamina D se había considerado como un factor protector. Otros datos estadísticamente significativos que se observaron, fueron situaciones como que, el hecho de vivir en una granja, (OR= 0.34; 95% IC= 0.16 – 0.70) o el hecho de presentar enfermedades importantes (OR= 0.49; 95% IC= 0.24 – 0.9998), descendían el riesgo de EM. Además, en general, los varones tienen un riesgo reducido de padecer EM, y un hecho que se observó, es que esta población tenía significativamente más años de exposición a trabajos al aire libre, frente a la población femenina (45.76 vs. 6.79, $p < 0.0001$) [97].

El otro de los estudios de casos y controles que se incluye en este apartado, es un estudio publicado en el año 2008, en el que se analiza la concentración de Rn²²² y la retención de Bi²¹⁴ (un descendiente del Rn²²²) en las habitaciones de sujetos afectados de

EM (casos) frente a sujetos sanos (controles). Los resultados mostraron, que las concentraciones de Rn^{222} , y la retención de Bi^{214} , fueron mayores en los sujetos con EM, frente a los sujetos sin la enfermedad (Concentración de Rn^{222} (Bq/m³) en sujetos con EM (media \pm DT): 307 ± 411 vs. sujetos sanos: 126 ± 122 ; Retención de Bi^{214} (Bq) en sujetos con EM (media \pm DT): 333 ± 312 vs sujetos sanos 243 ± 144) [98].

En 2003, un estudio piloto, realizado en el norte de Irlanda, intentaba averiguar si la exposición a factores ambientales, como sería la exposición a altas concentraciones de radón, aumentaría la susceptibilidad de los individuos a desarrollar EM. Para ello, se llevaron a cabo dos estudios: Uno de ellos, era una encuesta (realizada en individuos afectados de EM) donde se preguntaba a los participantes acerca de algunas características de los hogares donde estas personas habían pasado su infancia, entre ellas se encontraban: la antigüedad de la vivienda, el número de pisos del edificio, el tipo de calefacción, o la fuente de suministro de agua. Aunque el tamaño muestral fue relativamente pequeño, la información que proporcionaron fue interesante, ya que reveló que estos individuos todavía vivían mayoritariamente en el hogar en donde habían pasado la infancia, y que este era, en la mayoría de los casos, una casa antigua, de un solo piso, con suministro privado de agua (pozo de manantial) y calefacción a base de fuego [99]. Ese mismo año, un estudio noruego, llevó a cabo un análisis de correlación bivalente, calculando R (coeficiente de correlación de Spearman) entre las tasas de incidencia de EM y los siguientes aspectos: concentración de radón en ambientes interiores, lluvia atmosférica anual de magnesio, y precipitación anual. Tras éste análisis, se encontraron coeficientes de correlación insignificantes en el noreste y sureste del país, mientras que en el resto del sur de Noruega, los coeficientes son principalmente significativos ($p < 0,01$). Estos coeficientes son positivos para las tasas de EM y Rn^{222} , y negativos para EM y precipitación y lluvia de magnesio. Es decir, en la mayor parte del sur de Noruega, las tasas de EM aumentan al aumentar el contenido de Rn^{222} , mientras que, estas disminuyen, al aumentar la precipitación y la lluvia de magnesio [100].

5.2.2 Exposición a radón y ELA

Aunque en el título del apartado, y en general durante toda la revisión, se habla de la ELA como la enfermedad neurodegenerativa en la que se estudia el efecto que la exposición al radón tiene sobre ella, lo cierto es, que los artículos revisados hablan en general, de enfermedades de motoneuronas (EMN). Sin embargo, al analizar los datos de los estudios, se observa que más del 90% de los individuos que padecen EMN, padecen concretamente ELA. Este hecho, permite que las tasas de mortalidad de las EMN, sean ampliamente usadas como sustitutas de las tasas de incidencia de ELA. Los dos estudios que se incluyen en la revisión relativos a estas enfermedades, son estudios ecológicos, y han sido realizados en Inglaterra y Gales (el más antiguo, 1996) y en Estados Unidos (el más reciente, 2016).

Por una parte, el estudio ecológico realizado en Inglaterra y Gales, publicado en 1996, investigó las variaciones entre las tasas de mortalidad de las EMN de Inglaterra y Gales, en relación con las radiaciones gamma, la concentración de radón en interiores, y el aumento de la esperanza de vida. Este estudio, reveló una fuerte correlación entre las tasas de mortalidad ajustadas por edad, y la esperanza de vida, así como una débil

correlación entre estas mismas tasas y las concentraciones de radón. La información epidemiológica referente a las muertes en los municipios de estas dos regiones, fue obtenida de la OPCS (Office of Population, Censuses and Surveys), entre los años 1981-1989. En el estudio, se registraron un total de 9220 muertes (hombres: 4965; mujeres: 4255). Los resultados iniciales, utilizando la correlación de Pearson (R), mostraron una correlación positiva entre las concentraciones de radón y la mortalidad por EMN, en todas las edades mayores de 35 años. La relación fue significativa para los grupos de edad comprendidos entre 45-54 (P=0.033), 55-64 (P=0.002), 65-74 (P=0.007), y mayores de 85 años (P=0.002). Además, se encontró como resultado, que la concentración de radón tenía una asociación significativamente positiva con la esperanza de vida (R=0.2852, p =0.017). Como resumen, las investigaciones iniciales del estudio indicaron que: tanto las concentraciones de radón, como el aumento de la esperanza de vida, estaban significativamente asociados con elevadas tasas de mortalidad de las EMN, a diferencia de lo que ocurría con las altas dosis de radiaciones gamma, las cuales estarían estadísticamente asociadas, con un descenso en las tasas de mortalidad por dichas enfermedades [101].

Por otra parte, el estudio ecológico estadounidense, publicado en el 2016, estudió la posible relación entre el uso de agua de pozo, y la mortalidad por EMN. Este aspecto, está relacionado con el radón debido a que si bien la inhalación de radón por la vía aérea causa la mayor parte de la exposición a este gas, una pequeña parte de esta exposición ocurre a través del agua que se encuentra en los pozos. Como resultado, obtuvieron que las tasas de mortalidad ajustadas por edad de estas enfermedades en Estados Unidos, estaban significativamente asociadas con los niveles de radón residencial. En el estudio, utilizando las tasas de mortalidad estandarizadas por edad de las EMN, se analizaron varias variables (además de los niveles de radón residencial): raza; ámbito rural/urbano; historia de tabaquismo y uso de agua de pozo. Se utilizó un análisis de correlación para identificar potenciales relaciones multivariantes entre las 5 variables independientes mencionadas anteriormente, y las tasas de mortalidad ajustada por edad de EMN. La media de la tasa de mortalidad en sujetos de raza blanca fue de $2,11 \times 10^5$ (DE= 0,34; Rango: 1,37 - 3,10), siendo aproximadamente un 50% más altas en hombres que en mujeres ($2,54$ vs $1,74 \times 10^5$). El porcentaje de sujetos blancos de media fue de un 81% (DE=13; Rango 25% - 96%). Las medidas de radón se establecieron en un rango de valores que comprende de 0,1 a 0,6, dependiendo de los niveles de radón correspondientes. Los valores de radón obtenidos estaban entre 0,15 y 0,6, lo que implica una variabilidad de hasta cuatro veces respecto al valor más bajo obtenido. El uso de agua de pozo también presenta variaciones, en este caso las variaciones serían de hasta 15 veces respecto al valor más inferior (rango de 3% a 44%). Hay una gran cantidad de interrelaciones entre las 5 variables independientes, donde 6 de los 10 posibles pares, muestran p-valores <0,10. Todas las variables, a excepción del tabaquismo, fueron relacionadas directamente con las tasas de mortalidad EMN (p<0,05). En el estudio, también se encontró que solo la raza (% de sujetos blancos) predice significativamente la tasas de mortalidad por EMN (p<0,001). Se indica que la tasa de mortalidad de EMN aumenta en 0,0178 muertes por cada aumento del 1% en la población de sujetos blancos de cada estado. De manera similar, las muertes por EMN aumentan en 0,00783 muertes por 10^5 , por cada 1% que aumenta en la población el uso de agua de pozo [102].

5.2.3 Exposición a radón y EA y AP

Se han incluido un total de 3 artículos en la revisión, con fechas de publicación desde 1999 hasta enero del año 2020. Relativo a los diseños de los estudios, el más antiguo se trata de un estudio de casos y controles, mientras que el publicado en 2017 es un estudio ecológico. El estudio más reciente, publicado en enero de 2020, se trata de un estudio descriptivo.

Por una parte, el estudio de casos y controles realizado por Momcilović B et al. en 1999, analizó el patrón de distribución que seguían los productos de descomposición del radón, concretamente Po^{210} (radionúclido emisor de radiaciones α) y Bi^{210} (radionúclido emisor de radiaciones β), en las fracciones lipídicas y proteicas, de la sustancia gris cortical y de la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontales y temporales de cerebros procedentes de individuos fallecidos que habían padecido EA y EP. También se analizaron los parámetros anteriormente nombrados en individuos fallecidos que habían sido fumadores, los cuales, junto con los individuos que habían padecido EA y EP, se corresponden con los casos en este estudio. Los controles, se corresponderían con individuos no fumadores fallecidos. En total, se analizaron 45 lóbulos. De éstos, 25 eran lóbulos frontales y 20 eran lóbulos temporales, todos ellos procedentes de un total de 29 sujetos (11 con EA, 6 con EP, 4 fumadores y 8 no-fumadores). Los resultados, mostraron que la radioactividad en la fracción lipídica de la sustancia gris cortical y blanca subcortical en ambos lóbulos, temporales y frontales, era mayor en los pacientes con EP que en los controles. Además, este aumento de radioactividad, era menor en la fracción proteica, únicamente significativa en la sustancia blanca del lóbulo temporal. Frente a los pacientes con EP y fumadores, los pacientes con EA, presentaron una mayor radioactividad en la fracción proteica. Los pacientes fumadores, también presentaron mayor radioactividad en la fracción proteica, tanto de la sustancia gris cortical, como de la sustancia blanca subcortical [103].

Por otro lado, el estudio publicado en 2017, y realizado en EEUU, tras analizar las tasas de mortalidad por EA en EEUU, y correlacionarlas con la radiación de fondo total y la correspondiente de manera exclusiva al radón, sugirió que la radiación ionizante podría ser un factor de riesgo para la EA. Para ello, empleó un método de regresión lineal simple, donde se observó que la radiación ionizante de fondo de radón estaba correlacionada significativamente con las tasas de mortalidad por EA ($r=0.467$, 95% IC 0.22 - 0.657; $p=0.001$), al igual que la radiación ionizante de fondo total ($r=0.452$, 95% IC 0.202-0.646; $p=0.001$). Sin embargo, no se observó una correlación significativa en el caso de las radiaciones cósmicas, ni de las radiaciones ionizantes terrestres. En la regresión lineal multivariable que se llevó a cabo, la variable dependiente fue la tasa de mortalidad de EA, mientras que las variables independientes fueron la radiación de radón de fondo, la tasa de mortalidad de hipertensión, la tasa de mortalidad de diabetes y la edad. Los resultados, mostraron que la tasa de mortalidad de EA se correlacionaba de manera significativa con la radiación de radón de fondo ($\beta=0.508$, $p < 0.001$) y con la edad ($\beta=0.345$, $p < 0.001$) [104].

El estudio más reciente, publicado en enero de 2020, constituye el primer estudio que decide investigar la concentración de Po^{210} , un descendiente del Rn^{222} , en diferentes muestras de tejidos procedentes de cadáveres de una gran ciudad como es el caso de Sao Paulo, en Brasil. El objetivo del estudio, era el de analizar los niveles de partículas α emitidas por el Po^{210} en el epitelio olfatorio, bulbo olfatorio, lóbulo frontal, y en los

tejidos pulmonares de 30 cadáveres procedentes de la ciudad de Sao Paulo (de los cuales 12 eran fumadores, y 17 hombres). Los resultados, revelaron que los niveles de Po^{210} (Bq/Kg) eran significativamente mayores en el bulbo olfatorio si los comparamos con el nivel obtenido en los tejidos pulmonares ($p=0.037$), en los lóbulos temporales ($p<0.001$), y también mayor en el epitelio olfatorio ($p=0.071$). Además, teniendo en cuenta el sexo, las mujeres mostraron niveles más altos de Po^{210} en el bulbo olfatorio, en los pulmones y en los lóbulos temporales, pero menores en el epitelio olfatorio. Sin embargo, estas diferencias solo fueron significativas en el caso de los pulmones. La asociación entre los niveles de Po^{210} y la edad, no fue significativa. Respecto a la diferencia entre los individuos fumadores y no fumadores, el resultado, mostró que los fumadores presentaban concentraciones mayores de Po^{210} en el epitelio olfatorio ($p=0.014$), en el lóbulo frontal y en los pulmones, aunque para estos dos últimos tejidos, los resultados no fueron significativos. En el bulbo olfatorio, las diferencias entre fumadores y no fumadores, no fueron significativas. Relativo al nivel socioeconómico, los resultados mostraron que los individuos pertenecientes a este subgrupo, presentaban concentraciones más altas de Po^{210} en las muestras [105].

6. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática se centra en el efecto que la exposición al radón presenta sobre diversas enfermedades neurodegenerativas, concretamente EM, ELA, EA y EP. Los estudios de los que se dispone, sugieren, en su mayoría, una posible relación entre la exposición al radón y estas enfermedades. Hay estudios que no alcanzan la significación estadística, y teniendo en cuenta que, casi la mitad de los estudios incluidos en la revisión son estudios ecológicos, se podría decir más correctamente, que la mayoría de ellos apuntan hacia la existencia de una asociación entre estos dos elementos.

En el caso de la EM, el estudio de cohortes retrospectivo no mostró asociación estadística. Un insuficiente tamaño muestral, junto con varios factores de confusión (como serían los niveles de vitamina D, la exposición solar, el consumo de tabaco, las migraciones de población o el trauma físico), podrían estar detrás de la obtención de este resultado [82].

De manera parecida al estudio anterior, en el estudio de casos y controles realizado por Neurenber J. et al., el pequeño tamaño muestral es un factor limitante en las conclusiones que se obtuvieron, aunque en éste caso, el estudio muestra resultados estadísticamente significativos para algunas variables. Otro aspectos a tener en cuenta en éste estudio, es que el hecho de que la presencia de enfermedades importantes sea considerada como una variable protectora, es posible que sea debido a que la elección del grupo control se realizó a partir de una clínica neurológica, lo cual, implica que los participantes pudieran tener condiciones médicas previas [97].

Respecto al estudio piloto llevado a cabo en Irlanda en el año 2001, debido a motivos de confidencialidad, la información que se obtuvo acerca de la prevalencia de la enfermedad, y de las concentraciones de radón, es por municipios. Esto implica, que es muy grosero el decir que existe una correlación entre estos dos aspectos, ya que en áreas tan amplias como son los municipios, hay a su vez zonas de altas y bajas concentraciones de radón, aspecto que también se puede aplicar a la prevalencia de EM, ya que en cada municipio, dependiendo del área concreta, estos valores pueden variar. Además, el estudio 2 (dentro de este artículo), cuenta también con varias limitaciones. Por una parte, el tamaño muestral fue limitado (N=67), y hay que tener en cuenta que, no fue posible verificar los niveles de radón del momento concreto en el que la encuesta fue realizada. También sería importante revisar el saneamiento del agua (una de los ítems de la encuesta), ya que una de las posibles teorías sobre la causalidad de la EM, es la autoinmune. Las instalaciones sanitarias modernas como el baño, aseo, ... se relacionan con una menor exposición a microorganismos, y por lo tanto, menor inmunidad. De esta manera, las personas estudiadas en esta encuesta, con instalaciones sanitarias menos modernas, tendrían una mayor inmunidad, lo que implicaría una posible causa infecciosa en el mecanismo de desarrollo de la enfermedad. Respecto al fuego del hogar, en la encuesta no se pedía que se especificara sobre el tipo de combustible que se empleaba. Sin embargo, en el caso de que el combustible empleado fuera la turba, nos estaría indicando una mayor liberación de radón en esas casas [99].

En el estudio realizado en Noruega, la información epidemiológica fue aportada por Westlund [106] donde, debido a la diversidad de tamaño de los municipios en dicho país, se utilizaron como unidades para estimar las tasas de mortalidad y de discapacidad, municipios grandes o agregados de municipios pequeños (cada unidad tenía un tamaño mínimo de 10000 habitantes). Los agregados, se dividieron en dos grupos denominados “rurales” y “urbanos”, pero solo fue usada para el análisis estadístico la información procedente del núcleo rural (73 de los 194 totales). Por otra parte, hay que tener en cuenta que la emanación de radón, depende de la combinación de varios factores climáticos y geológicos. Varios estudios muestran, que en la superficie del suelo de noruega, algunos de los iones presentes se irían limpiando debido a las precipitaciones y al agua que se derrite, o lo que es igualmente probable, ser parcialmente intercambiado por algún magnesio, u otro ión de origen marino. Respecto a las precipitaciones, hay que tener en cuenta que estas aumentan desde el interior hacia la costa. Las propiedades químicas del radón son similares a las de algunos de los iones alcalinos, como el cesio, bario, rubidio, por lo que los datos sobre la tendencia de estos iones en la superficie del suelo, podrían extrapolarse al radón. De esta manera, las grandes cantidades de precipitación, con la consecuente lluvia de magnesio en la costa este, podría relacionarse con bajos niveles de radón soluble en ésta zona, y por lo tanto baja exposición a este gas.

Respecto a los estudios ecológicos relacionados con las EMN, es importante valorar varios aspectos. Por un parte, relacionado con el estudio publicado en enero de 1997, hay que tener en cuenta que no hay evidencia de que la movilidad de la población se modificara en las décadas próximas al estudio, de hecho, alrededor del 80 % de la población permaneció en el mismo municipio durante los 30 años previos a su muerte, lo cual muestra una gran estabilidad en la población. Uno de los problemas de los estudios ecológicos, como es el caso de este, es el escaso numero de muertes de cara a calcular las tasas de mortalidad de EMN ajustadas por edad. Además, para permitir el análisis de la mortalidad en categorías más amplias, se calcularon también las tasas de mortalidad ajustadas a los rangos de edad comprendidos entre 15-44 años y 45 o más años, al igual que para hombres y mujeres, y para la población total. No se distinguió entre EMN de origen familiar o esporádico. Sin embargo, no hay evidencia que sugiera que los datos que se obtendrían respecto a las muertes de origen familiar fueran mayores a las reflejadas en otros estudios, valores que rondaban el 5-10%. En las investigaciones iniciales, respecto a la asociación entre las concentraciones de radón y la mortalidad por EMN, parecía que el hecho de que hubiera un pequeño numero de municipios con altas concentraciones de radón, podría haber influido en los resultados obtenidos. Sin embargo, se llevaron a cabo correlaciones posteriormente, excluyendo estos municipios que tenían una elevada concentración, y aún así, los resultados mostraron una correlación positiva, y estadísticamente significativa. La diferencia encontrada en los resultados, entre las radiaciones γ y el radón, podría tener su explicación en los diferentes procesos biológicos que ocasionan cada uno de ellos. Por una parte, las radiaciones γ tienen una alta capacidad de penetrancia, a diferencia de las radiaciones α . Además, las radiaciones γ , presentan una LET (linear energy transfer), característica que el radón no presenta, ya que su LET es baja [108]. Otro aspecto importante, es el hecho de que los efectos negativos de la exposición a radiaciones α (observadas en un amplio rango de condiciones médicas), podría estar aumentados por una disfunción de la superóxido dismutasa en los casos familiares de EMN [109]. Además, también se ha observado en este artículo, la asociación positiva entre la mortalidad masculina y la exposición a gas radón, frente a la asociación positiva entre la

mortalidad femenina y la esperanza de vida. Es posible, que los varones susceptibles, sean más vulnerables que las mujeres susceptibles a factores ambientales, como sería el caso de la exposición a gas radón.

Respecto a las EMN, en el estudio llevado a cabo en Estados Unidos, y publicado en 2016, los resultados de la correlación inicial entre las tasas de mortalidad de EMN y los niveles de radón residencial, fueron similares a los que se obtuvieron en el estudio que se realizó años antes en Inglaterra y Gales, entre 1981 y 1989. Ambos, muestran una correlación positiva. Sin embargo, en el caso del estudio de Gran Bretaña, el análisis de correlación no fue ajustado por otros factores, mientras que en el que se realizó más recientemente en Estados Unidos si se llevó a cabo la correlación con otros factores. De esta manera, el estudio más reciente sobre esta enfermedad, ya no muestra significación en modelos más sofisticados que contengan variables como la raza o el uso de agua procedente de pozos [101,102].

Relativo a los estudios sobre la EA y EP, el estudio publicado en 1999, observó como resultado final, que los radionúclidos se acumulan 10 veces más en los cerebros de individuos que han padecido EA o EP, y todavía más en los fumadores; frente a los controles, es decir, a los no-fumadores. Estos resultados, se podría decir que son bastante fiables por el destacado análisis estadístico que se llevó a cabo, ya que en cada muestra se analizó varias veces, y utilizando dos métodos para medir las radiaciones (tanto partículas α , como β). Un dato importante, es que a pesar de que la composición de ácidos grasos es diferente en la sustancia gris cortical y en la sustancia blanca, la radioactividad que se observó, fue aproximadamente la misma para estas dos zonas cerebrales [109]. Dentro de las consecuencias de estas radiaciones, se encontraría la generación de radicales libres. Estos, dañarían la estructura biológica molecular a través de la oxidación de proteínas, de la peroxidación lipídica o de la intercalación en el ADN. Además, alterarían la señal de transducción, la función de la membrana celular, y la expresión genética a nivel celular. Por otra parte, las células del cerebro más sensibles a la radiación, parecen ser los astrocitos, junto con otras células de la glía. Sin embargo, las neuronas, debido a que no se dividen, serían más resistentes a la radiación. Los astrocitos se han involucrado en la EA, y presentan diversas funciones. Una de ellas, es la de aportar las proteínas necesarias a las neuronas, para la formación de nuevas conexiones dendríticas, las cuales son vitales para la formación de nuevos recuerdos. De esta manera, este estudio, propone la hipótesis de que suficiente radiación y presencia de radicales, junto con productos de degradación de radón, actuarían como “apogen”, induciendo una cascada que desembocaría en las alteraciones histológicas, biológicas y fisiológicas, características de la EA. Además, ambos Po^{210} y Bi^{210} tienen una alta afinidad por los iones de cloro, catión extracelular más importante del cerebro, por lo que un aumento en la concentración de estos iones en las proteínas de los individuos con EA, y en los lípidos en los pacientes con EP, ocasionaría que se acumulara una mayor cantidad de estos radionúclidos. Los cambios, involucrarían a los poros de composición proteica y a los canales de las membranas, en el caso de la EA, y a la bicapa lipídica en el caso de la EP, ocasionando una disfunción a nivel de la membrana. Sin embargo, esta disfunción podría ser solo parcial, lo cual explicaría la fluctuación en el curso clínico de la EA y de la EP. Otro aspecto a tener en cuenta, es que la nicotina tiene un efecto mimético sobre los receptores colinérgicos, los fumadores tienen la actividad más alta de los radionúclidos, en la fracción proteica de la sustancia gris cortical y la sustancia blanca subcortical. Esto estaría relacionado con la teoría

expuesta anteriormente, ya que la nicotina se liga a receptores proteicos específicos y hiperpolariza la membrana temporalmente [103].

El estudio ecológico publicado en 2017 acerca de la asociación entre la tasa de mortalidad por EA en EEUU junto con la radiación ionizante, y también en concreto con la radiación correspondiente al radón, demostró un efecto significativo a pesar de utilizar como covariantes la hipertensión, diabetes y la edad avanzada. Estas covariantes, se establecieron debido a los efectos conocidos que estas ocasionan en la enfermedad. La inhalación intranasal de gas radón, podría ocasionar que la radiación procedente de este gas, llegara al rinencéfalo y al hipocampo, la cual iniciaría la EA. El daño acumulado a lo largo del tiempo podría hacer que la edad fuera un factor de riesgo [110]. Las dosis de radiación que se estima recibe el cerebro son bajas. Sin embargo, ya ha sido demostrada, la relación entre exposición a radón y tumores cerebrales [100,101,111], y aunque en la edad pediátrica no se ha podido relacionar la exposición concreta de radón con este tipo de tumores, un estudio francés sí que sugiere que la exposición a radiaciones γ podrían relacionarse con el desarrollo de astrocitomas pilocíticos [112]. En este estudio ecológico de 2017, aunque también se investigó acerca de la contribución que podrían tener las radiaciones cósmicas o terrestres en la EA, los resultados no mostraron correlación de la manera que mostraron para el radón. Esto podría deberse al hecho de que, este tipo de radiaciones, contribuyen de una manera escasa dentro de la radiación total (contribución de la radiación cósmica respecto al total: 8,5% ; contribución de la radiación terrestre respecto al total: 7,5%), hecho que podría hacer que la mayor contribución por parte del radón oculte el efecto de las otras sobre la EA. Dentro de las debilidades del estudio, se encontraría que la certificación de la muerte no sería totalmente correcta en lo que se refiere al diagnóstico, sobretodo en aquellos individuos que mueren en residencias de ancianos o en casa. Otra de las limitaciones, sería el hecho de que la demencia vascular puede superponerse clínicamente a la EA, pudiendo haber individuos que presenten ambas enfermedades [104].

El estudio que se realizó en Brasil, a pesar de haber encontrado concentraciones mayores de Po^{210} en el bulbo olfatorio, el lóbulo frontal, y en el tejido pulmonar; la diferencia de concentración de Po^{210} entre sexos no fue significativa. Relativo al nivel socioeconómico, estudios previos ya habían señalado que los individuos de las clases sociales más bajas, estaban más expuestos, y eran más vulnerables a las partículas contaminantes más peligrosas, incluyendo al radón [65;113-115]. Relativo a la muestra analizada de fumadores, los resultados estadísticamente significativos, mostraron que estos individuos presentaban concentraciones más altas de Po^{210} en el epitelio olfatorio, frente a los no fumadores. Este aspecto, podría tener su explicación en el hecho de que se usan diferentes fertilizantes para hacer crecer a las plantas de tabaco [116]. Los resultados relativos al género, son congruentes con los obtenidos en estudios previos. En este estudio brasileño, se obtuvieron mayores concentraciones de Po^{210} en los diferentes tejidos analizados (bulbo olfatorio, epitelio olfatorio, lóbulo frontal y pulmón), y un estudio realizado en Galicia, el cual relacionaba la exposición al radón con la mortalidad por tumores cerebrales, mostró también un mayor riesgo entre las mujeres, lo cual parece mostrar, que este género sería más vulnerable al efecto de las radiaciones [78]. La reducida capacidad de aclaramiento de los pulmones, que se observa tanto en individuos con hábito tabáquico, como en aquellos que pertenecen al sexo femenino, podría explicar el hecho de que se obtuvieran concentraciones mayores de Po^{210} en el bulbo olfatorio, frente a los pulmones. Respecto al lóbulo frontal, estudios

previos, en concreto un estudio de un caso donde se analizaban las localizaciones cerebrales donde más se acumulaban estas substancias, ya había informado de esto. De hecho, un estudio observó, que zonas como la amígdala o el hipocampo, también eran consideradas dianas, y que el efecto de las radiaciones ionizantes sobre estas regiones anatómicas cerebrales, podría explicar la progresión clínica de los pacientes que padecen demencia [87]. Las limitaciones principales de este estudio son el pequeño tamaño muestral, junto con la ausencia de cuantificación de exposición individual a radón [105].

Finalmente, y teniendo en cuenta que varios de los artículos incluidos en la revisión son estudios ecológicos, es importante mencionar que una de las debilidades de estos estudios, es que la interpretación de la información estadística de los individuos, se infiere de la derivada del grupo a la que pertenecen estos individuos. Este hecho es conocido como falacia ecológica.

7. CONCLUSIÓN

Tras la realización de esta revisión podemos aceptar que:

- No se puede concluir que la exposición a gas radón sea una causa del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.
- Sí se puede afirmar la existencia de una posible relación estadística entre dichas enfermedades y la exposición a radón.
- Son necesarios más estudios epidemiológicos de tipo analítico (de Casos y Controles y de Cohortes) para poder establecer dicha relación.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Erkkinen MG, Kim MO1, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 2018 Apr 2;10(4).
2. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2019 Oct;15(10):565-581.
3. Basavarajappa BS, Shivakumar M1, Joshi V1, Subbanna S1. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders; *J Neurochem*.. 2017 Sep;142(5):624-648.
4. Kister, I., E. Chamot, A. R. Salter, G. R. Cutter, T. E. Bacon, and J. Herbert. 2013. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology*. 2013; 80(11):1018-24
5. Bruck, W., and C. Stadelmann. 2005. The spectrum of multiple sclerosis: new lessons from pathology. *Curr. Opin. Neurol*. 18:221–224.
6. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015 Sep; 5(9):e00362
7. Matthew P. Frosch. Sistema nervioso. En: Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto, Richard N. Mitchell. *Robbins Patología humana*. 8ª edición. Barcelona: Elsevier, 2008.
8. Bruce A. C. Cree, Stephen L. Hauser. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. J. Larry Jameson, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 20ª edición. Madrid:McGraw-hill Education; 2018. 3188- 3202.
9. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2011; 82(10):1132–1141.
10. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet. Neurology*. 2010; 9(5):520–532.
11. Weinshenker, B. G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol. Clin*. 1996 May; 14(2):291–308.
12. Kantarci, O. H. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin. Neurol*. 2008; 28(1):7–16.

13. Compston, A., and A. Coles. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372(9648):1502–1517.
14. J. A. Hollenbach and J. R. Oksenberg. The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015; 64:13–25.
15. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium and The Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011; 476(7359):214–219
16. Edwards, C.R.W., Bouchier, I.A.D., Haslett, C and Chilvers, E.R.: 1995, *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, 17th edn, Churchill Livingstone, London, UK.
17. Barker, D.J.P., Cooper, C. and Rose, G.: 1998, *Epidemiology in Medical Practice*. Churchill Livingstone, Edinburgh, UK.
18. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007;61(4): 288–299.
19. Ascherio, A., and K. L. Munger. 2007b. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: noninfectious factors. *Ann. Neurol*. 61:504–513.
20. Ascherio, A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev. Neurother*. 2013; 13(12 Suppl):3–9.
21. Sotgiu, S., M. Pugliatti, A. Sotgiu, A. Sanna, G. Rosati. Does the “hygiene hypothesis” provide an explanation for the high prevalence of multiple sclerosis in Sardinia?. *Autoimmunity*. 2003; 36(5):257–260.
22. Poser CM. Trauma to the central nervous system may result in formation or enlargement of multiple sclerosis plaques. *Arch. Neurol*. 2000; 57:1074–1077.
23. Lunny CA, Fraser SN, Knopp-Sihota JA. Physical trauma and risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Neurolog. Sci*. 2014;336(1-2):13–23.
24. Kang JH, Keller J, Lin HC. Increased risk of Multiple Sclerosis after traumatic brain injury: a nationwide population-based study. *J Neurotrauma*. 2012; 29(1):90-95.
25. Brown RH, Al-Chalabi A; Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):162-172.
26. Phukan J, Elamin M, Bede P, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2012; 83(1):102–108.

27. Elamin M, Bede P, Byrne S, et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology* 2013; 80(17):1590–1597.
28. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006; 314(5796): 130–133.
29. Cooper-Knock J, Shaw PJ, Kirby J. The widening spectrum of C9ORF72-related disease; genotype/phenotype correlations and potential modifiers of clinical phenotype. *Acta Neuropathol*. 2014; 127(3):333–345.
30. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-130.
31. Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *J Neurol*. 2006; 253(12):1642–1643.
32. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(11): 617–628.
33. Huisman MHB, de Jong SW, van Doormaal PTC, et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2011;82(10):1165–1170.
34. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2010; 81(4): 385–390.
35. O’Toole O, Traynor BJ, Brennan P, et al. Epidemiology and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2008;79(1): 30–32.
36. Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, Beard CM. Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1986(4);36:511-517.
37. Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*. 2009;73(20):1693–1698.
38. O’Reilly E’J, Wang H, Weisskopf MG, Fitzgerald KC, Falcon G, McCullough ML, et al. Premorbid body mass index and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(3):205–211.
39. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:181–193.
40. Cummings JL, Cole G: Alzheimer disease. *JAMA* 2002, 287(18):2335-2338.

41. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005 Dec 17; 366(9503):2112–2117.
42. Christiane Reitz; Richard Mayeux. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnosis Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014 April 15; 88(4): 640-651.
43. C. A. Lane, J. Hardy, J. M. Schott; Alzheimer's disease; *European Journal of Neurology*; 2018; 25(1):59-70
44. William W. Seeley, Bruce L. Miller. Enfermedad de Alzheimer. En: J. Larry Jameson, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 20ª edición. Madrid:McGraw-hill Education; 2018. 3108-3114.
45. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001 Jun 26; 56(12):1683–9.
46. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005 Jan 25; 64(2):277–281.
47. Ferini-Strambi L, Smirne S, Garancini P, Pinto P, Franceschi M. Clinical and epidemiological aspects of Alzheimer's disease with presenile onset: a case control study. *Neuroepidemiology*. 1990; 9(1):39–49.
48. Tyas SL. Are tobacco and alcohol use related to Alzheimer's disease? A critical assessment of the evidence and its implications. *Addict Biol*. 1996; 1(3):237.
49. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension*. 2004 Nov; 44(5):631–6.
50. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Funkenstein HH, Albert MS, Chown MJ, et al. Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *American journal of epidemiology*. 1992 Feb 15; 135(4):347–55.
51. Traber MG, van der Vliet A, Reznick AZ, Cross CE. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micronutrient supplementation? *Clin Chest Med*. 2000 Mar; 21(1):173–87.
52. Angot E, Brundin P. Dissecting the potential molecular mechanisms underlying alpha-synuclein cell- to-cell transfer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009; 15(Suppl 3):S143–7.
53. Bisaglia M, Mammi S, Bubacco L. Structural insights on physiological functions and pathological effects of alpha-synuclein. *FASEB J*. 2009; 23(2):329–40.

54. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutierrez C, Micheli FE, Benarroch EE. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol.* 2013; 260(5):1332–8.
55. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(7):490–4.
56. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(11):625–36.
57. De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5(6): 525–535.
58. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014;29(13): 1583– 1590.
59. C. Warren Olanow, Christine Klein, Anthony H.V. Schapira. Enfermedad de Parkinson. . En: J. Larry Jameson, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. Harrison Principios de Medicina Interna. 20ª edición. Madrid:McGraw-hill Education; 2018. 3120-3132.
60. Ritz B, Ascherio A, Checkoway H, Marder KS, Nelson LM, Rocca WA, et al. Pooled analysis of tobacco use and risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64(7):990–7.
61. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, Sielken Jr RL, Mandel JS. Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(4):e0151841.
62. Costa J, Lunet N, Santos C, Santos J, Vaz- Carneiro A. Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alz-heimers Dis* 2010;20(Suppl. 1):S221–38.
63. Chen JF, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu YH, Beilstein M, et al. Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21(10):RC143.
64. Tan LC, Koh WP, Yuan JM, Wang R, Au WL, Tan JH, et al. Differential effects of black versus green tea on risk of Parkinson's disease in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2008;167(5):553–60.
65. World Health Organization, Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. WHO. Geneva. Switzerland. 2009

66. Al-Zoughool, M.; Krewski, D. Health effects of radon: A review of the literatura. *Int J. Radiat. Biol.* 2009;85(1), 57-69.
67. Sun B, Wang Y, Kota K, Shi Y, Motlak S, Makambi K, Loffredo CA, Shields PG, Yang Q, Harris CC, Zheng YL. Telomere lenght variation: A potential new telomere biomarker for lung cáncer risk. *Lung Cancer.* 2015. 88(3):297-303.
68. Autsavapromporn N, Klunklin P, Threeratana C, Tuntiwechapikul W, Hosoda M, Tokonami S; Short Telomere Length as a Biomarker Risk of Lung Cancer Development Induced by High Radon Levels: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 30;15(10)
69. Nussbaum E: Radon solubility in body tissues and in fatty acids. In *Research and evelopment reports UR503 Rochester NY, University of Rochester; 1957.*
70. National Research Council. *Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI Report: The Health Effects of Exposure to Radon; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1999*
71. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. *Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters. BEIR IV. Washington: National Academy Press, 1988.*
72. Hopke PK. The indoor radon problem explained for the layman. In: Hopke PK, ed. *Radon and its decay products. Washington, DC: American Chemical Society 1987:572–86.*
73. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Iturri J, Figueiras A; Factors underlying residential radon concentration: results from Galicia, Spain. *Environ Res.* 2007 Feb;103(2):185-90.
74. S C Darby, E P Radford, E Whitley; Radon exposure and cancers other than lung cancer in Swedish iron miners. *Environ Health Perspect.* 1995 Mar; 103(Suppl 2): 45–47.
75. Salgado-Espinosa T, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon exposure and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Lett.* 2015 Dec 1;369(1):45-9;
76. Ruano-Ravina, A., Aragonés, N., Kelsey, K.T. et al. Residential radon exposure and brain cancer: an ecological study in a radon prone area (Galicia, Spain). *Sci Rep* 7. 2017; 7(1):3595.
77. Bräuner EV1, Andersen ZJ, Andersen CE, Pedersen C, Gravesen P, Ulbak K, Hertel O, Loft S, Raaschou-Nielsen O. Residential radon and brain tumour incidence in a Danish cohort. *PLoS One.* 2013 Sep 16;8(9):e74435
78. Ruano-Ravina A, Dacosta-Urbieta A, Barros-Dios JM, Kelsey KT. Radon exposure and tumors of the central nervous system. *Gac Sanit.* 2018 Nov - Dec;32(6):567-575.

79. Barbosa-Lorenzo R; Barros-Dios JM; Raíces Aldrey M; Cerdeira Caramés S; Ruano-Ravina A; Residential radon and cancers other than lung cancer: a cohort study in Galicia, a Spanish radon-prone area. *Eur J Epidemiol.* 2016 Apr;31(4):437-41.
80. Barbosa-Lorenzo, R; Barros-Dios, JM; Ruano-Ravina, A. Radon and stomach cancer. *International Journal of Epidemiology.* 2017;46(2):767-768
81. Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Ramis R, Aragonés N, Kelsey KT, Carballeira-Roca C, Fernández-Villar A, López-Abente G, Barros-Dios JM. Residential radon and COPD. An ecological study in Galicia, Spain. *Int J Radiat Biol.* 2017 Feb;93(2):222-230
82. Groves-Kirkby CJ, Denman AR, Campbell J, Crockett RG, Phillips PS, Rogers S. Is environmental radon gas associated with the incidence of neurodegenerative conditions? A retrospective study of multiple sclerosis in radon affected areas in England and Wales. *J Environ Radioact.* 2016 Apr;154:1-14.
83. Nussbaum, E; Hursh, J.B. Radon solubility in fatty acids and triglycerides. *J. Phys. Chem.* 1965;62:81-84
84. Lykken, G.K., Momčilović, B. Environmental radon, high energy alpha particle radiation and multiple sclerosis connection revisited. *Proc. 48th Annual Meeting of the Health Physics Society, San Diego (2003)*
85. Cooper, R.. Multiple sclerosis: an immune legacy. *Medical Hypotheses.* 1997;49(4):307-311.
86. Lykken, G.I., Ong, H.S., Penland, J.G. Radon in humans: more dynamic than we thought. *Health Physics,* 1990; 58:S31
87. Momčilović, B; Lykken, G.I. Cooley, M. Natural distribution of environmental radon daughters in the different brain areas of an Alzheimer Disease victim. *Molecular Neurodegenerative.* 2006; 1:11.
88. Momcilović B, Alkhatib HA, Duerre JA, Cooley MA, Long WM, Harris RT, Lykken GI. Environmental radon daughters reveal pathognomonic changes in the brain proteins and lipids in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and cigarette smokers. *Arh hig rada toksikol;* 1999; 50(4); 347-369
89. Momčilović, B., Alkhatib, H.A., Duerre, J.A., Cooley, M., Long, W.M., Harris, T.R., Lykken, G.I. Environmental lead-210 and bismuth-210 accrue selectively in the brain proteins in Alzheimer Disease and brain lipids in Parkinson's Disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2001;15(2):106-115.
90. Oberdörster, G. et al. Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain. *Inhal Toxicol.* 2004; 16(6-7):437-445.

91. Rey, N. L., Wesson, D. W. & Brundin, P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*. 2018; 1(109): 226–48.
92. Sharma, N. K. et al. Role of ionizing radiation in neurodegenerative diseases. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:134.
93. Bartlett DT, Gilvin D, Still R, Dixon DV, Miles JCH. The NRPB radon personal dosimetry service. *Radiat Protect Dos*. 1998;8:19–24.
94. Strand T, Green BMR, Lomås PR, Magnus K, Strand E. Radon i norske boliger (in Norwegian with an English abstract). National Institute of Radiation Hygiene, Østerås, 1991.
95. Mauro J, Briggs NM (2005) Assessment of Variations in Radiation Exposure in the United States. U. S. Environmental Protection Agency Office of Radiation and Indoor Air 1-35.
96. (2009) Report No. 160 - Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States. National Council on Radiation Protection and Measurement,
97. Neuberger, J ; Lynch, S ; Nazir, N ; Keighley, J. Residential case-control study of radon and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*; 15(11); 1402-1402.
98. Lykken, Glenn Irven; Magness, Andrew T.; Momcilovic, Berislav. Whole body Bi-214 and bedroom radon concentration in Multiple Sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. May 2008 ;67(5): 517-517.
99. Gilmore M, Grennan E. A pilot study of the relationship between multiple sclerosis and the physical environment in northwest Ireland. *Environ Geochem Health*. 2003 Mar;25(1):157-63.
100. Bølviken B, Celius EG, Nilsen R, Strand T. Radon: a possible risk factor in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003 Jan-Feb;22(1):87-94
101. Neilson, S; Robinson, I; Rose. The correlation of motor neuron disease with radiation: An objection to the hypothesis of Neilson et al - Reply. *FC JOURNAL OF NEUROLOGY* ; JAN 1997; 244 (1): 57-58
102. Gary G. Schwartz; Marilyn G. Klug. Motor neuron disease mortality rates in U.S. states are associated with well water use. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. Nov 2016; 17(7-8): 528–534.
103. Momcilović B, Alkhatib HA, Duerre JA, Cooley MA, Long WM, Harris RT, Lykken GI. Environmental radon daughters reveal pathognomonic changes in the brain proteins and lipids in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and cigarette smokers. *Arh hig rada toksikol*; 1999; 50(4); 347-369

104. Lehrer S, Rheinstei n PH, Rosenzweig KE. Association of Radon Background and Total Background Ionizing Radiation with Alzheimer's Disease Deaths in U.S. States.. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(2):737-741.
105. Santos, N.V.d., Vieira, C.L.Z., Saldiva, P.H.N. et al. Levels of Polonium-210 in brain and pulmonary tissues: Preliminary study in autopsies conducted in the city of Sao Paulo, Brazil. *Sci Rep.* 2020; 10:180 .
106. Westlund K. Distribution and mortality time trend of multiple sclerosis and some other diseases in Norway. *Acta Neurol Scand.* 1970;46(4):455-83.
107. Kadhim MA, MacDonald DA, Good- head DT, Lorimore SA, Marsden SJ, Wright EG. Transmission of chromosomal instability after plutonium alpha-particle irradiation. 1992. *Nature*; 355(6362):738-740.
108. Tandan R, Robison SH, Munzer JS, Bradley WG. Deficient DNA repair in amyotrophic lateral sclerosis cells. *J Neurol Sci.* 1987; 79(1-2):189-203.
109. Wilson R, Bell MV. Molecular species composition of glycerol phospholipids from white matter human brain. *Lipids* 1993;28:13–7.
110. Lehrer S, Rheinstei n PH (2016) A derangement of the brain wound healing process may cause some cases of Alzheimer's disease. *Discov Med.* 2016. 22(119): 43-46.
111. Brauner EV, Andersen ZJ, Andersen CE, Pedersen C, Gravesen P, Ulbak K, Hertel O, Loft S, Raaschou-Nielsen O. Residential radon and brain tumour incidence in a Danish cohort. *PLoS One.* 2013; 8(9):e74435
112. Berlivet J, Hémon D, Cléro É, Ielsch G, Laurier D, Guissou S, Lacour B, Clavel J, Goujon S. Ecological association between residential natural background radiation exposure and the incidence rate of childhood central nervous system tumors in France, 2000-2012. *J Environ Radioact.* 2020 Jan;211:106071
113. Martins, M. C. H. et al. Influence of socioeconomic conditions on air pollution adverse health effects in elderly people: an analysis of six regions in Sao Paulo, Brazil. *Journal of Epidemiology & Community Health.* 2004; 58(1), 41–46.
114. Forastiere, F. et al. Socioeconomic status, particulate air pollution, and daily mortality: differential exposure or differential susceptibility. *American journal of industrial medicine.* 2007; 50(3), 208–216.
115. Evans, G. W. & Kantrowitz, E. Socioeconomic status and health: the potential role of environmental risk exposure. *Annual review of public health.* 2002; 23(1), 303–331.

116. Zaga, V., Lygidakis, C., Chaouachi, K., Gattavecchia, E. Polonium and lung cancer. *J Oncology*. 2011; 2011:860103.