



TESIS DOCTORAL

**USO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS
MAPAS DE RADÓN RESIDENCIAL.
EL EJEMPLO DEL MAPA DE RADÓN
DE GALICIA**

Raquel Barbosa Lorenzo

PSIQUIATRÍA, RADIOLOXÍA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN SAÚDE PÚBLICA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

Santiago de Compostela

2017





TESIS DOCTORAL

**USO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS
MAPAS DE RADÓN RESIDENCIAL.
EL EJEMPLO DEL MAPA DE RADÓN
DE GALICIA**

Fdo _____

Raquel Barbosa Lorenzo

PSIQUIATRÍA, RADIOLOXÍA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN SAÚDE PÚBLICA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

Santiago de Compostela
2017



Prof. Dr. Alberto Ruano Raviña,

Prof. Dr. Juan Miguel Barros Dios,

como Directores da tese titulada: Uso epidemiológico de los mapas de radón residencial. El ejemplo del Mapa de Radón de Galicia.

Pola presente **DECLARAMOS:**

Que a tese presentada por Dona Raquel Barbosa Lorenzo é idónea para ser presentada, de acordo co artigo 41 do Regulamento de Estudos de Doutoramento, pola modalidade de compendio de ARTIGOS, nos que o doutorando tivo participación no peso da investigación e a súa contribución foi decisiva para levar a cabo este traballo.

E que está en coñecemento dos coautores, tanto doutores como non doutores, participantes nos artigos, que ningún dos traballos reunidos nesta tese serán presentados por ningún deles noutra tese de Doutoramento, o que abaixo asinamos coa nosa responsabilidade.

Santiago de Compostela, a ... de de 2017

Asdo: Alberto Ruano Raviña

Asdo: Juan Miguel Barros Dios



AGRADECIMIENTOS:

Al Prof. Dr. Alberto Ruano, director de mi tesis doctoral, por su ayuda, dedicación, paciencia infinita y su permanente disponibilidad. Sin su apoyo, esta tesis no sería posible.

Al Prof. Dr. Juan Barros, director de mi tesis doctoral, por su ayuda e implicación en este proyecto.

Al Prof. Dr. Juan Jesús Gestal, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela, por haberme abierto las puertas del Departamento para la realización de esta tesis.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Complejo Universitario Hospitalario de Santiago de Compostela; por sus consejos, su amistad y por continuar ayudándome incluso en la distancia.

A mis compañeros del Hospital de Monforte y del Hospital de Valdeorras, por estar siempre dispuestos a ayudarme.

A la Dra. Rebeca Ramis y Dra. Nuria Aragonés, por acogerme en el ISCIII y por hacerme tan fácil la estancia.

A Sara Cerdeira y Consuelo Carballeira por ayudarme y aconsejarme con los datos del estudio.

A mis amigos, por entender mi dedicación a la tesis y por animarme a no rendirme.

A mi familia, por su cariño y por creer siempre en mí. Especialmente a mi abuela, por ser mi ejemplo de fortaleza a seguir.

A los participantes, porque sin ellos esta tesis no sería realidad.



PRESENTACIÓN

El radón 222 es un gas incoloro, inodoro e insípido que fue clasificado por la Agencia Internacional del Cáncer (IARC) en 1988 como carcinógeno humano por su efecto demostrado sobre el cáncer de pulmón. Procede de la cadena de desintegración del uranio 238 y en su descomposición emite partículas alfa, que pueden impactar en las células provocando alteraciones genético-moleculares y finalmente cáncer. El radón es ubicuo y se acumula en lugares cerrados como las viviendas o lugares de trabajo. La concentración depende fundamentalmente del contenido en uranio 238 del subsuelo geológico sobre el que se asientan las viviendas. Otros factores que afectan a la concentración de este gas son el aislamiento de la vivienda, los hábitos de ventilación, el material de construcción y también la presión atmosférica y la humedad. El radón es considerado la segunda causa de cáncer de pulmón en fumadores y la primera en nunca fumadores. Es plausible biológicamente que las partículas alfa afecten a otros órganos y causen otras enfermedades distintas al cáncer pulmonar, aunque las investigaciones existentes son escasas.

Esta tesis tiene como objetivo, utilizando como instrumento fundamental el Mapa de Radón de Galicia, analizar el efecto de la exposición a radón residencial sobre otras enfermedades, principalmente sobre otros cánceres no pulmonares y sobre enfermedades respiratorias no malignas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

La muestra poblacional de esta tesis procede del Mapa de radón de Galicia, un proyecto que pretende conocer la concentración de radón residencial de los municipios de la geografía gallega a través de un estudio transversal con selección aleatoria de sujetos ponderado en función del tamaño poblacional de la comarca. Para aumentar el tamaño de la muestra, se han incluido sujetos procedentes de estudios de casos y controles, que tenían la finalidad de estudiar la asociación entre la exposición a radón residencial y el cáncer de pulmón.

El Mapa de Radón de Galicia recibió financiación de la Xunta de Galicia (PGIDT01MAM20801PR) y del Consejo de Seguridad Nuclear (SRA / 1391/2005/748). Los estudios de casos y controles recibieron financiación competitiva de la Xunta de Galicia: 10CSA208057PR y el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación (PI03/1248). Parte de esta tesis recibió financiación

competitiva del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación (PI10/00296).

Este trabajo está estructurado en ocho capítulos. En la introducción se revisa la evidencia científica existente sobre el radón residencial y, de forma específica, los conocimientos sobre la asociación de éste con el cáncer de pulmón, cánceres no pulmonares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En el segundo se presenta la justificación y los objetivos (principal y específicos) que se han tratado de alcanzar en esta investigación. Los cuatro capítulos siguientes se corresponden con artículos ya publicados o aceptados en los que se analizan los resultados obtenidos en la investigación de esta tesis.

El primer artículo analiza la asociación entre radón residencial y cáncer de pulmón a través de un diseño ecológico a nivel municipal.

El segundo y tercer artículos se basan en un estudio de cohortes ambispectivo, en el que se incluyen 2.127 sujetos. Se analiza la asociación entre la exposición a radón residencial y la incidencia de cáncer pulmonar y otros distintos al pulmonar. Los datos se cruzan con tres fuentes de información diferentes, lo que permite una mayor exhaustividad de los datos. El análisis se realiza mediante regresión de Cox y entre otras variables de ajuste se tiene en cuenta el hábito tabáquico y el tiempo de residencia en la vivienda medidas. El segundo artículo se centra en analizar la asociación entre radón residencial y cáncer de pulmón. Que sepamos, éste es el segundo estudio de cohortes entre radón residencial y cáncer de pulmón que ha medido la concentración de radón de manera individual en todos los participantes en lugar de emplear estimaciones a nivel municipal o de otro tipo. El tercer estudio analiza la asociación con otros cánceres diferentes al pulmonar. Apenas existen investigaciones sobre este tema y éste sería el primer estudio en analizar la posible relación con otros cánceres, usando mediciones individuales en las viviendas de los sujetos participantes.

El cuarto estudio analiza la asociación entre radón residencial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a través de un diseño ecológico. Éste sería el primer estudio a nivel mundial en analizar la asociación entre radón residencial y la EPOC, considerando datos de prevalencia y de ingresos hospitalarios a nivel municipal.

El penúltimo capítulo es una discusión en la que se reflexiona sobre la metodología y los resultados obtenidos en esta tesis doctoral y, en el último capítulo, se recogen las conclusiones de este trabajo.

Nota: esta es una tesis por artículos en la que se presentan cuatro estudios publicados o aceptados en revistas indexadas. El primer artículo analiza la asociación entre la mortalidad por cáncer de pulmón y la exposición a radón residencial mediante un estudio ecológico publicado en Medicina Clínica (FI 1,267), siendo una revista de segundo cuartil. El segundo artículo es un estudio que analiza la asociación entre la exposición a radón y la incidencia de cáncer de pulmón a través de un diseño de cohortes, y está aceptado en Cadernos de Saude Pública (FI 0,92), revista de cuarto cuartil. El tercer artículo analiza la asociación entre cánceres no pulmonares y la exposición a radón residencial a través de un diseño de cohortes, ha sido publicado en European Journal of Epidemiology, con factor de impacto 7,105, ocupando la posición 7/172 y por lo tanto revista de primer decil. El cuarto artículo analiza la asociación entre la exposición a radón residencial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ha sido publicado en International Journal of Radiation Biology (FI 1,779), ocupando la posición 3/32 y por lo tanto revista de primer decil.

En esta tesis se incluye una quinta publicación: "Radon and stomach cancer". Esta ha sido aceptada como carta al editor en International Journal of Epidemiology, revista de primer decil, que ocupa la posición 6/172, con un factor de impacto de 7,522. Este trabajo se presenta como anexo de esta tesis.



RESUMEN

El radón es un gas incoloro, inodoro e insípido que fue clasificado en 1988, por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), como carcinógeno humano. La realización de mapas de exposición a radón residencial es un instrumento para poder planificar medidas de mitigación de radón. Pero, además, estos mapas pueden servir para estudiar el efecto del radón sobre la salud.

El objetivo de esta tesis es, utilizando como instrumento fundamental el Mapa de Radón de Galicia, conocer si este gas influye sobre el cáncer de pulmón, otros cánceres y otras enfermedades respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Esta investigación se realizó utilizando diferentes diseños. El primer estudio, con diseño ecológico, analiza la asociación entre el radón residencial y la mortalidad por cáncer de pulmón. Los estudios que analizan el efecto en las mujeres son escasos.

El segundo y tercer estudio, tienen un diseño de cohortes e incluye 2.127 sujetos. Los datos se analizaron mediante regresión de Cox. Este es el primer estudio de cohortes que analiza la asociación entre la exposición a radón residencial y la incidencia de cáncer con mediciones de radón realizadas directamente en los domicilios de los sujetos.

El cuarto estudio analiza la asociación entre radón residencial y EPOC mediante un diseño ecológico. Se emplearon modelos de regresión de Poisson mixtos. Este es el primer estudio en analizar esta asociación, considerando datos de prevalencia y de ingresos.

Los resultados más relevantes de la presente investigación son: a) se observa asociación cercana a la significación estadística entre la exposición a radón residencial y el cáncer no pulmonar. Esta es significativa para los sujetos que permanecen en la vivienda durante 50 años o más. b) Se observa asociación estadísticamente significativa entre la exposición a radón residencial y el cáncer de estómago. c) Se observa asociación marginalmente significativa entre la exposición a radón residencial y el cáncer de mama y de próstata. d) Se observa asociación entre la exposición a radón residencial y la EPOC. e) En la mayoría de las asociaciones el riesgo es más elevado en las mujeres. f) El riesgo por exposición a radón residencial se observa a partir de concentraciones bajas (50Bq/m³).

Palabras clave: radón residencial, cáncer, EPOC, estudio de cohortes, estudio ecológico.

RESUMO

O radon é un gas incoloro, inodoro e insípido que foi clasificado en 1988, pola Axencia Internacional de Investigación en Cancro (IARC), como carcinóxeno humano. A realización de mapas de exposición a radon residencial é un instrumento para poder planificar medidas de mitigación de radon. Pero, ademais, estes mapas poden servir para estudar o efecto do radon sobre a saúde.

O obxectivo desta tese é, utilizando como instrumento fundamental o Mapa de Radon de Galicia, coñecer se este gas inflúe sobre o cancro de pulmón, outros cancros e outras enfermidades respiratorias como a enfermidade pulmonar obstrutiva crónica (EPOC).

Esta investigación realizouse utilizando diferentes deseños. O primeiro estudo, con deseño ecolóxico, analiza a asociación entre o radon residencial e a mortalidade por cancro de pulmón. Os estudos que analizan o efecto nas mulleres son escasos.

O segundo e terceiro estudo, teñen un deseño de cohortes e inclúe 2.127 suxeitos. Os datos analizáronse mediante regresión de Cox. Este é o primeiro estudo de cohortes que analiza a asociación entre a exposición a radon residencial e a incidencia de cancro con medicións de radon realizadas directamente nos domicilios dos suxeitos.

O cuarto estudo analiza a asociación entre radon residencial e EPOC mediante un deseño ecolóxico. Empregáronse modelos de regresión de Poisson mixtos. Este é o primeiro estudo en analizar esta asociación, considerando datos de prevalencia e de ingresos.

Os resultados máis relevantes da presente investigación son: a) obsérvase asociación próxima á significación estatística entre a exposición a radon residencial e o cancro non pulmonar. Esta é significativa para os suxeitos que permanecen na vivenda durante 50 anos ou máis. b) Obsérvase asociación estatisticamente significativa entre a exposición a radon residencial e o cancro de estómago. c) Obsérvase asociación marxinalmente significativa entre a exposición a radon residencial e o cancro de mama e de próstata. d) Obsérvase asociación entre a exposición a radon residencial e a EPOC. e) Na maioría das asociacións o risco é máis elevado nas mulleres. f) O risco por exposición a radon residencial obsérvase a partir de concentracións baixas (50Bq/m³).

Palabras chave: radon residencial, cancro, EPOC, estudo de cohortes, estudo ecolóxico.

SUMMARY

Radon is a colorless, odorless and tasteless gas classified in 1988 by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as a human carcinogen. The development of exposure maps to residential radon is an instrument used for planning radon mitigation measures. But, in addition, these maps may be used to study the effect of radon on different diseases.

The objective of this thesis is to know if radon gas influences the risk of lung cancer, other cancers and other respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using as an instrument the Galician Radon Map.

This research was carried out using different designs. The first study, with an ecological design, analyzes the association between residential radon and lung cancer mortality rate.

The second and third studies have a cohort design and include 2,127 subjects. Data were analyzed using Cox regression. This is the first cohort study to analyze the association between exposure to residential radon and cancer incidence with radon measurements performed directly in the participants' homes.

The fourth study analyzes the association between residential radon and COPD through an ecological design. Poisson regression models were used. This is the first study to analyze this association considering prevalence and hospital admissions for this disease.

The most relevant results of the present investigation are: a) there is an association close to statistical significance between exposure to residential radon and non-pulmonary cancers. This is significant for subjects who have remained in the same home for 50 years or more. B) There is a statistically significant association between exposure to residential radon and stomach cancer. C) There is a marginally significant association between exposure to residential radon and prostate and breast cancers. D) There is an association between exposure to residential radon and COPD. E) For most associations, the risk is higher in women. F) The risk for exposure to residential radon is observed departing from radon concentrations as low as 50 Bq/m³.

Key words: residential radon, cancer, COPD, cohort study, ecological study.



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AP :	Atención Primaria
Bq:	Bequerelios.
CPS II:	Cancer Prevention Study II
CMBD:	Conjunto Mínimo Básico de Datos
EBR:	Efectividad Biológica Relativa
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERR:	Exceso de Riesgo Relativo
HR:	Hazard Ratio
IARC:	Agencia Internacional del Cáncer
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
TLE:	Transferencia Lineal de Energía
RME:	Razón de Mortalidad Estandarizada
SNC:	Sistema Nervioso Central
USEPA:	United States Environmental Protection Agency



ÍNDICE DE PUBLICACIONES DE LA TESIS:

1. Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Cerdeira Caramés S, Barros-Dios JM. [Residential radon and lung cancer. An ecologic study in Galicia, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:304–8. FI 2015: 1,267. Q2 (76/155)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.034>

2. Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Cerdeira Caramés S, Raíces Aldrey M, Barros-Dios JM. Residential radon and lung cancer. A cohort study in Galicia, Spain. Aceptado para publicación en *Cadernos de Saude Publica*. FI 2015: 0,92 Q4 (139/173)

3. 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;31:437–41. FI 2015: 7,105 D1 (7/172)

<http://dx.doi.org/10.1007/s10654-016-0134-x>

4. 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*. 2016;17:1–9. FI 2015: 1,779 D1 (3/32)

<http://dx.doi.org/10.1080/09553002.2017.1238526>

PUBLICACIÓN INCLUIDA COMO ANEXO:

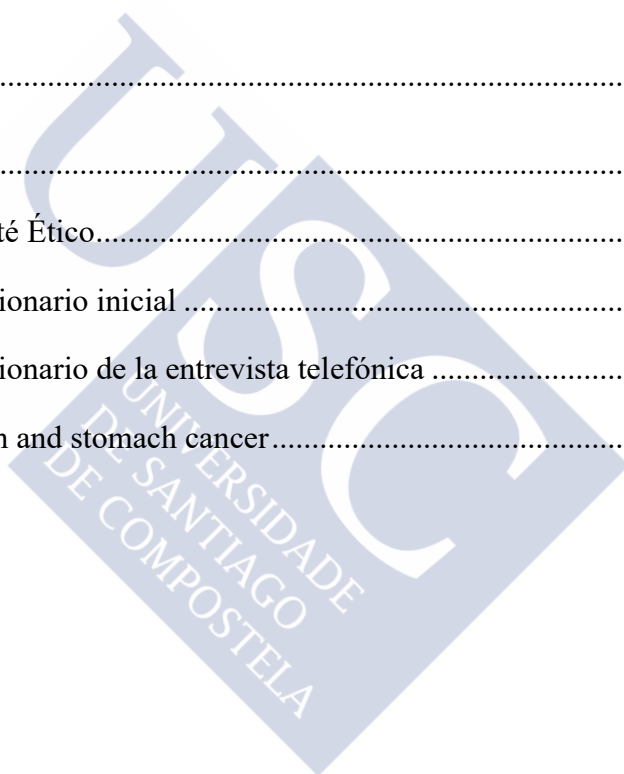
Barbosa-Lorenzo R, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon and stomach cancer. Aceptado para publicación en *Int J Epidemiol*. FI 7,522 D1 (6/172)



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Radón.....	3
1.2 Radón residencial.....	4
1.3 Unidades de medida.....	5
1.4 Mediciones de radón.....	5
1.5 Mapas de radón.....	7
1.6 Mapa de Radón de Galicia.....	8
1.7 Radón y cáncer pulmonar.....	9
1.8 Radón y cánceres no pulmonares.....	10
1.9 Radón y otras enfermedades.....	13
1.10 Legislación y políticas de salud pública frente a exposición a radón residencial.....	14
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	17
3. SUJETOS Y MÉTODOS.....	21
4. RADÓN RESIDENCIAL Y CÁNCER DE PULMÓN. UN ESTUDIO ECOLÓGICO EN GALICIA.....	27
5. RADÓN RESIDENCIAL Y CÁNCER DE PULMÓN. UN ESTUDIO DE COHORTES EN GALICIA.....	35
6. RADÓN RESIDENCIAL Y CÁNCERES NO PULMONARES: UN ESTUDIO DE COHORTES EN GALICIA.....	63
7. RADÓN RESIDENCIAL Y EPOC. UN ESTUDIO ECOLÓGICO EN GALICIA, ESPAÑA.....	71

8.	DISCUSIÓN.....	83
8.1	Discusión de la hipótesis a estudio.	85
8.2	Discusión del método.....	85
8.3	Discusión de resultados.....	86
8.4	Ventajas de la investigación.....	90
8.5	Limitaciones del estudio.	92
8.6	Implicaciones	93
9.	CONCLUSIONES.....	95
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	99
11.	ANEXOS.....	111
11.1	Anexo 1: Comité Ético.....	113
11.2	Anexo 2: Cuestionario inicial	119
11.3	Anexo 3: Cuestionario de la entrevista telefónica	125
11.4	Anexo 4: Radon and stomach cancer.....	131





1. INTRODUCCIÓN



1.1 Radón

El radón es un gas noble, incoloro, inodoro e insípido, que se ha dado en llamar el "enemigo invisible". Este gas radioactivo es responsable de aproximadamente la mitad de la radiación a la que está expuesto el ser humano a lo largo de su vida. El isótopo más común es el radón 222 (80% del total), procedente de la cadena de desintegración del Uranio 238, y por lo tanto es el que supone un verdadero problema para la salud y al que nos referiremos en esta investigación. Los otros dos isótopos son menos frecuentes: el radón 220 y el radón 219. El radón 220, también llamado torón, procede del torio 232 y supone el 19,5 % del total de radón en la naturaleza. El radón 219, también llamado actinón, procede del uranio 235 y tan sólo supone el 0,5% del total (1).

El radón 222 tiene un período de semidesintegración de 3,8 días por lo que en sí mismo apenas representa un problema para la salud. Sin embargo, dos de sus descendientes tienen una vida media muy corta, el polonio 218 y polonio 214, con un periodo de semidesintegración de 3,05 minutos y menos de un milisegundo respectivamente. En su desintegración se emiten partículas alfa que al impactar con las células pueden producir alteraciones genético moleculares y finalmente cáncer (1).

Las partículas alfa son predominantes en la desintegración del radón. Aunque son poco penetrantes, son muy ionizantes y por eso pueden causar daño biológico significativo en tejidos expuestos a su alta efectividad biológica relativa (EBR). Al ser poco penetrantes, liberan toda su energía en un espacio de micrómetros. En la desintegración del radón también se emiten partículas beta y gamma pero su EBR es menor en comparación con las partículas alfa. Las partículas alfa se considera que tienen una alta transferencia lineal de energía (TLE), reaccionando más fácilmente con el DNA y generando estrés oxidativo mediante radiolisis (2).

1.2 Radón residencial

El radón en el interior de las viviendas se ha denominado radón residencial o radón interior ("residential radon" o "indoor radon"). Este término engloba tanto el radón en las viviendas como cualquier otro lugar cerrado, por ejemplo, lugares de trabajo.

La concentración en estos lugares va a depender fundamentalmente del contenido en U238 del sustrato geológico sobre el que se asientan. Otros factores de los que depende la concentración de este gas son el aislamiento de la vivienda, los hábitos de ventilación de los ocupantes, los materiales de construcción empleados, así como de la presión atmosférica y la humedad (3). Los materiales de construcción no suelen aportar más del 20% de la concentración total. Sí existe un material que puede contribuir de forma importante al aumento del radón dentro de los domicilios, pero este es poco usado en nuestro entorno. Es el denominado "cemento azul" (blue concrete), que contiene elevadas cantidades de uranio.

La presión en el interior de las viviendas es habitualmente menor que la presión en el subsuelo, por lo que ésta ejerce un efecto de vacío por el que el radón es atraído desde el subsuelo al interior de la vivienda. El radón puede penetrar por múltiples lugares, pero la principal vía de penetración son las grietas y fisuras en el basamento de la vivienda o en el sótano. El radón penetra por lo tanto desde las rocas del subsuelo al interior de la vivienda mediante difusión. Existen otras vías de penetración pero que contribuyen de forma poco significativa a la concentración de radón en el interior de la vivienda, como son el radón disuelto en el agua de la ducha u otros grifos.

El radón es nueve veces más denso que el aire, por lo que su concentración es habitualmente más elevada en los pisos más bajos que en los altos. Por esta razón, las casas o edificaciones con sótano tienden a tener concentraciones más altas de radón, ya que éste puede penetrar no sólo por el suelo de la edificación, sino por las paredes del sótano y de ahí difundir al resto de la edificación.

Aunque el grado de aislamiento de la vivienda ha sido un factor poco estudiado en relación al radón residencial, es de esperar que exista una relación importante. Aquellas viviendas que presenten vías de penetración del radón, y que debido a las medidas de aislamiento de la vivienda eviten su salida al exterior tendrán concentraciones más

elevadas. Las medidas de ahorro energético y la construcción de viviendas más eficientes energéticamente (mejores aislamientos), puede tener como consecuencia que el radón tenga menos lugares por los que salir. De hecho, un estudio británico ha estimado un aumento de la mortalidad atribuible a radón por el mayor aislamiento de las viviendas a causa de la búsqueda de mayor eficiencia energética (4).

1.3 Unidades de medida

La unidad de medida de radón en el Sistema Internacional de Unidades es el becquerelio por metro cúbico (Bq/m³). El becquerelio se define como la cantidad de material radioactivo con decaimiento de un núcleo por segundo, equivaliendo a una desintegración nuclear por segundo. El metro cúbico indica el volumen en el que ocurre esa desintegración. El curio es otra unidad de radioactividad múltiplo del becquerelio y equivale a $3,7 \times 1.010$ desintegraciones nucleares por segundo, que a su vez equivale prácticamente a la actividad de un gramo de radio 226. Como ésta es una unidad de radioactividad muy grande se han usado unidades menores, como el picoCurio. Un picoCurio equivale a 37Bq. En Estados Unidos se usa aún en ocasiones el picoCurio, mientras que en Europa se emplean los becquerelios.

1.4 Mediciones de radón

Las mediciones de radón pueden realizarse con diferentes sistemas de medición. Existen sistemas de medición en aire, en agua o sondas que permiten conocer la exhalación de radón en un terreno determinado (1). Aquí nos ocuparemos de las mediciones de radón en aire. Éstos se clasifican en función de la duración de la medición y de la necesidad o no de fuente de alimentación.

Según la duración de la medición, éstos se clasifican en:

- Mediciones cortas (se incluyen mediciones en continuo).
- Mediciones largas.

Según la necesidad de una fuente de alimentación, se clasifican en:

- Medidas en activo: requieren una fuente de alimentación eléctrica.
- Medidas en pasivo: no necesitan fuente de alimentación externa.

Las mediciones en continuo consisten en una medición instantánea, durante un periodo de entre 3 y 5 días. Permiten conocer las variaciones diarias en la concentración y algunos dispositivos incluso permiten conocer el lugar de procedencia del radón mediante una sonda (sniffer). Es un sistema adecuado para evaluar la concentración después de haber realizado obras, pero son sistemas de medición más costosos.

Las mediciones cortas consisten en colocar un detector durante 2 a 7 días. Existen dos tipos fundamentales, de carbón activo o de electretes. Son útiles como elemento de cribado para estimar de manera rápida si la concentración de radón es alta o baja. Pero los resultados se ven afectados por varios factores: el hábito de ventilación durante los días de la medición, la climatología y el periodo estacional. Ambos son sistemas pasivos.

Los detectores de adsorción de carbón activo, se instalan de 1 a 7 días en el interior de las viviendas. Tras la medición, el detector se sella y los productos de desintegración del radón se equilibran con el radón recogido. Deben calibrarse según la temperatura, humedad y duración de la exposición.

Los detectores de electretes son más precisos que los de carbón activo y pueden ser utilizados también para mediciones largas.

Las mediciones largas consisten en mediciones en las que el detector debe permanecer un mínimo de 3 meses en la vivienda. Proporcionan una medición integrada de la concentración anual, en la que se realiza un ajuste estacional. El método más habitual utiliza los detectores de trazas para partículas alfa. Consisten en un fragmento de plástico fabricado especialmente para este fin y rodeado de una cámara de difusión cubierta por un filtro que impide la entrada de productos de desintegración del radón. Al generarse partículas alfa en las proximidades del material del detector, éstas impactan sobre dicho material de detección produciendo un grabado químico o electroquímico. Estos impactos son después cuantificables automáticamente mediante microscopía

óptica. Estos detectores son insensibles a la humedad, temperatura, radiación beta y gamma de fondo.

Deben colocarse alejado de puertas y ventanas, de aparatos eléctricos y a una distancia del suelo entre 60 y 180 cm.

Existen otros sistemas de medición de larga duración, pero menos utilizados.

Las mediciones pueden realizarse con diferentes finalidades y siempre es importante tener esto en cuenta a la hora de informar de los resultados. A veces interesa medir la concentración a la que habitualmente está expuesto un individuo (habitación), pero en otras interesa saber la concentración más desfavorable.

Independientemente del método utilizado para realizar la medición, es importante garantizar la calidad de éstas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una serie de normas y directrices de garantía de calidad para asegurar la fiabilidad de los resultados. Para ello se deben tener en cuenta varios aspectos. Todas las entidades que proporcionan servicios de medición deben establecer procedimientos escritos normalizados de trabajo, así como sistemas para registrar y vigilar los resultados de las mediciones. Deben calcular la concentración mínima detectable. Las entidades deben participar periódicamente en ejercicios de comparación interlaboratorio. También deben someterse a pruebas de desempeño o pruebas de capacitación (similares a los ejercicios de intercomparación).

Por lo tanto, según lo comentado, para evaluar la concentración anual media de radón en el interior de una vivienda, resultan preferibles las mediciones integradas a largo plazo (largas). Las variaciones temporales del radón en el interior de las viviendas, hace que las mediciones a corto plazo sean poco fiables.

1.5 Mapas de radón

Entre los elementos recomendados para elaborar un programa nacional de radón, la OMS propone el uso de mapas (1). Los mapas geográficos constituyen herramientas útiles para identificar las áreas más propensas a tener concentraciones elevadas de radón, pero no debe interpretarse que sólo existen concentraciones elevadas de radón en

el interior de las viviendas en las zonas propensas al radón. Los mapas pueden emplearse como instrumento para optimizar la búsqueda de viviendas con concentraciones elevadas e identificar zonas donde deben aplicarse medidas preventivas reforzadas o especiales.

Algunos países tienen a disposición de los ciudadanos y las autoridades mapas para poder identificar las áreas más afectadas por la exposición a radón residencial y en consecuencia poder implantar las medidas necesarias. Destacan fundamentalmente los mapas realizados en Estados Unidos, Reino Unido e Irlanda.

La Agencia de Protección Ambiental de los EEUU (USEPA) tiene a disposición del público en su web (5), un mapa interactivo en el que ofrece numerosa información para cada área. Clasifica a los condados en función del nivel medio de exposición a radón residencial predicho. Además, desde el propio mapa puede obtenerse información sobre los teléfonos de interés y los enlaces a los programas de radón de cada estado.

Las autoridades sanitarias de Reino Unido (6) tienen a disposición de los ciudadanos mapas interactivos que clasifican las áreas según la probabilidad de que una vivienda supere el nivel de acción considerado por las autoridades (200 Bq/m³). Así mismo, el mapa de Irlanda (7) tiene esta misma estructura.

1.6 Mapa de Radón de Galicia.

El Mapa de Radón de Galicia es un proyecto que se inició en el año 2001, consistió inicialmente en un estudio transversal con selección cuasialeatoria de sujetos, a través de un muestreo por conglomerados y polietápico, ponderado en función del tamaño poblacional de cada zona geográfica. Esta muestra se forzó para obtener un mínimo de dos mediciones por municipio (3). Actualmente se decidió incluir en el Mapa las mediciones pertenecientes a las casas de sujetos controles de estudios que se están llevando a cabo, en personas sin cáncer de pulmón, con la intención de mejorar la resolución de dicho Mapa (8,9).

La realización de este Mapa tiene como principales finalidades las siguientes:

- Conocer la concentración de radón residencial en todos los municipios de Galicia.

- Identificar aquellas áreas de mayor riesgo de exposición a radón.
- Servir como instrumento a las administraciones para evaluar la necesidad de establecer medidas protectoras para los ciudadanos en función del lugar en el que se ubique la vivienda.
- Servir como guía para las empresas constructoras y arquitectos, para establecer la necesidad de unas u otras medidas en la construcción en función del área geográfica de la obra.
- Ser un instrumento de información para que los ciudadanos puedan conocer la concentración de radón en las zonas en las que residen.

1.7 Radón y cáncer pulmonar

El radón es considerado la segunda causa del cáncer de pulmón en fumadores y la primera en nunca fumadores (1). Los primeros estudios epidemiológicos que asociaron la exposición a radón con la aparición de cáncer de pulmón se realizaron en mineros. A partir de ellos se han realizado modelizaciones matemáticas que han permitido estimar el riesgo de cáncer de pulmón atribuido a la exposición a radón residencial en la población general, riesgo de tipo lineal, entre la concentración de radón y el cáncer de pulmón (10). Los estudios en mineros tienen la ventaja de tener un importante tamaño muestral, aunque presentan grandes limitaciones a la hora de extrapolar los resultados a la población general, como el hecho de no controlar otros factores de confusión tales como el tabaco y otros carcinógenos ocupacionales (11–13).

Es importante destacar algunas cohortes de mineros que han dado lugar a numerosas publicaciones, debido a su elevado tamaño muestral y al amplio periodo de seguimiento. Actualmente, algunas de estas cohortes continúan reanalizándose a medida que se acumulan años de seguimiento. Destacan entre otras: Wismut Mining Company (antigua Alemania del Este) (14–19), Colorado Plateau (Estados Unidos) (20–25), la cohorte francesa de mineros de uranio (26–30) o la cohorte checa, también de mineros del uranio (31–37). La mayoría indican una asociación positiva entre la exposición al radón en las minas y el riesgo de cáncer de pulmón.

Posteriormente se empezaron a llevar a cabo estudios en la población general. La mayoría de estos estudios tienen un diseño de casos-contrroles. Aunque los resultados son heterogéneos, la mayoría indican la existencia de riesgo de cáncer de pulmón debido a la exposición a radón residencial. Parte de estos estudios se han incluido en pooling studies, de los que cabe destacar el europeo y el norteamericano.

El pooling europeo incluye más de 7.000 casos y 14.000 controles. Se encontró un exceso de riesgo de cáncer de pulmón del 16% por cada 100Bq/m³ de aumento en la concentración de radón (38). El pooling norteamericano incluye más de 3.600 casos y casi 5.000 controles. Se observó un riesgo del 11% por cada 100Bq/m³ de aumento en la concentración de radón residencial (39). En ambos estudios el aumento del riesgo fue lineal y estadísticamente significativo.

Sin embargo, los estudios de cohortes en población general son muy escasos y con resultados contradictorios. Que se sepa, ningún estudio de cohortes se ha basado en el seguimiento de los sujetos de un mapa de radón nacional o regional.

1.8 Radón y cánceres no pulmonares

En el Manual de OMS sobre el Radón en Interiores se menciona que otros órganos diferentes al pulmón pueden recibir dosis de radiación ionizante, destacando las vías respiratorias extratorácicas y la piel; y en menor dosis los riñones y la médula ósea. Así mismo el estómago estará expuesto en aquellas personas que beban agua que contenga disuelto el radón (1). Sin embargo, en el momento de publicación de dicho Manual la escasa existencia de estudios epidemiológicos no permitía obtener resultado concluyentes.

En la actualidad, las investigaciones sobre otros cánceres todavía son escasas y los pocos estudios existentes tienen importantes limitaciones. La mayoría se han realizado en zonas de bajas concentraciones de radón y con diseños ecológicos. La asociación con algunos tipos de cánceres ni siquiera ha sido estudiada. Sus resultados, además, son contradictorios.

La asociación más estudiada fue entre radón residencial y la leucemia infantil. Dos revisiones que incluyen estudios con diseño ecológico y casos-contrroles sugieren una posible asociación (40,41). Sin embargo, otros estudios recientes de cohortes no han mostrado esta asociación (42,43). Estos últimos estudios analizan el efecto también para otros cánceres en población infantil. Hauri y cols ha analizado el efecto para todos los cánceres y los del sistema nervioso central (SNC), sin observar asociación (43). Del Risco y cols sólo incluye los tumores del SNC (además de las leucemias), observando un riesgo elevado pero sin significación estadística (42).

Los estudios realizados en participantes adultos son todavía más escasos. Sólo hemos encontrado dos estudios de cohortes en población adulta que investiguen la asociación entre el radón residencial y otros cánceres diferentes al pulmonar (44,45). Uno de ellos sólo estudia la posible asociación con tumores del SNC (44) y el otro es la cohorte Cancer Prevention Study II (CPS II), que analiza la posible asociación para cáncer no pulmonar y para cada tipo de cáncer específico (45). Este último estudio sólo ha observado asociación con la mortalidad por cáncer de glándulas salivares, mostrando asociación negativa y significativa (45).

La mayoría de los restantes estudios tienen un diseño ecológico. Estudios realizados en nuestra área analizaron la asociación con cáncer de esófago (46) y del SNC (datos no publicados). Se observó una fuerte asociación con la mortalidad por cáncer de esófago en varones y con la mortalidad por tumores del SNC en ambos sexos.

Existe plausibilidad biológica para que el radón residencial esté asociado a otros cánceres. El enfoque dosimétrico utilizado para cuantificar el riesgo de cáncer de estómago por la exposición a radón en mineros apoyaría la existencia de una asociación positiva entre cáncer de estómago y radón (47). El pooling realizado con estudios en mineros evidencia un exceso de mortalidad para cáncer de estómago, pero no parece ser debido a la exposición a radón, ya que no se relaciona con las dosis acumuladas (48). Resultados similares se han encontrado en estudios de cohortes en mineros publicados posteriormente (17). En el cáncer de estómago también debería valorarse el efecto del radón en el agua de bebida. El radón disuelto en aguas de consumo humano puede contribuir escasamente a las concentraciones de radón residencial. Sin embargo, el consumo de agua con concentraciones elevadas de radón es más discutido sobre su asociación con el cáncer del tracto gastrointestinal. El estómago, a diferencia del resto

del tracto gastrointestinal, es un órgano de almacenamiento y puede estar expuesto al radón de forma más prolongada. Los resultados derivados de estudios epidemiológicos también son contradictorios. En un análisis retrospectivo en el que se ha tenido en cuenta el contenido del radón en el agua de bebida, se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de radón y la incidencia de cáncer de estómago en las mujeres, y también relación con la mortalidad por cáncer de estómago en ambos sexos (49). Sin embargo, Auvinen y cols (2005), en un estudio realizado en Finlandia, con diseño de casos-cohortes, no evidencia un riesgo incrementado (50). La revisión realizada por Alzoughool concluye que el riesgo de cáncer debido al radón del agua es pequeño y se puede atribuir a la transferencia del radón al aire y su subsiguiente inhalación, no por la ingestión. Pero el riesgo podría elevarse para las personas que utilizan el agua de pozos privados, donde los niveles de radón podrían ser altos y variables (51).

Algunas investigaciones han analizado la asociación entre el cáncer de piel y la exposición a radón residencial, dado que se trata de una zona del cuerpo que puede estar altamente expuesta sería plausible que existiese asociación. Desde el punto de vista biológico la información existente es contradictoria. Una revisión realizada en el año 1997 concluía que los efectos estocásticos inducibles por la radiación se originaban en las células de la capa basal, y que podrían considerarse el polonio 218 y 214 como potenciales agentes carcinogénicos en el cáncer de piel (52). Sin embargo, una revisión realizada 10 años después consideró que la evidencia iba en contra de la causalidad del radón en el cáncer de piel (53). A pesar de ello este mismo autor en una segunda parte de la revisión calcula un riesgo atribuible del 0,7% para el cáncer de piel con los niveles medios de radón residencial de Reino Unido (54). La evidencia epidemiológica también es limitada y sobre todo procede de estudios en mineros o estudios ecológicos en población general. Los dos estudios ecológicos publicados realizados en población general, ambos en el sur de Inglaterra, encuentran asociación estadísticamente significativa. Etherington y cols observaron asociación estadística significativa para el cáncer de piel no melanoma (55), y Wheeler y cols para el carcinoma escamoso (56).

Los efectos del radón sobre la médula ósea también son poco conocidos, pero diversos estudios consideran varios factores que pueden aumentar el riesgo de cáncer hematológico. La médula ósea es un órgano radiosensible, por lo cual dosis más bajas podrían ser suficientes para dañar las células madre. A su vez, la mucosa bronquial tiene

abundante circulación de linfocitos, y el cáncer podría originarse ahí. La mayoría de los estudios epidemiológicos existentes se han realizado en mineros y en población infantil. Tong y cols en la revisión realizada sobre leucemias y radón residencial, ha encontrado 12 estudios ecológicos, de los que 11 presentaban asociación positiva, siendo 8 significativos (41). Además, realizan un metaanálisis de los estudios de casos y controles, obteniéndose asociación positiva y significativa. Sin embargo, dos estudios de cohortes posteriores no han encontrado asociación (42,43). El pooling en mineros concluye que parece poco probable que la exposición a radón cause leucemia (48), lo que concuerda con los resultados de otros estudios de cohortes de mineros posteriores, en las que no se ha observado asociación con cánceres hematológicos (25,57). Sin embargo, un estudio reciente realizado a partir de los sujetos de la CPS II Nutrition Cohort observó asociación estadísticamente significativa entre la exposición a radón residencial y el riesgo de cáncer hematológico en las mujeres. Además esta relación es dosis - respuesta. Sin embargo, no se observó asociación en los hombres (58).

La asociación entre la exposición a radón y el cáncer de mama apenas ha sido estudiada. Turner y cols, mediante un diseño de cohortes obtienen un efecto protector con un modelo mínimamente ajustado, que al incluir otras variables de ajuste pierde la significación (45). Los restantes estudios existentes no permiten obtener conclusiones debido a su baja calidad y a los resultados contradictorios. Neuberger y cols indican que existe una asociación positiva entre la mortalidad por cáncer de mama y las zonas EPA de radón (59). Sin embargo, cuando estudian la relación entre la exposición a radón y la incidencia de cáncer de mama con un diseño ecológico, no obtienen resultados significativos (59).

1. 9 Radón y otras enfermedades.

Es plausible biológicamente que el radón afecte a otras enfermedades diferentes al cáncer. Se estima que el epitelio pulmonar es la zona que recibe una mayor dosis efectiva de radiación alfa (47). Estudios en los que han expuesto animales a los descendientes del radón, muestran el desarrollo de enfisema y fibrosis intersticial (10). Por lo tanto, la exposición a radón residencial podría estar relacionada con otras enfermedades respiratorias no malignas.

Pocos estudios han analizado la asociación entre la exposición a radón y la EPOC. Un análisis reciente de la cohorte German Wismut observa exceso de riesgo relativo de mortalidad por EPOC (ERR 3.28; IC95% -2.33 to 8.89), pero no significativo (60). En la última actualización de la cohorte francesa de mineros, no se observa asociación entre la exposición a radón y enfermedades respiratorias cuando se excluye del análisis la silicosis. En ella no se analiza de forma específica el riesgo de EPOC (61). En la cohorte de Colorado Plateau se observa asociación significativa entre la exposición a radón y la mortalidad por silicosis y por fibrosis pulmonar (25). En población general sólo existe un estudio que haya analizado esta asociación (62). Turner y cols, encontraron asociación entre la exposición a radón y la mortalidad por EPOC a través de un diseño de cohortes con medidas ecológicas de radón residencial (62). Sin embargo, debemos tener en cuenta que la mortalidad no es un buen indicador de incidencia para enfermedades con supervivencia elevada.

El efecto de la radiación sobre otras enfermedades como las cardiovasculares han sido poco estudiadas, los mecanismos biológicos implicados en tales efectos no están claros y los resultados de los estudios epidemiológicos son inconsistentes (13,63). Un estudio de cohortes realizado en mineros no observó asociación entre la exposición a radón y las enfermedades cardiovasculares (64). Sin embargo, otra cohorte de mineros sí sugiere asociación significativa entre el riesgo de enfermedades cerebrovasculares y la exposición a radón (65).

1. 10 Legislación y políticas de salud pública frente a exposición a radón residencial

Muchos países y organizaciones han desarrollado políticas dirigidas a proteger a la población de los efectos de la exposición a radón residencial.

Los niveles de acción recomendados por diferentes organismos internacionales no son coincidentes. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA) aconseja que no se superen las concentraciones superiores a los 148 Bq/m³ (66), mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha bajado recientemente la recomendación a los 100 Bq/m³ (1).

La legislación también varía de forma importante entre los diferentes países (67). Es importante destacar las iniciativas frente al radón llevadas a cabo en los Estados Unidos, ya que es uno de los países pioneros. Se realizaron importantes campañas de concienciación de la población, mapas de exposición a radón y publicación de recomendaciones a la población. Asimismo, hubo un desarrollo importante de las industrias dedicadas a las mediciones de radón y la mitigación del radón residencial. En este país, los compradores de las viviendas tienen derecho a conocer la concentración de radón de la vivienda. La legislación específica es dependiente de cada estado.

Algunos países han llevado a cabo Mapas de exposición a radón residencial, pero en general las legislaciones no parecen indicar ningún tipo de vinculación con estos.

En Europa la situación es muy variable entre los diferentes países. Los países con más legislación son Gran Bretaña, Irlanda y los países nórdicos. La Unión Europea emitió unas recomendaciones en 1990 en las que se establecía el nivel de acción en 200 Bq/m³ para casas de nueva construcción y 400 Bq/m³ para casas ya existentes (68). La directiva europea (2013/59/Euratom) publicada en enero del 2014 fija una exposición promedio anual de 300 Bq/m³ para los domicilios y lugares de trabajo. En la misma, se insta a los estados miembros a desarrollar planes de acción para disminuir los riesgos derivados de la exposición a radón residencial, debiendo garantizar que se adopten las medidas necesarias para impedir la penetración del radón en las viviendas de nueva construcción. Indica que los estados miembros deberían incluir en sus Códigos Técnicos de Edificación información sobre el radón y las medidas de mitigación. Los estados miembros disponen hasta 2018 para transponer esta directiva

Hasta entonces, existe actualmente legislación sobre los trabajadores (69), que indica que la media de exposición anual en el puesto de trabajo no debe superar los 600 Bq/m³ y en lugares de trabajo con alta permanencia del público, la concentración se reduce a 300 Bq/m³ (hospitales, cárceles, colegios).

A día de hoy, el Código Técnico de Edificación no incluye medidas para disminuir la concentración de radón en las viviendas de nueva construcción, pero se está trabajando en ello.

Sería necesaria una mayor implicación de las administraciones públicas, para reducir los riesgos derivados de la exposición a radón residencial en la población.



2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS





El radón fue declarado en 1988 como carcinógeno humano por la IARC, por su efecto sobre el cáncer de pulmón (70). Esta consideración procede sobre todo de estudios realizados en mineros o estudios con diseño de casos-controles realizados en la población general.

Los estudios en mineros han aportado valiosa información, aunque presentan grandes limitaciones a la hora de extrapolar los resultados a la población general. La mayoría no controlan otros factores de confusión como podrían ser el tabaco y otros carcinógenos ocupacionales. Además, los estudios realizados en mineros apenas incluyen mujeres. Hay numerosos estudios realizados en la población general que analizan la asociación entre radón residencial y el cáncer de pulmón, pero la mayoría con diseño de casos-controles. Actualmente sólo existen cuatro estudios que analizaron esta asociación a través de un diseño de cohortes, pero tienen importantes limitaciones (71–74). En tres de estos estudios la concentración de radón se obtiene por estimación con modelos matemáticos o son directamente mediciones atribuidas a partir de medias de concentración del condado en el que residen (71,73,74). El cuarto estudio si utiliza mediciones individuales, pero su tamaño muestral es pequeño (72).

Los estudios epidemiológicos sobre otras enfermedades diferentes al cáncer de pulmón son escasos y con resultados contradictorios. Sin embargo, es plausible biológicamente que las partículas alfa puedan causar otras enfermedades. Apenas existen estudios realizados en población general que analicen la asociación con otros cánceres no pulmonares. Para algunos tipos de cáncer ni siquiera existen estudios.

En el caso de las enfermedades respiratorias, también es plausible biológicamente que el radón sea un factor de riesgo para la EPOC. Sin embargo, sólo existe un estudio realizado en población general y sugiere la existencia de asociación entre la mortalidad por EPOC y la exposición a radón residencial (62). Pero la mortalidad no es un buen indicador para este tipo de enfermedades, debido a los errores frecuentes en la codificación de los registros de mortalidad (75).

El cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo. Y la EPOC es la tercera causa de mortalidad, sólo superada por la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares (76). Además de ser enfermedades con alta prevalencia, generan altos costes para los servicios sanitarios. Teniendo en cuenta la alta carga que suponen estas enfermedades y su posible asociación con la exposición a radón residencial, consideramos importante su estudio.

Por las razones expuestas, el objetivo de esta tesis es, utilizando como instrumento fundamental el Mapa de Radón de Galicia, conocer si este gas influye sobre el cáncer de pulmón, otros cánceres y otras enfermedades respiratorias como la EPOC. Los objetivos específicos establecidos para llevar a cabo esta investigación han sido:

i. Estudiar la correlación entre la mortalidad por cáncer de pulmón en ambos sexos y la exposición a radón residencial, a través de un estudio ecológico utilizando fundamentalmente los datos de Mapa de Radón de Galicia.

ii. Analizar la asociación entre la incidencia de cáncer de pulmón y la exposición a radón residencial, a través de un estudio de cohortes ambispectivo, utilizando fundamentalmente los sujetos del Mapa de Radón de Galicia.

iii. Estudiar si la exposición a radón domiciliario se asocia a la incidencia de cánceres diferentes al pulmonar, a través de un estudio de cohortes ambispectivo empleando las mediciones del Mapa de Radón de Galicia.

iv. Estudiar la asociación entre la exposición a radón residencial y la morbilidad por EPOC a nivel municipal en Galicia, utilizando dos fuentes de datos, los sujetos con diagnóstico de EPOC en la base de datos de atención primaria (AP), y los ingresos por EPOC en la red pública de hospitales de Galicia, empleando también como variable independiente las mediciones del Mapa de Radón de Galicia agregadas a nivel municipal.

El uso del Mapa del Radón permitirá, además, ver el potencial uso de este instrumento de información de salud pública para analizar el efecto del radón sobre la salud.



3. SUJETOS Y MÉTODOS



La presente investigación se realizó en Galicia, comunidad autónoma situada al noreste de España. Tiene una población de 2.718.525 habitantes (77), y se caracteriza por una alta dispersión geográfica con mayor concentración de la población en las zonas costeras. Está formado actualmente por 213 municipios (datos a partir de septiembre del 2016) (77–79). Galicia tiene un sistema de salud universal, sólo un 3% de la población acude a seguros sanitarios privados.

Las mediciones de los sujetos proceden fundamentalmente del Mapa de Radón de Galicia (3), se han incluido sujetos procedentes de dos estudios de casos - controles previos, con la finalidad de aumentar el tamaño de la muestra.

El Mapa de Radón de Galicia es un estudio transversal con selección aleatoria de sujetos a través de un muestreo por conglomerados y polietápica, ponderado en función del tamaño de la población de cada comarca. Con el objetivo de aumentar el tamaño de la muestra de esta investigación, se han añadido sujeto procedentes de estudios de casos-controles. Estos tienen la finalidad de estudiar la asociación entre radón y cáncer de pulmón (8,9). Son estudios multicéntricos y para esta tesis sólo se han utilizado las mediciones de los controles. Estos fueron seleccionados en los mismo hospitales que los casos, empleando un muestreo por frecuencia de sexo y edad respecto a los casos. Son pacientes que acudían al hospital para cirugías leves (cataratas, hernias inguinales...).

En las mediciones se emplearon detectores de trazas CR39, estos se colocaron en las condiciones adecuadas para obtener resultados de calidad. Fueron colocados lejos de ventanas, puertas y aparatos eléctricos, a una altura entre 60 y 180 cm del suelo y separados al menos 15 cm de las paredes. El detector permanece en la vivienda entre 3 y 6 meses, y posteriormente es enviado al Laboratorio de Radón de Galicia, en el cual se revelan teniendo en cuenta el ajuste estacional. El Laboratorio de Radón de Galicia ha participado en numerosos ejercicios de intercomparación con excelentes resultados (80–84).

En esta tesis se estudió la asociación entre la exposición a radón residencial y diversas enfermedades empleando diferentes diseños y análisis estadísticos que aparecen detallados en cada una de las aportaciones en forma de artículos científicos.

El primer estudio tiene como finalidad analizar la correlación entre la mortalidad por cáncer de pulmón y la exposición a radón residencial. Para esta investigación se diseñó un estudio ecológico en el que se incluyeron todos los municipios con al menos 3 mediciones de radón. El número de muertes observadas de cáncer de pulmón, para cada municipio, se obtuvo del Registro de Mortalidad de Galicia. Se calculó la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) de cáncer de pulmón y posteriormente se realizó una correlación de Spearman entre las concentraciones medianas de radón residencial para cada municipio y la RME.

El segundo y tercer artículos analizan la asociación entre la exposición a radón residencial y la incidencia de cáncer pulmonar y de otros cánceres. Se diseñó un estudio de cohortes ambispectivo, con sujetos reclutados entre 2002 y 2009 (procedentes del Mapa de Radón de Galicia y de controles de los estudios de casos-controles) (3,8,9). Al inicio del estudio se recogieron datos relativos a los participantes (hábito tabáquico, antecedentes personales, tiempo de residencia en la vivienda medida) y se realizaron las mediciones de radón. En el primer trimestre de 2013 se realizó el cruce de datos para conocer la incidencia de cáncer. Se utilizaron tres bases de datos diferentes para asegurar la exhaustividad de los resultados: consulta del registro de mortalidad de Galicia, llamadas protocolizadas a los participantes y consulta de la historia clínica electrónica. En las llamadas, además del estado vital de los sujetos, se recogieron datos relativos al cambio del hábito tabáquico desde la primera encuesta, modificaciones estructurales de la vivienda y traslado a otro domicilio. El periodo de seguimiento de los sujetos incluye el tiempo pre- y postmedición. Se consideró tiempo de premedición el tiempo de residencia en el domicilio medido, declarado por el participante.

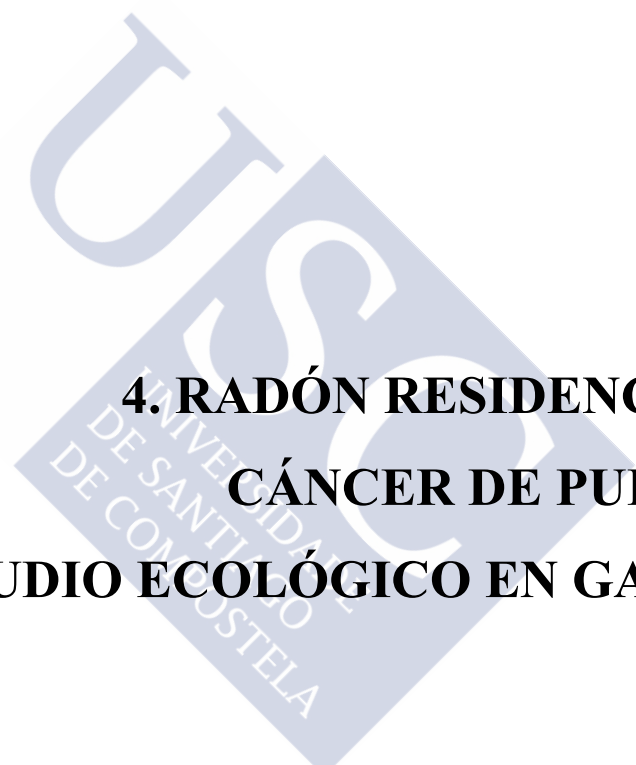
Los datos se analizaron mediante regresión de Cox multivariante. Se realizaron análisis según tipo de cáncer, sexo, tiempo de permanencia en la vivienda y otras variables.

El cuarto estudio tiene como finalidad estudiar la asociación entre la exposición a radón residencial y la EPOC. Se estudia la asociación con casos de EPOC e ingresos por

EPOC de forma independiente. Para esta investigación se diseñó un estudio ecológico en el que se incluyeron todos los municipios con al menos tres mediciones de radón residencial cada uno. Los datos de EPOC se obtuvieron de dos bases independientes. Los datos de los pacientes con diagnóstico de EPOC en atención primaria (AP) proceden de una base de datos que contiene los registros de los recursos y de la actividad en AP de la sanidad pública. De esta base se extrajeron los datos de pacientes con episodio abierto o condicionante de EPOC en AP (código CIAP -2 R95) a 31 de diciembre de 2013. Los ingresos de EPOC proceden de la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) hospitalización de Galicia, que contiene los registros de la actividad asistencial después de la codificación diagnóstica en hospitales públicos de agudos tras una hospitalización. De esta base se extrajeron los pacientes con motivo de ingreso o diagnóstico secundario de EPOC durante el año 2013, considerando los códigos 492.8, 491.20, 491.21, 493.22 o 496 de la CIE-9-MC 9ª y depurando los registros duplicados correspondientes a reingresos.

Los datos se analizaron mediante modelos de regresión de Poisson con términos de efectos aleatorios. Se realizaron modelos según la procedencia de los datos (AP e ingresos) y según sexo. Como variable dependiente se consideraron los casos observados y como offset los casos esperados (estimados mediante comparación interna y según sexo). El término de efectos aleatorios fue la comarca, y los efectos fijos fueron la exposición a radón residencial, así como el resto de las variables de ajuste (socioeconómicas, proxy de consumo de hábito tabáquico y distancia al hospital).





**4. RADÓN RESIDENCIAL Y
CÁNCER DE PULMÓN.
UN ESTUDIO ECOLÓGICO EN GALICIA**



Artículo 1:

<http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-radon-residencial-cancer-pulmon-un-S0025775313009202>





**5. RADÓN RESIDENCIAL Y
CÁNCER DE PULMÓN.
UN ESTUDIO DE COHORTES EN GALICIA**



Residential radon and lung cancer. A cohort study in Galicia, Spain

Authors: Raquel Barbosa-Lorenzo ^{a,b}, Alberto Ruano-Ravina ^{a,c}, Sara Cerdeira-Caramés ^d, Mónica Raíces Aldrey ^a and Juan M Barros-Dios ^{a,c,e}

Authors' Affiliations

^a Department of Preventive Medicine & Public Health. University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

^b Preventive Medicine and Public Health Unit, Monforte de Lemos Local Hospital, Monforte de Lemos, Spain.

^c Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP), Spain.

^d Epidemiology Department, Galician Health Authority, Galicia Regional Authority, Santiago de Compostela, Spain.

^e Preventive Medicine and Public Health Unit, Santiago de Compostela University Teaching Hospital, Santiago de Compostela, Spain.

Address for correspondence Prof. A. Ruano-Ravina.
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Facultad de Medicina. C/ San Francisco s/n
Universidad de Santiago de Compostela.
15782. Santiago de Compostela. Spain.
Tel: +34-881-812267. Fax: +34-881-872282
E-mail: alberto.ruano@usc.es

Residential radon and lung cancer. A cohort study in Galicia, Spain

Abstract

Case-control studies show an association between residential radon and lung cancer. The aim of this paper is to investigate this association through a cohort study. We designed an ambispective cohort study using the Galician Radon Map, along with controls drawn from a previous case-control study. Subjects were recruited across the period 2002-2009. The data were cross-checked to ascertain lung cancer incidence and then analysed using a Cox regression model. A total of 2,127 subjects participated; 24 lung cancer cases were identified; 76.6% of subjects were drawn from the radon map. The adjusted hazard ratio was 1.2 (95%CI 0.5–2.8) for the category of subjects exposed to 50 Bq/m³ or more. This risk rose when subjects from the case-control study were analysed separately. In conclusion, we did not observe statistically significant association between residential radon exposure and lung cancer, but it seems clear that with a sample having a higher median age (such as participants from the case-control study), the risk of lung cancer would have been higher.

Keywords: residential radon; lung cancer; cohort studies; Spain

Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death world-wide, with 1.8 million estimated deaths in 2012. It accounts for 13% of all cancer-related cases and 19.4% of deaths¹.

In Europe these figures are similar, with lung cancer accounting for 20% of total cancer-related deaths². It is the leading cause of cancer-related death among men and the third cause of mortality among women². Aside from this high incidence, it should be stressed that 5-year survival is only 13%³.

The principal risk factor for lung cancer is smoking, followed by residential radon, which is the leading cause of lung cancer among never-smokers. However, this evidence comes mainly from case-control studies.

Radon is a colourless, odourless and tasteless gas which appears in the ^{238}U chain of decay. Radon's short half-life progeny emit alpha particles, which impact on the pulmonary epithelium causing alterations at a molecular level, and can eventually cause cancer⁴.

While indoor radon concentration depends mainly on the ^{238}U content of the subsoil on which the building stands⁴, it also depends on other factors, such as the dwelling's characteristics (cracks, hairline cracks, insulation), construction materials and age⁵. Residential radon monitoring is thus important to ensure that mitigation measures can be implemented in any dwelling with high radon concentration.

The United States Environmental Protection Agency (USEPA)⁶ recommends that no dwelling exceed concentrations of over 148 becquerels per cubic metre (Bq/m^3), while the World Health Organisation⁴ has recently lowered this recommendation to 100

Bq/m³. Nevertheless, in Galicia, the designated study area, 18.5% of all dwellings exceed 200 Bq/m³, which clearly indicates that this part of Spain is a high radon-emission area⁷.

In Spain the legislation only mentions the exposure of workers. Most of the countries have radon exposure maps, which are useful for planning solutions in the building sector depending on the geographical area⁸. Such maps might be an important instrument for studying the effect of radon on health, since cohorts of exposed and unexposed subjects can be formed.

Most of the available studies on radon and lung cancer in the general population have used a case-control design, and very few have used a cohort design. To our knowledge, there has been only one cohort study on residential radon and lung cancer risk with individual measurements taken at participants' homes, but it had a small sample size⁹.

The aim of this paper is to investigate the association between residential radon and lung cancer through a cohort study.

Materials and methods

An ambispective cohort study was designed using individuals drawn from the Galician Radon Map^{5,10} and controls from a previous case-control study¹¹. Subjects were recruited across the period 2002-2009.

The Galician Radon Map is a cross-sectional study with a random selection of participants using a stratified and multistage cluster sampling using a geographic unit in the first step (“shire”) and municipality as the second step, with weights proportional to the population of the municipality. The sampling was defined for each municipality having at least two radon measurements. The main objective of the Galician Radon map is to know in detail which areas have high residential radon exposure and therefore implement prevention activities in such areas. The only inclusion criterion for participants was acceptance to participate and being older than 18 years old.

In this research project a trained technician travelled to the selected dwellings to place the radon device. At that moment, a structured interview with participants was undertaken in order to retrieve information regarding the participants’ habits (age, tobacco consumption, occupation, length of time living in the dwelling) and also regarding the house characteristics (construction materials, age of the dwelling). The study started in 2002 and it is being updated constantly with new measurements. We only included radon measurements up to 2009 to have a minimum follow-up time since the radon measurement.

Initially, the Galician Radon Map was designed to include approximately 3,000 participants but due to inconsistencies and rejections to participate we included 1,632 up

to 2009. The sample size was a convenience sample and, these participants represent adequately the Galician population (both geographically and by population density). We therefore decided to add controls from a case-control study¹¹ to enlarge this sample size. The case-control study was conducted in the same area, to ascertain the influence of residential radon on the outcome of lung cancer. Individuals who had a previous history of cancer, were under 30 years of age, or had lived less than five years in their current home were excluded. Hospital controls were selected from among individuals who had undergone scheduled surgical interventions unrelated to smoking. For the purposes of our cohort study, only the controls were included. These controls were selected using sampling based on frequency of sex and age with respect to cases in the case-control study. These controls were joined to the cohort to increase the sample size and the statistical power. There was no duplication of cases between both studies.

All study protocols were approved by the Galician Clinical Research Ethics Committee (REF 2004/108) and study participants were informed by letter of their radon results. In case that the results were above the reference levels, the letter contained information regarding what to do. The main mitigation measures proposed were sealing of cracks and joints in the walls and basement along with proper housing ventilation.

Constitution of the cohort and follow-up period

The date of inclusion in the cohort was the date on which the participant had been included in either of the two studies and the radon detector had been installed in his/her home. The period prior to this date -included as pre-measurement follow-up time- was the length of time during which the participant had resided in that same dwelling. The post-measurement period extended until the end of follow-up or the occurrence of the event of interest (date of diagnosis of lung cancer), or alternatively, a censored time

(death due to any other cause, change of address to a point outside Galicia or follow-up until 31 December 2012).

Radon measurement

In both studies the subjects received instructions designed to ensure that measurement would be taken in conditions conducive to obtaining quality results. The detectors were placed in the room in which the participant spent most of his/her time for a period of 3 to 6 months.

Measurements were made using alpha-track-type CR-39 detectors and were then analysed with a Radosys[®] device at the Galician Radon Laboratory (University of Santiago de Compostela), which has been used in intercomparison exercises sponsored by the Nuclear Safety Commission (*Consejo de Seguridad Nuclear*) and University of Cantabria with excellent results¹²⁻¹⁴. Seasonal adjustment was used to obtain the residential radon concentrations.

Data-collection at date of inclusion in cohort

The information collected at baseline included lifestyle-related data, with special stress laid on smoking habits, the characteristics of the dwelling and the time during which participants had resided there.

Ascertainment of cohort subjects' vital status

During the early part of 2013, each individual's status was ascertained by means of three data sources, i.e., the Galician mortality registry, protocolised calls to participants and electronic medical records.

The calls were made by a trained interviewer to obtain information about participants vital status, development of any cancer since the detector's installation, smoking habit since the first survey, structural alterations to the dwelling, and change of address. A check was run on the electronic medical records, in order to know whether participants had developed any type of cancer, their vital status and, in the event of death, the underlying cause. The Galician Mortality Registry databases were cross-checked to corroborate the study subjects' vital status.

Statistical analysis

Data were analysed using a multivariate Cox regression model in which the dependent variable was having (or not having) developed lung cancer. Residential radon concentration was considered as the independent variable in two categories, with the cut-point set at 50 Bq/m³. The variables of adjustment were sex, age and tobacco use. Tobacco use was calculated on the basis of two surveys (initial and final) in pack-years. The time-scale used was duration (years) of follow-up of each participant. The results were expressed as hazard ratios (HRs) with their 95% confidence interval (95%CI). Any subject who developed a cancer other than pulmonary during follow-up was deemed to be lost to follow-up. Four other models were fitted, with these being restricted as follows: men only (due to the low number of observed cases in women); only individuals who had been living in the same dwelling for more than 25 years; only persons who were over the age of 50 years at the date of their inclusion in the cohort; and lastly according to participants' study of origin (Galician Radon Map and controls from the case-control study). Crude and adjusted models were fitted for each of these categories. All analyses were performed using the SPSS version 21 computer software package.

Results

A total of 2,127 subjects participated in the cohort study; 24 cases of lung cancer were identified (cumulative incidence of 1.1%); mean duration of follow-up was 30.2 years, with a total of 64,189 years at risk. The mean post-measurement follow-up time was 6.7 years. 76.6% of subjects were drawn from the Galician Radon Map and the remainder were controls from the case-control study.

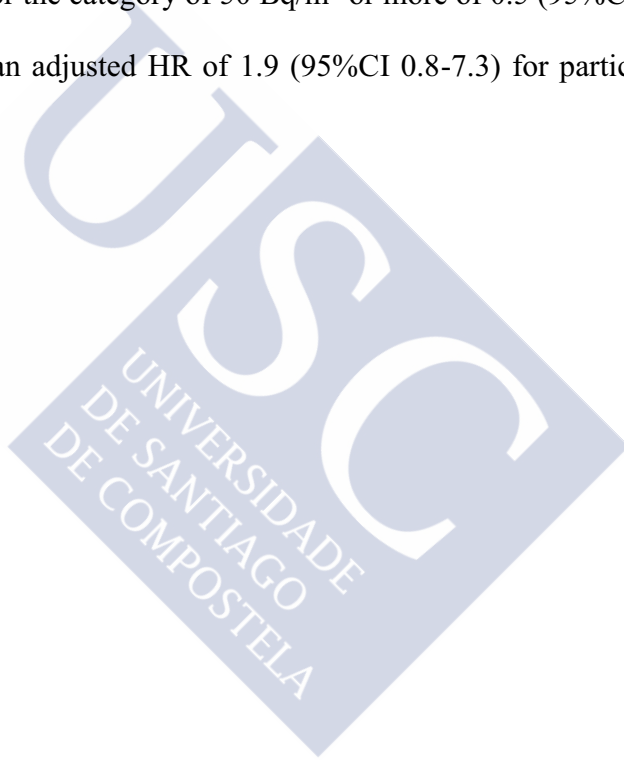
Figure 1 shows the flow diagram on the study subjects. We have only two excluded individuals (besides participants who developed cancers other than lung cancer) because we did not know the birth date. For the remaining subjects there were no censored data because we used three data sources to avoid losing participants.

Table 1 provides a brief description of the initial cohort and lung cancer cases. At the date of entry into the study, more than 50% of the subjects from the initial cohort had 51 or more years and 57.4% were men.

23.4% of dwellings belonging to subjects participating in the initial cohort and 20.8% of dwellings belonging to cases exceeded 148 Bq/m³. Mean time of residence in the monitored dwellings was 30 years. In terms of smoking habit, 54% of cohort subjects were never-smokers versus 23% of cases. With regard to the response rate, 39.7% of subjects failed to respond to the telephone interview, mostly due to not answering the call. 91.7% of participant's clinical records were reviewed.

Table 2 shows the characteristics of the cohort subjects according to their respective studies of origin. The incidence of lung cancer was of 0.8% within the radon-map subjects and 2.2% for the case-control study. The distribution of subjects by age and sex were different in both subsamples.

Table 3 shows lung cancer risks. The adjusted HR for lung cancer for those exposed to 50 Bq/m³ or more was 1.2 (95%CI 0.5–2.8) with respect to those exposed to less than 50 Bq/m³. Similar results were observed when the analysis was restricted to subjects who had resided for 25 years or more in the monitored dwelling and subjects aged 50 years or over at baseline. The risk increased but continued to be non-significant when the analysis was restricted to men alone, with an HR of 1.4 (95%CI 0.5–3.6) for those exposed to over 50 Bq/m³. When the analysis was restricted to subjects' type of study, it yielded an adjusted HR for the category of 50 Bq/m³ or more of 0.5 (95%CI 0.1-1.6) for radon-map subjects and an adjusted HR of 1.9 (95%CI 0.8-7.3) for participant's from the case-control study.



Discussion

These results show a positive, though non-statistically significant, association between lung cancer and exposure to residential radon for individuals exposed to more than 50 Bq/m³. This effect is slightly more marked when the analysis is restricted to men only but does not change appreciably when analysing individuals who resided in the monitored dwellings for 25 years or more, or individuals aged 50 years or over at the date of radon measurement. A considerable increase in lung cancer risk is, however, in evidence when the analysis is restricted to subjects having a higher mean age (controls from the case-control study); and, while this risk does not attain statistical significance, it nevertheless comes close (HR 1.9; 95%CI 0.8 - 7.3), though there is only a total of 497 subjects and 11 cases in this subgroup. To our knowledge, this is the second cohort study on residential radon and lung cancer to have measured radon concentrations in the dwellings of all participants as opposed to using a municipal or some other type of estimate.

Our results could not show any statistically significant association between residential radon exposure and lung cancer. This could be mainly due to the inclusion criteria of age for participants from the Galician Radon Map, who were selected to represent the Galician population. In any case, when we repeated the analysis including only participants older than 36, the results did not change.

In 2008, our research group published a cohort study which found a strong association between residential radon and lung cancer (RR=6.6; 95%CI 1.2–38.0) for levels of over 148Bq/m³, with the limitation of having a sample size of only 211 subjects⁹. The principal differences between the two studies lie in the mean age of the subjects included and the post-measurement time. In the first cohort the mean age was 56.9 years

(6.1 years older than that of the current cohort), and the mean post-measurement follow-up time was 12 years (5.3 years longer than that of the current cohort). This would favour the appearance of the association, since the follow-up time in the present cohort might not be enough to induce lung cancer. Half the members of the current cohort were aged 50 years or under at the date of recruitment. Another aspect that might have influenced on the lack of association observed is that subjects with high concentrations (and there were some who had concentrations even higher than 1,000 Bq/m³) did not develop lung cancer precisely because a relatively short induction period was allowed.

Both studies were based on individual measurements (for each dwelling) of residential radon, unlike the studies having the same design and shown in Table 4¹⁵⁻¹⁷. In most of the latter studies, radon concentrations were obtained by estimation with mathematical models or had measures that were directly attributed on the basis of mean concentrations in the participants' county of residence, whereas in our study individualised radon concentrations were obtained for each dwelling^{9,15-17}.

All the published cohort studies report an association of a different magnitude, except for that of Bräuner, which observed no effect. The results of our study are comparable to those of Bräuner et al, who observed an adjusted HR for lung cancer of 1.04 (95%CI 0.69-1.56) for every 100 Bq/m³ of increase in radon concentrations. When the analysis was restricted to non-smokers, the HR rose to 1.67 (95%CI 0.69-4.04)¹⁶. In our study, the analysis could not be restricted to non-smokers, since there were only 5 cancer cases in that category. Turner et al, however, found a significant association. A recent study has reported that never-smokers have over twice the risk of lung cancer if they are exposed to more than 200 Bq/m³, as compared to exposures of less than 50 Bq/m³, which would appear to indicate that the radon concentration required to cause lung

cancer in never-smokers might be somewhat higher¹⁸. Turner's study reported a 15% increase (95%CI 1.01–1.31) in lung cancer mortality for every 100 Bq/m³ of increase in radon¹⁵. The study conducted by Tomásek et al (2001) showed an excess of relative risk of 0.10 (95%CI 0.04-0.17) for each 100 Bq/m³-increase in exposure to radon progeny, the methodology used differed from the other studies.

Very few general-population cohort studies have addressed this topic, and those that have been published display limitations. On the other hand, many case-control studies have analysed the association between residential radon and risk of lung cancer; and, while these have been extremely heterogeneous in their methods, most nonetheless report finding a higher risk with an increase in exposure. The association between residential radon and lung cancer has been reinforced by the results yielded by a joint analysis of studies. A European pooling concluded that the risk of lung cancer rose by 16% (95%CI 1.05-1.31) for every 100 Bq/m³-increase in residential radon concentrations in a study with over 21,000 participants¹⁹. In this same year, Krewski et al also performed a pooling of North American case-control studies, with over 8,000 subjects, observing an 11% rise (95%CI 1.00-1.28) in risk of lung cancer for each 100 Bq/m³-increase in radon²⁰.

We have chosen 50 Bq/m³ to compare our results with two previous works published by us using the same reference category^{11,18}. This reference category is also intuitive because it is half than the reference action level recommended by WHO and one third of the EPA action level (148 Bq/m³).

As yet, the biological action mechanism of alpha radiation has not been completely elucidated. Research has focused on studying the probable signalling pathways affected in pulmonary carcinogenesis. One of the most widely studied genes is P53, nevertheless

the results are not conclusive^{21,22}. An association has however been found between deletion of the GSTM1 and GSTT1 genes and risk of lung cancer due to exposure to radon²³.

Our study has a series of advantages. A comprehensive follow-up was conducted using three different data sources, allowing us to ascertain subjects' vital status at the end of the study and, in most instances, confirm the information obtained from the respective data sources. Another important advantage of this study was that subjects' smoking habit could be considered pre- and post-measurement, since this information was collected in both the initial survey and the final telephone calls. Furthermore, the study area, Galicia, has the advantage of being an area with high radon concentrations, which makes it a natural experiment site and facilitates dose-response analysis. As regards possible selection bias, we feel that this was not present, owing to the fact that the sampling technique allowed for random selection and that the resulting participants were therefore representative of the Galician population. Lastly, the Galician population tends to live in the same dwelling for a long time, e.g., 53% of our study sample had resided in the monitored dwelling for more than 25 years. These results are in line with earlier studies undertaken in the same area²⁴. All this goes to simplify the task of attributing lung cancer to residential radon.

This study also has important limitations, the main one being the characteristics of the sample, since the study was not initially conceived as a cohort design for measuring the causal association between residential radon and lung cancer. As a consequence, the age of the participants was lower than would have been desirable, with close on 50% of subjects being below the age of 50 years at the date of the survey. Age is closely related to cumulative lifetime tobacco use and duration of time of residence in the same

dwelling. Hence, if these variables in the Galician radon-map subjects and the controls from the case-control study are compared, it will be seen that the median age was 17 years higher for the controls included, and that there were 17% more heavy smokers and 18% more individuals who had lived for more than 25 years in the same dwelling among the controls. In addition, lung cancer incidence among controls was more than double that of radon-map subjects: while the subsample of controls points to statistical significance, this is not so in the case of the radon-map subjects, though there were only 11 cases in this category. Another important study limitation lies in the fact that other lung-cancer risk factors, such as occupation or exposure to ambient tobacco smoke, could not be considered. Other studies indicate that both variables do not act as confounding factors¹⁶.

In conclusion, we did not observe statistically significant association between residential radon exposure and lung cancer. But it seems that with a sample having a higher median age (such as subject of case-control study) the risks obtained would have been higher.

Contributors

ARR designed the research and interpreted the results. RBL, SCC and MRA extracted the information. All authors wrote the paper and analyzed the results. All authors gave important intellectual insights to the work and approved the final version of the manuscript. ARR is the guarantor of the paper.

Funding

This work was supported by the the Carlos III Institute of Health, Ministry of Science & Innovation under Grant PI10/00296 and PI03/1248. Galician Regional Authority (*Xunta de Galicia*) under Grant PGIDT01MAM20801PR.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

This paper forms part of Raquel Barbosa Lorenzo's doctoral thesis.

Part of this work has been performed during a Fulbright grant for Senior Researchers awarded to Alberto Ruano-Ravina at Brown University (Providence, Rhode Island, USA) (REF PRX14/00365). This grant is awarded by the US Department of State in collaboration with the Spanish Ministry of Education.

References

1. Globocan, 2012. [Internet] International Agency for Research on Cancer. WHO; [cited 2015 November 10]. Available from:
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–403.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23–34.
4. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2015 November 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/>
5. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Iturri J, Figueiras A. Factors underlying residential radon concentration: results from Galicia, Spain. *Environ Res*. 2007;103:185–90.
6. U. S. Environmental Protection Agency (USEPA). A Citizen's Guide To Radon. 2012 [Internet]. [cited 2015 November 10]. Available from:
<http://www2.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/citizensguide.pdf>
7. Laboratorio de Radón de Galicia (Radongal) [Internet] 2013. [cited 2015 November 10]. Available from: http://www.usc.es/radongal/mapa_med.html

8. Ruano-Raviña A, Quindós-Poncela L, Sainz Fernández C, Barros-Dios JM. [Indoor radon and public health in Spain. Time for action]. *Gac Sanit.* 2014;28:439–41.
9. Ruano-Ravina A, Rodríguez MC, Cerdeira-Caramés S, Barros-Dios JM. Residential radon and lung cancer. *Epidemiology.* 2009;20:155–6.
10. Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Cerdeira Caramés S, Barros-Dios JM. [Residential radon and lung cancer. An ecologic study in Galicia, Spain.]. *Med Clin (Barc).* 2015; 144:304-8
11. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2012;21:951–8.
12. Gutierrez-Villanueva JL, Sainz-Fernández C, Fuente-Merino I, Sáez-Vergara JC, Correa-Garcés E, Quindos-Poncela LS. Intercomparison exercise on external gamma dose rate under field conditions at the laboratory of natural radiation (Saelices el Chico, Spain). *Radiat Prot Dosimetry.* 2013;155:459–66.
13. Vargas A, Ortega X. Influence of environmental changes on continuous radon monitors. Results of a Spanish intercomparison exercise. *Radiat Prot Dosimetry.* 2006;121:303–9.
14. Vargas A, Ortega X. Influence of environmental changes on integrating radon detectors: results of an intercomparison exercise. *Radiat Prot Dosimetry.* 2007;123:529–36.

15. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur S, Thun MJ. Radon and Lung Cancer in the American Cancer Society Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:438–48.
16. Bräuner EV, Andersen CE, Sørensen M, Jovanovic Andersen Z, Gravesen P, Ulbak K, et al. Residential radon and lung cancer incidence in a Danish cohort. *Environ Res.* 2012 Oct;118:130–6.
17. Tomásek L, Kunz E, Müller T, Hůlka J, Heribanová A, Matzner J, et al. Radon exposure and lung cancer risk--Czech cohort study on residential radon. *Sci Total Environ.* 2001;272:43–51.
18. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Leiro-Fernandez V, Abal-Arca J, et al. Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J.* 2014;44:994–1001.
19. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005;330:223.
20. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology.* 2005;16:137–45.
21. Ruano-Ravina A, Faraldo-Valles MJ, Barros-Dios JM. Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review. *Int J Radiat Biol.* 2009;85:614–21.

22. Ruano-Ravina A, Pérez-Becerra R, Fraga M, Kelsey KT, Barros-Dios JM. Analysis of the relationship between p53 immunohistochemical expression and risk factors for lung cancer, with special emphasis on residential radon exposure. *Ann Oncol.* 2008;19:109–14.
23. Ruano-Ravina A, Pereyra MF, Castro MT, Pérez-Ríos M, Abal-Arca J, Barros-Dios JM. Genetic susceptibility, residential radon, and lung cancer in a radon prone area. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1073–80.
24. Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:548–55.

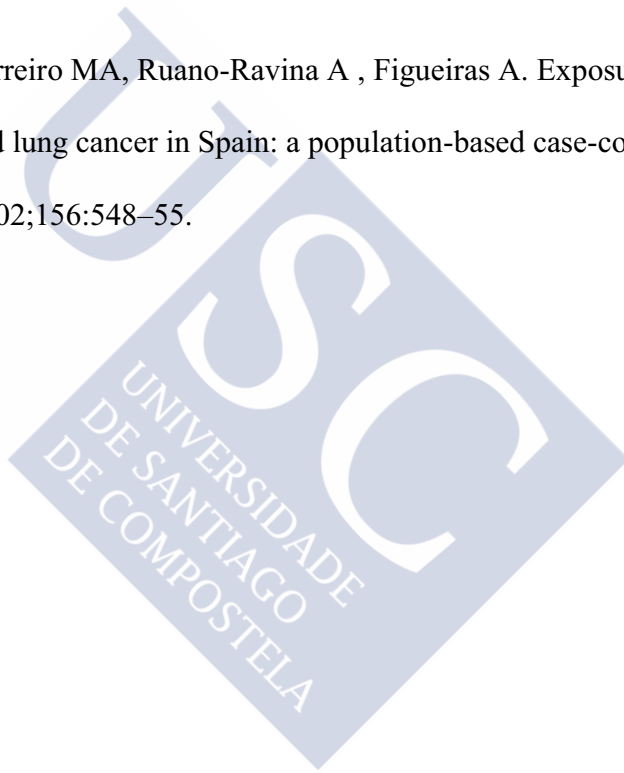


Table 1. Description of cohort and incident cases.

	Initial cohort (n, %)	Cases (n, %)
Total	2,127 (100.0)	24 (1.1)
Age in years^a		
<36	455 (21.4)	0 (0.0)
36–50	574 (27.1)	1 (4.2)
51–65	629 (29.6)	12 (50.0)
>65	464 (21.9)	11 (45.8)
Sex (n, %)		
Men	1,220 (57.4)	20 (83.3)
Women	907 (42.6)	4 (16.7)
Exposure to radon (Bq/m³)		
Mean	110.2	108.3
Median	68.0	61.5
Minimum-Maximum	6 - 1,590	15 - 468
25 th -75 th percentile	38.0 - 142.0	35.25 - 125.0
Smoking habit (n, %)^b		
Never smokers	1,121 (53.6)	5 (22.7)
1-40 pack-years	721 (34.5)	5 (22.7)
>40 pack-years	248 (11.9)	12 (54.6)
Time of residence in dwelling (n, %)^c		
<10 years	150 (7.1)	1 (4.2)
10-25 years	847 (39.8)	5 (20.8)
>25 years	1,128 (53.1)	18 (75.0)
Educational level (n, %)^d		
No formal education	99 (5.0)	4 (19.0)
Primary	949 (47.8)	13 (61.9)
Secondary	457 (23.0)	3 (14.3)
University	480 (24.2)	1 (4.8)

^a Information missing for 5 subjects of the initial cohort.

^b Information missing for 37 subjects of the initial cohort, 2 of whom were cases.

^c Information missing for 2 subjects of the initial cohort.

^d Information missing for 142 subjects, 3 of whom were cases.

Table 2. Description of cohort subjects according to type of study.

	Radon map (n, %)	Case-control study (n, %)
Total	1,630 (76.6)	497 (23.4)
Incidence of lung cancer (n, %)	13 (0.8)	11 (2.2)
Age in years		
Mean	47.0	63.3
Median	46	63
25th-75th percentile	34 - 59	55 - 71
Sex		
Men	786 (48.2)	435 (87.3)
Women	844 (51.8)	63 (12.7)
Exposure to radon (Bq/m³)		
Arithmetic mean	117.4	86.6
Median	70.5	63.0
25th-75th percentile	38.0 – 155.0	39.0 - 109.0
Smoking habit ^a		
Never smokers	901 (56.5)	220 (44.5)
1-40 pack-years	570 (35.7)	151 (30.6)
>40 pack-years	125 (7.8)	123 (24.9)
Time of residence ^b		
<10 years	143 (8.8)	7 (1.4)
10-25 years	689 (42.3)	158 (31.8)
>25 years	796 (48.9)	332 (66.8)

^a Information missing for 34 radon-map subjects and 3 case-control study subjects.

^b Information missing for 2 radon-map subjects.

Table 3. Hazard ratios of lung cancer due to exposure to residential radon

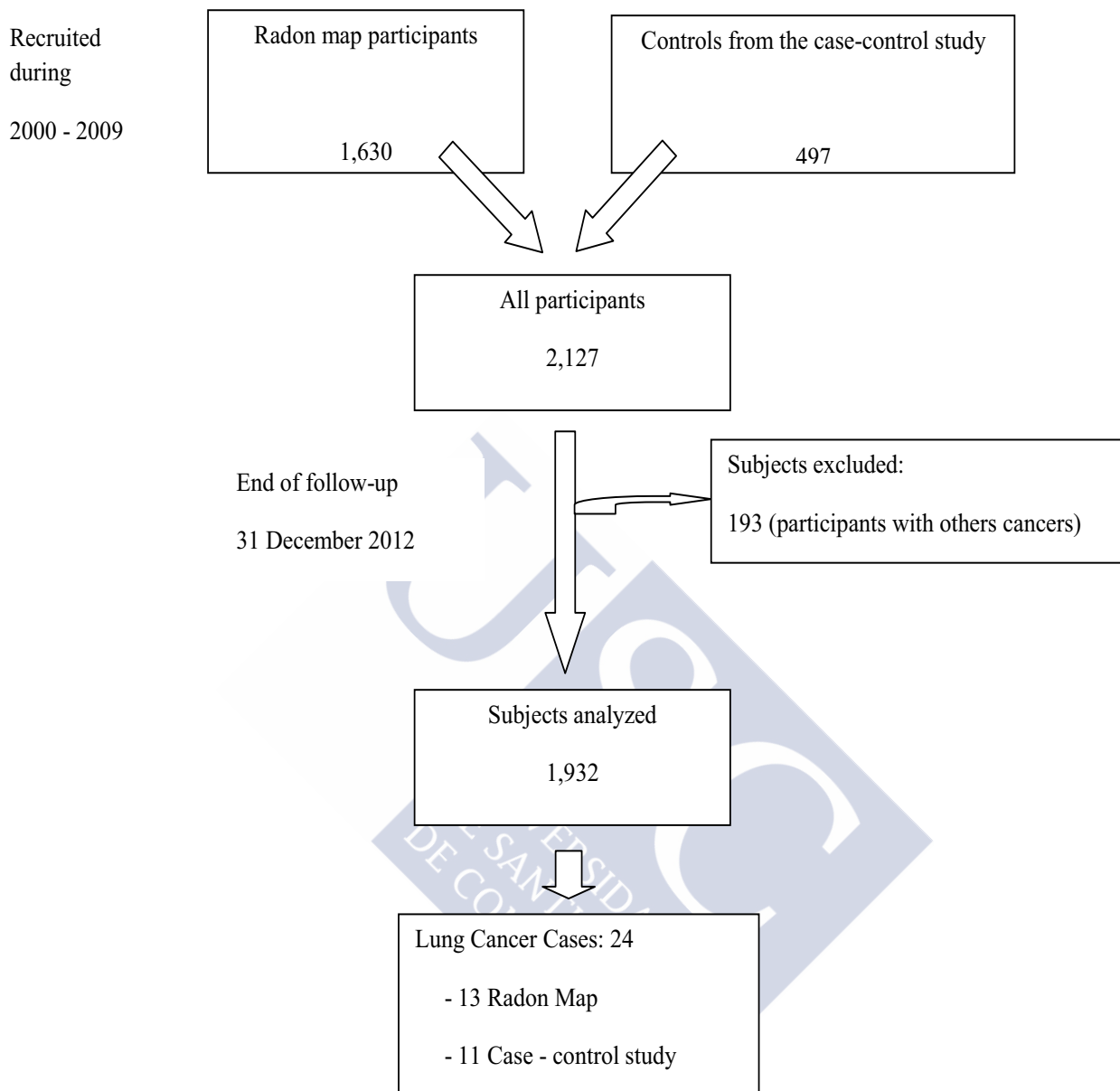
	Crude model		Adjusted model^a	
	Cases, cohort subjects	HR (95%CI)	Cases, cohort subjects	HR (95%CI)
All subjects				
<50 Bq/m ³	8, 697	1.0	8, 686	1.0
≥50 Bq/m ³	16, 1235	1.1 (0.5 – 2.6)	14, 1214	1.2 (0.5 – 2.8)
Men only				
<50 Bq/m ³	6, 378	1.0	6, 371	1.0
≥50 Bq/m ³	14, 700	1.4 (0.5 – 3.5)	12, 684	1.4 (0.5 – 3.6)
Subjects who had resided 25 years or more in same dwelling				
<50 Bq/m ³	6, 383	1.0	6, 374	1.0
≥50 Bq/m ³	12, 667	1.1 (0.4 – 3.0)	10, 654	1.1 (0.4 – 3.1)
Subjects aged 50 years or over at the start of the study				
<50 Bq/m ³	8, 362	1.0	8, 356	1.0
≥50 Bq/m ³	16, 611	1.1 (0.5 – 2.7)	14, 600	1.1 (0.5 – 2.7)
Radon-map subjects				
<50 Bq/m ³	5, 541	1.0	5, 532	1.0
≥50 Bq/m ³	8, 980	0.8 (0.3 - 2.4)	6, 960	0.5 (0.1 - 1.6)
Controls from the case-control study				
<50 Bq/m ³	3, 156	1.0	3, 154	1.0
≥50 Bq/m ³	8, 255	1.9 (0.5 - 7.1)	8, 254	1.9 (0.8 - 7.3)

^a Adjusted model for sex, age and tobacco use

Table 4: Characteristics of reported studies with a cohort design.

Author and year	Place	Sample size/ cases	Radon measures	Analysis	Media n radon	Results
Tomásek et al 2001	Czech Republic	Approximately 12,000 /173	Individuals + municipal means	Relative risk model with observed/expected deaths	312 - 324 Bq/m ³ (mean)	Excess of relative risk (ERR) for every increase of 100 Bq/m ³ , 0.102 (95% CI 0.039-0.168)
Ruano-Ravina et al 2009	Galicia (Spain)	241/5	Detectors in each dwelling	Logistic regression without adjustment	52 Bq/m ³	Relative risk (RR) 6.6 (95% CI 1.2-38.0)
Turner et al 2011	USA and Puerto Rico	811,961/3,493	Ecological	Adjusted Cox Regression	41.4 Bq/m ³	Hazard ratio (HR) adjusted for every increase of 100 Bq/m ³ , 1.15 (95%CI 1.01–1.31)
Bräuner et al 2012	Denmark	52,692/589	Validated regression model that estimates radon concentrations	Adjusted Cox Regression	35.8 Bq/m ³	Adjusted Incidence rate ratio (IRR) 1.04 (95%CI 0.69-1.56)

Figure 1: Flow diagram on the study subjects





SAGAS

Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

[Início](#) [Autor](#) [Revisor](#) [Editor](#) [Mensagens](#) [Salir](#)

LISTA DE ARTÍCULOS CONCLUIDOS

CSP_1894/15

Título: Residential radon and lung cancer. A cohort study in Galicia, Spain.

Registro : 17/11/2015.

Decisión Editorial: **Aprobado.**

[[Abrir información](#) | [E-mail para la Secretaria Editorial](#)]

© Cadernos de Saúde Pública, ENSP, FIOCRUZ - 2016



**6. RADÓN RESIDENCIAL Y
CÁNCERES NO PULMONARES:
UN ESTUDIO DE COHORTES EN GALICIA**



Artículo 3:

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10654-016-0134-x>





**7. RADÓN RESIDENCIAL Y EPOC.
UN ESTUDIO ECOLÓGICO EN GALICIA,
ESPAÑA**



Artículo 4:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09553002.2017.1238526?scroll=top&needAccess=true>







8. DISCUSIÓN



8.1 Discusión de la hipótesis a estudio.

Conocer si el radón residencial influye sobre el cáncer de pulmón, otros cánceres y la EPOC es importante para evaluar la necesidad de instaurar medidas preventivas para reducir la exposición a este gas en la población. Además, siguiendo el principio de precaución y la existencia de plausibilidad biológica para posibles asociaciones, deben realizarse investigaciones para confirmarlas o descartarlas.

Pocos estudios han evaluado la asociación entre el radón residencial y el cáncer de pulmón mediante un diseño de cohortes y apenas existen estudios que evalúen el efecto de este gas sobre otras enfermedades como cánceres diferentes al pulmonar y la EPOC.

Numerosos países han realizado mapas de exposición al radón residencial, con la principal finalidad de planificar soluciones constructivas de acuerdo a la zona geográfica. Sin embargo, hasta el momento los datos de estos mapas no se han utilizado con la finalidad de investigar la asociación entre la exposición a radón residencial y la salud. Los mapas de exposición a radón podrían ser un instrumento adecuado para estos estudios, ya que se pueden formar cohortes de expuestos y no expuestos. Merece la pena explorar la utilidad de estos mapas más allá de su propósito descriptivo sobre la distribución de gas radón en una zona geográfica concreta.

Como consecuencia de la poca información existente y de la posibilidad de utilizar el Mapa de Radón de Galicia, se decidió realizar el presente trabajo de investigación.

8.2 Discusión del método.

Para analizar la hipótesis planteada se diseñaron 4 estudios con diferentes diseños epidemiológicos y asociaciones causales. El estudio de cohortes se considera el diseño observacional más potente ya que la relación entre la exposición y la enfermedad se analiza respetando la secuencia temporal causa-efecto. Se considera el diseño más cercano al experimental, teniendo un alto valor en cuanto a su capacidad de inferencia causal. Los estudios ecológicos tienen un valor más bajo en la escala de inferencia

etiológica. Sin embargo, son útiles para apuntar hipótesis que deben ser verificadas posteriormente con otros estudios más costosos.

En todos los estudios se analizó principalmente el riesgo de exposición a radón residencial a partir de 50 Bq/m³. El uso de este punto de corte se debe a varias razones: la primera es que varios estudios en nuestra área han observado una asociación para el cáncer de pulmón a partir de esta concentración (8,85). La segunda porque 50 Bq/m³ es una concentración intuitiva, es la mitad del nivel de acción recomendado por la OMS (1) y la tercera parte del nivel de acción recomendado por la USEPA (66). No obstante, en la mayoría de los estudios se han realizado análisis de sensibilidad con diferentes puntos de corte y también se ha considerado la concentración de exposición a radón como variable cuantitativa continua.

8.3 *Discusión de resultados.*

Todos los estudios incluyen un número importante de sujetos. Los estudios de cohortes incluyen 2.127 sujetos, con un total de 64.189 personas-año en riesgo. En los estudios ecológicos están representados un alto porcentaje de los municipios de Galicia (los más poblados). El primer estudio ecológico incluye el 61,0% de los municipios (2.615 viviendas) y el segundo estudio incluye el 75,2% de los municipios (3.040 viviendas). Este aumento se debe a que el segundo estudio ecológico ha sido publicado dos años después del primero, dando la oportunidad a que se incluyese un mayor número de mediciones de radón residencial.

Los resultados obtenidos mediante un diseño ecológico muestran una asociación entre la exposición a radón residencial y la mortalidad municipal por cáncer de pulmón. Esta asociación es significativa en los hombres y marginalmente significativa en las mujeres. Estos resultados concuerdan con estudios previos, que demuestran un aumento del riesgo de cáncer de pulmón a medida que aumentan las concentraciones de radón (38,39).

Un hallazgo interesante de esta investigación son los resultados obtenidos en mujeres. La mayoría de los estudios de radón residencial y cáncer de pulmón han analizado fundamentalmente varones. Las mujeres del estudio se corresponden en una

elevada proporción con nunca fumadoras, ya que el cáncer de pulmón tiene su pico de incidencia entre los 65 - 75 años, y en los años incluidos en el análisis las mujeres del área de estudio apenas eran fumadoras. Esto explicaría que la asociación encontrada sea más débil que en los hombres. Este hallazgo también puede poner en evidencia que la exposición a radón residencial es un factor de riesgo en nunca fumadoras. El diseño del estudio no permite asegurar que esto realmente sea así, aunque estudios posteriores a este artículo apoyan esta hipótesis (9).

De los estudios de cohortes se derivan diferentes resultados destacables. En primer lugar, que el uso de los Mapas de exposición a radón residencial es un instrumento importante y útil para estudiar el efecto del radón sobre la salud, ya que se pueden formar cohortes de sujetos expuestos y no expuestos. Sin embargo, sería necesario establecer criterios de inclusión más restrictivos en la selección de sujetos pues estos mapas están pensados inicialmente para describir la concentración de radón desde un punto de vista geográfico más que para conseguir sujetos para poder iniciar una cohorte.

El análisis independiente de los sujetos procedentes de los estudios de casos-controles y de los sujetos procedentes del Mapa muestra algunas diferencias. Los controles de los estudios de casos-controles tienen una mediana de edad superior a los sujetos del Mapa (17 años) y el porcentaje de mujeres también fue considerablemente superior en los sujetos del Mapa. Estas diferencias en las características de la muestra pueden explicar la diferencia en las Hazard Ratio (HR) obtenidas en el análisis desagregado por tipo de estudio. La HR obtenida para cáncer de pulmón en los sujetos del Mapa expuestos a 50 o más Bq/m³ es 0,5 (IC 95% 0,1 - 1,6), con respecto a los expuestos a menos de 50 Bq/m³. Sin embargo, en los sujetos procedentes del estudio de casos y controles el riesgo aumenta considerablemente, con una HR de 1,9 (IC 95% 0,8 - 7,3). El riesgo calculado para cáncer de pulmón cuando el análisis se restringe a sujetos con más de 50 años al inicio del estudio apoyaría nuestras conclusiones. Parece evidente que cuando se den las características necesarias de la muestra, y con un tiempo de seguimiento adecuado, el radón residencial aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. Estos resultados coinciden con los de otros estudios previos (71–74).

En tercer lugar, los resultados obtenidos muestran asociación estadísticamente significativa con otros cánceres diferentes al pulmonar. Estos resultados merecen una mención especial debido a que apenas existen estudios que hayan analizado esta

asociación. Se observa una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a radón residencial y el cáncer no pulmonar cuando el análisis se restringe a los sujetos que han residido más de 50 años en el mismo domicilio. Estos resultados pueden sugerir un mayor riesgo de cáncer debido a la exposición prolongada. Estudios analizados con una metodología diferente muestran un aumento del riesgo de cáncer a medida que se eleva la dosis acumulativa de radón (44).

Se observa una asociación más elevada en las mujeres que en los hombres, siendo significativa para ellas. Estos resultados deberían ser explorados con más detenimiento, ya que apenas existen datos previos al respecto. La mayoría de los estudios sobre otros cánceres diferentes al pulmonar fueron realizados en mineros y estos estudios no incluyen mujeres. La cohorte CPS-II contiene una cifra elevada de mujeres, pero no se ha realizado un análisis estratificado en función del sexo (45). Como posibles explicaciones a este mayor riesgo encontrado en mujeres hay varias hipótesis. Podría existir una mayor susceptibilidad o también puede deberse a que la cohorte de sujetos estudiada se corresponde con mujeres que tienden a trabajar menos fuera de casa, y por tanto permanecen más tiempo expuestas al radón residencial.

Hemos observado una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a radón residencial y el cáncer de estómago (HR 10,8; IC 95% 1,2 - 98,0). Este efecto podría ser esperado desde el punto de vista biológico, ya que el enfoque dosimétrico utilizado para cuantificar el riesgo de cáncer de estómago por la exposición a radón en mineros apoyaría la existencia de esta asociación (47).

Así mismo, se observa una asociación positiva y cercana a la significación estadística (HR 2,0; IC 95% 0,9 - 4,1) para el cáncer de próstata. Aunque Walsh y cols calcularon que el radón contribuye mínimamente a la dosis total recibida en la próstata, no hay estudios que hayan evaluado la posible existencia de otros mecanismos de acción. La cohorte CPS II también observa asociación positiva pero no significativa (45).

Los resultados obtenidos para cáncer de mama también deben ser destacados ya que se ha obtenido un riesgo considerablemente elevado, pero no significativo (HR 2.4; IC 95% 0.7 - 8.6). Estos resultados fueron obtenidos con tan sólo 15 casos en una muestra de 915 mujeres. Apenas existen estudios que hayan analizado esta asociación y el

estudio de Turner y cols no permite obtener conclusiones al respecto (45). Obtiene un efecto protector con un modelo mínimamente ajustado que al incluir otras variables de ajuste pierde la significación.

En esta tesis también se ha analizado el efecto de la exposición a radón residencial en la EPOC. Hasta ahora, la mayoría de las investigaciones se centraban en el estudio del efecto del radón sobre el cáncer, sin embargo, las partículas alfa también podrían causar lesiones en los tejidos que deriven en otras enfermedades diferentes al cáncer. El epitelio pulmonar es la zona del cuerpo que recibe una mayor dosis efectiva de radiación alfa (47) y por lo tanto sería esperable que provocase otras enfermedades respiratorias. Se ha observado que animales expuestos a los descendientes del radón, desarrollan enfisema y fibrosis intersticial (10). Así mismo, personas con EPOC expuestas a altas dosis de radiación ionizante han mostrado alteraciones respiratorias más severas que aquellas expuestas a dosis más bajas (86,87).

Los estudios en mineros no son concluyentes (25,60,61) y sólo existe un estudio realizado en población general (62). Este estudio encontró asociación entre la exposición a radón y la mortalidad por EPOC a través de un diseño de cohortes con medidas ecológicas de radón residencial. Es importante verificar estos resultados a partir de otros indicadores de EPOC, dado que los registros de mortalidad de esta enfermedad presentan errores habituales (75) y la mortalidad no es un buen indicador para patologías con alta supervivencia. Los resultados de esta tesis muestran asociación entre la exposición a radón residencial y la EPOC mediante el uso de dos indicadores diferentes (diagnósticos de EPOC en AP e ingresos por EPOC). En los múltiples modelos realizados se observa un riesgo relativo más elevado para los ingresos que para los diagnósticos en AP, esto podría sugerir un efecto mayor del radón en las exacerbaciones de EPOC que en el desarrollo de la enfermedad. También se observan riesgos más elevados en mujeres que en los hombres, esto es coincidente con los resultados obtenidos para otros cánceres diferentes a pulmonar o con el cáncer de pulmón en nunca fumadores. Como se ha comentado previamente, podría ser debido a una mayor susceptibilidad de las mujeres o a que las mujeres incluidas en esta tesis se corresponden con una muestra de mujeres que mayoritariamente trabajan en casa y por lo tanto más expuestas al radón residencial.

Los estudios incluidos en esta tesis muestran que la exposición a radón residencial puede suponer un riesgo para la salud (cáncer de pulmón, otros cánceres diferentes al pulmonar y la EPOC) a partir de los 50 Bq/m³. Resultados similares se han obtenido en otros estudios (8,85). Estos resultados deberían tenerse en cuenta para evaluar si es necesario bajar los niveles de acción considerados por diferentes organismos internacionales.

8.4 Ventajas de la investigación

Galicia, la zona de estudio, se caracteriza porque la población tiende a residir un número elevado de años en la misma vivienda, con una movilidad más baja que las poblaciones anglosajonas. Los datos de los estudios de cohortes y otras investigaciones realizadas en la misma área de estudio (8,9,72,85) indican que el tiempo medio de residencia es de 30 años. Esto facilita la atribución de enfermedades a la exposición a radón.

Galicia se caracteriza además por presentar altas concentraciones de radón, por lo que se puede considerar a la población gallega de alguna manera en un experimento natural, lo que la hace adecuada para este tipo de estudios. Así mismo, la variabilidad de las concentraciones de radón entre los diferentes municipios facilita obtener con más facilidad asociaciones dosis - respuesta y comprobar la existencia de asociación entre las concentraciones de radón y la enfermedad de estudio.

En los estudios de cohortes, las mediciones de radón atribuidas a cada sujeto son las realizadas en la propia vivienda de los participantes y por lo tanto es una estimación precisa. En la mayoría de los restantes estudios publicados, la concentración de radón atribuida a cada sujeto se obtiene por estimaciones con modelos matemáticos o son directamente la exposición media calculada para el municipio o condado en el que vive el sujeto.

Las mediciones de radón cumplen con todos los requisitos de calidad. Las lecturas se realizan con detectores tipo alpha-track, que se considera un método fiable. Las mediciones son realizadas en las condiciones adecuadas (lejos de ventanas, puertas, aparatos eléctricos y dispositivos, a una altura entre 60 y 180 cm del suelo, y a más de

15 cm de las paredes), para obtener resultados de calidad. Todos los detectores permanecen entre 3 a 6 meses en la vivienda. Los detectores se revelan en el Laboratorio de Radón de Galicia, con ajuste estacional. El laboratorio ha participado en una serie de ejercicios de intercomparación, con excelentes resultados (80–82). En algunas viviendas se han colocado dos dispositivos para comprobar la comparabilidad de resultados. También se incluye un detector no expuesto cada vez que se revelan detectores. Por último, cada vez que se recibe un nuevo conjunto de detectores del fabricante, se revelan un número determinado para comprobar que la exposición de estos es cercana a 0 Bq/m³.

Los estudios incluidos en la tesis presentan una segunda ventaja, la fiabilidad y exactitud de los datos de los casos. En los estudios de cohortes se han usado tres fuentes de información diferentes para conocer el estado de los participantes, por lo que es poco probable que se hayan perdido casos.

Otra ventaja a tener en cuenta son los ajustes realizados en varios de los estudios incluidos (cohortes pulmonar y EPOC), en los que se incluyen numerosas variables de ajuste sociodemográficas, por lo que se obtienen resultados con menos posibilidad de sesgo. Además, en el estudio de EPOC se incluye el ajuste por la distancia al hospital, lo cual es importante en una enfermedad en la que los ingresos podrían estar afectados por el hecho de vivir más o menos lejos.

El tabaco es un factor de riesgo importante para el cáncer de pulmón y la EPOC, y en menor medida para otros tipos de cáncer. Esta tesis presenta como ventaja que en la mayoría de los estudios incluidos se han realizado ajustes por tabaco. Los estudios de cohortes consideran el consumo de tabaco de cada sujeto de forma exhaustiva. Se ha considerado el hábito tabáquico de los sujetos en toda su vida hasta la fecha de cierre del estudio (antes y después de la medición de radón), teniendo en cuenta tanto la cantidad de cigarrillos como el tiempo que han fumando. Así mismo, el número de sujetos con datos perdidos de tabaco es mínimo

En el diseño ecológico, con la finalidad de analizar la asociación entre la exposición a radón residencial y la EPOC, se ha tenido en cuenta el consumo de tabaco a nivel municipal mediante una variable proxy. Para ello se empleó un ajuste por la razón de mortalidad estandarizada de vejiga, ya que uno de sus principales factores de riesgo es

el tabaco. Aunque se sabe que el consumo de tabaco es la primera causa de cáncer de pulmón, muchos trabajos recientes han establecido la relación entre la EPOC y el riesgo de cáncer de pulmón y por este motivo no hemos utilizado las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón como variable de ajuste. De todas formas, investigaciones previas realizadas en la misma zona muestran que el tabaco no ejerció como variable confusora en estudios sobre radón y cáncer de pulmón (8,9,85).

En la mayoría de los estudios incluidos en esta tesis, se ha trabajado con incidencias (o indicadores asimilables) en vez de datos de mortalidad. Esto es sobre todo importante en el caso de EPOC y cánceres diferentes al pulmonar. Diversos estudios indican que los registros de mortalidad de EPOC se ven dificultados por errores habituales en la codificación de la mortalidad por esta enfermedad (75). El uso de datos de mortalidad tampoco sería útil para aquellos cánceres con alta supervivencia, pero que sin embargo son importantes debido a la carga de enfermedad que representan.

8.5 Limitaciones del estudio.

La presente investigación también presenta una serie de limitaciones. En primer lugar está el tamaño de la muestra de los estudios de cohortes, que no ha permitido estudiar el efecto de la exposición a radón residencial para cánceres poco incidentes.

Una segunda limitación se debe a que el Mapa de Radón de Galicia no fue inicialmente diseñado con la finalidad de analizar la asociación entre radón y cáncer. Como consecuencia, la edad de los casos participantes es inferior a la deseable para el estudio de la mayoría de cánceres.

Otro aspecto a tener en cuenta en los estudios de cohortes, es el corto periodo de tiempo de seguimiento post-medición. Sin embargo, esto se compensa con la inclusión del tiempo pre-medición durante el cual los sujetos han vivido en la misma vivienda sin modificaciones importantes de la estructura de la casa. Los participantes de este estudio tienen una elevada permanencia en la vivienda medida.

Otra limitación, sobre todo para el cáncer pulmonar, se debe a que no se ha podido considerar la exposición a humo ambiental de tabaco. Aunque otros estudios indican que ambas variables no actúan como factores de confusión (9).

Los estudios ecológicos tienen como principal limitación la inherente al propio diseño, no permiten la obtención de conclusiones a nivel individual sino sólo apuntar a hipótesis. Sin embargo, son estudios de bajo coste, que permiten valorar la necesidad o no de realizar otros estudios más potentes. Además, las concentraciones de radón tienden a ser similares en zonas próximas, ya que éstas dependen sobre todo de las características geológicas del subsuelo.

8.6 Implicaciones

Los resultados de esta tesis ponen en evidencia que la exposición a radón residencial puede asociarse a otras enfermedades diferentes al cáncer de pulmón. Se observó asociación positiva y significativa (HR 10.8; IC 95% 1.2 - 98.0) para el cáncer de estómago. Y riesgos cercanos a la significación estadística para el cáncer de mama y de próstata. Esta investigación también sugiere una posible asociación entre la exposición a radón residencial y la EPOC. Hasta el momento apenas había estudios que analizaran estas asociaciones en población general.

Los pocos estudios realizados sobre otras enfermedades diferentes al cáncer de pulmón han sido realizados sobre todo en mineros, por lo que apenas incluían mujeres. Esta investigación muestra riesgos más elevados en las mujeres en prácticamente todas las asociaciones estudiadas. Esto puede implicar que el riesgo debido a la exposición a este gas sea más elevado que el considerado hasta la actualidad.

Así mismo, se detectan riesgos por encima de concentraciones bajas de exposición a radón residencial (50Bq/m³), este hallazgo pone de manifiesto que quizá deberían revisarse los niveles establecidos por los organismos internacionales.

Todos estos resultados son muy novedosos, sin existir prácticamente información previa en la literatura. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia en tomar medidas para reducir los riesgos de la población ante la exposición a radón residencial.

Debería proporcionarse más información a la población general sobre los riesgos derivados de la exposición a radón residencial y es necesario promover políticas que adopten medidas preventivas eficaces que contribuyan a disminuir al mínimo la exposición a radón interior.





9. CONCLUSIONES



- 1) Un elevado porcentaje de viviendas en Galicia presenta unas concentraciones elevadas de radón residencial, por encima de los niveles de acción recomendados por organismos internacionales como la OMS o la USEPA. En todas las investigaciones incluidas en esta tesis, más del 20% de las viviendas superan los 148 Bq/m³.
- 2) Existe una correlación positiva entre el radón residencial y la mortalidad municipal por cáncer de pulmón en Galicia, significativa en los hombres y cercana a la significación estadística en mujeres.
- 3) Existe asociación no significativa entre la exposición a radón residencial y la incidencia de cáncer de pulmón. El riesgo aumenta cuando se utilizan sujetos con criterios de selección más estrictos.
- 4) Los mapas de radón residencial pueden ser útiles para estudiar la asociación causal entre la exposición a radón residencial y cáncer de pulmón, pero son necesarios criterios de inclusión más estrictos (edad de los sujetos) y un tiempo de seguimiento adecuado.
- 5) Los datos de esta tesis sugieren la existencia de asociación entre radón residencial y el cáncer no pulmonar en las mujeres.
- 6) El riesgo debido a la exposición a radón residencial es más elevado para los cánceres de estómago, próstata y mama.
- 7) Los estudios incluidos en esta tesis muestran una asociación positiva y significativa entre la exposición a radón residencial y la frecuentación hospitalaria por EPOC, independientemente del tipo de análisis realizado, mientras que los resultados no son concluyentes al analizar la relación entre radón residencial y los diagnósticos de EPOC en atención primaria. En todos los casos, los riesgos relativos parecen más elevados para las mujeres que para los varones.





10. BIBLIOGRAFÍA



1. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [citado diciembre 2016]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible desde: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/>
2. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review. *Int J Mol Sci.* 2013;14:14024–63.
3. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Iturri J, Figueiras A. Factors underlying residential radon concentration: results from Galicia, Spain. *Environ Res.* 2007;103:185–90.
4. Milner J, Shrubsole C, Das P, Jones B, Ridley I, Chalabi Z, et al. Home energy efficiency and radon related risk of lung cancer: modelling study. *BMJ.* 2014;348:f7493–f7493.
5. United States Environmental Protection Agency. Radon. [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <https://www.epa.gov/radon/find-information-about-local-radon-zones-and-state-contact-information#radonmap>.
6. Public Health England. UKradon. [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <http://www.ukradon.org/information/ukmaps>.
7. Environmental Protection Agency. Radon Map [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <http://www.epa.ie/radiation/radonmap/>.
8. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2012;21:951–8.
9. Torres-Duran M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernandez V, Abal-Arca J, Montero-Martinez C, et al. Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J.* 2014;44:994–1001.

10. National Research Council (US) Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: Beir IV [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1988 [citado diciembre 2016]. Disponible desde: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218125/>
11. Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, et al. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med.* 2008;65:597–604.
12. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Pinkerton LE. Radon Exposure and Mortality Among White and American Indian Uranium Miners: An Update of the Colorado Plateau Cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169:718–30.
13. Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Dufey F, Walsh L. Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946–2003. *Radiat Environ Biophys.* 2010;49:177–85.
14. Brüske-Hohlfeld I, Rosario AS, Wölke G, Heinrich J, Kreuzer M, Kreienbrock L, et al. Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT Company in Germany. *Health Phys.* 2006;90:208–16.
15. Grosche B, Kreuzer M, Kreisheimer M, Schnelzer M, Tschense A. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946-1998. *Br J Cancer.* 2006;95:1280–7.
16. Van Dillen T, Dekkers F, Bijwaard H, Kreuzer M, Grosche B. Lung cancer from radon: a two-stage model analysis of the WISMUT Cohort, 1955-1998. *Radiat Res.* 2011;175:119–30.
17. Walsh L, Grosche B, Schnelzer M, Tschense A, Sogl M, Kreuzer M. A review of the results from the German Wismut uranium miners cohort. *Radiat Prot Dosimetry.* 2015;164:147–53.
18. Walsh L, Dufey F, Möhner M, Schnelzer M, Tschense A, Kreuzer M. Differences in baseline lung cancer mortality between the German uranium miners cohort and

- the population of the former German Democratic Republic (1960-2003). *Radiat Environ Biophys.* 2011;50:57–66.
19. Walsh L, Tschense A, Schnelzer M, Dufey F, Grosche B, Kreuzer M. The influence of radon exposures on lung cancer mortality in German uranium miners, 1946-2003. *Radiat Res.* 2010;173:79–90.
 20. Edwards JK, McGrath LJ, Buckley JP, Schubauer-Berigan MK, Cole SR, Richardson DB. Occupational radon exposure and lung cancer mortality: estimating intervention effects using the parametric g-formula. *Epidemiology.* 2014;25:829–34.
 21. Keil AP, Richardson DB, Troester MA. Healthy worker survivor bias in the Colorado Plateau uranium miners cohort. *Am J Epidemiol.* 2015 15;181:762–70.
 22. Leng S, Picchi MA, Liu Y, Thomas CL, Willis DG, Bernauer AM, et al. Genetic variation in SIRT1 affects susceptibility of lung squamous cell carcinomas in former uranium miners from the Colorado plateau. *Carcinogenesis.* 2013;34:1044–50.
 23. Moolgavkar SH, Luebeck EG, Krewski D, Zielinski JM. Radon, cigarette smoke, and lung cancer: a re-analysis of the Colorado Plateau uranium miners' data. *Epidemiology.* 1993;4:204–17.
 24. Richardson DB, Laurier D, Schubauer-Berigan MK, Tchetgen Tchetgen E, Cole SR. Assessment and indirect adjustment for confounding by smoking in cohort studies using relative hazards models. *Am J Epidemiol.* 2014 1;180:933–40.
 25. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Pinkerton LE. Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *Am J Epidemiol.* 2009 15;169:718–30.
 26. Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Laroche P, Laurier D. Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946-2007). *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88:717–30.

27. Rage E, Vacquier B, Blanchardon E, Allodji RS, Marsh JW, Caër-Lorho S, et al. Risk of lung cancer mortality in relation to lung doses among French uranium miners: follow-up 1956-1999. *Radiat Res.* 2012;177:288–97.
28. Richardson DB, Laurier D, Schubauer-Berigan MK, Tchetgen Tchetgen E, Cole SR. Assessment and indirect adjustment for confounding by smoking in cohort studies using relative hazards models. *Am J Epidemiol.* 2014 1;180:933–40.
29. Vacquier B, Caer S, Rogel A, Feurprier M, Tirmarche M, Luccioni C, et al. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. *Occup Environ Med.* 2008;65:597–604.
30. Vacquier B, Rogel A, Leuraud K, Caer S, Acker A, Laurier D. Radon-associated lung cancer risk among French uranium miners: modifying factors of the exposure-risk relationship. *Radiat Environ Biophys.* 2009;48:1–9.
31. Brugmans MJP, Rispens SM, Bijwaard H, Laurier D, Rogel A, Tomásek L, et al. Radon-induced lung cancer in French and Czech miner cohorts described with a two-mutation cancer model. *Radiat Environ Biophys.* 2004;43:153–63.
32. Heidenreich WF, Tomasek L, Grosche B, Leuraud K, Laurier D. Lung cancer mortality in the European uranium miners cohorts analyzed with a biologically based model taking into account radon measurement error. *Radiat Environ Biophys.* 2012;51:263–75.
33. Tomásek L, Placek V. Radon exposure and lung cancer risk: Czech cohort study. *Radiat Res.* 1999;152(6 Suppl):S59–63.
34. Tomásek L. Czech miner studies of lung cancer risk from radon. *J Radiol Prot.* 2002;22:A107–12.
35. Tomasek L. Interaction of radon and smoking among Czech uranium miners. *Radiat Prot Dosimetry.* 2011;145:238–42.
36. Tomasek L. Lung cancer mortality among Czech uranium miners-60 years since exposure. *J Radiol Prot.* 2012;32:301–14.

37. Tomasek L. Lung cancer risk from occupational and environmental radon and role of smoking in two Czech nested case-control studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 7;10:963–79.
38. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330:223.
39. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology*. 2005;16:137–45.
40. Raaschou-Nielsen O. Indoor radon and childhood leukaemia. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132:175–81.
41. Tong J, Qin L, Cao Y, Li J, Zhang J, Nie J, et al. Environmental radon exposure and childhood leukemia. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15:332–47.
42. Del Risco Kollerud R, Blaasaas KG, Claussen B. Risk of leukaemia or cancer in the central nervous system among children living in an area with high indoor radon concentrations: results from a cohort study in Norway. *Br J Cancer*. 2014;111:1413–20.
43. Hauri D, Spycher B, Huss A, Zimmermann F, Grotzer M, von der Weid N, et al. Domestic Radon Exposure and Risk of Childhood Cancer: A Prospective Census-Based Cohort Study. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2013 Aug 13 [citado diciembre 2016]; Disponible desde: <http://ehp.niehs.nih.gov/1306500>
44. Bräuner EV, Andersen ZJ, Andersen CE, Pedersen C, Gravesen P, Ulbak K, et al. Residential radon and brain tumour incidence in a Danish cohort. *PloS One*. 2013;8:e74435.
45. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur SM, Thun MJ. Radon and nonrespiratory mortality in the American Cancer Society cohort. *Am J Epidemiol*. 2012;176:808–14.

46. Ruano-Ravina A, Aragonés N, Pérez-Ríos M, López-Abente G, Barros-Dios JM. Residential radon exposure and esophageal cancer. An ecological study from an area with high indoor radon concentration (Galicia, Spain). *Int J Radiat Biol.* 2014;90:299–305.
47. Marsh JW, Blanchardon E, Gregoratto D, Hofmann W, Karcher K, Nosske D, et al. Dosimetric calculations for uranium miners for epidemiological studies. *Radiat Prot Dosimetry.* 2012;149:371–83.
48. Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:378–84.
49. Kjellberg S, Wiseman JS. The relationship of radon to gastrointestinal malignancies. *Am Surg.* 1995;61:822–5.
50. Auvinen A, Salonen L, Pekkanen J, Pukkala E, Ilus T, Kurttio P. Radon and other natural radionuclides in drinking water and risk of stomach cancer: a case-cohort study in Finland. *Int J Cancer.* 2005;114:109–13.
51. Al-Zoughool M, Krewski D. Health effects of radon: a review of the literature. *Int J Radiat Biol.* 2009;85:57–69.
52. Eatough JP. Alpha-particle dosimetry for the basal layer of the skin and the radon progeny 218-Po and 214-Po. *Phys Med Biol.* 1997;42:1899–911.
53. Charles MW. Radon exposure of the skin: I. Biological effects. *J Radiol Prot.* 2007;27:231–52.
54. Charles MW. Radon exposure of the skin: II. Estimation of the attributable risk for skin cancer incidence. *J Radiol Prot.* 2007;27:253–74.
55. Etherington DJ, Pheby DF, Bray FI. An ecological study of cancer incidence and radon levels in South West England. *Eur J Cancer.* 1990. 1996;32A:1189–97.
56. Wheeler BW, Allen J, Depledge MH, Curnow A. Radon and skin cancer in southwest England: an ecologic study. *Epidemiology.* 2012;23:44–52.

57. Zablotska LB, Lane RSD, Frost SE, Thompson PA. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma mortality (1950–1999) and incidence (1969–1999) in the Eldorado uranium workers cohort. *Environ Res.* 2014;130:43–50.
58. Teras LR, Diver WR, Turner MC, Krewski D, Sahar L, Ward E, et al. Residential radon exposure and risk of incident hematologic malignancies in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Environ Res.* 2016;148:46–54.
59. Neuberger JS, Field RW. Radon and breast cancer. *Risk Anal.* 1996;16:729–30.
60. Kreuzer M, Dufey F, Laurier D, Nowak D, Marsh JW, Schnelzer M, et al. Mortality from internal and external radiation exposure in a cohort of male German uranium millers, 1946–2008. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88:431–41.
61. Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, Ancelet S, Laroche P, Laurier D. Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946–2007). *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2014 [citado diciembre 2016]; Disponible desde: <http://link.springer.com/10.1007/s00420-014-0998-6>
62. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur SM, Thun MJ. Radon and COPD mortality in the American Cancer Society Cohort. *Eur Respir J.* 2012;39:1113–9.
63. Kreuzer M, Auvinen A, Cardis E, Hall J, Jourdain J-R, Laurier D, et al. Low-dose ionising radiation and cardiovascular diseases – Strategies for molecular epidemiological studies in Europe. *Mutat Res Mutat Res.* 2015;764:90–100.
64. Navaranjan G, Berriault C, Do M, Villeneuve PJ, Demers PA. Cancer incidence and mortality from exposure to radon progeny among Ontario uranium miners. *Occup Environ Med.* 2016;73:838–45.
65. Drubay D, Caër-Lorho S, Laroche P, Laurier D, Rage E. Mortality from Circulatory System Diseases among French Uranium Miners: A Nested Case-Control Study. *Radiat Res.* 2015;183:550–62.

66. U. S. Environmental Protection Agency. A Citizen's Guide To Radon. [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <http://www2.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/citizensguide.pdf>.
67. Ruano-Raviña A, Quindós-Poncela L, Sainz Fernández C, Barros-Dios JM. [Indoor radon and public health in Spain. Time for action] *Gac Sanit.* 2014;28(6):439–41.
68. Directiva 2013/59/Euratom del Consejo de 5 de diciembre de 2013. [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <http://www.boe.es/doue/2014/013/L00001-00073.pdf>.
69. Instrucción IS-33, de 21 de diciembre de 2011, del Consejo de Seguridad Nuclear. [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/01/26/pdfs/BOE-A-2012-1238.pdf>
70. Radon. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer. 1988;43:173–259.
71. Tomásek L, Kunz E, Müller T, Hůlka J, Heribanová A, Matzner J, et al. Radon exposure and lung cancer risk--Czech cohort study on residential radon. *Sci Total Environ.* 2001;272:43–51.
72. Ruano-Ravina A, Rodríguez MC, Cerdeira-Caramés S, Barros-Dios JM. Residential radon and lung cancer. *Epidemiology.* 2009;20:155–6.
73. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur S, Thun MJ. Radon and Lung Cancer in the American Cancer Society Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:438–48.
74. Bräuner EV, Andersen CE, Sørensen M, Jovanovic Andersen Z, Gravesen P, Ulbak K, et al. Residential radon and lung cancer incidence in a Danish cohort. *Environ Res.* 2012;118:130–6.
75. Represas Represas C, Ruano Raviña A, Fernández Villar A. Changes in chronic obstructive pulmonary disease mortality trends: fact or fiction? *Arch Bronconeumol.* 2014;50:311–2.

76. WHO. The top 10 causes of death [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
77. Instituto Galego de Estadística [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <http://www.ige.eu/web/index.jsp?idioma=es>
78. DECRETO 83/2013, do 6 de xuño, polo que se aproba a fusión voluntaria dos municipios de Oza dos Ríos e Cesuras e se constitúe o municipio de Oza-Cesuras. [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: http://www.xunta.gal/dog/Publicados/2013/20130607/AnuncioG0244-060613-0003_gl.html
79. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. [citado diciembre 2016] Disponible desde: <http://www.ine.es/nomen2/index.do>
80. Vargas A, Ortega X. Influence of environmental changes on continuous radon monitors. Results of a Spanish intercomparison exercise. *Radiat Prot Dosimetry*. 2006;121:303–9.
81. Vargas A, Ortega X. Influence of environmental changes on integrating radon detectors: results of an intercomparison exercise. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007;123:529–36.
82. Gutierrez-Villanueva JL, Sainz-Fernández C, Fuente-Merino I, Sáez-Vergara JC, Correa-Garcés E, Quindos-Poncela LS. Intercomparison exercise on external gamma dose rate under field conditions at the laboratory of natural radiation (Saelices el Chico, Spain). *Radiat Prot Dosimetry*. 2013;155:459–66.
83. Gutiérrez-Villanueva JL. International intercomparison exercise on natural radiation measurements under field conditions: Saelices el Cico (Spain), May 2011. Santander: PubliCan; 2012.
84. Gutiérrez-Villanueva JL. Inter-laboratory comparison on indoor radon measurements under field conditions: 16th March 2015. Santander: Editorial de la Universidad de Cantabria; 2015.

85. Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:548–55.
86. Sushko VO, Shvaiko LI, Bazyka KD. Analysis of risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in clean-up workers of the Chernobyl accident. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2014;19:345–51.
87. Sushko VO, Shvaiko LI, Bazyka KD. Late effects of ionizing radiation on functional status of bronchopulmonary system in COPD patients among the clean-up workers of the Chernobyl NPP accident. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2014;19:352–60.





11. ANEXOS





11.1 Anexo 1: Comité Ético





VICERREITORÍA DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN
Oficina de Investigación e Tecnoloxía

Edificio CACTUS – Campus universitario sur
15782 Santiago de Compostela
Tel. 981 547 040 – Fax. 981 547 077
Correo electrónico: cittinfo@usc.es
<http://imaisd.usc.es>

ANEXO

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Comité de Bioética

([ver Regulamento do comité](#))

Vicerreitoría de Investigación e Innovación

SOLICITUDE DE INFORME DE PROXECTO DE INVESTIGACIÓN

Data:	29/03/2010	Nº de Rexistro(Non cubrir)	
--------------	-------------------	-----------------------------------	--

Título:	Exposición a radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón. Un estudio de cohortes en el Noroeste de España	
Investigadores	Nome	E-Mail
Principal	Alberto Ruano Raviña	alberto.ruano@usc.es
Asociados (1)	Mónica Pérez Ríos	monica.perez.rios@usc.es
Asociados (2)	Olga Dosil Díaz	olga.dosil.diaz@sergas.es
Asociados (3)	Leonor Varela Lema	leonor.varela.lema@sergas.es
Asociados (4)	Margarita Castro Bernárdez	margarita.castro.bernardez@sergas.es
Asociados (5)	Sara Cerdeira Caramés	sara.cerdeira.carames@sergas.es

Organismo ó que se presenta o proxecto de investigación: Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS)

Elixir do menú

Data límite para entregar o proxecto: 10/04/2010

Resumo (Máximo 1.000 caracteres):



VICERREITORÍA DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN
Oficina de Investigación e Tecnoloxía

Edificio CACTUS – Campus universitario sur
15782 Santiago de Compostela
Tel. 981 547 040 – Fax. 981 547 077
Correo electrónico: citinfo@usc.es
<http://imaisd.usc.es>

Objetivos: conocer el riesgo de cáncer de pulmón y de otros cánceres debido a la exposición prolongada en el tiempo a radón residencial.

Métodos: se plantea realizar un estudio de cohortes ambispectivo en toda la población gallega. La muestra consistirá en 1.896 sujetos seleccionados aleatoriamente en un muestreo estratificado por comarcas a los cuales se les midió la concentración de radón en su domicilio entre 2002 y 2007. La concentración de radón es estable a lo largo del tiempo en los domicilios. El período de seguimiento se calculará como el tiempo de residencia en el domicilio hasta la fecha de cierre del estudio el 30 de junio de 2012 en caso de que no haya aparecido un evento de interés o hasta la aparición de ese evento. Para conocer la aparición de casos de cáncer de pulmón u otros cánceres se consultarán el registro de mortalidad de Galicia, los registros hospitalarios de anatomía patológica de los hospitales gallegos y se harán llamadas telefónicas a los domicilios de los participantes. Se calcularán la exposición acumulada a radón en el domicilio y el riesgo de cáncer de pulmón y de otros cánceres se ajustará por sexo, edad, tabaco y ocupación. Para el análisis estadístico se usará SPSS y consistirá en una regresión de Cox con covariable dependiente del tiempo. Los riesgos se expresarán como razones de tasas de incidencia con intervalos de confianza del 95%

Principais asuntos éticos a revisar, segundo o investigador principal (Máx. 500 caracteres)

Implicacións das chamadas telefónicas aos participantes. Acceso á súa información clínica.

IMPORTANTE: Achegar o resumo do proxecto enviado ó organismo do que se solicita o proxecto. Achegar memoria científico técnica do proxecto.



VICERREITORÍA DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN
Oficina de Investigación e Tecnoloxía

Edificio CACTUS – Campus universitario sur
15782 Santiago de Compostela
Tel. 981 547 040 – Fax. 981 547 077
Correo electrónico: cittinfo@usc.es
<http://imaisd.usc.es>

O proxecto inclúe: (Marcar o que corresponda)

• Investigación observacional, psicolóxica ou compartamental en humanos	<input checked="" type="checkbox"/>
• Experimentación con mostras de procedencia humana	<input type="checkbox"/>
• Experimentación con animais vivos	<input type="checkbox"/>
• Experimentación con órgano illado ou mostras extraídas tralo sacrificio de animais	<input type="checkbox"/>
• Experimentación con mostras animais obtidas doutras fontes (matadoiros, compra a outras empresas ou investigadores)	<input type="checkbox"/>

Outros comentarios para o Comité

Datos de contacto do investigador principal

Departamento:	<u>Psiquiatría, Radioloxía e Saúde Pública.</u> <u>Área de Saúde Pública</u>
Enderezo:	<u>Facultade de Medicina , Rúa de San</u> <u>Francisco s/n</u>
Teléfono:	<u>Ext 12267</u>
Fax:	<u>981-572282</u>
Teléfono móbil:	<u>661791761</u>



VICERREITORÍA DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN
Oficina de Investigación e Tecnoloxía

Edificio CACTUS – Campus universitario sur
15782 Santiago de Compostela
Tel. 981 547 040 – Fax. 981 547 077
Correo electrónico: citinfo@usc.es
<http://imaisd.usc.es>

Persoa de contacto na súa ausencia:

**Xoan Miguel Barros Dios (juanm.
barros@usc.es)**

Sinatura,





11.2 Anexo 2: Cuestionario inicial



Pegatina o NHC/NSS

Código cuestionario¹

										F	E	R
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	---

¹

¹ Fecha actual, nº de orden de aparición, caso (1) o control (0)

Estudio DNA-REPAIR
Acción Estratégica en Salud 2014-2016



Datos generales del paciente	
Nombre y apellidos	_____
Fecha de nacimiento	__/__/__ de __/__/__ de ____
Edad	_____ años
Sexo	<input type="checkbox"/> hombre <input type="checkbox"/> mujer
Talla	____, ____ m
Peso	_____ Kg
Estado civil	Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Separado/Divorciado <input type="checkbox"/> Pareja <input type="checkbox"/>
Nivel de estudios	Sin estudios <input type="checkbox"/> Primarios <input type="checkbox"/> Secundarios <input type="checkbox"/> Universitarios <input type="checkbox"/> (Titulación _____)
Teléfono	_____
Fecha de entrevista	__/__/__ de __/__/__ de ____
Situación del paciente en el momento de la entrevista	Hospitalizado <input type="checkbox"/> Ambulatorio <input type="checkbox"/> Controles: causa de la intervención _____
Familiar de contacto:	_____
Parentesco	_____ Teléfono _____

Residencia actual					
Municipio	_____		Calle/Plaza	_____	
Número	Piso	_____	CP	____	Lugar
Parroquia	_____		Provincia	_____	
Nº años de permanencia en la casa	_____ años				
Tiempo de permanencia fuera de la residencia habitual cada año (vacaciones, fines de semana, trabajo,...)	_____ años				
Antigüedad de la vivienda	_____ años				
Tiene lareira	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Utilización de oct. – mar. (veces por semana)	_____	Durante ____ años
Tiene cocina de leña	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Utilización de oct. – mar. (veces por semana)	_____	Durante ____ años
Anteriormente vivió en	Permanencia de _____ años				
Anteriormente vivió en	Permanencia de _____ años				

Actividad laboral (Jubilación: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>)	
Ocupación principal:	
Lugar de trabajo	Horas de trabajo: Día _____ Semana _____ Mes _____ Tiempo en el mismo: _____
Sector	Tiempo en el mismo: _____
Otros trabajos desempeñados en los últimos años	
Tipo	Duración en años _____
Tipo	Duración en años _____

Actividades de tiempo libre	
¿Realiza Ud., en su tiempo libre, alguna de las siguientes actividades?	Bricolaje <input type="checkbox"/> Pintura <input type="checkbox"/> Manualidades <input type="checkbox"/> Modelismo <input type="checkbox"/> Barnizado <input type="checkbox"/> Otras: _____
¿Durante cuánto tiempo?	Horas al día _____ o a la semana _____ ¿Cuántos años?: _____
¿Utiliza en ellas alguna de las siguientes sustancias?	Barnices <input type="checkbox"/> Pegamentos <input type="checkbox"/> Colas <input type="checkbox"/> Pinturas <input type="checkbox"/> Polvo de madera <input type="checkbox"/> Otras: _____
¿Toca usted algún instrumento musical de viento?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ¿Cuál? _____
¿Durante cuánto tiempo?	Horas al día _____ o a la semana _____ ¿Cuántos años?: _____

¿Cuál de las siguientes situaciones describe su consumo de tabaco?																									
<input type="checkbox"/> Nunca fumador* (pasa a la página siguiente)	<table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>D</th> <th>S</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nº de cigarrillos</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nº de puros</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nº de pipas</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nº de otro tipo</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Edad de inicio del hábito</td> <td colspan="3"></td> </tr> </tbody> </table>		D	S	M	Nº de cigarrillos				Nº de puros				Nº de pipas				Nº de otro tipo				Edad de inicio del hábito			
		D	S	M																					
Nº de cigarrillos																									
Nº de puros																									
Nº de pipas																									
Nº de otro tipo																									
Edad de inicio del hábito																									
<input type="checkbox"/> Fumador (pasa a la página 4)																									
<input type="checkbox"/> Exfumador (pasa a la página 4)																									
	<table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th>TIPO</th> <th>SI</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rubio</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Negro</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	TIPO	SI	NO	Rubio			Negro																	
TIPO	SI	NO																							
Rubio																									
Negro																									
	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td>Edad de finalización del hábito</td> <td>_____</td> </tr> </table>	Edad de finalización del hábito	_____																						
Edad de finalización del hábito	_____																								

*¿Ha fumado en su vida 1cig/día durante más de 6 meses? ¿Ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida? La respuesta NO a ambas preguntas, indica que es nunca fumador.





11.3 Anexo 3: Cuestionario de la entrevista telefónica



<u>Nombre y Apellidos:</u>	Fecha de la llamada:
Año de colocación del detector:	Teléfono
Concentración de radón:	
Fumador en el momento de medición del radón: Sí No	cig/día

Introducción

Buenos días, le llamo de la Universidad de Santiago. ¿Es usted fulanito de tal?

NO (dar explicación) Lo llamo porque en XXXX se hizo una medición de radón en domicilio estamos haciendo un seguimiento de las personas a las que se les hizo la medición

¿Usted que relación tiene con fulanito?

Murió

¿Cuándo? Mes y Año (Comprobar que sea posterior a la colocación del detector)

¿Qué le pasó? Si cáncer: preguntar de qué

¿Dónde se lo diagnosticaron? ¿o trataron?

Preguntas informales

Ahora no está: llamar cuando

Ya no vive aquí: ¿puede dar contacto?

SI

Explicación. No sé si se acuerda que en el año 200X se hizo una medición de radón en su domicilio. Como continuación del estudio queremos hacerle unas preguntas. ¿Tiene un momento para contestarlas? No le llevará más de 5 minutos

Ahora no puedo: Aplaza ¿Cuándo le puedo llamar?

No quiere contestar ¿Por alguna razón en especial?

Si: empezar cuestionario

Desde que le medimos el radón en el AÑO XXXX ¿Ha cambiado de domicilio?

Si ¿En que año cambió? PASA A TABACO

No

¿Modificó alguna conducta o hábito o hizo alguna reforma como consecuencia del resultado de la medición de radón?

Sí

No

En caso afirmativo, ¿qué modificó?

¿Ha habido modificaciones estructurales importantes en la vivienda desde que se colocó el detector? Modificación estructural importante es haber abierto ventanas o puertas, dar altura a la casa, levantar o tirar tabiques, poner sistemas de climatización...

Si/No

¿Cuáles? Por ejemplo:

¿Ha abierto más ventanas o puertas?

¿Ha instalado algún sistema de climatización? (aire acondicionado con renovación de aire desde el exterior?)

¿Ha dado más alturas a la casa?

¿Ha levantado o tirado algún tabique?,

TABACO

Si era no fumador

En AÑO usted nos dijo que no fumaba ¿sigue usted sin fumar?

Si: Pasa a pregunta de asma

Ahora no fumo pero desde el año XXXX fumé durante una temporada, aunque lo dejé

¿Durante cuanto tiempo fumó? Meses o Años

No, ahora fumo

¿Cuándo empezó a fumar? Comprobar que el año sea posterior a la colocación del detector

Fuma.....

Tabaco rubio

Tabaco negro

Picadura

Otros

¿Fuma a diario?

Si ¿Cuántos cigarrillos al día?

No ¿cuantos cigarrillos a la semana?

Si era fumador

En AÑO usted nos dijo que fumaba ¿sigue fumando?

Si

Fuma.....

Tabaco rubio

Tabaco negro

Picadura

Otros

¿Fuma a diario?

Si ¿Cuántos cigarrillos al día?

No ¿cuantos cigarrillos a la semana?

Si, pero dejé de fumar durante una temporada

¿Cuánto tiempo estuvo sin fumar desde XXXX?.....meses oaños

Ahora, fuma.....

Tabaco rubio

Tabaco negro

Picadura

Otros

¿Fuma a diario?

Si ¿Cuántos cigarrillos al día?

No ¿cuantos cigarrillos a la semana?

No, dejé de fumar

¿En qué año dejó de fumar?

Desde XXXX que fue cuando se le colocó el detector , su médico le ha dicho que usted tiene.....

Asma

Si

No

EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)

Si

No

Algún tipo de cáncer

Si

¿De qué?

¿En que año se lo diagnosticaron?

¿En que hospital se lo diagnosticaron

No

Muchas gracias por su colaboración





10.4 Anexo 4: Radon and stomach cancer





Letter to the Editor

Radon and stomach cancer

Raquel Barbosa-Lorenzo^{1,2} **Juan M. Barros-Dios**^{1,3,4} and **Alberto Ruano-Ravina**^{1,4,*}

⁵ ¹Department of Preventive Medicine & Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, ²Preventive Medicine and Public Health Unit, Monforte de Lemos Local Hospital, Monforte de Lemos, Spain, ³Preventive Medicine and Public Health Unit, Santiago de Compostela University Teaching Hospital, Santiago de Compostela, Spain and ⁴Consortium for Biomedical Research in Epidemiology & Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública - CIBERESP), Spain

¹⁰ *Corresponding author. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina. C/ San Francisco s/n, Universidad de Santiago de Compostela, 15782.Santiago de Compostela, Spain. E-mail: alberto.ruano@usc.es

We read with great interest the recent paper by Messier and Serre in which they reported their analysis of the radon content of drinking water and its potential effect on stomach cancer.¹ They observed that radon contained in underground water might be a risk factor for stomach cancer.

The International Agency for Research on Cancer declared residential radon a human carcinogen in 1988 because of its effect on the onset of lung cancer, but very few studies have assessed its possible role in other neoplasms.² The World Health Organization handbook on indoor radon, published in 2009, does not highlight any associations with other cancers but neither does it exclude them.³ Although the highest quantity of alpha radiation from short-lived decay products of radon is received by the lung, other organs such as the skin are also exposed. Radon diluted in drinking water might induce cancers of the stomach, kidney or ureter.

In January 2016, we reported for the first time a higher risk for stomach cancer due to residential radon.⁴ We used an ambispective cohort design and our results were adjusted by gender, age, smoking status (never smokers, ex-smokers, current smokers), pack-years, age at initiation of smoking, rurality index, municipal income and municipal illiteracy rate.⁴ We calculated a hazard ratio of 10.8 (95% CI, 1.2–98.0) for participants exposed to a radon concentration of 50 Bq/m³ or higher compared with lower exposures. Our results should be interpreted with caution

because our cohort was small (2127 participants) with only 12 incident stomach cancer cases through follow-up. Although our findings were limited by a low number of cases, we observed a strong and significant association between residential radon and the incidence of stomach cancer. We did not analyse the effect of radon in drinking water.

Inhaled radon and radon diluted in water could reach the cells in the stomach wall in different ways, although the mechanism of action of radon from both sources would likely be the same. Radon dissolved in water might be more risky for stomach cells because the stomach is a storage organ and exposure might be prolonged. Inhaled radon could also act on the stomach, as the dosimetric approach used to quantify the risk of stomach cancer due to radon exposure in miners supports this association.⁵

Other gastrointestinal organs might also be susceptible to cancers due to radon exposure. Ecological research by our group observed a positive and significant correlation between residential radon exposure and oesophageal cancer mortality in men.⁶ It would be very interesting to examine whether there is any association between oesophageal cancer and radon present in drinking water.

We believe that the results of both our findings^{4,6} and those of Messier and Serre¹ provide valuable information that should inspire further research to definitively confirm or refute the association between radon exposure and

stomach cancer (and other cancers). Case-control or cohort studies should be performed to confirm this association. If confirmed, additional preventive actions directed to mitigate or reduce radon exposure should be enforced.

5 References

1. Messier KP, Serre ML. Lung and stomach cancer associations with groundwater radon in North Carolina, USA. *Int J Epidemiol* 2016; doi: 10.1093/ije/dyw128.
2. Radon. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1988;43: 173–259.
3. World Health Organization. *WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective* 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/> (4 October 2015, date last accessed).
4. 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;31:437–41.
5. Marsh JW, Blanchardon E, Gregoratto D *et al.* Dosimetric calculations for uranium miners for epidemiological studies. *Radiat Prot Dosimetry* 2012;149:371–83.
6. Ruano-Ravina A, Aragonés N, Pérez-Ríos M, López-Abente G, Barros-Dios JM. Residential radon exposure and esophageal cancer. An ecological study from an area with high indoor radon concentration (Galicia, Spain). *Int J Radiat Biol* 2014;90: 299–305.



El radón fue considerado como carcinógeno humano por la Agencia Internacional del Cáncer en 1988, por su efecto sobre el cáncer de pulmón. La asociación con otros cánceres y otras enfermedades es menos conocida. La realización de mapas de exposición a radón residencial es un instrumento para poder planificar medidas de mitigación de radón, pero también pueden ser útiles para estudiar el efecto del radón sobre la salud. En esta tesis, utilizando como instrumento fundamental el Mapa de Radón de Galicia, se analiza el efecto de la exposición a radón residencial sobre el cáncer de pulmón, otros cánceres y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

