



ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL  
DE LA USC

MARIA VIOLETA  
MAURIZ BARREIRO

Tesis doctoral

Importancia del radón y otros factores de  
riesgo epidemiológicos en la enfermedad  
inflamatoria intestinal

Santiago de Compostela, 2025

Programa de doctorado en Epidemiología y Salud Pública

TESIS DOCTORAL

**IMPORTANCIA DEL RADÓN Y  
OTROS FACTORES DE RIESGO  
EPIDEMIOLÓGICOS EN LA  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL**

Autora

M Violeta Mauriz Barreiro

Directores: Manuel Barreiro de Acosta, Alberto Ruano Raviña.

Tutor: Alberto Ruano Raviña.

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO – AÑO 2025



## **CONFLICTO DE INTERESES**

La doctoranda declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

## **FINANCIACIÓN**

Este estudio ha sido financiado tras la obtención de la X beca Janssen-Antonio Obrador otorgada en la XXXII reunión nacional de GETECCU el 15/10/2021 al proyecto “Concentración de radón y desarrollo y evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. Un estudio epidemiológico en una zona de elevada exposición a radón e incidencia de EII”.

## AGRADECIMIENTOS

La culminación de esta tesis doctoral ha sido posible gracias al apoyo, la confianza y el acompañamiento de muchas personas e instituciones que me han acompañado a lo largo de este camino.

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud más profunda a mi familia, que siempre ha estado a mi lado, brindándome ánimo incondicional, paciencia y cariño en cada etapa de este proceso. A mis amigos, por su compañía y comprensión, que me han permitido mantener el equilibrio necesario entre la vida personal y la académica.

Mi reconocimiento especial al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, donde he encontrado un entorno estimulante para crecer profesional y personalmente. A todo el equipo de investigación, por su colaboración constante, por compartir conocimientos y por el trabajo en equipo que ha hecho posible esta tesis.

Quiero agradecer de manera muy especial a mis directores de tesis, cuyo acompañamiento ha sido esencial. Su guía científica, sus consejos y su confianza en este proyecto han sido un pilar fundamental, no solo para el desarrollo de esta tesis sino también para mi formación como investigadora. De manera particular, a Manu, también mi tutor durante la residencia. Su apoyo cercano, tanto en lo profesional como en lo personal, ha dejado una huella imborrable en mi trayectoria y me ha servido como referente y ejemplo a lo largo de estos años.

Asimismo, agradezco a GETECCU por su apoyo mediante la beca de investigación, que ha permitido llevar adelante este trabajo. Su compromiso con el impulso a la investigación en EII constituye un ejemplo inspirador y una contribución valiosa para todos los que trabajamos en este campo.

A todos ellos, y a quienes de un modo u otro han contribuido a que este proyecto pudiera ver la luz, les expreso mi más sincero agradecimiento.

## ÍNDICE

LISTA DE PUBLICACIONES	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
1. RESUMEN	9
2. INTRODUCCIÓN	10
2.1. Enfermedad inflamatoria intestinal: definición, contexto y carga de enfermedad	10
2.1.1. Tratamiento	16
2.1.2. Etiopatogenia de la EII	18
2.1.2.1. Factores genéticos	18
2.1.2.1.1. Genética y predisposición en la EII	18
2.1.2.1.2. Avances en la identificación de Loci Genéticos	19
2.1.2.1.3. El papel de la epigenética	19
2.1.2.1.4. Biomarcadores genéticos y diagnóstico precoz	19
2.1.2.2. Respuestas inmunológicas desreguladas	19
2.1.2.2.1. Enfermedad de Crohn: dominio de la respuesta Th1 y Th1	20
2.1.2.2.2. Colitis ulcerosa: predominio de la respuesta Th2 atípica	20
2.1.2.2.3. Citoquinas proinflamatorias	20
2.1.2.2.4. Implicaciones terapéuticas	21
2.1.2.3. Alteraciones de la microbiota intestinal	21
2.1.2.3.1. Papel del sistema inmune y la microbiota en la EII	22
2.1.2.4. Factores ambientales	22
2.1.3. Carga de enfermedad	22
2.2. Factores ambientales en EII	24
2.2.1. Factores de riesgo ambientales en EII	24
2.2.1.1. Tabaquismo	24
2.2.1.2. Uso de antibióticos en la infancia	25
2.2.1.3. Dieta occidentalizada	25
2.2.1.4. Contaminación ambiental y polución	25
2.2.1.5. Metales pesados y elementos traza	25
2.2.1.6. Urbanización y entorno construido	25
2.2.1.7. Infecciones entéricas	26
2.2.1.8. Uso de anticonceptivos orales y AINEs	26
2.2.1.9. Estrés psicológico y estilo de vida	26
2.2.1.10. Exposición a microplásticos y disruptores endocrinos	26
2.2.2. Factores protectores ambientales en EII	26
2.2.2.1. Lactancia materna	26
2.2.2.2. Exposición temprana a microorganismos	27
2.2.2.3. Dieta rica en fibra y prebióticos	27
2.2.2.4. Actividad física regular	27
2.2.2.5. Exposición rural y contacto con la naturaleza	27
2.2.2.6. Suplementación con vitamina D	27
2.2.2.7. Probióticos y fermentados	27
2.2.2.8. Suplementos antioxidantes naturales	27

2.2.2.9. Contacto con animales de granja	28
2.3. Qué es el Rn	28
2.4. Rn y sus efectos sobre la salud	29
2.4.1. Rn y cáncer de pulmón	29
2.4.2. Rn y otras posibles implicaciones para la salud	30
2.4.3. Rn y patología respiratoria más allá del cáncer	30
2.4.4. Posibles implicaciones sistémicas	31
2.5. Rn e inmunidad: un campo emergente	32
2.5.1. Mecanismos biológicos de acción del Rn	32
2.5.2. Evidencia experimental y clínica	32
2.5.3. Implicaciones para enfermedades inflamatorias crónicas	33
2.5.4. Relevancia del estudio del Rn como modulador inmunológico	33
2.6. Evidencia preliminar de la relación entre Rn y EII	33
2.7. Galicia: una región de alta exposición al Rn	34
2.8. Justificación: Galicia como modelo ideal para el estudio de la influencia del Rn en la EII	36
2.8.1. Alta incidencia de EII en Galicia	36
2.8.2. Alta exposición al Rn en Galicia: una singularidad geológica	36
2.8.3. Confluencia de factores: un modelo natural de exposición	36
2.8.4. Relevancia científica y sanitaria	37
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	38
3.1. Objetivo general	38
3.2. Objetivos específicos	38
3.3. Hipótesis de trabajo	38
4. METODOLOGÍA	40
4.1. Tipo de estudio y ámbito de investigación	40
4.2. Población de estudio	40
4.2.1. Casos	40
4.2.1.1. Estudio 1	40
4.2.1.2. Estudio 2	40
4.2.1.3. Estudio 3	40
4.2.2. Controles	41
4.2.2.1. Estudio 1	41
4.2.2.2. Estudio 2	41
4.2.2.3. Estudio 3	41
4.2.3. Criterios de inclusión	41
4.2.3.1. Comunes a todos los estudios	41
4.2.3.2. Específicos del estudio 3	41
4.2.4. Criterios de exclusión	41
4.2.4.1. Comunes a todos los estudios	41
4.2.4.2. Específicos del estudio 2 y estudio 3	42
4.3. Variables e instrumentos de recogida de datos	42
4.4. Fuentes de información y procedimientos de recogida de datos	42
4.4.1. Estudio 1 – ecológico	42
4.4.1.1. Fuentes de información	42
4.4.1.2. Procedimiento de recogida de datos	43
4.4.2. Estudio 2 – casos y controles (ocupación laboral)	43
4.4.2.1. Fuentes de información	43

4.4.2.2.	Procedimiento de recogida de datos	43
4.4.3.	Estudio 3 – casos y controles (Rn residencial)	43
4.4.3.1.	Fuentes de información	43
4.4.3.2.	Procedimiento de recogida de datos	43
4.5.	Definición de variables y medidas de resultado	44
4.5.1.	Variables principales	44
4.5.1.1.	Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	44
4.5.1.2.	Exposición a Rn residencial	44
4.5.1.3.	Ocupación laboral	44
4.5.2.	Variables clínicas en pacientes con EII	45
4.5.2.1.	Características demográficas	45
4.5.2.2.	Características de la enfermedad	45
4.5.2.3.	Actividad de la enfermedad	45
4.5.2.4.	Evolución clínica (solo en estudio 3)	45
4.5.3.	Variables ambientales y de estilo de vida	45
4.5.4.	Variables ocupacionales (solo en estudio 2)	45
4.5.5.	Medidas de resultado	45
4.6.	Análisis estadístico	46
4.6.1.	Análisis descriptivo	46
4.6.2.	Análisis específico por estudio	46
4.6.2.1.	Estudio 1	46
4.6.2.2.	Estudio 2	46
4.6.2.3.	Estudio 3	46
4.7.	Consideraciones éticas	47
5.	RESULTADOS	48
5.1.	Asociación entre exposición residencial a Rn y riesgo de EII	48
5.2.	Papel de la ocupación y riesgo de EII	52
5.3.	Papel del Rn en el desarrollo y evolución de EII	56
5.3.1.	Asociación con características clínicas	59
5.4.	Reproducción de publicaciones	60
6.	DISCUSIÓN.	82
6.1.	Interpretación general de los resultados	83
6.2.	Discusión específica de cada estudio	84
6.2.1.	Estudio ecológico	84
6.2.2.	Estudio de factores ocupacionales	85
6.2.3.	Estudio de Rn individual y evolución clínica	86
6.3.	Integración de hallazgos: visión conjunta de los tres estudios	87
6.4.	Interpretación de la ausencia de asociación positiva entre Rn y EII	89
6.5.	Hallazgos novedosos y aportación al conocimiento	90
6.6.	Limitaciones	90
6.7.	Fortalezas.	91
6.8.	Implicaciones para la investigación y la salud pública	92
7.	CONCLUSIONES	94
8.	BIBLIOGRAFÍA	95
9.	ANEXO 1: Declaraciones. Uso de imágenes y contenido publicado	103
10.	ANEXO 2: Informe de comité de ética	104



## LISTA DE PUBLICACIONES

- I. Mauriz-Barreiro V, Barreiro-de Acosta M, Bastón-Rey I, Ferreiro-Iglesias R, Calviño-Suárez C, Barros-Dios JM, Domínguez-Munoz JE, Ruano-Raviña A. Radon exposure and inflammatory bowel disease in a radon prone area. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022 Jul;114(7):405-409. doi: 10.17235/reed.2021.8239/2021. PMID: 34781685.[1]
- ISSN: 11300108.
  - Factor de impacto año 2022: 0.70 (Q3)
  - Apartados en los que se incluyen los contenidos: resumen, objetivos e hipótesis, metodología, resultados, discusión, conclusiones.
  - Aportaciones de la doctoranda: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, software, redacción – borrador original.
- II. Mauriz-Barreiro V, Ruano-Raviña A, Ferreiro-Iglesias R, Bastón-Rey I, Calviño-Suárez C, Nieto-García L, Porto-Silva S, Martínez-Seara X, Domínguez-Munoz JE, Barreiro-de Acosta M. Is Occupation a Risk Factor for Developing Inflammatory Bowel Disease? A Case-Control Study. *Crohns Colitis* 360. 2023 Oct 20;5(4):otad065. doi: 10.1093/crocol/otad065. PMID: 37941599; PMCID: PMC10629213.[2]
- ISSN: 2631-827X.
  - Factor de impacto año 2023: 1.53 (Q2).
  - Apartados en los que se incluyen los contenidos: resumen, objetivos e hipótesis, metodología, resultados, discusión, conclusiones.
  - Aportaciones de la doctoranda: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, software, redacción – borrador original.
- III. Mauriz-Barreiro V, Ruano-Raviña A, Ferreiro-Iglesias R, et al. Indoor radon concentration and risk and severity of inflammatory bowel diseases: a case–control study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2025;18. doi:[10.1177/17562848251374190](https://doi.org/10.1177/17562848251374190).[3]
- ISSN: 1756283X, 17562848.
  - Factor de impacto año 2024: 3.4 (Q1).
  - Apartados en los que se incluyen los contenidos: resumen, objetivos e hipótesis, metodología, resultados, discusión, conclusiones.
  - Aportaciones de la doctoranda: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, software, redacción – borrador original.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AINEs: antiinflamatorio no esteroideos.
- BPA: bisfenol A.
- Bq/m<sup>3</sup>: becquerelios por metro cúbico.
- CF: calprotectina fecal.
- CI: colitis indeterminada.
- CNO: clasificación nacional de ocupaciones.
- CU: Colitis ulcerosa.
- DAMPs: señales de daño tisular.
- DE: desviación estándar.
- EC: enfermedad de Crohn.
- ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation.
- EII: enfermedad inflamatoria intestinal.
- EPA: Agencia de Protección Ambiental de EE.UU.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- GETECCU: Grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- HRQoL: calidad de vida relacionada con la salud.
- IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.
- IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire.
- IC95%: intervalo de confianza del 95%
- IFN- $\gamma$ : Interferón-gamma.
- IGE: Instituto Galego de Estatística.
- IQR: rango intercuartílico.
- NF- $\kappa$ B: factor nuclear kappa B.
- NS/NC: no sabe, no contesta.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- OR: Odds Ratio.
- PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos.
- PCR: proteína C reactiva.
- Ra: Radio.
- RM: resonancia magnética.
- Rn: Radón.
- ROS: especies reactivas de oxígeno.
- SES-CD: simplified endoscopic activity Index for Crohn's disease.
- SOD: enzima superóxido dismutasa.
- TC: tomografía computerizada.
- TLR: Receptores de tipo Toll.
- TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.
- Treg: células T reguladoras.
- USC: Universidad de Santiago de Compostela.

## 1. RESUMEN

Esta tesis doctoral ha permitido analizar, de forma integrada, la posible influencia del radón residencial y otros factores ambientales y ocupacionales en el desarrollo y evolución de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en un área geográfica muy particular: Galicia, y concretamente el Área Sanitaria de Santiago de Compostela, caracterizada tanto por una alta incidencia de EII como por concentraciones de radón residencial entre las más elevadas de Europa.

A lo largo de tres estudios consecutivos y complementarios, hemos pasado de un análisis ecológico poblacional, que detectó asociaciones preliminares entre niveles municipales de radón e incidencia de EII, a un estudio específico sobre ocupación laboral y riesgo de enfermedad, y finalmente a un diseño de casos y controles con medición individual de radón y seguimiento clínico de los casos durante un año.

En conjunto, los resultados no confirman que el radón actúe como un factor de riesgo principal para el desarrollo o la evolución clínica de la EII. De hecho, en el estudio con medición individual se observó una tendencia inesperada: niveles más altos en controles que en casos, lo que sugiere que la relación puede no ser lineal y que pueden intervenir otros factores.

El análisis de la ocupación laboral tampoco mostró asociaciones estadísticamente significativas con la aparición de EII, aunque se detectó una ligera mayor presencia de trabajadores manuales en el grupo de casos. Este hallazgo, aunque no concluyente, abre la puerta a explorar la posible interacción entre exposiciones laborales y ambientales, así como sus efectos combinados en la salud intestinal.

Desde una perspectiva de salud pública, este trabajo subraya la necesidad de abordar la EII con un enfoque integral que incluya factores genéticos, ambientales y ocupacionales. Aunque el radón no se haya confirmado aquí como un determinante principal, su alta prevalencia y su efecto probado en otras enfermedades graves justifican mantener políticas activas de medición, mitigación y concienciación.

Finalmente, esta tesis aporta datos inéditos, abre nuevas preguntas de investigación y sienta las bases para futuros estudios multicéntricos y de seguimiento prolongado que permitan comprender con mayor precisión el papel del radón y de otros factores ambientales en la EII.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: DEFINICIÓN, CONTEXTO Y CARGA DE ENFERMEDAD

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye un grupo de trastornos inmunomediados, crónicos y recurrentes, que afectan predominantemente al tracto gastrointestinal. Sus principales formas clínicas son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), aunque existen otras formas menos frecuentes como la colitis indeterminada (CI). Estas patologías presentan un curso evolutivo impredecible, generalmente progresivo, caracterizado por brotes de inflamación activa alternados con períodos de remisión clínica, lo que genera un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud.

La CU se manifiesta como una inflamación continua de la mucosa que comienza en el recto y puede extenderse proximalmente por el colon, mientras que la EC puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo desde la boca hasta el ano, y se caracteriza por una inflamación transmural y discontinua que puede provocar estenosis, fistulas o abscesos. Estas diferencias se acompañan de una clínica, patrones histológicos, endoscópicos, radiológicos y serológicos distintos, que en la práctica permiten su diferenciación, aunque en una minoría de casos persiste la categoría de CI[4,5].

- Diferencias clínicas: tanto la EC como la CU son trastornos crónicos del tracto gastrointestinal que presentan una clínica variada que puede ir desde síntomas leves hasta situaciones complejas con complicaciones graves. La presentación clínica está influenciada por factores como la localización de la inflamación, la extensión de la afectación, y las características individuales del paciente, como su edad y el momento de aparición de la enfermedad.
  - o Los pacientes con EC presentan una variedad de síntomas, entre los cuales los más prevalentes son el dolor abdominal, la diarrea y la astenia, aunque la intensidad y la combinación de estos síntomas dependen tanto de la localización de la enfermedad como de la edad de aparición. En general, aquellos con afectación exclusiva del colon suelen presentar la diarrea como el síntoma predominante. Por otro lado, en pacientes con afectación del íleon o de la zona ileocólica, el dolor abdominal es más frecuente, pudiendo afectar hasta al 91% de los pacientes en este grupo [6]. En la población pediátrica, los síntomas clásicos de la EC, como la diarrea y el dolor abdominal, son menos frecuentes, apareciendo solo en aproximadamente la cuarta parte de los casos. En este grupo, las manifestaciones clínicas más comunes incluyen retraso del crecimiento, alteraciones en el desarrollo puberal y anorexia [7]. El patrón evolutivo de la enfermedad también condiciona la presentación clínica de los pacientes. En los casos complicados por abscesos abdominales, es frecuente la aparición de fiebre. En los pacientes con estenosis, el dolor abdominal adopta un carácter cólico y se asocia a náuseas y vómitos, los cuales suelen aliviarse tras la defecación o la expulsión de gases. Estos síntomas reflejan la inflamación y el compromiso estructural del tracto gastrointestinal, que pueden variar considerablemente según la extensión y localización de la enfermedad [6,7].

- En cuanto a la CU, el síntoma predominante es la diarrea, que se presenta tanto de día como de noche y que a menudo se acompaña de sangrado rectal. La diarrea puede estar asociada con la presencia de esputos rectales, que consisten en la expulsión de moco y sangre sin heces (sobre todo en las formas más distales como la proctitis). Además, los pacientes suelen experimentar sensación de evacuación incompleta y urgencia para la defecación, lo cual agrava aún más la calidad de vida del paciente. Estos síntomas reflejan el daño inflamatorio continuo en el colon, que se manifiesta de diversas formas, dependiendo de la extensión de la lesión y la gravedad de la inflamación[6,8].
- Histología: Los criterios histológicos desempeñan un papel crucial en la confirmación del diagnóstico de la EII, permitiendo diferenciar entre la CU y la EC, así como evaluar la gravedad de la inflamación.
  - En la CU, los hallazgos histológicos más frecuentes incluyen alteraciones en la estructura normal de las criptas colónicas. Estas criptas presentan pérdida de su paralelismo y acortamiento, lo que puede ir acompañado de una ramificación anormal y mayor separación entre ellas en la lámina propia. El infiltrado inflamatorio característico es predominantemente linfoplasmocítico, con un aumento notable de las células plasmáticas, especialmente en áreas cercanas a los fondos de las criptas, separando éstas de la capa muscular de la mucosa[9]. Esta infiltración se distribuye de manera difusa a través de la mucosa intestinal. Uno de los hallazgos distintivos es la disminución del número de células caliciformes, lo que conlleva a una reducción de la secreción de moco intestinal. Además, se puede observar la metaplasia de las células de Paneth, que suelen localizarse anómala y exclusivamente en el colon izquierdo, lo que es un indicio de la alteración en la diferenciación celular[10].
  - Por otro lado, en la EC, el patrón histológico es más complejo, con un infiltrado transmural (que afecta todas las capas de la pared intestinal) compuesto principalmente por linfocitos, plasmáticas y neutrófilos, con la presencia de agregados y folículos linfoides en especial en la submucosa. Este tipo de infiltración es uno de los hallazgos clave que distingue a la EC de otras formas de EII[10]. En las fases más tempranas de la enfermedad, es frecuente la presencia de úlceras aftoides, las cuales se caracterizan por la pérdida focal del epitelio sobre los folículos linfoides, acompañada de una infiltración neutrofílica en la lámina propia. Estas úlceras suelen ser uno de los primeros signos observados en los pacientes[11]. En cuanto a la formación de granulomas, su presencia es un hallazgo clásico de la EC, especialmente los granulomas no caseificantes, que son características patognomónicas de esta enfermedad, reflejando una respuesta inflamatoria crónica.
- Criterios endoscópicos: La colonoscopia sigue siendo la exploración diagnóstica de elección ante la sospecha de EII. Es esencial que el procedimiento sea completo, incluyendo la visualización del íleon terminal (ileoscopia), y la obtención de al menos dos biopsias de cada uno de los seis segmentos del colon (íleon, colon derecho, transversal, izquierdo, sigma y recto) para una evaluación adecuada de la mucosa intestinal. Este enfoque permite una evaluación exhaustiva de la extensión y la gravedad de la inflamación intestinal[12].
  - En la CU los hallazgos endoscópicos más característicos son los cambios inflamatorios continuos que se originan en el margen anal y se extienden de manera progresiva a lo largo de toda la circunferencia del colon. En la mucosa,

los cambios típicos incluyen la pérdida del patrón vascular subyacente, edema, friabilidad, úlceras superficiales y sangrado espontáneo. Es frecuente observar un cambio abrupto entre la mucosa sana y la inflamada en casos donde la afectación es distal, lo que genera un borde bien definido entre ambas zonas[13]. Además, en un 15-20% de los pacientes con pancolitis, se puede observar una afectación ileal secundaria, conocida como ileitis por reflujo, la cual se ha asociado con un curso más agresivo de la enfermedad[14].

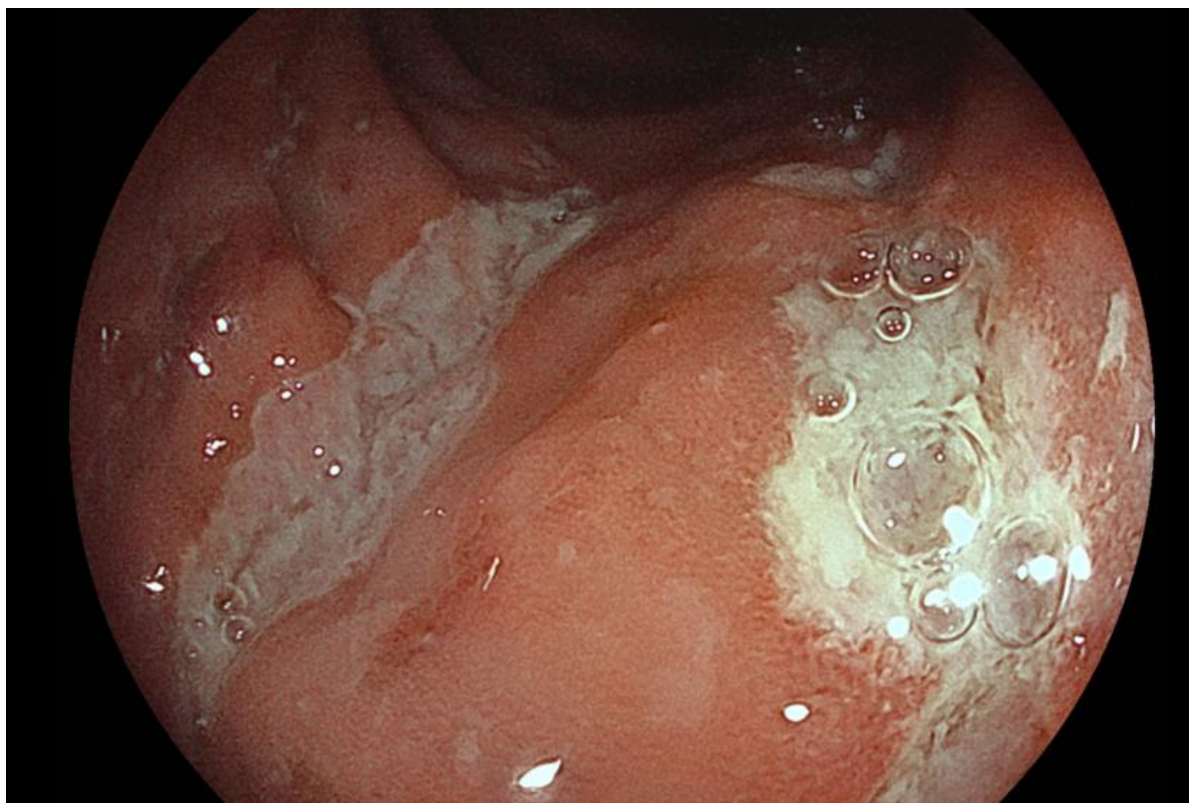
- La enfermedad de Crohn presenta hallazgos endoscópicos como inflamación segmentaria ("skip lesions"), úlceras profundas y lineales, erosiones superficiales y estenosis que pueden ser inflamatorias o fibroestenóticas. Es típica la afectación del íleon terminal y el patrón en "empedrado" (cobblestoning) cuando hay múltiples úlceras separadas por mucosa edematosa[5].

Figura 1: Endoscopia de paciente con CU.



\*Propiedad Dr. Barreiro.

Figura 2: Endoscopia de paciente con EC.



\*Propiedad Dr. Barreiro.

Para estandarizar la evaluación endoscópica y reducir la variabilidad interobservador, se han desarrollado varios índices endoscópicos. Estos índices proporcionan una descripción precisa de los hallazgos observados y permiten clasificar la gravedad de las lesiones de manera sistemática. Uno de los más utilizados en la práctica clínica para pacientes con CU es el índice de Mayo endoscópico, el cual evalúa aspectos como la presencia de eritema, la desaparición del patrón vascular, la friabilidad de la mucosa, y la existencia de erosiones o úlceras[15].

Este índice se utiliza para calificar la actividad de la enfermedad, siendo una puntuación de Mayo 0 necesaria para considerar una mucosa curada[16], al contrario de lo aceptado previamente que también aceptaba una puntuación de 1 como curación mucosa. En un estudio realizado por Barreiro-de Acosta et al., durante los primeros seis meses de seguimiento, un 9,4% de los pacientes con puntuación Mayo 0 presentaron recaídas de la enfermedad, en comparación con un 36,6% de los pacientes con puntuación Mayo 1 ( $p < 0,001$ ).

Tabla 1. Índice Mayo endoscópico  
Hallazgos endoscópicos

Índice Mayo	Hallazgos endoscópicos
0	Apariencia normal
1	Enfermedad leve: eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve
2	Enfermedad moderada: eritema marcado, desaparición del patrón vascular, friabilidad, erosiones
3	Enfermedad grave: sangrado espontáneo, ulceración

Elaboración propia.

El índice SES-CD (Simplified Endoscopic Activity Index for Crohn's Disease) es el más utilizado en la EC y también es un índice validado y reproducible para clasificar la actividad endoscópica de la enfermedad. Este índice toma en cuenta varios factores: el tamaño y la extensión de las úlceras, la superficie afectada por úlceras, y la presencia de estenosis. El SES-CD clasifica la actividad inflamatoria en tres categorías: leve (3-6 puntos), moderada (7-15 puntos) y grave (>16 puntos). Para definir la cicatrización mucosa en EC, se considera que un SES-CD de 0-2 puntos indica una mucosa prácticamente curada[17].

Tabla 2. Índice SES-CD

Variable	0	1	2	3
Tamaño de la úlcera	No	Afta (0.1-0.5 cm)	Úlcera grande (0.5-2 cm)	Úlcera muy grande (>2 cm)
Superficie ulcerada	No	<10%	10-30%	>30%
Superficie afectada	No	<50%	50-75%	>75%
Estenosis	No	Única con paso	Múltiple franqueable	Infranqueable
Segmentos evaluados			Puntuación	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ileon</li> <li>• Colon derecho</li> <li>• Colon transverso</li> <li>• Colon izquierdo</li> <li>• Recto</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-2 puntos: enfermedad inactiva</li> <li>• 3-6 puntos: enfermedad leve</li> <li>• 7-15 puntos: enfermedad moderada</li> <li>• ≥16 puntos: enfermedad grave</li> </ul>	

Elaboración propia.

La colonoscopia no solo es crucial para el diagnóstico inicial de la EII, sino que también desempeña un papel esencial en el seguimiento de la actividad de la enfermedad y en la evaluación de la respuesta a los tratamientos. Mediante la clasificación endoscópica, es posible obtener una medida objetiva de la gravedad de las lesiones en su fase inicial, lo que facilita la valoración de los efectos de las terapias, tanto en estudios clínicos como en la práctica clínica cotidiana.

- Patrones radiológicos: En la evaluación de la EII, la colonoscopia es una herramienta clave, pero no siempre suficiente para determinar la extensión de la inflamación, especialmente en presencia de complicaciones como estenosis, afectación de segmentos distales del intestino, o cuando la enfermedad involucra zonas no accesibles por colonoscopia, como el yeyuno o íleon proximal[18]. Además, la EC, caracterizada por una inflamación transmural, requiere de técnicas de imagen complementarias para evaluar la extensión de la enfermedad, detectar fístulas, abscesos y otras complicaciones asociadas. Una de las principales limitaciones de la colonoscopia es la dificultad para evaluar de manera completa el intestino delgado, en particular el íleon proximal o el yeyuno, áreas que a menudo no se visualizan adecuadamente debido a la estenosis o las limitaciones técnicas de la exploración. Las técnicas de imagen complementarias más comúnmente empleadas para evaluar la EII incluyen la cápsula endoscópica, la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la ecografía intestinal. Las tres últimas modalidades permiten no solo la evaluación de la extensión de la inflamación, sino también la identificación de afectación transmural, lo que es

especialmente relevante en la EC. La RM, en particular, se ha consolidado como una herramienta de referencia en la valoración de complicaciones como fístulas y abscesos, mientras que la TC es útil para evaluar la extensión de la enfermedad en casos más complejos y para la identificación de complicaciones como la estenosis. La cápsula endoscópica se ha consolidado como una herramienta fundamental para la valoración de la mucosa del intestino delgado, especialmente útil en pacientes con sospecha de afectación proximal no alcanzable por la colonoscopia convencional. Ésta permite una visualización directa de toda la mucosa del intestino delgado y ha demostrado una elevada sensibilidad para la detección de lesiones inflamatorias características de la enfermedad de Crohn, incluyendo erosiones, úlceras aftoides y estenosis leves. Sin embargo, su uso debe considerarse con cautela en pacientes con sospecha de estenosis significativas, ya que existe el riesgo de retención de la cápsula. Para mitigar este riesgo, la utilización de cápsulas *patency* (de permeabilidad) se recomienda como paso previo en los casos con alta probabilidad de estenosis.[19].

- Patrones serológicos: aunque actualmente no existe un biomarcador único que se pueda considerar el estándar de oro para la EII, el uso combinado de la proteína C reactiva y la calprotectina fecal permite una evaluación más precisa de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, mejorando así la gestión clínica de los pacientes.
  - La proteína C reactiva (PCR) es una proteína producida principalmente en el hígado en respuesta a la inflamación mediada por citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF-alfa. En condiciones normales, sus niveles son bajos, alrededor de 0,8 mg/L, pero en presencia de inflamación, estos valores pueden elevarse drásticamente aumentando hasta 1.000 veces en un corto período de tiempo. Debido a su corta vida media, la PCR disminuye rápidamente a niveles basales una vez que cesa el estímulo inflamatorio. A pesar de su utilidad como biomarcador, su sensibilidad es inferior en la CU en comparación con EC, particularmente cuando la afectación es distal[20,21].
  - La calprotectina fecal (CF) es una proteína que se encuentra en el citosol de los neutrófilos. Durante un proceso inflamatorio en la mucosa intestinal, los neutrófilos migran hacia la luz intestinal, lo que resulta en un aumento de la CF en las heces. La cantidad de CF es directamente proporcional a la migración de neutrófilos, lo que hace de este marcador una herramienta sensible para detectar la inflamación intestinal[22]. Un beneficio adicional de la CF es su capacidad para elevarse en las primeras etapas de la inflamación[23], incluso antes de que aparezcan los síntomas clínicos, lo que la convierte en un marcador útil para el diagnóstico temprano y la guía terapéutica en la EII[24]. A diferencia de otros biomarcadores plasmáticos, la calprotectina fecal es altamente específica para la inflamación intestinal, lo que la hace un indicador más preciso y confiable[25].

La clasificación clínica de la EII es esencial para su manejo adecuado, y permite establecer la localización, la extensión y el comportamiento de la enfermedad. En la enfermedad de Crohn se utiliza principalmente la Clasificación de Montreal, que tiene en cuenta tres variables: edad al diagnóstico (A), localización (L) y comportamiento (B). En el caso de la colitis ulcerosa, esta clasificación considera la extensión anatómica y la gravedad clínica del cuadro.

A continuación, se presenta un resumen de la Clasificación de Montreal[26] para ambas enfermedades:

Tabla 3. Clasificación de Montreal de la EC.

Categoría	Subcategoría	Descripción
Edad al diagnóstico	A1	<17 años
	A2	17-40 años
	A3	>40 años
Localización	L1	Íleon terminal
	L2	Colon
	L3	Íleon y colon
	L4	Tracto digestivo superior (puede coexistir con L1-L3)
Comportamiento	B1	Inflamatorio
	B2	Estenosante
	B3	Fistulizante
	P	Presencia de afectación perianal (puede coexistir con B1-B3)

Elaboración propia.

Tabla 4. Clasificación de Montreal de la CU.

Categoría	Subcategoría	Descripción
Extensión	E1	Proctitis ulcerosa (afectación rectal)
	E2	Colitis izquierda (hasta el ángulo esplénico)
	E3	Pancolitis (más allá del ángulo esplénico)
Gravedad clínica	S0	Remisión clínica
	S1	Enfermedad leve
	S2	Enfermedad moderada
	S3	Enfermedad grave

Elaboración propia.

Teniendo en cuenta todas las características anteriores de la enfermedad, así como cada paciente en concreto, deberá elegirse el mejor tratamiento para cada caso. El manejo de la EII ha experimentado importantes avances terapéuticos en las últimas décadas. Si bien la base del tratamiento sigue siendo el control de la inflamación intestinal y la prevención de complicaciones, las estrategias farmacológicas se han diversificado y sofisticado con el desarrollo de nuevos fármacos.

### 2.1.1. Tratamiento.

El tratamiento de la EII debe ser personalizado, considerando las características clínicas y la respuesta de cada paciente a las terapias, sin olvidarse nunca de las medidas higiénico-dietéticas que deben seguir todos los pacientes.

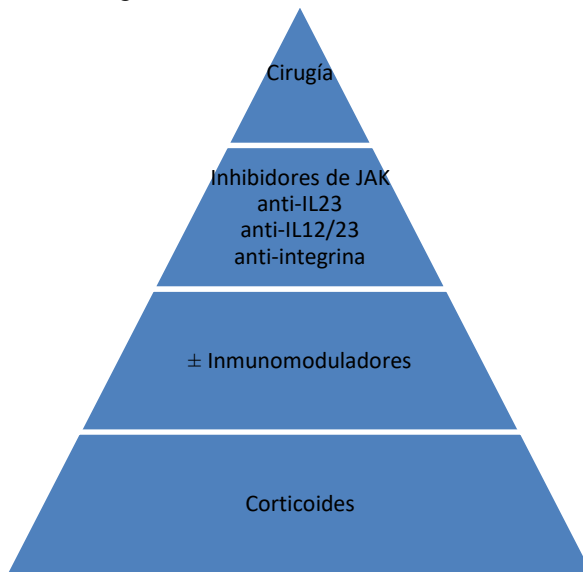
- El tratamiento de la CU ha sido detallado ampliamente en las Guías de Terapéutica Médica de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)[8]. Los enfoques terapéuticos varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente a tratamientos previos. En pacientes con CU leve a moderada, el tratamiento inicial incluye aminosalicilatos (como mesalazina), que son efectivos para controlar la inflamación mucosa sin efectos secundarios significativos. La mesalazina es la opción más utilizada, tanto en terapia de inducción como de mantenimiento, y se administra en forma oral o rectal según la localización de la enfermedad. En casos más graves o cuando los aminosalicilatos no son suficientes, se recurre a los corticosteroides, como prednisona o budesonida, para controlar la inflamación activa. Sin embargo, debido a los efectos adversos asociados con su uso a largo plazo, los corticosteroides deben ser

utilizados en el menor tiempo posible y con un seguimiento estrecho. Para los pacientes con enfermedad moderada a grave o que no responden a corticosteroides, el uso de biológicos ha transformado el tratamiento. Los anticuerpos anti-TNF-alfa, como infliximab y adalimumab, han demostrado eficacia significativa en la inducir y mantener la remisión. Más recientemente, vedolizumab, un inhibidor de integrinas  $\alpha 4\beta 7$ , ha mostrado ser una opción eficaz para aquellos con enfermedad refractaria o con contraindicación para anti-TNF. Además, ustekinumab, un inhibidor de la interleucina 12/23, ha sido aprobado para pacientes con enfermedad moderada a grave que no responden a otros tratamientos. Actualmente, el arsenal terapéutico ha aumentado, incorporándose otros nuevos fármacos como puede ser el Tofacitinib, Upadacitinib (inhibidores de la Janus Quinasa), Mirikizumab (inhibidor de la interleucina-23) o el Ozanimod (modulador de la esfingosina-1-fosfato). En casos de enfermedad refractaria o complicaciones graves como megacolon tóxico o perforación intestinal, se puede considerar la colectomía.

- La EC presenta un enfoque terapéutico igualmente complejo, que también se ha visto enriquecido por el avance de las terapias biológicas y los inmunomoduladores[6]. El tratamiento inicial de la EC suele involucrar corticosteroides para el control rápido de la inflamación en fases agudas. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios, su uso se limita a fases activas de la enfermedad y se ajusta a las necesidades de cada paciente. Los inmunosupresores como azatioprina y 6-mercaptopurina son frecuentemente empleados para mantener la remisión y reducir la necesidad de corticosteroides. Estos medicamentos actúan disminuyendo la actividad del sistema inmunológico, lo que ayuda a controlar la inflamación. El uso de biológicos es esencial. Los anti-TNF-alfa, como infliximab y adalimumab, siguen siendo la piedra angular del tratamiento. Sin embargo, para aquellos que no responden a estos fármacos o que presentan efectos secundarios, se pueden emplear otros agentes biológicos, como vedolizumab, ustekinumab, mirikizumab, risankizumab (inhibidor de la interleucina-23) o upadacitinib. El tratamiento de las fístulas y abscesos, que son complicaciones comunes en la enfermedad de Crohn, se aborda con tratamientos biológicos anti-TNF-alfa. Estos fármacos no solo son efectivos para controlar la inflamación intestinal, sino también para promover la curación de las fístulas perianales y fístulas enterocutáneas. A pesar de los avances terapéuticos, algunos pacientes con EC experimentan complicaciones graves que requieren cirugía. Si bien la cirugía no es curativa, puede ser necesaria en fístulas o tratar estenosis graves. La cirugía es también un recurso cuando se presentan complicaciones como obstrucción intestinal o perforación.

En la imagen siguiente se esquematiza el tratamiento de la EII.

Figura 3: Tratamiento de la EII.



Elaboración propia.

### 2.1.2. Etiopatogenia de la EII.

La etiopatogenia de la EII es compleja y aún no completamente dilucidada. Se considera que resulta de una interacción entre factores genéticos, respuestas inmunológicas desreguladas, alteraciones de la microbiota intestinal y factores ambientales[27,28]. Esta interacción desencadena una respuesta inmune inapropiada frente a antígenos luminales (alimentarios o bacterianos), en sujetos genéticamente predispuestos, lo que da lugar a la inflamación crónica intestinal.

#### 2.1.2.1. Factores genéticos.

Durante las últimas décadas, los avances en la genética han permitido identificar varios factores hereditarios que contribuyen al desarrollo y progresión de la EII. La identificación de marcadores genéticos ha proporcionado una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes, abriendo la puerta a nuevos enfoques terapéuticos y estrategias de diagnóstico precoz[29]. Pero las alteraciones genéticas exclusivamente no son determinantes. Hay individuos que las presentan pero no desarrollan la enfermedad. Por lo tanto, cambios epigenéticos podrían verse involucrados también regulando la expresión de estos genes.

##### 2.1.2.1.1. Genética y predisposición en la EII.

El primer indicio de una predisposición genética en la EII surgió con el descubrimiento de la asociación entre el gen NOD2/CARD15 y la EC. Este gen, que codifica una proteína involucrada en la respuesta inmunitaria frente a infecciones bacterianas, ha sido asociado con un mayor riesgo de desarrollar EC, particularmente en pacientes de ascendencia europea[30]. Sin embargo, a pesar de su relevancia, NOD2 no es el único factor genético implicado en la EII. De hecho, estudios recientes han identificado más de 200 loci genéticos asociados con una mayor susceptibilidad tanto a la EC como a la CU, ampliando nuestra comprensión de los mecanismos genéticos implicados en estas enfermedades[29].

#### 2.1.2.1.2. *Avances en la identificación de Loci Genéticos.*

En un estudio clave, De Lange et al. realizaron un análisis de asociación de todo el genoma (GWAS) y encontraron que varios genes implicados en la activación del sistema inmune y en la adhesión celular estaban asociados con la EII. En particular, identificaron múltiples integrinas, proteínas que median la adhesión entre las células y la matriz extracelular, como factores clave en la inflamación intestinal. Este hallazgo sugiere que las alteraciones en la integridad de la barrera epitelial y en las respuestas inmunes de la mucosa intestinal son fundamentales en la patogénesis de la enfermedad[31].

Además, investigaciones más recientes han permitido identificar redes genéticas predictivas mediante modelos funcionales[32] desarrollaron un modelo de red genética que destaca los reguladores transcripcionales clave involucrados en la activación inmunitaria y en la respuesta inflamatoria de la mucosa intestinal. Estos reguladores, junto con otros factores genéticos, permiten una mayor comprensión de cómo las alteraciones en el sistema inmunitario pueden generar una inflamación crónica, característica de la EII.

#### 2.1.2.1.3. *El Papel de la Epigenética.*

Además de los factores genéticos, la epigenética desempeña un papel importante en la regulación de la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. La investigación sobre la epigenética en la EII ha revelado que la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los microARN pueden influir en la susceptibilidad y en la evolución de la enfermedad. Según Ray y Longworth[33], las alteraciones en los patrones epigenéticos pueden afectar la respuesta inmune, la función de la barrera intestinal y la inflamación crónica promoviendo el desarrollo de la EII en individuos genéticamente predisuestos. Estos hallazgos sugieren que la interacción entre factores genéticos y epigenéticos podría ser crucial para la progresión de la enfermedad y para la respuesta a los tratamientos.

#### 2.1.2.1.4. *Biomarcadores genéticos y diagnóstico precoz.*

Los avances en la genómica también han permitido la identificación de biomarcadores genéticos que podrían predecir el desarrollo de la EII. En un estudio pionero, Torres et al. identificaron varios biomarcadores en suero (principalmente proteínas relacionadas con la inflamación, como IL-6, TNF- $\alpha$ , y IL-23R), junto con variantes genéticas en loci inmunológicos que son capaces de identificar a los individuos con un riesgo elevado de desarrollar EII hasta 5 años antes del diagnóstico clínico[34]. Estos biomarcadores ofrecen un enfoque prometedor para el diagnóstico precoz y la identificación de pacientes en riesgo, permitiendo la intervención antes de que se produzcan daños significativos en la mucosa intestinal.

#### 2.1.2.2. *Respuestas inmunológicas desreguladas.*

La patogénesis de la EII está profundamente influenciada por la disfunción de las vías de señalización inmunológica, particularmente las relacionadas con las células Th1, Th17 y Th2. Estas células, junto con la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17, son responsables de la perpetuación de la inflamación crónica y el daño tisular que caracteriza a la EII[35,36].

Se ha descrito una activación predominante de linfocitos T helper tipo 1 (Th1) y tipo 17 (Th17) en la EC, mientras que en la CU predomina una respuesta tipo Th2 atípica. Estas vías de señalización inmunitaria son fundamentales para la inflamación crónica que caracteriza a ambas patologías y promueven la producción de citoquinas proinflamatorias que perpetúan el daño tisular. La activación desregulada de estas rutas inmunológicas se traduce en un desequilibrio

en la respuesta inflamatoria, exacerbando los procesos patológicos y dificultando la resolución de la inflamación en estos trastornos.

#### 2.1.2.2.1. *Enfermedad de Crohn: Dominio de la respuesta Th1 y Th17.*

En la EC, los linfocitos T Th1 y Th17 juegan un papel central en la patogénesis de la enfermedad, siendo responsables de la activación de células inflamatorias y la producción de citoquinas que sustentan la inflamación crónica. Los linfocitos Th1, caracterizados por la secreción de interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), promueven una respuesta inflamatoria predominantemente celular que lleva a la destrucción del tejido intestinal. El IFN- $\gamma$  es una citoquina clave en la activación de macrófagos, lo que resulta en la producción de otras citoquinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) e IL-6, que perpetúan el daño de la mucosa intestinal. Además, la activación de linfocitos Th17 es fundamental para la patogénesis de la EC. Los linfocitos Th17 producen IL-17, una citoquina que tiene un papel destacado en la inflamación intestinal. La IL-17 actúa sobre diversas células del sistema inmune, promoviendo la migración de neutrófilos hacia el sitio de inflamación y aumentando la producción de citoquinas proinflamatorias adicionales como IL-6 y TNF- $\alpha$ . Estos procesos contribuyen al daño de la mucosa intestinal y a la progresión de la enfermedad, induciendo una respuesta inflamatoria más agresiva y persistente en el tracto gastrointestinal[35]. La activación de las células Th17 también puede estar relacionada con la formación de granulomas típicos de la EC, debido a su capacidad para activar las células dendríticas y otras células del sistema inmune innato.

En este contexto, los granulomas son acumulaciones de macrófagos activados que se agrupan alrededor de una célula T y son una característica distintiva de la EC. Estos granulomas pueden bloquear la luz intestinal y contribuir a la formación de estenosis, una de las complicaciones más graves de la EC. Además, la interacción entre IL-17 y otras citoquinas como IL-22 exacerba el daño de la mucosa y aumenta la permeabilidad intestinal, lo que favorece la exposición a bacterias patógenas y desencadena un ciclo inflamatorio continuo.

#### 2.1.2.2.2. *Colitis Ulcerosa: Predominio de la respuesta Th2 atípica.*

En contraste, la CU se asocia con una respuesta inmunitaria predominante de tipo Th2, aunque con características atípicas que la diferencian de otros trastornos Th2, como las enfermedades alérgicas. Los linfocitos Th2 secretan citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que están involucradas en la modulación de la respuesta inmune a través de la activación de células B, la producción de anticuerpos y la degranulación de eosinófilos. Estas citoquinas tienen efectos clave en la inflamación crónica que se observa en la CU. Sin embargo, la respuesta Th2 en la CU no es completamente homogénea, y a menudo coexiste con una cierta activación de las rutas Th1 y Th17, lo que sugiere que la patogénesis de la enfermedad es más compleja de lo que inicialmente se pensaba. En la CU, la IL-13, en particular, desempeña un papel importante en la regulación de la función epitelial, promoviendo la alteración de la barrera intestinal y contribuyendo a la hiperplasia de células caliciformes y a la pérdida de la mucosa intestinal. Además, la IL-13 también tiene efectos sobre la fibrosis y la remodelación del tejido, características que pueden observarse en la fase crónica de la enfermedad. Esta alteración en la función de la barrera intestinal facilita la translocación bacteriana y la perpetuación de la inflamación crónica en la mucosa del colon.

#### 2.1.2.2.3. *Citoquinas proinflamatorias.*

Las citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 e IFN- $\gamma$  son cruciales para el mantenimiento de la inflamación crónica en ambas enfermedades. El TNF- $\alpha$  es

considerado uno de los mediadores más potentes en la EII, ya que actúa sobre una amplia gama de células incluyendo células endoteliales, epiteliales y del sistema inmune, promoviendo la activación de células T y macrófagos, la producción de quimiocinas y la inducción de apoptosis en células epiteliales intestinales. Además, el TNF- $\alpha$  está involucrado en la formación de abscesos, en la inducción de la angiogénesis y en el mantenimiento de la inflamación crónica. La IL-6 es otra citoquina clave, que no solo juega un papel en la inflamación sistémica, sino que también está asociada con la resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos que afectan a los pacientes con EII. La IL-6 puede inducir la expresión de proteínas de fase aguda, como la PCR, que se utiliza como un biomarcador para monitorizar la actividad de la enfermedad.

Por su parte, la IL-17, secretada principalmente por linfocitos Th17, tiene un efecto directo en la quimiotaxis de neutrófilos hacia el intestino. Ahí contribuye al daño tisular y a la persistencia de la inflamación. La IL-17 también actúa de manera sinérgica con otras citoquinas, como IL-6 y TNF- $\alpha$ , amplificando la cascada inflamatoria.

#### 2.1.2.2.4. Implicaciones terapéuticas.

El conocimiento de los mecanismos inmunológicos subyacentes en la EII ha permitido el desarrollo de terapias biológicas dirigidas contra algunas de estas citoquinas clave.

#### 2.1.2.2.3. Alteraciones de la microbiota intestinal.

La microbiota intestinal es una comunidad compleja de microorganismos que viven en simbiosis en el tracto digestivo humano. Su rol en la salud y la enfermedad ha sido ampliamente estudiado en los últimos años, y se ha establecido que juega un papel crucial en la fisiopatología de diversas enfermedades, incluida la EII. La microbiota intestinal no solo es fundamental para la digestión y absorción de nutrientes, sino también para la regulación del sistema inmunológico. La alteración de esta microbiota, conocida como disbiosis, ha sido asociada con un mayor riesgo de desarrollar EII.

La microbiota intestinal de los pacientes con EII presenta alteraciones notables en comparación con individuos sanos. La disbiosis, caracterizada por la pérdida de diversidad microbiana y el predominio de ciertas especies bacterianas, se ha observado de manera consistente en ambos tipos principales de EII[37]. En la EC, por ejemplo, se ha identificado una disminución de bacterias productoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*, que tienen efectos antiinflamatorios, mientras que en la CU se observa un aumento de bacterias como *Escherichia coli* y otras especies proinflamatorias[38]. Este desequilibrio microbiano parece jugar un papel crucial en la exacerbación de la inflamación intestinal y en la perpetuación de la enfermedad.

Un estudio reciente de Orejudo et al.[39] analizó la microbiota fecal de pacientes recién diagnosticados con EII, sin haber recibido tratamiento (103 con EC, 144 con CU y 49 controles sanos) mediante secuenciación metagenómica shotgun. Los pacientes con EC mostraron una diversidad microbiana significativamente menor que los pacientes con CU y los controles. Además, existió una correlación negativa entre la gravedad endoscópica de la EC y la diversidad: cuanto mayor la actividad, menor la diversidad. En contraste, los pacientes con CU presentaron una diversidad microbiana similar a la de los controles sanos, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Respecto a composición, ambos grupos de EII mostraron menor abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroidetes* y *Bifidobacterium*, junto con un incremento de *Escherichia coli*. Se identificaron también diferencias significativas en especies menos abundantes como *Gemella morbillorum*, *Adlercreutzia spp.* y *Toxoplasma gondii*, que también estaban alteradas en los pacientes. Estas observaciones confirman el patrón clásico de disbiosis en EII: pérdida de diversidad y predominio de especies potencialmente

patogénicas o proinflamatorias. Asimismo, el estudio sugiere que incluso especies minoritarias, como *Gemella* y *Adlercreutzia*, pueden desempeñar un papel funcional relevante.

El concepto de "enterotipos" del microbioma intestinal, descrito por Arumugam et al.[40], es relevante para entender la relación entre la microbiota y la EII. Los enterotipos son agrupaciones de comunidades microbianas que reflejan patrones dietéticos y, potencialmente, predisposición genética, y se ha observado que en los pacientes con EII, ciertos enterotipos son más prevalentes, lo que sugiere una alteración en la estructura microbiana que podría contribuir al desarrollo de la enfermedad.

#### 2.1.2.3.1. *Papel del sistema inmune y la microbiota en la EII.*

Una de las características definitorias de la EII es la disfunción en la regulación de la respuesta inmune intestinal. La interacción entre la microbiota y el sistema inmunológico es compleja y bidireccional. En un estado saludable, la microbiota intestinal juega un papel crucial en la tolerancia inmunológica y la protección contra patógenos. Sin embargo, en la EII, esta relación se ve alterada, y se produce una respuesta inmune inadecuada frente a bacterias intestinales no patógenas, lo que conduce a la inflamación crónica.

Los receptores de tipo Toll (TLR) en las células del sistema inmune intestinal son fundamentales en la interacción entre el huésped y la microbiota. Los TLRs detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y activan las respuestas inmunitarias innatas. En la EII, un defecto en la señalización de los TLR, como el TLR4, ha sido asociado con una mayor susceptibilidad a la inflamación intestinal[41]. Este defecto de reconocimiento de las bacterias intestinales en la EII podría explicar la inflamación crónica y la exacerbación de los síntomas. Además, el eje Treg/Th17, que regula la tolerancia inmunológica y la inflamación, se encuentra desbalanceado en la EII. En condiciones normales, las células T reguladoras (Treg) ayudan a mantener la tolerancia inmunológica, mientras que las células Th17 son necesarias para la defensa contra infecciones. Sin embargo, en la EII, existe una sobreproducción de citoquinas inflamatorias como IL-17, que promueven la activación de la inflamación. La microbiota intestinal influye en este eje y puede contribuir al desbalance entre Treg y Th17, lo que lleva a una inflamación crónica[42].

#### 2.1.2.4. Factores ambientales.

La EII también se ve influenciada por diversos factores ambientales, los cuales se detallarán pormenorizadamente más adelante. El estilo de vida urbano, caracterizado por una dieta rica en grasas y productos procesados, así como la mayor exposición a contaminantes ambientales, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar EII. La urbanización y los cambios en los hábitos alimenticios pueden alterar la microbiota intestinal, un factor clave en la modulación de la respuesta inmunitaria, lo que favorece el desarrollo de la enfermedad. Además, las infecciones intestinales y la exposición a contaminantes, como metales pesados y partículas finas en el aire, también desempeñan un papel relevante en la aparición y progresión de la EII[43,44].

La prevalencia de la EII muestra variabilidad geográfica, siendo más alta en países desarrollados y áreas urbanas. La influencia de la dieta, la exposición a contaminantes y las alteraciones del microbioma intestinal refuerzan la idea de que los factores ambientales son cruciales en el desarrollo de la enfermedad[45].

#### 2.1.3. Carga de enfermedad.

En cuanto a la carga de enfermedad, la EII ha pasado de ser una entidad rara a una condición altamente prevalente en países desarrollados, con una creciente incidencia en regiones

tradicionalmente de baja prevalencia, como el sur de Europa, Asia y América Latina. Esta evolución epidemiológica ha sido descrita como una “transición occidental”, en la que los cambios asociados al desarrollo socioeconómico, la urbanización y los hábitos de vida modernos podrían actuar como catalizadores de la enfermedad[46,47].

Un metaanálisis realizado por Molodecky et al.[48] mostró que la incidencia de la EC oscilaba entre 0.1 y 16 casos por 100.000 habitantes-año, mientras que para la CU se situaba entre 0.5 y 24.5 casos, con un incremento sostenido en los países en desarrollo. Estudios posteriores, como el de Ng et al.[49], confirmaron estas tendencias y alertaron sobre el crecimiento exponencial de la prevalencia global, estimando que más de 6.8 millones de personas viven con EII en el mundo, lo que subraya la magnitud de la carga de esta patología a nivel global[50].

En España, la epidemiología de la EII ha sido ampliamente documentada. El estudio EpidemIBD, diseñado por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), analizó datos de más de 300 centros a nivel nacional, revelando una incidencia superior a 16 casos por 100.000 habitantes-año, comparable a países del norte de Europa donde la prevalencia de la EII ha sido históricamente alta[51]. En Galicia, en particular, se ha identificado una de las incidencias más altas del país, con un patrón clínico que incluye una mayor afectación colónica y un inicio más temprano de los síntomas[44,52]. Estos patrones geográficos indican que los factores ambientales específicos pueden tener un impacto relevante en la manifestación de la enfermedad.

Además del impacto clínico y epidemiológico, la EII representa un desafío significativo desde el punto de vista económico debido a la necesidad de tratamientos inmunosupresores o biológicos de alto costo, hospitalizaciones recurrentes y cirugías, así como a su aparición en adultos jóvenes en edad productiva. La carga de la enfermedad no se limita solo a los costes económicos, sino que también afecta a los pacientes desde el punto de vista social y emocional. La enfermedad tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes debido a sus síntomas crónicos, que incluyen dolor abdominal, diarrea, fatiga y, en algunos casos, complicaciones graves como fístulas y obstrucciones intestinales. La naturaleza crónica de la EII implica que los pacientes deben lidiar con recaídas periódicas y con la incertidumbre sobre su salud a largo plazo. Esto genera un impacto emocional considerable, que incluye ansiedad y depresión, especialmente en aquellos con formas graves de la enfermedad. Además, el estigma asociado con las enfermedades gastrointestinales crónicas, como la incontinencia fecal y la diarrea, puede contribuir a la angustia psicológica de los pacientes, reduciendo la participación social y laboral y deteriorando las relaciones personales[37].

Según Calviño-Suárez et al.[53], la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) debe considerarse un endpoint clave en el tratamiento de la EII. Este constructo se define como el valor que los individuos otorgan a la duración de su vida cuando esta se ve afectada por su salud física y mental, incluidas percepciones, limitaciones funcionales y tratamiento. Los autores destacan que la EII suele disminuir significativamente tanto la calidad de vida física como la psicológica, lo que ha llevado a que más ensayos clínicos y estudios en condiciones reales incluyan HRQoL como objetivo central.

En síntesis, el impacto de la EII en la calidad de vida se manifiesta de múltiples formas:

- Físico: dolor, diarrea, fatiga y complicaciones intestinales.
- Emocional: ansiedad, depresión, incertidumbre.
- Social: estigma, aislamiento, reducción de la participación.
- Laboral: ausencias, menor productividad.

Los datos del Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) y estudios en vida real subrayan la necesidad de que la HRQoL sea un objetivo terapéutico central, no solo el control de síntomas o la inducción de remisión, sino también la mejora tangible del bienestar percibido

por el paciente. A continuación, se adjunta una tabla que relaciona la puntuación de la escala con la gravedad de la enfermedad.

**Tabla 5: Relación entre puntuación IBDQ y gravedad de la EII.**

Grado de gravedad clínica	Rango de puntuación IBDQ total (32 a 224)	Interpretación
Remisión / control clínico	$\geq 170$	Calidad de vida comparable a población general
Actividad leve a moderada	150 - 169 puntos	Disminución leve de HRQoL
Actividad moderada	140 - 159 puntos	Calidad de vida claramente reducida
Actividad grave	< 140	Impacto marcado en bienestar; síntomas y limitaciones importantes

Elaboración propia.

En conjunto, estas características posicionan a la EII como un reto creciente en salud pública y una prioridad para la investigación etiológica, especialmente en contextos como Galicia, donde convergen una alta prevalencia y factores ambientales relevantes como la exposición al radón. Es importante señalar que la evolución de la enfermedad y su impacto varían considerablemente entre los pacientes, lo que pone de relieve la necesidad de un enfoque individualizado en el tratamiento. La identificación temprana de la enfermedad y el manejo adecuado de los factores desencadenantes son clave para reducir el impacto de la EII a lo largo del tiempo. Los avances en la medicina personalizada, junto con el conocimiento creciente de los mecanismos genéticos, inmunológicos y microbiológicos subyacentes, podrían permitir un control más eficaz y menos invasivo de la enfermedad, mejorando la calidad de vida.

## 2.2. FACTORES AMBIENTALES EN EII.

La EII es una patología multifactorial en la que los factores ambientales juegan un papel decisivo en su aparición, modulación y evolución clínica. Aunque los factores genéticos explican parte de la susceptibilidad individual, diversos estudios han demostrado que los factores ambientales son cruciales para entender el aumento de la incidencia de EII, especialmente en regiones tradicionalmente de baja prevalencia como el sur de Europa. Es por ello que los factores ambientales han adquirido una importancia creciente como moduladores del riesgo, tanto para el desarrollo como para la evolución de la EII[28,43].

La literatura reciente ha identificado numerosos factores ambientales que actúan como posibles desencadenantes, modificadores o incluso protectores frente a la EII. Su estudio es complejo, ya que muchos de ellos actúan en etapas tempranas de la vida, son interdependientes y están influidos por elementos genéticos, epigenéticos y socioculturales[46,54].

### 2.2.1. Factores de riesgo ambientales en EII

La identificación de factores de riesgo ambientales es crucial para comprender la patogénesis de la EII, implementar estrategias preventivas y establecer recomendaciones de salud pública. Estos factores, que incluyen desde hábitos individuales hasta exposiciones involuntarias a contaminantes, han sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos. A continuación, se detallan aquellos factores que han mostrado evidencia significativa o creciente sobre su implicación en el desarrollo y agravamiento de la EII.

#### 2.2.1.1. Tabaquismo.

El tabaquismo es uno de los factores ambientales mejor establecidos en EII. Se ha demostrado que incrementa el riesgo de desarrollar EC y empeora su curso clínico. Por el

contrario, tiene un aparente efecto protector en la CU, aunque los mecanismos exactos aún no están completamente aclarados[28,43]. La nicotina parece tener efectos inmunomoduladores complejos, reduciendo la motilidad intestinal y modificando la secreción de citocinas.

Además, el tabaco influye en la función inmunológica, afecta la composición de la microbiota intestinal y altera la permeabilidad intestinal favoreciendo así procesos inflamatorios crónicos. En pacientes con EC fumadores, se ha observado mayor necesidad de cirugía, mayor frecuencia de brotes y peor respuesta a tratamientos biológicos[43]. A largo plazo, también puede complicar la respuesta a terapias inmunosupresoras.

#### 2.2.1.2. Uso de antibióticos en la infancia.

El uso de antibióticos durante los primeros años de vida se asocia a una mayor incidencia de EII, probablemente por su capacidad de inducir disbiosis intestinal en un momento crítico del desarrollo inmunológico. Diversos estudios han mostrado una relación dosis-respuesta entre el número de tratamientos antibióticos y el riesgo de desarrollar EII en la adolescencia o adultez temprana[28,46]. La exposición repetida a antibióticos puede alterar la flora intestinal de forma duradera, favoreciendo el crecimiento de bacterias patógenas o proinflamatorias.

#### 2.2.1.3. Dieta occidentalizada.

La dieta rica en grasas animales, azúcares refinados y aditivos, y pobre en fibra, se ha vinculado a un mayor riesgo de EII. Esta dieta promueve un entorno proinflamatorio, altera la microbiota intestinal y afecta la integridad de la barrera epitelial intestinal[28,44]. Algunos aditivos como los emulsionantes y edulcorantes artificiales podrían jugar un papel negativo adicional, como se ha demostrado en estudios preclínicos[55]. Por ejemplo, el carragenano, el polisorbato 80 y otros aditivos utilizados en alimentos procesados han sido relacionados con inflamación intestinal en modelos animales.

#### 2.2.1.4. Contaminación ambiental y polución.

La exposición a contaminantes atmosféricos (dióxido de nitrógeno, partículas en suspensión) se ha asociado a un mayor riesgo de EII en estudios de cohorte. La inflamación sistémica inducida por estos contaminantes podría amplificar la respuesta inmune intestinal en individuos predispuestos[43,55]. En ciudades con alta polución, se ha documentado mayor incidencia de brotes, posiblemente debido a una activación continua del sistema inmune innato por partículas ambientales.

#### 2.2.1.5. Metales pesados y elementos traza.

Estudios recientes, como el de Rodríguez-Lago et al. han documentado una mayor exposición previa al diagnóstico de EII a elementos como arsénico, plomo y cadmio, reforzando la hipótesis del papel inmunotóxico y proinflamatorio de estos contaminantes ambientales[56]. Se desconoce si este efecto es directo o mediado por alteraciones epigenéticas o disbiosis intestinal. Los metales pesados pueden acumularse en tejidos intestinales, modificar la expresión génica y alterar la señalización inmune.

#### 2.2.1.6. Urbanización y entorno construido.

Se ha observado una mayor prevalencia de EII en entornos urbanos respecto a los rurales. Esto podría deberse a diferencias en la dieta, nivel de higiene, exposición a microorganismos y contaminantes, así como menor contacto con la naturaleza. El estudio de Carpio et al. en Galicia mostró una mayor frecuencia de EC en zonas urbanas y de CU en zonas

rurales, reflejando la complejidad del fenómeno[44]. Las áreas urbanas pueden representar un entorno de riesgo acumulativo al combinar múltiples factores ambientales nocivos.

#### 2.2.1.7. Infecciones entéricas.

Las infecciones gastrointestinales, especialmente en la infancia, podrían actuar como factores desencadenantes en individuos genéticamente susceptibles. Se ha observado una mayor frecuencia de episodios diarreicos graves previos al diagnóstico en pacientes con EII[43]. Las infecciones por *Salmonella*, *Campylobacter* o *Clostridioides* pueden dejar una huella inmunológica duradera, predisponiendo al desarrollo de inflamación crónica.

#### 2.2.1.8. Uso de anticonceptivos orales y AINEs.

El uso prolongado de anticonceptivos orales se ha relacionado con un incremento del riesgo de EC. Asimismo, el uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede aumentar el riesgo de brotes o debut de EII, al afectar la mucosa intestinal y la regulación inmunológica local[28,43]. Los AINEs pueden inducir úlceras, aumentar la permeabilidad intestinal y facilitar el paso de antígenos al sistema inmune.

#### 2.2.1.9. Estrés psicológico y estilo de vida.

Aunque no se considera un factor causal, el estrés crónico puede influir en el inicio o reactivación de la EII. Se postula que el eje intestino-cerebro, mediado por el sistema nervioso autónomo y el cortisol, modula la inflamación intestinal y la percepción de síntomas[54]. El estrés puede exacerbar la disbiosis, aumentar la permeabilidad intestinal y alterar la función inmunitaria local.

#### 2.2.1.10. Exposición a microplásticos y disruptores endocrinos

La exposición a microplásticos y disruptores endocrinos, como bisfenol A (BPA) o ftalatos, ha emergido como un factor de preocupación en enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Aunque la evidencia directa en EII aún es incipiente, estudios preliminares han sugerido que estos compuestos pueden alterar la inmunidad intestinal, inducir disbiosis y favorecer procesos inflamatorios crónicos. Los microplásticos, al acumularse en la mucosa intestinal, pueden desencadenar una respuesta inmunitaria local e incluso modular la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos[55].

### 2.2.2. Factores protectores ambientales en EII

Frente a los numerosos factores que incrementan el riesgo de EII, también se han identificado diversos elementos ambientales con un papel potencialmente protector. Estos factores favorecen la homeostasis inmunológica y la salud intestinal, reduciendo la probabilidad de aparición o exacerbación de la EII. A continuación, se revisan aquellos con mayor respaldo en la literatura científica, destacando su posible utilidad en la prevención y control de la enfermedad.

#### 2.2.2.1. Lactancia materna.

Diversos estudios han demostrado que la lactancia materna tiene un efecto protector frente al desarrollo de EII. Se cree que promueve la maduración inmunológica y el establecimiento de una microbiota beneficiosa en etapas tempranas de la vida[28]. La leche materna contiene inmunoglobulinas, citoquinas, oligosacáridos prebióticos y factores de crecimiento que favorecen una correcta colonización intestinal.

#### 2.2.2.2. Exposición temprana a microorganismos.

La llamada "hipótesis de la higiene" sugiere que la exposición a patógenos comunes en la infancia puede proteger frente a enfermedades autoinmunes al promover una maduración inmunológica más equilibrada. Vivir con mascotas, tener hermanos o asistir a guarderías desde temprana edad se asocia con menor riesgo de EII[28,43]. La diversidad antigénica durante la infancia fortalece la tolerancia inmunológica frente a autoantígenos.

#### 2.2.2.3. Dieta rica en fibra y prebióticos.

El consumo de frutas, vegetales y cereales integrales favorece una microbiota diversa y saludable, reduce el pH luminal y aumenta la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, con propiedades antiinflamatorias locales[55]. Estas sustancias mejoran la función de barrera, promueven células Treg y reducen la actividad de macrófagos proinflamatorios.

#### 2.2.2.4. Actividad física regular.

La práctica habitual de ejercicio físico moderado se ha vinculado con una menor incidencia de enfermedades crónicas, incluida la EII. Este efecto podría estar mediado por una menor inflamación sistémica, mejor motilidad intestinal y regulación del eje intestino-cerebro[46]. Además, el ejercicio puede modular la microbiota intestinal y reducir el estrés oxidativo sistémico.

#### 2.2.2.5. Exposición rural y contacto con la naturaleza.

La vida en entornos rurales se asocia con mayor diversidad microbiana ambiental, lo cual podría ser beneficioso para el sistema inmune. Además, la exposición a suelos, animales y agua no tratada promueve la tolerancia inmunológica desde etapas tempranas[44]. El contacto con microbios ambientales amplía el repertorio inmunológico y refuerza la homeostasis inmunitaria intestinal.

#### 2.2.2.6. Suplementación con vitamina D.

Algunos estudios observacionales han propuesto que niveles adecuados de vitamina D podrían tener un efecto protector frente a EII, aunque aún no existe consenso. La vitamina D modula la inmunidad innata y adaptativa, y su deficiencia se ha vinculado con mayor riesgo de enfermedades inflamatorias[43]. Se han descrito efectos beneficiosos sobre células dendríticas, monocitos y Treg.

#### 2.2.2.7. Probióticos y fermentados.

Aunque su efecto preventivo en EII no está plenamente demostrado, algunos probióticos han mostrado beneficios en el mantenimiento de la remisión de la CU y podrían contribuir a una microbiota más resistente frente a agresiones ambientales[28]. Específicamente, cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado efectos inmunorreguladores en modelos animales.

#### 2.2.2.8. Suplementos antioxidantes naturales.

Algunos estudios han propuesto que la ingesta de antioxidantes naturales presentes en frutas y verduras, como los polifenoles (resveratrol, curcumina, flavonoides), podría tener efectos antiinflamatorios y protectores en la mucosa intestinal. Estos compuestos podrían modular rutas de señalización inflamatoria como el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) y favorecer el equilibrio entre células proinflamatorias y Treg[55].

### 2.2.2.9 Contacto con animales de granja.

El contacto temprano y continuado con animales de granja, en especial durante la infancia, se ha asociado con una menor incidencia de EII. Este tipo de exposición se considera una forma de "inmunoeducación" natural, que promueve una respuesta inmune tolerante frente a antígenos ambientales y autólogos[43].

A continuación, se muestra una tabla con los factores de riesgo y los factores protectores, indicando el efecto de los mismos.

**Tabla 6: Comparativa de factores ambientales en EII**

Tipo de factor	Factor ambiental	Efecto sobre EII	Evidencia científica
Riesgo	Tabaquismo	Aumenta riesgo de EC; posible protección en CU	Alta[28,43]
Riesgo	Uso de antibióticos	Aumenta riesgo si se usa en la infancia	Alta[28,46]
Riesgo	Dieta occidentalizada	Promueve disbiosis e inflamación	Alta[28,44,55]
Riesgo	Polución ambiental	Asocia con mayor incidencia	Moderada[43,55]
Riesgo	Metales pesados	Posible rol inmunotóxico	Alta[56]
Riesgo	Urbanización	Aumenta riesgo, entorno de alto impacto	Moderada[44]
Riesgo	Infecciones entéricas	Potencial desencadenante	Alta[43]
Riesgo	Anticonceptivos y AINEs	Aumentan riesgo y reactivación	Moderada[28,43]
Riesgo	Estrés crónico	Modula inflamación, no causal	Moderada[54]
Riesgo	Microplásticos y disruptores endocrinos	Potencial inflamatorio e inmunotóxico	Baja-moderada[55]
Protector	Lactancia materna	Promueve microbiota saludable	Alta[28]
Protector	Exposición microbiana temprana	Favorece maduración inmune	Alta[28,43]
Protector	Dieta rica en fibra	Reduce inflamación y disbiosis	Alta[55]
Protector	Actividad física	Reduce inflamación y estrés	Moderada[46]
Protector	Vida rural	Diversidad microbiana y exposición natural	Moderada[44]
Protector	Vitamina D	Potencial efecto inmunomodulador	Moderada[43]
Protector	Probióticos	Modulan microbiota e inflamación	Moderada[28]
Protector	Antioxidantes naturales	Inhiben rutas proinflamatorias	Baja-moderada[55]
Protector	Contacto con animales de granja	Promueve tolerancia inmunológica	Moderada[43]

Elaboración propia.

A la luz de estos hallazgos, el estudio del ambiente como factor de riesgo no solo es relevante para la comprensión etiopatogénica de la EII, sino que también tiene implicaciones prácticas en términos de prevención primaria, identificación de grupos de riesgo y desarrollo de estrategias de salud pública ambientalmente orientadas.

### 2.3. QUÉ ES EL RADÓN.

El radón (Rn) es un elemento químico de número atómico 86 perteneciente al grupo de los gases nobles, descubierto en 1900 por Friedrich Ernst Dorn, quien lo identificó como un producto radiactivo derivado de la desintegración del radio (Ra)[57]. Es incoloro, inodoro e insípido en condiciones ambientales, lo que hace que su detección sin instrumentación especializada sea imposible. La característica más relevante del Rn es su radiactividad: todos sus isótopos son inestables, siendo el Rn-222 el más abundante en la naturaleza con una vida media de 3,8 días, y derivado de la desintegración del radio-226, perteneciente a la cadena de desintegración del uranio-238[57,58].

A diferencia de otros gases nobles como el helio o el argón, el Rn se genera continuamente en la corteza terrestre debido a la presencia natural de uranio y torio en rocas y suelos. El Rn

producido puede migrar a través de poros y fisuras en el terreno, disolverse parcialmente en el agua subterránea y acumularse en espacios cerrados, como viviendas y lugares de trabajo, donde puede alcanzar concentraciones elevadas[57,59].

El Rn tiene una densidad aproximadamente 7,5 veces mayor que la del aire, lo que favorece su acumulación en zonas bajas y mal ventiladas. Aunque químicamente inerte, su radiactividad se manifiesta a través de la emisión de partículas alfa durante su desintegración, generando una serie de descendientes radiactivos de vida corta —polonio-218, polonio-214 y bismuto-210, entre otros— que se fijan a partículas en suspensión en el aire[58,59].

La medición del Rn en interiores se realiza generalmente mediante detectores pasivos de trazas nucleares sólidos, que permiten estimar la concentración media durante varios meses, minimizando la influencia de las variaciones diarias y estacionales[57]. Las unidades de concentración más utilizadas son becquerelios por metro cúbico (Bq/m<sup>3</sup>), donde 1 Bq equivale a una desintegración por segundo.

Según el Manual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre Rn en interiores, la concentración media global de Rn en viviendas es de 39 Bq/m<sup>3</sup>, pero en zonas geológicas de alto potencial uranífero, como Galicia, pueden encontrarse valores muy superiores superando en ocasiones los 400 Bq/m<sup>3</sup>[57,59,60]. Este hecho ha motivado la realización de estudios de mapeo y control, como el Mapa de Radón de Galicia, que identifica áreas con riesgo elevado y orienta las estrategias de mitigación[60].

La importancia del Rn como agente de salud pública radica en su carácter ubicuo y en la imposibilidad de detectarlo por los sentidos humanos. Esto implica que la exposición crónica puede pasar inadvertida durante años, y sólo es detectable a través de una medición específica. En el contexto español, Galicia es una de las regiones con mayor concentración media de Rn residencial, debido a su geología granítica rica en uranio y a factores constructivos que favorecen la infiltración del gas desde el subsuelo[59,60]. Este escenario convierte a la comunidad en un laboratorio natural para estudiar no sólo el impacto del Rn en el cáncer de pulmón —su único efecto reconocido— sino también su potencial papel en otras patologías crónicas, como las enfermedades inflamatorias[61,62].

## **2.4. RN Y SUS EFECTOS SOBRE LA SALUD.**

El Rn ha sido reconocido por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) como un carcinógeno humano del Grupo 1, con suficiente evidencia para establecer una relación causal con el cáncer de pulmón[63]. Esta clasificación se basa en múltiples estudios epidemiológicos, experimentales y mecanísticos que han permitido comprender su papel como agente etiológico y su relevancia en salud pública. Sin embargo, la investigación sobre sus posibles implicaciones en otras patologías no malignas —y en otros tipos de cáncer— sigue siendo un campo en evolución, con resultados todavía controvertidos[57,61,64].

### **2.4.1. Rn y cáncer de pulmón**

El cáncer de pulmón es la patología más firmemente asociada a la exposición residencial y ocupacional al Rn. La IARC[63] lo reconoce como la segunda causa de cáncer de pulmón después del tabaquismo, y la principal en no fumadores[65,66]. La relación dosis-respuesta ha sido demostrada en estudios poblacionales de gran envergadura, incluyendo el análisis conjunto de 13 estudios caso-control europeos, que mostró un incremento del 16% en el riesgo de cáncer de pulmón por cada aumento de 100 Bq/m<sup>3</sup> de Rn en el hogar[65].

El mecanismo patogénico principal radica en la emisión de partículas alfa por los descendientes del Rn depositados en el epitelio bronquial, lo que provoca daño directo en el ADN celular, inducción de inestabilidad cromosómica y generación de especies reactivas de oxígeno[67]. A

esto se suma la capacidad de inducir mutaciones puntuales y alteraciones en genes supresores tumorales, así como en oncogenes, que pueden favorecer la transformación maligna. En Galicia, región considerada de alta exposición al Rn, estudios epidemiológicos han confirmado una elevada carga de cáncer de pulmón atribuible a este gas, incluso en no fumadores, reforzando la necesidad de políticas activas de medición y mitigación[66,68].

#### **2.4.2. Rn y otras posibles implicaciones para la salud**

Aunque la asociación causal más sólida es con el cáncer de pulmón, diversos estudios han explorado la posible relación del Rn con otros tipos de cáncer y enfermedades no malignas. Se han descrito asociaciones, aún no concluyentes, con cáncer de piel[64], cerebro[61] y leucemias infantiles[69], aunque la heterogeneidad metodológica y el potencial sesgo de confusión impiden establecer relaciones causales firmes.

- Cáncer de piel no melanoma: observaron en una cohorte danesa un incremento del riesgo de carcinoma basocelular asociado a niveles residenciales de Rn, sugiriendo que la radiación alfa podría inducir daño en células basales de la epidermis, especialmente en áreas expuestas a radiación solar, actuando como cofactor[64].
- Cáncer cerebral: un estudio en Galicia encontró correlaciones ecológicas entre Rn residencial y tasas de cáncer cerebral, aunque los autores advirtieron que la evidencia es preliminar y sujeta a confusión por variables no medidas[61].
- Leucemias y otros tumores hematológicos: la hipótesis se basa en la capacidad de las partículas alfa para inducir daño genético en precursores hematopoyéticos en médula ósea tras la inhalación y redistribución sistémica de descendientes del Rn[63], aunque los resultados epidemiológicos son inconsistentes.

En cuanto a patologías no neoplásicas, se han planteado hipótesis que vinculan la exposición al Rn con efectos cardiovasculares, neurológicos e inmunológicos[70]. Por ejemplo, se han reportado cambios en biomarcadores de inflamación sistémica y estrés oxidativo en poblaciones expuestas que podrían favorecer un ambiente biológico propicio para el desarrollo o agravamiento de enfermedades inflamatorias crónicas. No obstante, la evidencia sigue siendo incipiente y se requieren estudios longitudinales de alta calidad para esclarecer estos posibles vínculos.

#### **2.4.3. Rn y patología respiratoria más allá del cáncer.**

El Rn, además de su efecto carcinogénico, podría tener implicaciones importantes en la patología respiratoria no maligna. Aunque la evidencia epidemiológica es menos robusta que en cáncer de pulmón, existen mecanismos fisiopatológicos plausibles que sustentan su papel en enfermedades crónicas de la vía aérea.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una patología caracterizada por una limitación crónica al flujo aéreo, habitualmente progresiva, asociada a una respuesta inflamatoria anómala de las vías respiratorias frente a partículas o gases nocivos. Aunque el tabaquismo es el principal factor etiológico, se ha propuesto que la exposición prolongada a Rn podría desempeñar un papel coadyuvante en su patogénesis.

Estudios en áreas de alta exposición han documentado una mayor prevalencia de EPOC en individuos no fumadores residentes en viviendas con concentraciones elevadas de Rn[58,70].

En la EPOC, la inhalación de descendientes radiactivos del Rn puede inducir inflamación persistente de las vías respiratorias, la inducción de estrés oxidativo persistente, disfunción del epitelio bronquial y activación crónica de macrófagos alveolares, con liberación de mediadores proinflamatorios como IL-6, TNF- $\alpha$  y metaloproteinasas de matriz, favoreciendo la remodelación bronquial y la pérdida progresiva de función pulmonar[70].

Además, el Rn podría contribuir al remodelado estructural de las vías aéreas a través de la fibrosis subepitelial y el engrosamiento de la pared bronquial, favoreciendo la obstrucción al flujo aéreo. La interacción con otros contaminantes ambientales, como partículas finas (PM<sub>2.5</sub>) y dióxido de nitrógeno, podría potenciar estos efectos generando un daño sinérgico que acelere la progresión de la enfermedad.

Estudios realizados en mineros expuestos a altas concentraciones han mostrado una mayor prevalencia de síntomas respiratorios crónicos y disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo[63].

Asimismo, se ha propuesto un papel del Rn en la fibrosis pulmonar idiopática. La radiación alfa podría inducir activación de fibroblastos y depósito de colágeno en el intersticio pulmonar, lo que con el tiempo se traduce en un patrón de daño fibrótico irreversible. Aunque los datos poblacionales son escasos, en zonas con alta concentración de Rn se han reportado tasas elevadas de hospitalización por esta enfermedad, lo que justifica investigaciones más profundas.

En el caso de la bronquitis crónica y el asma, la hipótesis es que el Rn actúa como irritante crónico del epitelio bronquial promoviendo la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) y aumentando la hiperreactividad de la vía aérea[71]. Esto podría explicar la exacerbación de síntomas respiratorios en individuos predispuestos, especialmente en combinación con otros contaminantes como partículas PM<sub>2.5</sub> o gases NO<sub>2</sub>.

En conjunto, aunque el peso causal del Rn en estas patologías no malignas todavía requiere confirmación, la evidencia mecanística y algunos datos observacionales sugieren que su impacto respiratorio va más allá del cáncer.

#### **2.4.4. Posibles implicaciones sistémicas.**

El impacto del Rn no se limita al aparato respiratorio. Tras su inhalación, una fracción de los productos de desintegración puede atravesar la barrera alveolo-capilar y distribuirse por la sangre, alcanzando diferentes órganos[72]. Esto abre la puerta a efectos sistémicos potenciales, algunos de los cuales se han explorado en estudios experimentales y epidemiológicos.

En el sistema cardiovascular, la radiación alfa puede dañar el endotelio vascular, promover la aterogénesis y aumentar la rigidez arterial[70]. La inflamación crónica de bajo grado inducida por exposición prolongada podría contribuir a hipertensión y enfermedad coronaria, aunque los estudios en humanos han mostrado resultados contradictorios.

A nivel hematológico, se ha sugerido que el Rn podría afectar la médula ósea, alterar la hematopoyesis y aumentar el riesgo de neoplasias hematológicas como leucemias o linfomas[63]. Si bien la evidencia es más consistente en exposiciones ocupacionales altas, el posible efecto de dosis residenciales prolongadas aún es objeto de debate.

En el sistema endocrino, algunos estudios en animales han encontrado cambios en la función tiroidea y suprarrenal tras exposiciones prolongadas, lo que podría relacionarse con la radiosensibilidad de tejidos glandulares. No obstante, la traslación de estos hallazgos a la población general es incierta.

A nivel del sistema nervioso central, el Rn o sus descendientes podrían atravesar la barrera hematoencefálica en pequeñas cantidades, generando estrés oxidativo y neuroinflamación. Esto ha suscitado hipótesis sobre una posible relación con enfermedades neurodegenerativas, pero la evidencia es muy preliminar.

En el aparato digestivo, la ingestión de Rn disuelto en agua subterránea podría exponer a la mucosa gastrointestinal a radiación alfa, con potencial riesgo de lesiones crónicas o neoplasias, aunque la contribución de esta vía es muy inferior a la inhalatoria[57].

Por lo tanto, aunque el cáncer de pulmón sigue siendo el principal problema de salud asociado al Rn, el abanico de posibles efectos sistémicos justifica ampliar la vigilancia y la investigación para entender el verdadero alcance de este carcinógeno ambiental.

## **2.5. Rn E INMUNIDAD: UN CAMPO EMERGENTE.**

Aunque tradicionalmente la exposición al gas Rn se ha estudiado en relación con su efecto carcinogénico, en particular con el cáncer de pulmón, investigaciones recientes han comenzado a explorar sus efectos sobre el sistema inmunitario y su posible papel en la génesis de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Esta línea de trabajo, aún incipiente, plantea que el Rn —a través de su emisión continua de partículas alfa y la ionización secundaria de tejidos— podría generar efectos biológicos más amplios, especialmente en poblaciones con predisposición genética o expuestas durante periodos prolongados.

### **2.5.1. Mecanismos biológicos de acción del Rn.**

El Rn es un emisor de partículas alfa con un poder de ionización elevado, pero de corto alcance. Una vez inhalado o absorbido por microdepósitos en espacios cerrados, sus productos de decaimiento pueden interactuar con las células del epitelio respiratorio o gastrointestinal (en casos de deglución de partículas adsorbidas), generando especies reactivas de oxígeno (ROS), daño directo al ADN, mutaciones somáticas y alteraciones epigenéticas[58,59,73]. Aunque estos procesos están bien establecidos en oncogénesis, también pueden tener implicaciones en la regulación inmune.

En contextos de exposición crónica a dosis bajas, como ocurre con el Rn residencial, se ha descrito una posible activación sostenida del sistema inmune innato, promovida por señales de daño tisular (DAMPs) y la liberación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ [74]. Estas respuestas pueden inducir inflamación subclínica persistente, que en personas genéticamente susceptibles podría contribuir a la ruptura de la tolerancia inmunológica intestinal.

Por otro lado, estudios experimentales sugieren que la irradiación de bajo nivel puede alterar la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, un factor central en la patogénesis de la EII[63]. La disbiosis inducida por estrés oxidativo o cambios en el pH intestinal podría facilitar la presentación antigénica anómala por células dendríticas y desencadenar respuestas de linfocitos T helper tipo 1 o tipo 17, ambas implicadas en EC y CU[75].

### **2.5.2. Evidencia experimental y clínica.**

El efecto de las radiaciones ionizantes sobre la inmunidad ha sido investigado en diversos modelos animales y humanos. Estudios en ratones expuestos a bajas dosis de radiación han demostrado alteraciones en los linfocitos Treg, activación de macrófagos y cambios en la expresión génica asociada a la inflamación intestinal[76,77]. En paralelo, modelos experimentales de colitis inducida en roedores han mostrado una exacerbación de la inflamación cuando se les expone a radiación de baja intensidad, lo que respalda la posibilidad de un vínculo fisiopatológico con enfermedades inflamatorias crónicas del intestino[78].

Desde el punto de vista clínico, algunos estudios observacionales han documentado efectos inmunológicos de la exposición ambiental prolongada a radiación natural, incluyendo el Rn. Rodríguez-Lago et al. encontraron una correlación entre la presencia de metales pesados y elementos radiactivos traza en ambientes domésticos y la aparición de EII en el norte de España[56]. Aunque el diseño del estudio no permite establecer causalidad, sí aporta una base empírica para explorar esta asociación en profundidad.

Además, se ha observado que la exposición a bajas dosis de radiación ionizante puede tener efectos duales: mientras que dosis muy bajas podrían inducir respuestas adaptativas

protectoras[79–83] —como se ha sugerido en estudios sobre “radiación hormética”[84]—, la exposición crónica, acumulativa y no controlada en entornos residenciales podría resultar inmunoestimulante o incluso inmunotóxica, dependiendo del contexto y la genética del huésped.

### **2.5.3. Implicaciones para enfermedades inflamatorias crónicas.**

Las enfermedades inmunomediadas como la EII, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico comparten mecanismos fisiopatológicos basados en la inflamación persistente, la activación inapropiada del sistema inmune y la pérdida de tolerancia frente a antígenos propios o microbianos. Cualquier factor que genere inflamación intestinal sostenida, alteración de la microbiota o disfunción de las células presentadoras de antígeno tiene el potencial teórico de contribuir a su desarrollo.

En este sentido, la hipótesis de que el Rn podría actuar como factor ambiental inflamatorio o inmunoestimulante adquiere relevancia en áreas geográficas de alta exposición, como Galicia. La coexistencia de una elevada carga de Rn y una de las mayores tasas de EII de España sugiere una oportunidad única para estudiar esta posible relación en profundidad.

### **2.5.4. Relevancia del estudio del Rn como modulador inmunológico.**

En resumen, aunque la relación entre Rn y enfermedades inmunomediadas es un campo aún poco explorado, los mecanismos biológicos descritos y la evidencia experimental acumulada justifican la necesidad de investigarlo con mayor profundidad. El posible papel del Rn como modulador de la inmunidad intestinal ofrece una vía nueva para comprender la etiología multifactorial de la EII, así como para identificar factores de riesgo modificables en regiones de alta exposición natural.

La presente tesis doctoral, centrada en el análisis de la exposición residencial al Rn en pacientes con EII en Galicia, se inscribe en esta línea emergente de investigación con la intención de aportar evidencia científica que permita esclarecer el papel de este gas radiactivo en el desarrollo y evolución de estas enfermedades inflamatorias crónicas.

## **2.6. EVIDENCIA PRELIMINAR DE LA RELACIÓN ENTRE RN Y EII**

En la actualidad, no se conoce ningún estudio específico que estudie la posible relación entre el Rn y la EII.

Hasta hace poco, la investigación sobre la exposición al Rn se centraba principalmente en su relación con el cáncer de pulmón, siendo escasa la evidencia sobre su posible vínculo con enfermedades inmunomediadas o inflamatorias como la EII.

Rodríguez-Lago et al.[56] han documentado asociaciones entre exposición a elementos traza (arsénico, plomo, cadmio) y la aparición de EII, lo cual refuerza la hipótesis de que contaminantes ambientales pueden tener un papel relevante en el desencadenamiento de estas enfermedades.

Desde el punto de vista fisiopatológico, las personas están expuestas al Rn ambiental y a sus productos de desintegración, como el polonio-214 y el polonio-218, los cuales son inhalados y posteriormente distribuidos en el organismo. Modelos biocinéticos desarrollados por la ICRP permiten entender el comportamiento de gases inertes como el Rn en el cuerpo humano, describiendo su paso desde el aire alveolar a la sangre, su distribución sistémica y posterior eliminación por exhalación[72].

Se ha observado en estudios experimentales que el Rn puede inducir mecanismos antioxidantes, como el incremento de la enzima superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, lo que reduce la producción de ROS. Esto podría tener efectos antiinflamatorios mediante el aumento de la expresión de TGF- $\beta$ , la disminución de TNF- $\alpha$  y un incremento de linfocitos Treg[70,85]. Tales

mecanismos han sido asociados en contextos terapéuticos con alivio del dolor y mejora de la calidad de vida en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, lupus, esclerosis sistémica o asma[82,83].

Kojima et al. describieron el caso clínico de un paciente con colitis ulcerosa tratado con diferentes modalidades de exposición a Rn (agua radiactiva, habitación preparada y láminas con Rn), que logró suspender la corticoterapia y mostró mejoría clínica y endoscópica sostenida[82]. Aunque anecdótico, este caso sugiere que el Rn puede tener efectos inmunomoduladores útiles en enfermedades inflamatorias intestinales.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el Rn es un reconocido carcinógeno pulmonar, siendo la segunda causa de cáncer de pulmón a nivel mundial, después del tabaco[63]. Aunque se ha sugerido una posible ventana de dosis con efecto adaptativo protector entre 1 y 100 mGy[86], dosis por encima de este umbral podrían aumentar progresivamente el riesgo. Esta hipótesis contrasta con estudios como el de Darby et al., que apoyan una relación lineal sin umbral seguro entre Rn y cáncer de pulmón[65].

### **2.7. GALICIA: UNA REGIÓN DE ALTA EXPOSICIÓN AL Rn.**

Galicia, situada en el noroeste de la península ibérica, presenta unas características geológicas y climáticas que la convierten en una de las regiones con mayores niveles de Rn residencial de Europa. Esta situación está directamente relacionada con la geología del territorio, predominantemente compuesto por rocas graníticas ricas en uranio, el cual, al desintegrarse, da lugar a la emisión de Rn (Rn-222), un gas noble, radiactivo, incoloro e inodoro que se acumula en espacios cerrados si no hay una ventilación adecuada[73].

El Rn es considerado un contaminante ambiental de origen natural con importantes implicaciones para la salud pública. Se forma de manera continua en el subsuelo y puede migrar a través de fisuras en las rocas, grietas en las cimentaciones de los edificios o por los materiales de construcción, especialmente en edificaciones antiguas o sin medidas de aislamiento. Galicia, en comparación con otras regiones españolas y europeas, presenta una alta proporción de viviendas con niveles de Rn por encima de los umbrales recomendados por la OMS (100 Bq/m<sup>3</sup>) y por la Unión Europea (300 Bq/m<sup>3</sup>) (2).

Estudios realizados por Barros-Dios et al. y otros autores han documentado que más del 20% de las viviendas gallegas superan los 148 Bq/m<sup>3</sup> establecidos como nivel de referencia por la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (EPA), y hasta un 12% superan los 200 Bq/m<sup>3</sup>. En algunas áreas concretas del interior gallego, los niveles pueden alcanzar más de 800 Bq/m<sup>3</sup>, especialmente en viviendas situadas en zonas rurales, con construcciones en contacto directo con el suelo y carentes de ventilación forzada (3).

Los mapas de Rn desarrollados por el Laboratorio de Radón de Galicia y otras instituciones como el Consejo de Seguridad Nuclear han permitido establecer zonas de mayor riesgo, contribuyendo al diseño de políticas públicas para la mitigación del Rn en viviendas. En la actualidad, Galicia es una de las pocas comunidades autónomas con un sistema de cribado activo de Rn, con estudios epidemiológicos desarrollados en colaboración con instituciones sanitarias y universidades[60].

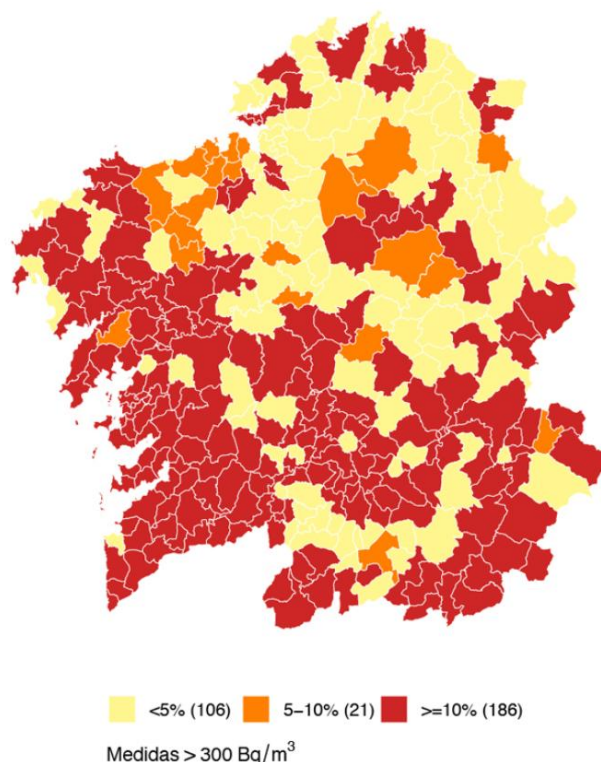


Figura 4: Mapa de radón de Galicia ([www.radon.gal](http://www.radon.gal)).

El Rn ha sido reconocido por la IARC como un carcinógeno humano del Grupo 1, siendo la segunda causa de cáncer de pulmón en el mundo después del tabaquismo, y la primera en no fumadores. La exposición crónica y prolongada al Rn se asocia de forma dosis-dependiente al riesgo de desarrollar este tipo de cáncer[63]. En Galicia, estudios como el de Lorenzo-González et al. han mostrado una clara asociación entre el nivel de exposición residencial al Rn y la incidencia de cáncer de pulmón, incluso en niveles por debajo del umbral de 100 Bq/m<sup>3</sup>, lo que ha motivado una reevaluación de los límites de seguridad actuales[66].

Además del cáncer pulmonar, el potencial efecto del Rn sobre otros tipos de enfermedades crónicas, como los trastornos inmunológicos o inflamatorios, está comenzando a recibir atención. Galicia, con su singular combinación de alta exposición geológica al Rn y elevada incidencia de EII, se convierte en un escenario ideal para investigar nuevas hipótesis etiológicas.

El conocimiento sobre la distribución geográfica del Rn en Galicia también ha permitido identificar correlaciones geospaciales entre áreas de alta exposición y mayor mortalidad por enfermedades asociadas a procesos inflamatorios crónicos. Estos hallazgos sugieren que el Rn, además de ser un agente cancerígeno bien establecido, podría estar implicado en mecanismos patogénicos relacionados con la disfunción de la barrera epitelial, la generación de estrés oxidativo, y la activación inmune crónica, todos ellos relevantes en el contexto de la EII[68].

La confluencia de estos factores refuerza la pertinencia de investigar la posible influencia del Rn en enfermedades no neoplásicas, como la EII, especialmente en poblaciones que viven en zonas geográficas de alta exposición como Galicia. Este interés ha dado lugar a iniciativas de investigación locales que, aunque todavía incipientes, buscan establecer una base de evidencia para futuras recomendaciones clínicas y de salud ambiental[56].

## **2.8. JUSTIFICACIÓN: GALICIA COMO MODELO IDEAL PARA EL ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL Rn EN LA EII.**

Galicia, región situada en el noroeste de la península ibérica, representa un enclave excepcional para el estudio de la posible asociación entre la exposición residencial al Rn y la EII. Esta idoneidad se fundamenta en dos hechos epidemiológicos y ambientales contrastados: por un lado, la alta incidencia y prevalencia de EII documentada en esta comunidad autónoma; por otro, la presencia de una de las mayores concentraciones naturales de Rn de toda Europa occidental, resultado directo de su geología.

### **2.8.1. Alta incidencia de EII en Galicia.**

Durante las últimas décadas, Galicia ha pasado de ser una región de baja incidencia de EII a mostrar cifras equiparables —y en algunos casos superiores— a las de regiones tradicionalmente consideradas de alta prevalencia, como el norte de Europa. Esta transición ha sido evidenciada en estudios multicéntricos como el EpidemIBD, coordinado por GETECCU, cuyo diseño y resultados preliminares fueron publicados por Chaparro et al. en 2019[51].

En dicho estudio, Galicia fue una de las comunidades con mayor densidad de casos nuevos diagnosticados de EII, con tasas superiores a 16 por cada 100.000 habitantes-año. Estas cifras sitúan a la región en el cuartil superior de incidencia dentro del panorama nacional, junto con Navarra y el País Vasco. Además, en cohortes locales, como las descritas por Carpio et al. y Barreiro-de Acosta et al., se ha observado un patrón clínico característico en Galicia: mayor proporción de formas colónicas puras de EC, aparición a edades más tempranas, y alta proporción de pacientes con historia familiar de EII[44,87].

Varios factores podrían explicar esta mayor incidencia. Desde luego, los cambios ambientales, urbanísticos y alimentarios —vinculados a la occidentalización del estilo de vida— juegan un papel importante. Sin embargo, Galicia ofrece un matiz diferenciador: la posible implicación de exposiciones ambientales específicas como el Rn o los metales pesados, en un contexto geológico y residencial muy particular.

### **2.8.2. Alta exposición al Rn en Galicia: una singularidad geológica.**

Desde el punto de vista geológico, Galicia presenta una de las mayores emisiones naturales de Rn residencial en Europa, debido al alto contenido de uranio en sus suelos graníticos. El Laboratorio de Radón de Galicia, dependiente de la Universidade de Santiago de Compostela (USC), ha desarrollado una cartografía detallada de exposición, en la que se identifican múltiples municipios donde más del 20–30% de las viviendas superan los 300 Bq/m<sup>3</sup> —el umbral de actuación establecido por la Unión Europea—, y muchos más donde se excede el límite recomendado por la OMS (100 Bq/m<sup>3</sup>)[60].

Las mediciones directas han mostrado que algunos hogares, especialmente en zonas rurales del interior y en plantas bajas sin ventilación forzada, alcanzan concentraciones que superan los 800 o incluso 1.000 Bq/m<sup>3</sup>. Esta realidad ha motivado la inclusión de Galicia como zona prioritaria para la mitigación del Rn en la legislación nacional española, lo cual resalta el reconocimiento institucional del riesgo que representa esta exposición para la salud pública[58].

### **2.8.3. Confluencia de factores: un modelo natural de exposición.**

La combinación de alta exposición a Rn y elevada incidencia de EII en una población bien caracterizada epidemiológicamente convierte a Galicia en un modelo ideal para estudiar la posible relación entre ambos factores. Este tipo de diseño natural, en el que una población está expuesta de manera heterogénea pero cuantificable a un agente ambiental, es especialmente útil en investigación etiológica.

Uno de los elementos más relevantes es la posibilidad de contar con mediciones individuales de Rn en las viviendas, lo que permite superar las limitaciones de estudios ecológicos basados en promedios por área geográfica. Dado que la exposición al Rn es altamente variable incluso entre viviendas vecinas, la medición directa constituye una fortaleza metodológica clave[88]. Además, Galicia cuenta con una red sanitaria bien consolidada y con experiencia en el seguimiento clínico de pacientes con EII, lo que permite un diagnóstico preciso y homogéneo, así como la disponibilidad de variables clínicas detalladas (fenotipo, evolución, tratamientos, complicaciones). Esta infraestructura facilita la realización de estudios analíticos sólidos, como cohortes prospectivas o estudios de casos y controles.

#### **2.8.4. Relevancia científica y sanitaria.**

Desde un punto de vista científico, investigar la relación entre Rn y EII permitiría avanzar en la comprensión de los factores ambientales implicados en estas enfermedades, un campo que hasta ahora ha estado dominado por el estudio de la dieta, el microbioma y los antibióticos. El Rn, como gas radiactivo con capacidad para inducir inflamación, alterar la microbiota y generar estrés oxidativo, podría representar un nuevo eslabón en la cadena etiopatogénica. Desde una perspectiva de salud pública, establecer una asociación clara permitiría diseñar estrategias preventivas aplicables a nivel poblacional, como intervenciones arquitectónicas, normativas de ventilación o campañas de concienciación. Galicia, por su perfil epidemiológico y ambiental, podría ser la región piloto para este tipo de estrategias.

### 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

La presente tesis doctoral busca analizar, desde una perspectiva epidemiológica y ambiental, la influencia de la exposición residencial al gas Rn en el desarrollo y evolución de la EII en Galicia. Teniendo en cuenta la singular combinación de una elevada tasa de EII y una exposición ambiental significativa al Rn en esta comunidad autónoma, los objetivos se estructuran en una dimensión principal y varias dimensiones secundarias, todas ellas orientadas a caracterizar de manera precisa la posible asociación entre ambas variables.

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL.

Estudiar la influencia de la exposición residencial al Rn en la incidencia, características clínicas y evolución de la EII en pacientes residentes en el área sanitaria de Santiago de Compostela (Galicia, España).

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar los niveles de Rn residencial entre pacientes recién diagnosticados de EII y controles sin EII.
- Evaluar si existe una correlación entre la concentración de Rn y el fenotipo clínico de la EII (forma colónica, ileal, comportamiento fistulizante o estenosante, etc.).
- Determinar si los niveles de Rn influyen en la evolución clínica de la EII, medida por la frecuencia de brotes y hospitalizaciones.
- Examinar posibles diferencias en la asociación Rn-EII entre los subtipos principales: EC y CU.
- Evaluar la influencia del tiempo de exposición al Rn (años de residencia en la misma vivienda) en el riesgo de desarrollar EII.
- Evaluar la actividad laboral de los individuos en el riesgo de desarrollar EII
- Evaluar la evolución de la EII en términos de aparición de brotes en función de la ocupación del individuo.

#### 3.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La hipótesis general de esta tesis plantea que:

"Los pacientes con EII y los controles presentan niveles de exposición residencial al Rn significativamente diferentes que los individuos sin esta enfermedad, y esta exposición está asociada tanto con la incidencia como con la evolución clínica de la EII."

De esta hipótesis central derivan otras específicas:

- Existe una relación dosis-respuesta entre los niveles de Rn y el riesgo de aparición de EII.
- La exposición crónica a Rn se asocia con un mayor número de brotes y necesidad de tratamientos avanzados (biológicos o cirugía).
- La influencia del Rn puede variar según el tipo de EII.
- Los efectos del Rn sobre la EII se mantienen incluso tras ajustar por otros factores ambientales y clínicos conocidos.

Estas hipótesis se investigarán mediante un estudio de casos y controles con mediciones individuales de Rn en las viviendas de los participantes, lo que permitirá explorar con rigor metodológico las posibles asociaciones etiológicas. El diseño contempla también el análisis multivariable ajustado por covariables relevantes y el empleo de modelos estadísticos apropiados para variables categóricas y continuas, garantizando la solidez de las inferencias obtenidas.

Este enfoque integral permitirá aportar conocimiento novedoso sobre un posible factor ambiental hasta ahora poco estudiado en el contexto de la EII, con implicaciones potenciales tanto para la prevención como para la caracterización pronóstica de la enfermedad.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. TIPO DE ESTUDIO Y ÁMBITO DE INVESTIGACIÓN.

La presente tesis doctoral se compone de tres estudios consecutivos, complementarios y realizados en un mismo ámbito geográfico, diseñados para explorar la posible influencia del Rn residencial y otros factores ambientales y ocupacionales en la incidencia y evolución de la EII en una región de alta exposición a Rn y elevada incidencia de EII: el área sanitaria de Santiago de Compostela (Galicia, España).

Se ha desarrollado en colaboración entre el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, el Laboratorio de Radón de Galicia y la Universidad de Santiago de Compostela.

El desarrollo progresivo de los tres estudios responde a una lógica metodológica:

- Comenzar con un análisis poblacional para detectar asociaciones preliminares (estudio ecológico).
- Profundizar en un factor ambiental concreto no evaluado previamente en la región —la ocupación laboral— mediante un diseño analítico de casos y controles.
- Culminar con un estudio de casos y controles basado en mediciones directas de Rn residencial y seguimiento clínico prospectivo.

### 4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se diferencian tres fases en el reclutamiento, correspondientes a cada uno de los estudios que integran la tesis doctoral.

#### 4.2.1. Casos:

4.2.1.1. Estudio 1 (ecológico): Se incluyeron todos los casos incidentes de EII diagnosticados entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2017 en el área sanitaria de Santiago de Compostela, identificados a través del registro del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Los casos deben cumplir criterios diagnósticos internacionales para EC, CU y CI, confirmados mediante criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos.

4.2.1.2. Estudio 2 (Casos y controles: ocupación laboral): Se incluyeron como casos aquellos pacientes con diagnóstico reciente de EII (menos de tres meses desde la confirmación diagnóstica) atendidos en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, durante el periodo comprendido entre junio de 2020 y septiembre de 2022.

4.2.1.3. Estudio 3 (Casos y controles: Rn residencial): Los casos son pacientes con diagnóstico reciente de EII (menos de tres meses desde la confirmación diagnóstica) atendidos en el mismo centro hospitalario, reclutados entre junio de 2020 y septiembre de 2023, que además residan en la misma vivienda durante al menos los cinco años previos a la inclusión y que acepten la colocación de un detector de Rn durante tres meses.

#### 4.2.2. Controles:

4.2.2.1. Estudio 1: No se incluyen controles, dado que se trata de un estudio ecológico. La comparación se realiza a nivel poblacional utilizando datos municipales de Rn y de incidencia de EII.

4.2.2.2. Estudio 2: Se seleccionaron como controles pacientes sin diagnóstico de EII atendidos en consultas o en la unidad de endoscopias del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, durante el mismo periodo de inclusión que los casos. La selección sigue un emparejamiento por frecuencia en función de sexo y grupo de edad.

4.2.2.3. Estudio 3: Los controles son individuos sin diagnóstico de EII, seleccionados en las mismas áreas de captación de los casos y reclutados de forma simultánea, siguiendo emparejamiento por frecuencia según sexo y edad. Deben residir al menos cinco años en la misma vivienda y aceptar la medición de Rn en su domicilio.

#### 4.2.3. Criterios de inclusión:

4.2.3.1. Comunes a todos los estudios (cuando sea aplicable):

- Edad igual o superior a 18 años.
- Residencia en el área sanitaria de Santiago de Compostela durante, al menos, los cinco años previos a la inclusión (aplicable a estudios 2 y 3).
- Para los casos: diagnóstico confirmado de EII según criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos.
- Para los controles: ausencia de diagnóstico actual o previo de EII.

4.2.3.2. Específicos del Estudio 3:

- Aceptación para la colocación de un detector de Rn residencial durante tres meses.

#### 4.2.4. Criterios de exclusión:

- Cambio reciente de domicilio.
- Incapacidad para comprender el estudio.
- Imposibilidad técnica para medir Rn en la vivienda.

4.2.4.1. Comunes a todos los estudios:

- Menores de 18 años.
- Imposibilidad de confirmar el diagnóstico de EII con la documentación clínica disponible (para los casos).
- Negativa a participar o a firmar el consentimiento informado (en los estudios que lo requieren).

#### 4.2.4.2. Específicos del Estudio 2 y Estudio 3:

- Cambio de domicilio en los últimos cinco años.
- Imposibilidad técnica para medir Rn en la vivienda.
- Incapacidad para responder de forma fiable al cuestionario (por deterioro cognitivo, barreras idiomáticas o ausencia de datos ocupacionales completos).
- En el caso de los pacientes, diagnóstico >3 meses antes del reclutamiento.

### 4.3. VARIABLES E INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS.

Las variables recogidas en el estudio 1 fueron:

- Datos sociodemográficos: edad, sexo, lugar de residencia.
- Estilo de vida: tabaquismo.
- Características de la vivienda: ubicación (rural/urbana, litoral/interior), tipo de edificación (casa/piso).
- Tipo de EII y fenotipo clínico (clasificación de Montreal).
- Niveles municipales de Rn (obtenidos del Mapa de Radón de Galicia).

A todos los participantes en los estudios 2 y 3 se les administra un cuestionario estructurado que incluye:

- Datos sociodemográficos: edad, sexo, lugar de residencia, nivel educativo, ocupación.
- Estilo de vida: tabaquismo, consumo de alcohol, tipo de dieta, actividad física.
- Características de la vivienda: ubicación (rural/urbana, litoral/interior), tipo de edificación (casa/piso), planta, tipo de ventilación, presencia de estufa o chimenea, año de construcción.
- Tiempo de residencia en el domicilio actual.

Para los pacientes con EII de los estudios 2 y 3 se recogerán, además:

- Tipo de EII y fenotipo clínico (clasificación de Montreal).
- Índices de actividad clínica y endoscópica (Mayo score, CDAI, SES-CD).
- Parámetros analíticos: CF, hemoglobina, PCR, ferritina, hierro.
- Datos evolutivos al año: brotes, hospitalizaciones, tratamientos inmunosupresores/biológicos.

### 4.4. FUENTES DE INFORMACIÓN Y PROCEDIMIENTOS DE RECOGIDA DE DATOS.

Las fuentes de datos y los procedimientos para su obtención se han adaptado a las particularidades metodológicas de cada estudio, garantizando la validez interna y la comparabilidad de la información.

#### 4.4.1. Estudio 1 – Ecológico.

##### 4.4.1.1. Fuentes de información:

- Registro hospitalario de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, que incluye todos los casos incidentes diagnosticados en el área sanitaria.
- Mapa de Radón de Galicia (Laboratorio de Radón de Galicia, USC), que proporciona valores medios municipales de Rn residencial (Bq/m<sup>3</sup>) obtenidos mediante mediciones acumuladas desde 2001.
- Instituto Galego de Estatística (IGE) para datos demográficos, de densidad de población y características municipales.

#### 4.4.1.2. Procedimiento de recogida de datos:

- Identificación de todos los casos incidentes de EII diagnosticados entre enero y diciembre de 2017 en el área sanitaria.
- Asignación de cada caso a su municipio de residencia en el momento del diagnóstico.
- Extracción de los niveles medios de Rn por municipio a partir del Mapa de Radón de Galicia.
- Obtención de datos de población y características municipales del IGE.

### 4.4.2. Estudio 2 – Casos y controles (ocupación laboral).

#### 4.4.2.1. Fuentes de información:

- Registro hospitalario de EII para la identificación de casos incidentes.
- Consultas externas y sala de endoscopias del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela para la captación de controles.
- Cuestionario estructurado de historial laboral, diseñado específicamente para el estudio.

#### 4.4.2.2. Procedimiento de recogida de datos:

- Reclutamiento simultáneo de casos y controles entre junio de 2020 y septiembre de 2022.
- Aplicación de criterios de inclusión y exclusión definidos previamente.
- Realización de una entrevista presencial por personal entrenado, recogiendo:
  - Ocupaciones desempeñadas.
  - Sectores de actividad.
  - Duración en años de cada empleo.
  - Posibles exposiciones a agentes físicos, químicos o biológicos.
- Clasificación de las ocupaciones en *blue-collar* o *white-collar* según criterios preestablecidos.
- Codificación y almacenamiento de la información en una base de datos pseudonimizada.

### 4.4.3. Estudio 3 – Casos y controles (Rn residencial).

#### 4.4.3.1. Fuentes de información:

- Registro hospitalario de EII para la captación de casos incidentes.
- Consultas externas y endoscopias para la captación de controles sin EII.
- Mediciones individuales de Rn residencial realizadas por el Laboratorio de Radón de Galicia.
  - Historia clínica electrónica para la recogida de variables clínicas, endoscópicas, radiológicas y analíticas.

#### 4.4.3.2. Procedimiento de recogida de datos:

- Inclusión de casos y controles entre junio de 2020 y septiembre de 2023, con residencia mínima de 5 años en la misma vivienda.
- Entrega de un detector pasivo de trazas nucleares (RSKS-Radiosys) a cada participante, acompañado de instrucciones estandarizadas para su colocación en la vivienda.

- Medición continua de Rn durante 3 meses. Los detectores fueron retirados y analizados en el Laboratorio de Radón de Galicia (acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación en España), obteniéndose la concentración media en Bq/m<sup>3</sup>.
- Clasificación de los resultados en tres categorías de exposición según la OMS[57]:
  - 0–99 Bq/m<sup>3</sup>.
  - 100–299 Bq/m<sup>3</sup>.
  - ≥300 Bq/m<sup>3</sup>.
- Recogida de información clínica adicional en los casos de EII mediante revisión de historia clínica:
  - Evolución a 12 meses (brotes, hospitalizaciones, necesidad de cirugía).
  - Índices de actividad clínica, endoscópica y datos analíticos.
- Registro de datos en una base de datos pseudonimizada.

#### **4.5. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y MEDIDAS DE RESULTADO.**

Las variables analizadas en esta tesis se han definido siguiendo criterios clínicos y epidemiológicos estandarizados, con el objetivo de garantizar la comparabilidad de los resultados y su coherencia con la literatura científica. La definición y categorización de cada variable se ha adaptado a las características de los tres estudios que componen el trabajo.

##### **4.5.1. Variables principales.**

4.5.1.1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): Incluye las tres entidades reconocidas:

- Colitis ulcerosa (CU).
- Enfermedad de Crohn (EC).
- Colitis indeterminada (CI).

El diagnóstico se basó en criterios clínicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos consensuados por las guías europeas (ECCO).

4.5.1.2. Exposición a Rn residencial.

- Estudio ecológico: concentración media de Rn (Bq/m<sup>3</sup>) a nivel municipal, según el Mapa de Radón de Galicia.
- Estudio de casos y controles con medición individual: concentración media de Rn (Bq/m<sup>3</sup>) medida en la vivienda del participante durante 3 meses, mediante detector RSKS de trazas.
- Categorización de exposición[57]:
  - Baja: 0–99 Bq/m<sup>3</sup>.
  - Moderada: 100–299 Bq/m<sup>3</sup>.
  - Alta: ≥300 Bq/m<sup>3</sup>.

4.5.1.3. Ocupación laboral

- Clasificación principal:
  - Blue-collar: trabajos manuales y con exposición potencial a agentes físicos, químicos o biológicos.
  - White-collar: trabajos de oficina, docencia, sanitarios o administrativos.

- La categorización se realizó según el Sistema Nacional de Clasificación de Ocupaciones.

#### **4.5.2. Variables clínicas en pacientes con EII.**

##### 4.5.2.1. Características demográficas.

- Edad (años).
- Sexo (hombre/mujer).
- Municipio de residencia.

##### 4.5.2.2. Características de la enfermedad.

- Fecha de diagnóstico (mes/año).
- Subtipo de EII (CU, EC o CI).
- Clasificación de Montreal:
  - Enfermedad de Crohn: localización (L1-L4) y comportamiento (B1-B3).
  - Colitis ulcerosa: extensión (E1-E3).

##### 4.5.2.3. Actividad de la enfermedad.

- CU: clasificación de Mayo.
- EC: CDAI.
- Índices endoscópicos: SES-CD, CDEIS, Mayo, UCEIS.
- Clasificación de actividad: remisión, leve, moderada o grave.
- Parámetros analíticos: PCR, CF, hemoglobina, hierro, ferritina.

##### 4.5.2.4. Evolución clínica (solo en estudio 3).

- Número de brotes en los 12 meses posteriores al diagnóstico.
- Número de hospitalizaciones relacionadas con EII.
- Necesidad de cirugía intestinal.
- Clasificación de la actividad: remisión, leve, moderada o grave.
- Parámetros analíticos: PCR, CF, hemoglobina, hierro, ferritina.

#### **4.5.3. Variables ambientales y de estilo de vida.**

- Consumo de tabaco (fumador actual, exfumador, nunca fumador).
- Consumo de alcohol (sí/no y cantidad media).
- Estado vacunal (vacunado, no vacunado, no sabe).
- Alimentación con leche materna (sí/no).

#### **4.5.4. Variables ocupacionales (solo en estudio 2).**

- Tipo de trabajo.
- Lugar de desempeño del trabajo (interior/externo).
- Duración de la ocupación (horas/día).
- Exposición acumulada de la ocupación (años).
- Exposición autorreportada a sustancias potencialmente nocivas (polvos, disolventes, pesticidas, radiaciones, metales).

#### **4.5.5. Medidas de resultado.**

- Incidencia de EII: número de casos nuevos por 100.000 habitantes/año.

- Asociación entre exposición y EII: expresada como Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%), calculada mediante regresión logística.
- Correlación ecológica: coeficiente de correlación de Spearman entre niveles de Rn y tasas de incidencia municipal.
- Asociación ocupación–EII: OR ajustadas por edad y sexo.
- Evolución de la enfermedad:
  - Número de brotes por paciente/año y gravedad de los mismos.
  - Número de hospitalizaciones por paciente/año.
  - Cambio en los índices de actividad clínica y/o endoscópica a los 12 meses.

#### **4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se han utilizado procedimientos descriptivos y analíticos adaptados a los objetivos específicos y al diseño de cada uno de los tres estudios que conforman esta tesis doctoral. Se emplea el software STATA® versión 15 para el análisis estadístico.

##### **4.6.1. Análisis descriptivo.**

- Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar (DE) si seguían una distribución normal (evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk), y como mediana y rango intercuartílico (IQR) en caso contrario.
- Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.
- Para la comparación inicial entre casos y controles o entre grupos de exposición, se emplearon:
  - t de Student para variables cuantitativas con distribución normal y U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis para distribuciones no normales.
  - Chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher para variables cualitativas.

##### **4.6.2. Análisis específico por estudio.**

###### **4.6.2.1. Estudio 1 – Ecológico.**

- Se calcularon las tasas de incidencia anual de EII para cada municipio del área sanitaria de Santiago de Compostela.
- Se estimaron medidas de correlación entre la concentración media de Rn municipal y las tasas de incidencia:
  - Coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la relación no paramétrica entre Rn y EII total, CU y EC por separado.

###### **4.6.2.2. Estudio 2 – Casos y controles (ocupación).**

- Se realizó un análisis univariante para cada variable ocupacional y de estilo de vida.
- Posteriormente, se ajustaron modelos de regresión logística para estimar la OR y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) teniendo en cuenta la edad, el sexo y el estar o no jubilado como variables de ajuste.
- Se realizaron análisis estratificados por subtipo de EII (CU, EC, CI).

###### **4.6.2.3. Estudio 3 – Casos y controles (medición individual de Rn y seguimiento).**

- Comparación inicial de niveles de Rn (en Bq/m<sup>3</sup>) entre casos y controles.
- Análisis de regresión logística para estimar la asociación entre exposición a Rn y diagnóstico de EII.

- Ajuste multivariante incluyendo edad y sexo.
- Análisis secundarios:
  - Comparación de niveles de Rn entre los subtipos de EII.
  - Asociación entre categorías de Rn y evolución de la EII a 12 meses mediante regresión logística.
    - Se utilizó la prueba de Spearman para detectar la existencia de alguna correlación entre la extensión de la enfermedad y la concentración de Rn.

#### **4.7 Consideraciones éticas.**

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Santiago-Lugo (código de referencia 2020/013). Todos los participantes firman un consentimiento informado específico. Se garantiza la confidencialidad de los datos conforme al Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea.

En el Estudio 3, la entrega y recogida de detectores de Rn se realizó siguiendo las indicaciones del Laboratorio de Radón de Galicia, evitando cualquier manipulación que pudiera alterar su funcionamiento.

Se envió a los participantes la posibilidad de recibir un informe con los resultados de la medición de Rn en su domicilio y recomendaciones para la reducción de los niveles en caso de superar el límite de referencia propuesto por la OMS (100 Bq/m<sup>3</sup>) o la Unión Europea (300 Bq/m<sup>3</sup>).

## 5. RESULTADOS

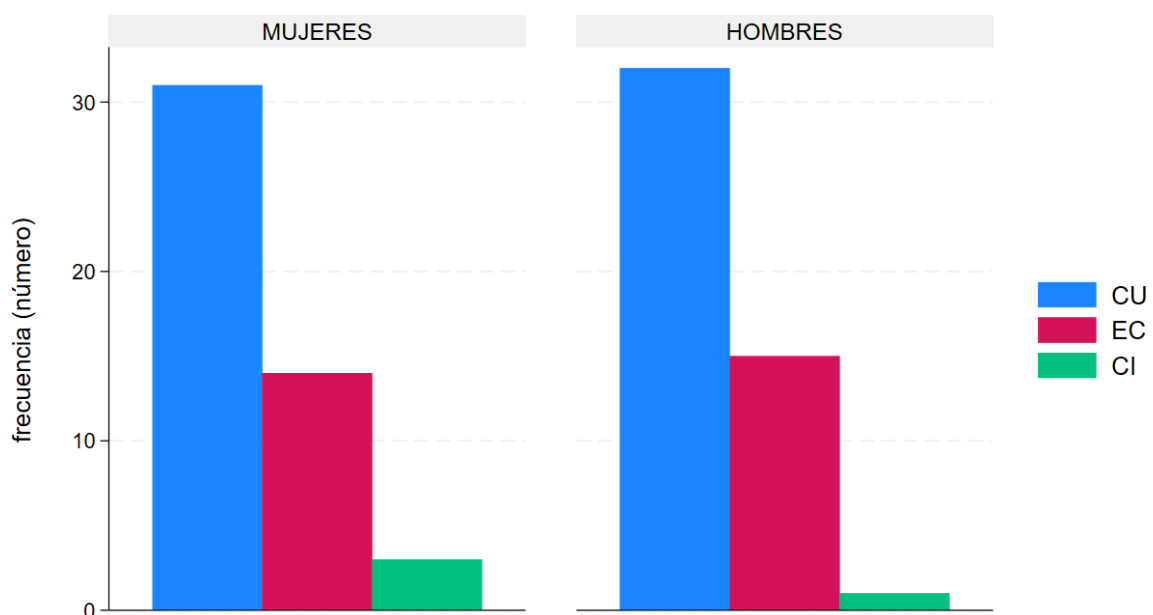
Con base en los objetivos planteados en esta tesis, los resultados se estructuran en tres grandes bloques, cada uno correspondiente a una de las fases principales del estudio y que han dado lugar a tres publicaciones científicas indexadas. Cada sección describe el análisis realizado, los principales hallazgos, su significación estadística y su relevancia clínica. Esta estructura permite dar coherencia a la progresión de la investigación y reflejar la evolución del conocimiento generado a lo largo del proyecto.

### 5.1. ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN RESIDENCIAL A RN Y RIESGO DE EII.

Durante el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2017, se identificaron en el área sanitaria de Santiago de Compostela un total de 96 casos incidentes de EII. La mediana de edad al diagnóstico fue de 41 años (IQR 33–56), siendo el 50.0% mujeres.

Del total, 63 pacientes (65.6%) fueron diagnosticados de CU, 29 (30.3 %) de EC y 4 (4,2 %) de CI. En cuanto a la distribución por sexo, de los pacientes con CU 31 eran mujeres y 32 hombres. Los que presentaban EC, 14 eran mujeres y 15 nombres, mientras que los de CI 3 eran mujeres y 1 era hombre.

Figura 5: Incidencia de los tipos de EII en función del sexo.



Elaboración propia.

La distribución por localización de la EC según la clasificación de Montreal fue: L1 en el 48.3% de los casos (14 individuos), L2 en el 13.8% (4 individuos) y L3 en el 37.9% (11 pacientes). Ningún paciente tenía afectado el tracto digestivo superior. En cuanto al comportamiento, B1 representó el 69.0%, B2 el 24.0% y B3 el 7.0%. 27 pacientes (93.1%) no presentaban

enfermedad perianal, la cual estaba presente en 3 pacientes (3.1%). En la CU, el 47.6% de los pacientes presentaron proctitis (30 pacientes), el 28.6% colitis izquierda (18 pacientes) y el 23.8% pancolitis (15 pacientes).

Tabla 7: características clínicas y demográficas.

Características:	Valores
Edad mediana (IQR)	41 (33 - 56)
<b>Sexo</b>	
Mujeres:	48 (50.0%)
Hombres:	48 (50.0%)
<b>Lugar de residencia</b>	
Rural:	69 (71.9%)
Urbano:	27 (28.1%)
Casa unifamiliar:	56 (58.3%)
Piso:	40 (41.7%)
<b>Fumador:</b>	
Sí:	8 (8.3%)
No:	48 (50%)
Exfumador:	40 (41.7%)
<b>Enfermedad Inflamatoria Intestinal:</b>	
Colitis ulcerosa:	63 (65.6%)
Proctitis:	30 (47.6%)
Colitis izquierda:	18 (28.6%)
Pancolitis:	15 (23.8%)
Enfermedad de Crohn:	29 (30.2%)
Ileal (L1):	14 (48.3%)
Colónica (L2):	4 (13.8%)
Ileocolónica (L3):	11 (37.9%)
Afectación intestinal alta (L4):	0 (0%)
No estenosante/no penetrante:	20 (69.0%)
Estenosante:	7 (24.0%)
Penetrante:	2 (7.0%)
Colitis indeterminada:	4 (4.2%)
<b>Enfermedad perianal:</b>	
Sí	3 (3.1%)
No	93 (96.9%)
<b>Comorbilidades:</b>	
Sí:	23 (24.0%)
Tumores:	5 (5.2%)
Enfermedad pulmonar:	6 (6.3%)
Enfermedad cardiaca:	2 (2.1%)
Enfermedad autoinmune:	6 (6.3%)
Enfermedad neurológica:	2 (2.1%)
Enfermedad ginecológica:	1 (1.0%)
Enfermedad renal:	1 (1.0%)
No:	73 (76.0%)

Adaptada de ref [1]. Copyright (2022), (Rev Esp Enferm Dig).

La incidencia de EII se calcula en 21.6 casos por 100.000 habitantes/año (siendo para EC 6.5 por cada 100,000 habitantes/año, para CU 14.2 por cada 100,000 habitantes/año y para CI 0.9 por cada 100,000 habitantes/año), con un rango entre municipios que va de 11.2 casos/100,000 habitantes en A Estrada a 33.8 casos/100,000 habitantes en Lousame, lo que hace una incidencia mediana de 29.8 casos/100,000 habitantes/año. Estas incidencias de EII fue comparable en los municipios rurales (con baja densidad de población) y en los urbanos (con alta densidad de

población), así como entre las zonas costeras (cercanas al mar) y las del interior (ubicadas en el interior del territorio).

Tabla 8: Características demográficas de los pacientes con EII (2017).

Variable	EII total (n=96)	EC (n= 29)	CU (n= 63)	CI (n=4)
Residencia rural, n (%)	69 (71.9)	20 (69.0)	46 (73.02)	3 (75.0)
Nivel Rn municipal, mediana (IQR), Bq/m <sup>3</sup>	104.9 (91.0-154.6)	118.4 (89.6-154.6)	104.9 (91.0-143.2)	168.1 (11.7-81.7)
Incidencia, casos/100.000 hab-año	21.6	6.5	14.2	0.9

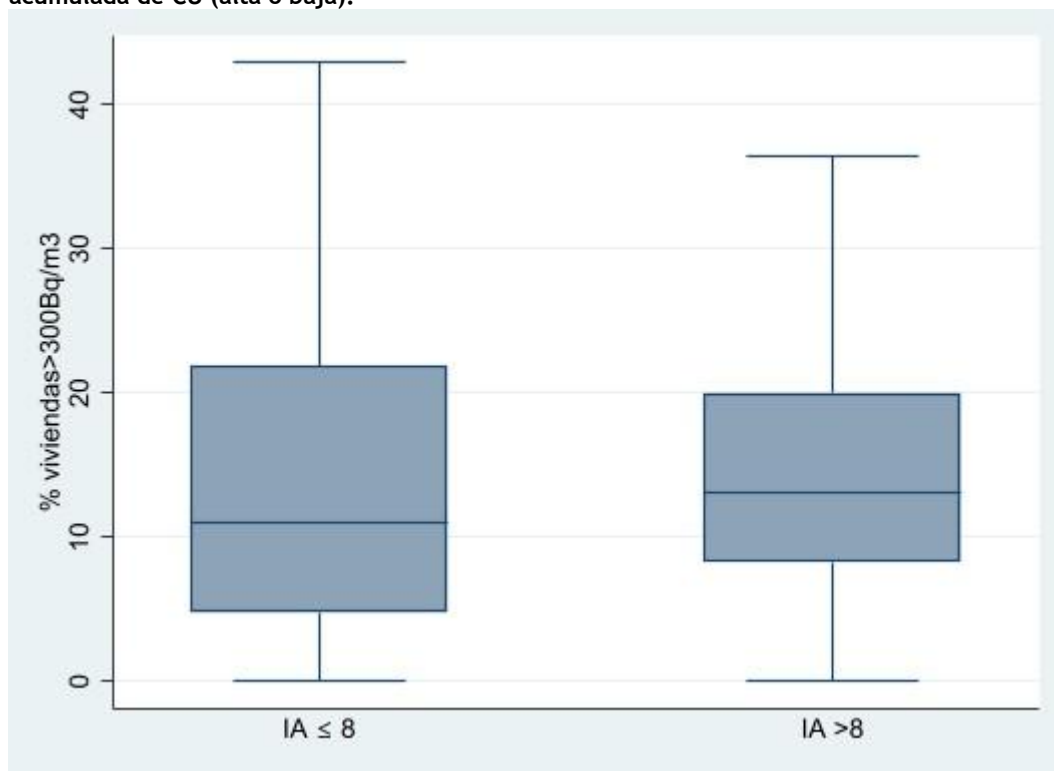
Elaboración propia.

En cuanto a la distribución geográfica, se analizaron los niveles de Rn residencial por municipio a partir de los datos del Mapa de Radón de Galicia ([www.radon.gal](http://www.radon.gal)). La concentración media geométrica de Rn fue de 122,7 Bq/m<sup>3</sup>. El número de mediciones de Rn por municipio varió considerablemente, desde tan solo 3 hasta un máximo de 284. Los niveles de Rn en interiores mostraron una variabilidad significativa, con medias geométricas que oscilaron entre 65,0 Bq/m<sup>3</sup> y 257,6 Bq/m<sup>3</sup>. La mediana de concentración de Rn en la zona de estudio fue de 104.9 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 91.0-154.6). Al estratificar por tipo de enfermedad, los pacientes con EC presentaron una mediana de 118.4 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 89.6-154.6) y los pacientes con CU de 104.9 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 91.0-143.2).

El 66,7 % de los municipios incluidos presentaron concentraciones medias superiores a 100 Bq/m<sup>3</sup>, no habiendo ninguno que tenga unos niveles medios superiores a los 300 Bq/m<sup>3</sup>. Sin embargo, más del 88% de los municipios (88.2%) presentan  $\geq 10\%$  de las viviendas con concentraciones de Rn por encima de los 300 Bq/m<sup>3</sup>.

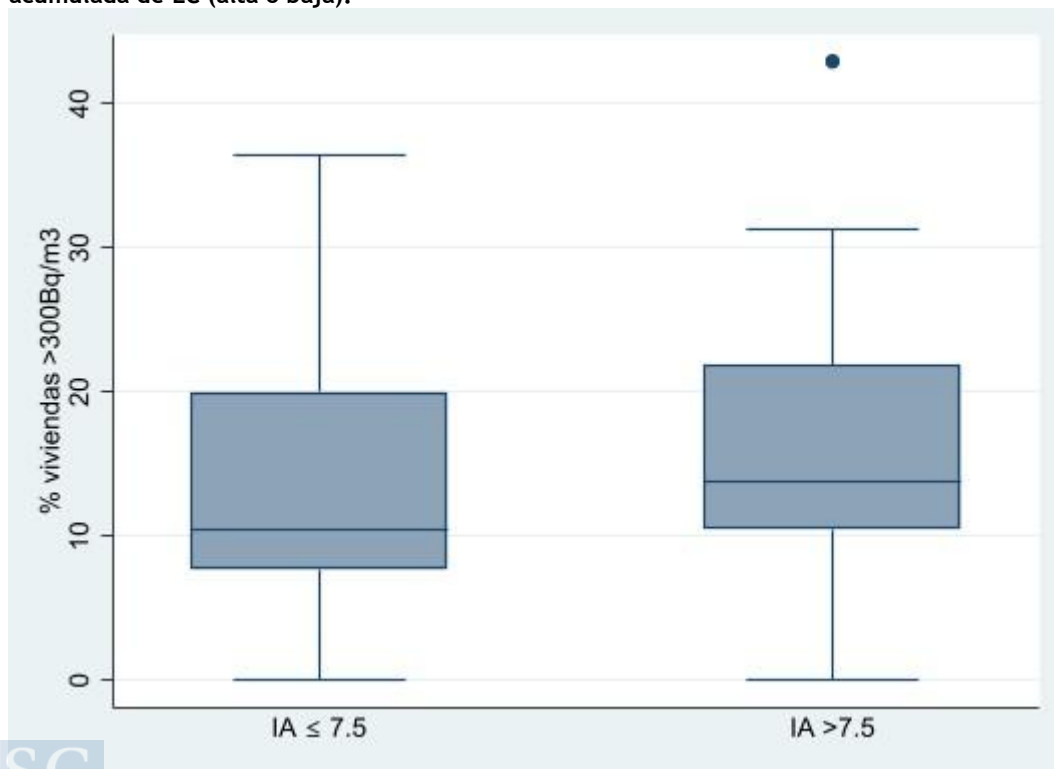
No se encontró ninguna relación entre los municipios con más o menos del 10 % de viviendas que presentaban concentraciones de Rn superiores a 300 Bq/m<sup>3</sup> y la incidencia anual de CU o EC, ya sea alta o baja (considerando como referencia la incidencia nacional)[51] ( $p > 0,05$ ). Estos resultados pueden visualizarse en las figuras 6 y 7. Al analizar los datos según el sexo, tampoco se observó ninguna correlación significativa ( $p > 0,05$ ).

Figura 6: Relación entre municipios con más de 10% de las viviendas con valores >300 Bq/m<sup>3</sup> e incidencia acumulada de CU (alta o baja).



Adaptada de ref [1]. Copyright (2022), (Rev Esp Enferm Dig).

Figura 7: Relación entre municipios con más de 10% de las viviendas con valores >300 Bq/m<sup>3</sup> e incidencia acumulada de EC (alta o baja).



Adaptada de ref [1]. Copyright (2022), (Rev Esp Enferm Dig).

Tampoco se halló una relación entre la incidencia acumulada por municipio y la concentración de Rn (rho de Spearman = 0,13; valor p = 0,5), ni al dividir por sexo: en mujeres, rho = -0,13 (valor p = 0,5) y en hombres, rho = 0,06 (valor p = 0,7). Asimismo, no se observó asociación entre la incidencia acumulada y el porcentaje de mediciones de Rn por encima de 300 Bq/m<sup>3</sup> (rho de Spearman = 0,16; valor p = 0,4).

No se encontró relación entre la concentración de Rn en interiores y los distintos subtipos de EII (rho de Spearman = 0,06; valor p = 0,5). La mediana de concentración de Rn fue de 123,97 Bq/m<sup>3</sup> en zonas rurales y de 119,67 Bq/m<sup>3</sup> en áreas urbanas. No hubo correlación significativa entre los niveles de Rn y el tipo de residencia (rural frente a urbana), con un rho de Spearman = 0,02 (valor p = 0,9), ni entre vivir en una casa o en un piso, con un rho de Spearman = 0,12 (valor p = 0,3).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de Rn según el tipo de zona (rural vs. urbana) ni por tipo de vivienda (piso vs. casa) (p > 0,05). No hubo diferencias relevantes en los niveles de Rn entre hombres y mujeres, ni se encontró relación con la edad de los participantes, con un rho de Spearman de -0,13 (valor p = 0,2). Al dividir la población en dos grupos de edad (menores o iguales a 65 años y mayores de 65), tampoco se observaron diferencias significativas en los niveles de Rn (p > 0,05).

Por último, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la concentración de Rn según el tipo de EII (CU, EC CI) (p > 0,05), lo que se muestra en la tabla 9. Analizando los subgrupos por separado, la mediana de Rn fue de 104,9 Bq/m<sup>3</sup> en pacientes con CU, 118,38 Bq/m<sup>3</sup> en los de EC y 168,13 Bq/m<sup>3</sup> en aquellos con colitis indeterminada.

Tabla 9. Correlación entre concentración media de Rn e incidencia de EII.

Variable	rho de Spearman	p-valor
EII total	0.13	0,5
Colitis ulcerosa	0,06	0,8
Enfermedad de Crohn	0.01	0.9

Elaboración propia.

En resumen, este análisis ecológico no encontró asociación estadísticamente significativa entre la concentración media de Rn residencial y la incidencia de EII, CU o EC en el área sanitaria de Santiago de Compostela durante 2017. Sin embargo, se observaron niveles de Rn superiores al valor de referencia de 100 Bq/m<sup>3</sup> establecido por la OMS en un número considerable de municipios, lo que resalta la elevada exposición ambiental de la población de la región.

## 5.2. PAPEL DE LA OCUPACIÓN Y RIESGO DE EII.

En la segunda fase del estudio se analizó la ocupación como posible factor de exposición ambiental adicional, para lo que se incluyeron entre junio de 2020 y noviembre de 2022 255 individuos (141 casos correspondientes con pacientes con EII – 80 con CU, 55 con EC y 6 CI – y 114 controles), pareados por edad y sexo. La edad es similar entre casos (pacientes con EII) y controles, con una mediana de 52 años en los casos y 53.5 en los controles. En cuanto al sexo, el 51.1% de los casos son varones, mientras que en los controles ese porcentaje es de 40.4%.

Del total de 114 participantes en el grupo control, el 32.5% (n = 37) se desempeñaba en ocupaciones de tipo manual (trabajadores “blue-collar”), mientras que el 50% (n = 57) ejercía labores administrativas o profesionales (trabajadores “white-collar”). En el grupo de pacientes con EII, el 38.3% (n = 54) correspondía a trabajadores manuales y el 47.5% (n = 67) a trabajadores “white collar”. La mayoría de los participantes en ambos grupos realizaban actividades laborales en espacios cerrados, con un 82.5% en el grupo control y un 73.0% en el grupo con EII. Asimismo, un porcentaje elevado refirió no tener contacto directo con animales,

con un 72% en el grupo control y un 75.2% en el grupo de pacientes con EII. En la tabla 10 se resumen las características de los participantes en el estudio.

**Tabla 10: Descripción de la población incluida.**

	Casos	Controles	Total	
Número (N)	141	114	255	
Edad (mediana, IQR)	52 (41-58)	53.5 (39-66)	52 (40-61)	p=0.19
Sexo (N, %)				p=0.22
Masculino	72 (51.1)	46 (40.4)	118 (46.3)	
Trabajo (N, %)				p=0.26
Manual	54 (38.3)	37 (32.5)	91 (35.7)	
De oficina	67 (47.5)	57 (50.0)	124 (48.6)	
NS/NC	20 (14.2)	20 (17.5)	40 (15.7)	
Actividad en el trabajo (N, %)				
Sedentario	62 (44.0)	47 (41.2)	109 (42.7)	
Actividad moderada	36 (25.5)	32 (28.1)	68 (26.7)	p=0.98
Actividad alta	25 (17.7)	15 (13.2)	40 (15.7)	p=0.60
NS/NC	18 (12.8)	20 (17.5)	38 (14.9)	
Lugar de trabajo (N, %)				p=0.06
Exterior	35 (24.8)	20 (17.5)	55 (21.6)	
Interior	103 (73.0)	94 (82.5)	197 (77.3)	
NS/NC	3 (2.1)	0	3 (1.2)	
Contacto con animales (N, %)				p= 0.74
Sí	18 (12.8)	12 (10.5)	30 (11.8)	
No	106 (75.2)	82 (72.0)	188 (73.7)	
NS/NC	17 (12.1)	20 (17.5)	37 (14.5)	

\*NS/NC: no sabe, no contesta.

Adaptada de ref [2]. Copyright (2023), (Crohns Colitis 360).

Las ocupaciones fueron clasificadas en seis grandes categorías según el CNO - 2011 (Clasificación Nacional de Ocupaciones):

- Peones de la agricultura, pesca, construcción, industrias manufactureras y transportes.
- Trabajadores no cualificados en servicios (excepto transportes).
- Conductores y operadores de maquinaria móvil.
- Operadores de instalaciones y maquinaria fija y montadores.
- Trabajadores cualificados de las industrias manufactureras, excepto operadores de instalaciones y máquinas.

- Trabajadores cualificados de la construcción, excepto operadores de máquinas.
- Trabajadores cualificados en el sector agrícola, ganadero, forestal y pesquero.
- Trabajadores de los servicios de salud y el cuidado de personas.
- Trabajadores de los servicios de restauración y comercio.
- Empleados de oficina que atienden al público.
- Empleados de oficina que no atienden al público.
- Técnicos: profesionales de apoyo.
- Otros técnicos y profesionales científicos e intelectuales.
- Técnicos y profesionales científicos e intelectuales de la salud y la enseñanza.
- Directores y gerentes.

Se comparó el tipo de ocupación entre casos y controles, clasificada como “blue collar” y “white collar”, ajustando por edad, sexo y situación de jubilación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EII y los controles en cuanto al contacto con animales en el entorno laboral, ni entre quienes trabajaban en espacios exteriores o interiores ( $p > 0.05$ ). Asimismo, no se encontró asociación entre el desarrollo de la EII y la exposición laboral a solventes, polvos o productos químicos ( $P > 0.05$ ), ni con el desempeño de actividades laborales relacionadas con el mar ( $p > 0.05$ ).

En cuanto al nivel de actividad física en el trabajo, la mayoría de los participantes, tanto en el grupo control como en el grupo de pacientes, realizaba labores sedentarias (41.2% en los controles y 44.0% en los pacientes con EII), en comparación con aquellos que presentaban actividad moderada (28.1% y 25.5%, respectivamente) o alta (13.2% en controles y 17.7% en casos). La actividad física laboral, clasificada en trabajo sedentario, actividad moderada y actividad alta, no mostró asociación con la aparición de EII ( $P > 0.05$ ). Los resultados se presentan en la Tabla 11. Tras la estratificación según el tipo de EII, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 11: Asociación entre EII y trabajo.

	EII	Controles	OR (IC95%)
<b>Tipo de trabajo (N, %)</b>			
De oficina	67 (47.5)	57 (50.0)	1
Manual	54 (38.3)	37 (32.5)	1.3 (0.7 - 2.3)
NS/NC	20 (14.2)	20 (17.5)	
<b>Actividad laboral (N, %)</b>			
Trabajo sedentario	62 (44.0)	47 (41.2)	1
Actividad moderada	36 (25.5)	32 (28.1)	0.9 (0.5 - 1.7)
Actividad intensa	25 (17.7)	15 (13.2)	1.3 (0.6 - 2.8)
NS/NC	18 (12.8)	20 (17.5)	
<b>Lugar de trabajo (N, %)</b>			
Interior	103 (73.0)	94 (82.5)	1
Exterior	35 (24.8)	20 (17.5)	1.7 (0.9 - 3.4)

NS/NC	3 (2.1)	0	
<b>Contacto con animales (N, %)</b>			
No	106 (75.2)	82 (72.0)	1
Sí	18 (12.8)	12 (10.5)	1.3 (0.6 - 2.6)
NS/NC	17 (12.1)	20 (17.5)	

NS/NC: no sabe/no contesta.

Adaptada de ref [2]. Copyright (2023), (Crohns Colitis 360).

En los pacientes con EII, se analizaron las mismas variables con el objetivo de determinar si alguna de ellas se relacionaba con la aparición de brotes o con el riesgo de hospitalización. Para estos análisis, se incluyeron únicamente aquellos pacientes con un seguimiento de al menos un año, considerando solo los brotes o las hospitalizaciones ocurridos durante ese primer año.

Ninguna de las variables analizadas —tipo de trabajo (manual o de oficina), tiempo dedicado al trabajo (horas laborales por semana), nivel de actividad física en el entorno laboral (sedentaria, moderada o alta), trabajo en exteriores versus interiores, ni contacto con animales en el ámbito laboral— mostró asociación con el riesgo de hospitalización ni con la aparición de brotes (todas con  $p > 0.05$ ).

Resultados similares se obtuvieron al analizar el contacto laboral con productos químicos, solventes o polvos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ). Del mismo modo, los pacientes que trabajaban en actividades relacionadas con el mar no presentaron mayor riesgo de brotes ni de hospitalización ( $p > 0.05$ ). Tras la estratificación según el tipo de EII, tampoco se identificaron diferencias estadísticamente significativas (ver Tabla 12).

**Tabla 12: Riesgo de brote en relación con actividad laboral.**

	CU	EC	Riesgo de brote OR (IC95%)
<b>Trabajadores (N, %)</b>			
Manuales	27 (35.1)	19 (41.3)	0.8 (0.2 - 2.4)
De oficina	37 (48.1)	21 (45.7)	1
NS/NC	13 (16.9)	6 (13.0)	
<b>Actividad laboral (N, %)</b>			
Trabajo sedentario	37 (48.1)	17 (37.0)	1
Actividad moderada	15 (19.5)	14 (30.4)	0.6 (0.2 - 2.0)
Actividad intensa	14 (18.2)	9 (19.6)	0.1 (0.0 - 1.2)
NS/NC	11 (14.3)	6 (13.0)	
<b>Lugar de trabajo (N, %)</b>			
Exterior	19 (24.7)	13 (28.3)	0.3 (0.1 - 1.3)

Interior	56 (72.7)	32 (69.6)	1
NS/NC	2 (2.6)	1 (2.2)	
<b>Contacto con animales (N, %)</b>			
Sí	9 (11.7)	7 (15.2)	0.9 (0.2 - 4.7)
No	59 (76.6)	32 (69.6)	1
NS/NC	9 (11.7)	7 (15.2)	
<b>Contacto con polvos (N, %)</b>			
Sí	9 (11.7)	1 (2.2)	0.4 (0.1 - 3.4)
No	50 (64.9)	32 (69.6)	1
NS/NC	18 (23.4)	13 (28.3)	
<b>Contacto disolventes (N, %)</b>			
Sí	10 (13.0)	3 (6.5)	0.9 (0.2 - 4.9)
No	47 (61.0)	31 (67.4)	1
NS/NC	20 (26.0)	12 (26.1)	

Elaboración propia.

Al analizar la relación entre la actividad de la enfermedad —medida mediante el índice de Mayo (parcial y total) para la colitis ulcerosa, y mediante CDAI y CDEIS para la enfermedad de Crohn— y el tipo de ocupación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Esto se mantiene al comparar trabajadores manuales versus de oficina, horas laborales semanales, trabajo en exteriores versus interiores, o nivel de actividad física en el trabajo. Considerando únicamente a los pacientes con actividad laboral vigente, los resultados no varían.

### 5.3. PAPEL DEL RN EN EL DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE EII.

Entre junio de 2020 y septiembre de 2023 se incluyeron 178 pacientes con EII y 178 controles, reclutados en paralelo. Entre los casos, 102 (57,3 %) tenían CU, 70 (39,3 %) EC y 6 (3,4 %) CI.

Figura 8: clasificación de EII.



La mediana de edad fue idéntica en ambos grupos (51 años, IQR de 39–59 en casos y 42–60 en controles). El porcentaje de mujeres fue del 53,4 % en los casos y del 50,0 % en los controles.

Las características de los participantes en el estudio, divididos por casos y controles, se muestran en la Tabla 13.

**Tabla 13: Descripción de la muestra.**

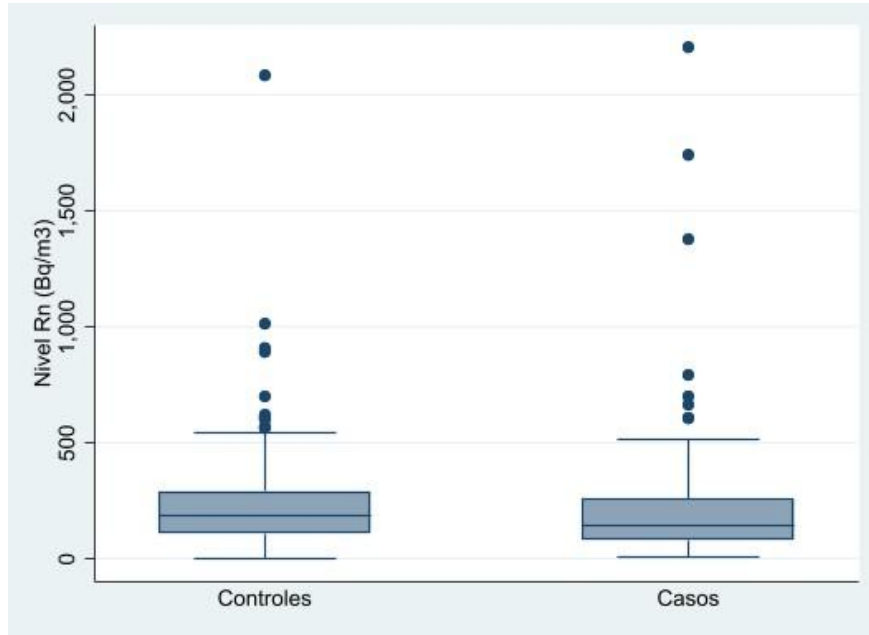
	CASOS	CONTROLES
N	178	178
Edad (mediana, IQR)	51 (39-59)	51 (42-60)
Sexo (% mujeres)	53.4	50.0
Lugar de residencia (N, %)		
Urbano	44 (24,7)	62 (34,8)
Rural	134 (75,3)	116 (65,2)
Años en la vivienda (mediana, IQR)	21 (14-30)	22 (13-35)
Años de construcción (mediana, IQR)	30.5 (20-50)	37 (23-56)
Actividad laboral (N, %)		
Interior	133 (74.7)	144 (80.9)
Exterior	42 (23.6)	31 (17.4)
No sabe/no contesta	3 (1.7)	3 (1.7)
Manual	79 (44.4)	80 (44.9)
De oficina	78 (43.8)	75 (42.1)
No sabe/no contesta	21 (11.8)	23 (12.9)
Hábito tabáquico (N, %)		
Nunca fumador	67 (37.6)	92 (51.7)
Fumador activo	31 (17.4)	24 (13.5)
Ex-fumador	80 (44.9)	62 (34.8)
Comorbilidades (N, %)		
Sí	37 (20.8)	58 (32.6)
No	141 (79.2)	120 (67.4)
Niveles Rn (Bq/m <sup>3</sup> )	144.5 (83-260)	189.5 (112-292.5)
Clasificación EII	<u>EC (N, %): 70 (39.3)</u> L1 46 (65.7) L2 9 (12.9) L3 12 (17.1) L4 3 (4.3)  B1 41 (58.6) B2 22 (31.4) B3 7 (10.0)  <u>CU (N, %): 102 (57.3)</u> E1 36 (35.3) E2 41 (40.2) E3 25 (24.5)  <u>CI (N, %): 6 (3.4)</u>	

Adaptada de ref [3]. Copyright (2025), (Therapeutic Advances in Gastroenterology).

La concentración mediana de Rn residencial fue de 144,5 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 83–260) en los casos y 189,5 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 112–292,5) en los controles (p<0,001). La Figura 9 muestra la distribución de concentraciones comparando casos y controles. La Figura 10 presenta los niveles de Rn

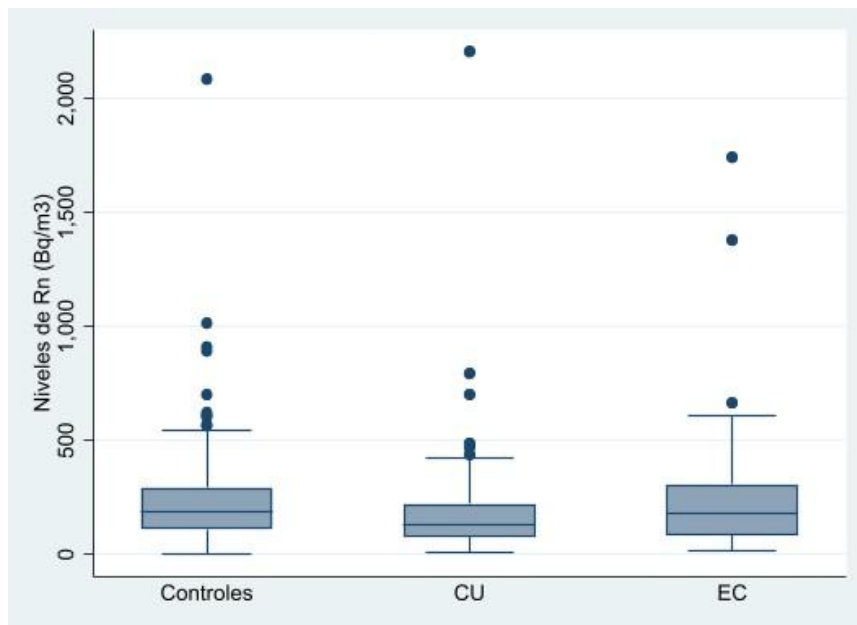
desglosados por tipo de EII, con medianas de 134 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 78–221) para CU, 177 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 86–306) para EC y 239 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 111–410) para CI.

Figura 9: Niveles de Rn en la muestra.



Adaptada de ref [3]. Copyright (2025), (Therapeutic Advances in Gastroenterology).

Figura 10: Niveles de Rn en EII.



Adaptada de ref [3]. Copyright (2025), (Therapeutic Advances in Gastroenterology).

Comparando con los valores esperados en la región (Mapa de Radón de Galicia, [www.radon.gal](http://www.radon.gal)), las concentraciones encontradas en la población de estudio fueron superiores en ambos grupos.

En el análisis ajustado por edad y sexo, usando como referencia niveles de 0–99 Bq/m<sup>3</sup>, se observó una asociación negativa entre mayores niveles de Rn y el desarrollo de EII: para 100–299 Bq/m<sup>3</sup>, OR = 0,5 (IC95 %: 0,3–0,8); para >299 Bq/m<sup>3</sup>, OR = 0,5 (IC95 %: 0,3–0,9). Estratificando por sexo, la tendencia se mantuvo aunque sin alcanzar significación estadística debido a la reducción del tamaño muestral.

Tabla 14. Comparación de niveles de Rn.

Niveles de Rn (Bq/m <sup>3</sup> )	Controles n (%)	Casos n (%)	OR (IC95 %)
0-99	34 (19,8)	59 (34,3)	1 (ref.)
100-299	96 (55,8)	77 (44,8)	0,5 (0,3-0,8)
>299	42 (24,4)	36 (20,9)	0,5 (0,3-0,9)

Adaptada de ref [3]. Copyright (2025), (Therapeutic Advances in Gastroenterology).

### 5.3.1. Asociación con características clínicas.

En la CU, la extensión de la enfermedad medida mediante la clasificación de Montreal[26] mostró correlación con los niveles de Rn: los pacientes con afectación más extensa al diagnóstico presentaron concentraciones más elevadas ( $\rho$  de Spearman = 0,2123;  $p=0,03$ ). En la EC no se observaron correlaciones significativas con los ítems de Montreal.

Durante el seguimiento de un año, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Rn entre pacientes con brotes y aquellos sin brotes (medianas: 134 Bq/m<sup>3</sup> [IQR 79–303] frente a 150 Bq/m<sup>3</sup> [IQR 83–251]). De igual forma, no hubo diferencias en Rn según hospitalización: pacientes hospitalizados presentaron una mediana de 269 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 79–414) frente a 144 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 83–248) en los no hospitalizados, sin alcanzar significación estadística.

Tabla 15. Relación entre hospitalizaciones, brotes y Rn.

Niveles de Rn (Bq/m <sup>3</sup> )	Hospitalización OR (IC95 %)	Brote OR (IC95 %)
0-99	1 (ref.)	1 (ref.)
100-299	0,8 (0,3-2,1)	0,6 (0,3-1,7)
>299	1,7 (0,6-5,0)	1,5 (0,5-4,5)

Adaptada de ref [3]. Copyright (2025), (Therapeutic Advances in Gastroenterology).

No se hallaron correlaciones entre niveles de Rn y parámetros analíticos (PCR, CF, hemoglobina, ferritina, hierro) ni al inicio ni tras un año (todas las  $p>0,05$ ).

## 5.4. REPRODUCCIÓN DE PUBLICACIONES.

## ORIGINAL PAPERS

## Radon exposure and inflammatory bowel disease in a radon prone area

Violeta Mauriz-Barreiro<sup>1</sup>, Manuel Barreiro-de Acosta<sup>1</sup>, Iria Bastón-Rey<sup>1</sup>, Rocío Ferreiro-Iglesias<sup>1</sup>, Cristina Calviño-Suárez<sup>1</sup>, Juan Miguel Barros-Dios<sup>1,2,3</sup>, J. Enrique Domínguez-Munoz<sup>1</sup>, and Alberto Ruano-Raviña<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Gastroenterology Department. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, Spain. <sup>2</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health. University of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain. <sup>3</sup>CIBER Epidemiology and Public Health. CIBERESP. Spain

Received: 03/08/2021 · Accepted: 15/11/2021

Correspondence: Manuel Barreiro-de Acosta. IBD Unit. Gastroenterology Department. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Choupana, s/n. 15701 Santiago de Compostela, A Coruña. Spain. e-mail: manubarreiro@hotmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** inflammatory bowel disease (IBD) is a multifactorial pathology with an increasing incidence. There is no study that has assessed a possible relationship with very high residential radon exposure in the study area. The aim of the study was to analyze if residential radon concentration is associated with a higher incidence of IBD.

**Material and methods:** an ecological study was performed. All incident cases of inflammatory bowel disease in the area of Santiago de Compostela were included between January and December 2017. Radon levels at a municipal level were correlated with demographic factors and type of IBD.

**Results:** ninety-six patients were included, 63 (65.6 %) with ulcerative colitis, 29 (30.25) with Crohn's disease and four (4.2 %) with indeterminate colitis. The incidence rate per 100,000 inhabitants-year was 21.6 cases. There were no statistically significant differences in the type of disease developed regarding radon levels ( $p > 0.05$ ). No correlation between radon levels and the cumulative incidence of inflammatory bowel disease at the municipal level was observed (Spearman's rho = 0.13, p-value 0.5).

**Conclusion:** in the area of Santiago de Compostela, there is a higher incidence of IBD in comparison with previous studies using western countries as reference. However, there was no correlation with the municipal average radon concentration and incidence of IBD or any of its types in this study.

**Keywords:** Inflammatory bowel diseases. Incidence. Radon.

## INTRODUCTION

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of pathologies of unknown etiology, with a sustained and self-perpetuating expression of an abnormal synthesis of inflammation mediators, affecting genetically predisposed people and initiated by partially identified environmental factors. There is a genetic influence, with more than 80 genes involved in the development of Crohn's disease (CD) (1), participation of immunological factors with an imbalance of pro and anti-inflammatory cytokines and influence of environmental factors.

Many risk factors have been associated with the development of IBD, such as tobacco in CD, stress, depression and anxiety, dietary habits, changes in intestinal microbiota and dysbiosis, the "hygiene theory", gastrointestinal infections, vaccination, use of antibiotics, non-steroidal anti-inflamma-

*Author contributions: Study concept and design: VMB, MBA, ARR. Acquisition of data: VMB, MBA, IRR, RFI, CCS. Analysis and interpretation of data: VMB, MBA, ARR. Drafting of the manuscript: VMB, MBA, ARR. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: VMB, MBA, IRR, RFI, CCS, JMBD, JEDM, ARR. Approval of the final manuscript: VMB, MBA, IRR, RFI, CCS, JMBD, JEDM, ARR. Guarantor of the article: MBA, ARR.*

*Conflict of interest: MBA has served as a speaker, consultant and advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Janssen, Celltrion and Takeda. RFI has served as a speaker, consultant and advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Janssen, Pfizer and Takeda. IRR has served as a speaker for MSD, Janssen, Pfizer and Takeda. VMB has served as speaker for Janssen. The others authors declare no conflict of interest.*

Mauriz-Barreiro V, Barreiro-de Acosta M, Bastón-Rey I, Ferreiro-Iglesias R, Calviño-Suárez C, Barros-Dios JM, Domínguez-Munoz JE, Ruano-Raviña A. Radon exposure and inflammatory bowel disease in a radon prone area. Rev Esp Enferm Dig 2022;114(7):405-409

DOI: 10.17235/reed.2021.8239/2021

tory drugs and the use of contraceptives, among others. There are also some protective factors, such as tobacco and appendectomy for ulcerative colitis (UC) and breast-feeding (2-6).

The incidence of these diseases varies depending on the geographical area, with a north-south (7,8) and west-east gradient. The incidence is higher in industrialized and developed countries (9,10) as well as in urban compared to rural areas and at higher latitudes (which may be related to less sun exposure and lower levels of vitamin D, with the consequent decrease in its anti-inflammatory effects) (10). Living in coastal or inland areas also influences the development of the disease (11), with a higher prevalence of CD on the coast and of UC inland. The healthcare area of Santiago de Compostela has one of the highest incidence rates of IBD throughout all the national Spanish territory (12).

In Galicia, a region located in the northwest of Spain, there is a higher incidence of inflammatory diseases in relation to other regions. Thus, this could be related to environmental risk factors. Among them, high indoor radon concentrations might play some role, as Galicia is a radon-prone area due to the geological composition of the Galician subsoil (13). Radon is a colorless, odorless and tasteless radioactive gas that is released from radium-226 contained in subsoil rocks after a radioactive decomposition process. This gas is a human carcinogen, causing lung cancer, but its association with inflammatory diseases has not been formally studied. A recent paper has suggested a synergic effect between radon and smoking and the onset of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), an inflammatory lung disease (14).

The aim of this study was to assess if there was a correlation between average municipal radon concentrations and an incident diagnosis of IBD. Furthermore, its association with the clinical and demographics characteristics of the disease at a municipal level in the study area were also assessed.

## MATERIALS AND METHODS

### Design and settings

The study area has a population of 442,950 inhabitants, distributed in rural and urban areas, with 100,000 inhabitants where the main hospital is located. This healthcare area comprises 46 municipalities, which were the units of study.

An ecological study was performed that aimed to correlate IBD (UC, CD or indeterminate colitis) incidence with the average indoor radon concentration in the municipalities of the healthcare area. The annual incidence of IBD and its types was calculated after recruiting all consecutive cases diagnosed in our unit between January and December 2017. For each municipality, the population aged over 18 (overall, and broken down by sex) obtained from the Galician Institute of Statistics (IGE) January 1<sup>st</sup> 2017 was used as the denominator.

All cases complied with the following inclusion criteria: age over 18, diagnosis of IBD and resident in the Health Area

of Santiago de Compostela. For the diagnosis of IBD and according to the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) guidelines, clinical, biochemical, endoscopic and histologic criteria must be used as there is no single test that provides a definitive confirmation. For diagnostic confidence, it is mandatory to perform an ileocolonoscopy with biopsies for histological analysis, which is performed in all patients with suspicion of the disease (15). Patients with a non-definitive diagnosis of the disease or patients with a residence outside the Health Area of Santiago de Compostela were excluded.

The following information was obtained from each case: demographic variables such as residence location and type of dwelling (flat or house) and clinical variables (sex, age, smoking habit, type and characteristics of IBD). Indoor radon exposure by each municipality was obtained from the Galician Radon Map ([www.radon.gal](http://www.radon.gal)), developed by the Galician Radon Laboratory, located at the University of Santiago de Compostela. This map contains more than 4,300 indoor radon measurements in Galicia. This laboratory is certified by the National Entity of Accreditation (it is one of the three Spanish certified labs) and has international recognition to study the effect of radon in health (16,17).

The study protocol was approved by the Ethics Research Committee. All patients signed the informed consent.

### Statistical analysis

The relationship between radon levels by municipality (geometric mean and percentage of houses above 300 Bq/m<sup>3</sup>) and type of IBD was studied. The difference between radon levels and location of the residence (rural vs urban) and the difference in levels and the type of residence (house vs flat) were analyzed. Medians were compared via non parametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Correlation studies were calculated with the Spearman's test. Stata® 15 (StataCorp LP, Texas) was used for statistical analysis.

## RESULTS

Ninety-six patients were included, with a median age of 41 years and an interquartile range between 33 and 56. Half (50.0 %) were female and 50.0 % were nonsmokers. Sixty-nine individuals (71.9 %) were resident in a rural area and 56 patients (58.3 %) lived in a detached house.

Regarding the classification of IBD, 63 (65.6 %) patients had UC, 29 (30.2 %) had CD and four (4.2 %), indeterminate colitis. Among patients with CD, 93.1 % (27 patients) did not present perianal disease, which was present in 6.9 % (two patients). With regard to patients with UC, 30 (47.6 %) had proctitis, 18 (28.6 %) had left sided colitis and 15 (23.8 %), pancolitis. In the group of patients with CD, 14 (48.3 %) had exclusively ileal involvement, four (13.8 %) colonic involvement only and eleven (37.9 %) ileocolonic involvement. The upper intestinal tract was not affected in any patient. When dividing the patients with CD according to their behavior, 69 % were inflammatory (non-stricturing, non-penetrating), 24 % stricturing and 7 % penetrating. Table 1 shows clinical and demographic characteristics.

The incidence rate of IBD per 100,000 inhabitants and year was 21.6 cases and ranged between municipalities from 11.2 cases/100,000 inhabitants in A Estrada to 33.8 cases/100,000 inhabitants in Lousame. The median incidence was 29.8 cases per 100,000 inhabitants. The incidence of IBD was similar in rural municipalities (thinly populated)

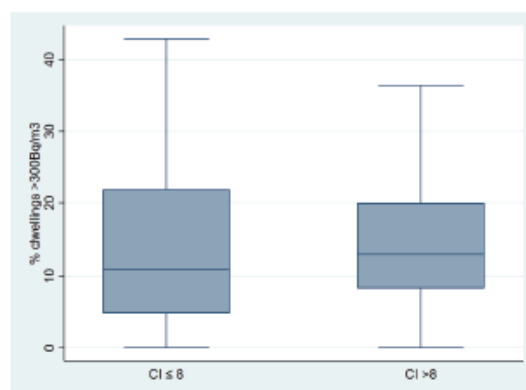
versus urban municipalities (densely populated), and on the coast (near the sea) versus inland (situated in the interior of the territory). The annual incidence rates per 100,000 habitants were 6.5 for CD, 14.2 for UC and 0.9 for indeterminate colitis.

The number of radon measurements available for each municipality ranged from 3 to 284. Indoor radon exposure was highly variable, and the geometric mean ranged from 65.0 Bq/m<sup>3</sup> to 257.6 Bq/m<sup>3</sup>.

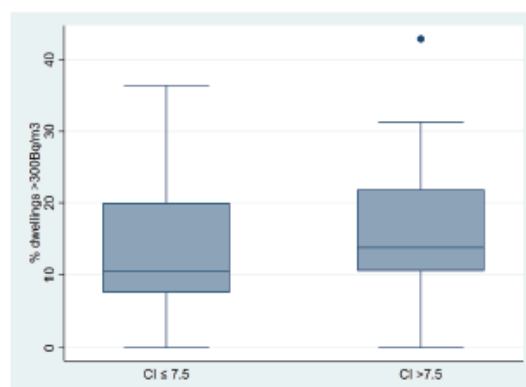
**Table 1. Clinical and demographic characteristics of cases diagnosed with IBD**

Characteristics	Values
Median age (IQR)	41 (33.5 to 56)
<b>Sex</b>	
Females	48 (50 %)
Males	48 (50 %)
<b>Residence</b>	
Rural	69 (71.9 %)
Urban	27 (28.1 %)
House	56 (58.3 %)
Flat	40 (41.7 %)
<b>Smoker</b>	
Yes	8 (8.3 %)
No	48 (50 %)
Ex-smokers	40 (41.7 %)
<b>Inflammatory bowel disease</b>	
Ulcerative colitis	63 (65.6 %)
Proctitis	30 (47.6 %)
Left sided colitis	18 (28.6 %)
Pancolitis	15 (23.8 %)
Crohn's disease	29 (30.2 %)
Ileal	14 (48.3 %)
Colonic	4 (13.8 %)
Ileocolonic	11 (37.9 %)
Upper intestinal involvement	0 (0 %)
Non structuring/non penetrating	20 (69 %)
Strictureing	7 (24 %)
Penetrating	2 (7 %)
Indeterminate colitis	4 (4.2 %)
<b>Perianal disease</b>	
Yes	3 (3.1 %)
No	93 (96.9 %)
<b>Comorbidities</b>	
Yes	23 (24.0 %)
Tumors	5 (5.2 %)
Pulmonary disease	6 (6.3 %)
Cardiac disease	2 (2.1 %)
Autoimmune disease	6 (6.3 %)
Neurologic disease	2 (2.1 %)
Gynecologic disease	1 (1.0 %)
Renal disease	1 (1.0 %)
No	73 (76.0 %)

There was no correlation between municipalities with more or less than 10 % of the dwellings with values > 300 Bq/m<sup>3</sup> and annual incidence of UC or CD (high or low, taking the national incidence as a reference) ( $p > 0.05$ ). The results are shown in figures 1 and 2. When stratifying the population by sex, there was no correlation ( $p > 0.05$ ). There was no correlation between cumulative incidence per municipalities and radon concentration (Spearman's rho = 0.13,



**Fig. 1. Relationship between municipalities with more than 10 % of the dwellings with values > 300 Bq/m<sup>3</sup> and a cumulative incidence of UC (high or low).**



**Fig. 2. Relationship between municipalities with more than 10 % of the dwellings with values > 300 Bq/m<sup>3</sup> and a cumulative incidence of CD (high or low).**

p-value 0.5), nor when stratifying by sex, with Spearman's rho = -0.13 in females (p-value 0.5) and Spearman's rho = 0.06 in males (p-value 0.7). A correlation between cumulative incidence per municipalities and percentage of radon measurements above 300 Bq/m<sup>3</sup> was not observed (Spearman's rho = 0.16, p-value 0.4).

The average geometric mean radon concentration was 122.7 Bq/m<sup>3</sup>, with a maximum value of 257.64 Bq/m<sup>3</sup>. No correlation between indoor radon and subtypes of IBD was observed (Spearman's rho = 0.06, p-value 0.5). The median radon concentration in rural areas was 123.97 Bq/m<sup>3</sup> and 119.67 Bq/m<sup>3</sup> in urban areas. There was no correlation between radon levels and residence location (rural vs urban), with Spearman's rho = 0.02, p-value 0.9, or house vs flat, with Spearman's rho = 0.12, p-value 0.3. There were no statistically significant differences between radon levels and location (rural vs urban) and the characteristics (flat vs house) of the residence ( $p > 0.05$ ). There were no statistically significant differences between radon levels and sex and no correlation between radon levels and age of the study participants, with a Spearman's rho of -0.13 (p-value 0.2). When dividing the population in age groups ( $\leq 65$  or  $> 65$  years), there was no significant variation in radon levels ( $p > 0.05$ ).

There were no statistically significant differences between radon concentration according to the classification of IBD (UC, CD or indeterminate colitis) ( $p > 0.05$ ). Analyzing patients with UC separately, the median radon concentration was 104.9 Bq/m<sup>3</sup>, 118.38 Bq/m<sup>3</sup> in CD and 168.13 Bq/m<sup>3</sup> in indeterminate colitis.

## DISCUSSION

In this study, there was no association between IBD and indoor radon concentration in the study area. There was no association with gender, IBD type or age at diagnosis. Nevertheless, we must highlight that these are preliminary results from an ecologic study with many limitations (discussed below). Furthermore, to our knowledge, this is the first study of the association between indoor radon exposure and IBD.

In Galicia (North-West of Spain), there is a higher incidence of IBD, especially UC, compared to other regions. Thus, there may be some environmental risk factors involved. Among them, high radon concentrations may play some role. These concentrations are high in this territory compared to surrounding areas because of the geological composition of Galician subsoil. Granite rocks are very rich in uranium and hence, there is a higher concentration of radon in Galicia. This gas has been related to the appearance of lung cancer (18), and radon exposure was classified as a human carcinogen many years ago (19).

The study area (Santiago de Compostela Health Area) has a high incidence of IBD, both CD and UC (21.6 cases per year per 100,000 habitants, 6.5 for CD and 14.2 for UC, respectively) compared to previous studies performed in western countries. Our study shows a higher incidence, when taking the study performed by ECCO as a reference, which found a global incidence of IBD in western European countries of 18.5 cases per 100,000 habitants per year (9.8 for UC

and 6.3 per CD). Compared with the EpidemIBD study by Chaparro et al. (12), where an incidence of 16 cases of IBD per 100,000 habitants/year (eight cases of UC and 7.5 cases of CD) was observed in the Spanish population, the Health Area of Santiago de Compostela also has a higher incidence. Therefore, the incidence in the area of Santiago de Compostela found in this study is higher than the overall incidence observed in Spain.

There could be some biological mechanisms suggesting that radon might have some effect on IBD onset. One has been suggested for other diseases outside the respiratory system. In this case, solid descendants of radon gas (i.e., polonium) could be phagocytosed by macrophages from the cell lining of the lungs and disseminated to the digestive system or other areas of the body. It has also been suggested that alpha radiation might be involved in inflammatory diseases, with some effect on interleukine-8 (14). These mechanisms could be the basis of the biological pathway of indoor radon causing some effect on IBD. A further explanation could come from radon diluted in drinking water, although other studies did not find an association with kidney diseases. We have to highlight that most participants live in areas with treated water and do not usually drink water from private wells.

Since this study has an ecological design, some limitations must be highlighted. The most important is that individual radon measurements have not been used in the participants' dwellings and this has been substituted by the municipal average. Therefore, individual radon assignment does not necessarily represent the real radon concentration of participants. A second limitation is the limited number of cases used to estimate annual incidence by municipality. Although we have included all consecutive cases diagnosed within a year from each municipality of the healthcare district, a longer time series would have been more reliable for these estimations. Nevertheless, as the patients originated from the only Gastroenterology Department of the healthcare area and the full health coverage of all the population, this makes our estimations representative. The short recruitment time means that some municipalities have a low number of cases (or even none), since their population may be lower than 3,000-4,000 inhabitants. Another limitation is that it was not possible to know how much time the participants resided in their current home at the time of the debut of the disease. Thus, it is difficult to know if the calculated radon concentration was actually due to exposure during previous years. A final limitation is that this is a single-center study, and only includes participants from the healthcare area of Santiago de Compostela.

This study has also some advantages. Firstly, it was performed in a radon-prone area, and should an association exist between radon and IBD, it is easier to be found in a place such as Galicia. A further advantage is that this study includes incident cases, with a consecutive sampling during one year. With regard to incident disease, all cases have a correct diagnosis and a correct classification of each IBD type, as well as other clinical parameters not analyzed in this study.



In summary, radon levels in the area of Santiago de Compostela are higher in comparison with other territories,

and this gas could be associated with some other diseases apart from respiratory diseases. There is a higher incidence of IBD in the Health Area of Santiago de Compostela in comparison with previous studies taking western countries as a reference. It is still possible that some environmental risk factors, such as radon concentration (very high in this region), might be responsible for this difference. In the present study, it was not possible to demonstrate such an association, maybe because of the sample size and its design. Future studies to answer this research question should measure individual radon exposure to definitively ascertain if such an association exists, preferably performed in radon prone-areas.

## REFERENCES

1. Barreiro-de-Acosta M, Mendoza JL, Lana R, et al. NOD2/CARD15: geographic differences in the Spanish population and clinical applications in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:321-6. DOI: 10.4321/S1130-01082010000500006
2. Malik TA. Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surg Clin North Am* 2015;95:1105-22. DOI: 10.1016/j.suc.2015.07.006
3. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010;6:339-46.
4. Friedman S, Nørgård BM. Confirming complexity: assessing environmental and genetic risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2019;156(8):2124-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.030
5. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al.; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:630-49. DOI: 10.1136/gut-2012-303661
6. Amarapurkar AD, Amarapurkar DN, Rathi P, et al. Risk factors for inflammatory bowel disease: a prospective multi-center study. *Indian J Gastroenterol* 2018;37:189-95. DOI: 10.1007/s12664-018-0850-0
7. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7. DOI: 10.1136/gut.39.5.690
8. Barreiro-de-Acosta M, Magro F, Carpio D, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1227-38. DOI: 10.1002/ibd.21170
9. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.e42. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.10.001
10. Barreiro-de-Acosta M, Álvarez Castro A, Souto R, et al. Emigration to western industrialized countries: a risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:566-9. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.009
11. Carpio D, Barreiro-de-Acosta M, Echarri A, et al. Influence of urban/rural and coastal/inland environment on the prevalence, phenotype, and clinical course of inflammatory bowel disease patients from northwest of Spain: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1030-7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000395
12. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, et al. Incidence, clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Spain: large-scale epidemiological study. *J Clin Med* 2021;10:2895. DOI: 10.3390/jcm10132895
13. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Isturri J, et al. Factors underlying residential radon concentration: results from Galicia, Spain. *Environ Res* 2007;103:185-90. DOI: 10.1016/j.envres.2006.04.008
14. Ruano-Ravina A, Cameselle-Lago C, Torres-Durán M, et al. Indoor radon exposure and COPD, synergic association? A multicentric, hospital-based case-control study in a radon-prone area. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2020;S0300-2896(20)30539-1. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.11.015
15. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144-64. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy113
16. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, et al. Lung cancer risk and residential radon exposure: a pooling of case-control studies in northwestern Spain. *Environ Res* 2020;189:109968. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109968
17. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005;330(7485):223. DOI: 10.1136/bmj.38308.477650.63
18. Ruano-Ravina A, Rodríguez MC, Cerdeira-Caramés S, et al. Residential radon and lung cancer. *Epidemiology* 2009;20:155-6. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31818ef498
19. Radon. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1988;43:173-259.

## Is Occupation a Risk Factor for Developing Inflammatory Bowel Disease? A Case–Control Study

Violeta Mauriz-Barreiro, MD,<sup>1,†</sup>  Alberto Ruano-Raviña, PhD,<sup>2,5</sup> Rocío Ferreiro-Iglesias, MD, PhD,<sup>†</sup> Iria Bastón-Rey, MD,<sup>†</sup> Cristina Calviño-Suárez, MD,<sup>†</sup> Laura Nieto-García, SC,<sup>†</sup> Sol Porto-Silva, SC,<sup>†</sup> Xurxo Martínez-Seara, SC,<sup>†</sup> J. Enrique Domínguez-Munoz, MD, PhD,<sup>†</sup> and Manuel Barreiro-de Acosta, MD, PhD<sup>†,¶</sup> 

<sup>†</sup>Gastroenterology Department, Clinical University Hospital of Ferrol, Ferrol, Spain

<sup>1</sup>University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

<sup>2</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

<sup>3</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

<sup>4</sup>Clinical University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

Address correspondence to: Violeta Mauriz Barreiro, MD, Gastroenterology Department, University Hospital of Ferrol, Avida. Residencia S/N, 15405 Ferrol, A Coruña, Spain ([maria.violeta.mauriz.barreiro@sergas.es](mailto:maria.violeta.mauriz.barreiro@sergas.es)).

**Background and aims:** The role of occupation is uncertain in the onset of inflammatory bowel diseases. The aim of this study is to identify if there is a role of occupation in these diseases.

**Materials and methods:** A case–control study with incident cases with inflammatory bowel diseases was designed. Cases and controls were recruited simultaneously and controls followed a sex and age frequency matching with cases. A detailed questionnaire was completed by all the participants. To analyze the results, a logistic regression was used. A subgroup analysis was performed for each inflammatory bowel disease.

**Results:** A total of 141 patients with incident inflammatory bowel disease (80 ulcerative colitis, 55 Crohn's disease, and 6 unclassified colitis) and 114 controls were included. There were no statistically significant differences in type of work, working hours, contact with animals, or physical activity at work between inflammatory bowel disease patients and controls. After stratifying results according to type of IBD, there were no statistically significant differences either.

**Conclusions:** There seems to be no risk for inflammatory bowel disease onset regarding the type of work, working hours, contact with animals, or sedentariness.

### Lay Summary

In a case–control study of the relationship between occupations and the development and characteristics of inflammatory bowel disease, there was no correlation found between the type of work, working hours, and disease development.

**Key Words:** epidemiology, inflammatory bowel diseases, occupation

### Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of pathologies with unknown etiology. It affects the genetically predisposed people and there are some environmental factors that have been partially identified.<sup>1,2</sup> Nevertheless, little is known regarding specific risk factors related to occupation.

Some of the risk factors associated with the development of IBD are tobacco in Crohn's disease (CD), stress, depression, anxiety, dietary habits, changes in the microbiota, gastrointestinal infections, antibiotic use, and oral contraceptives, among others. There are some protective factors too, such as smoking and appendectomy in ulcerative colitis (UC) and breastfeeding.<sup>3–5</sup>

The incidence of IBD varies depending on the geographical area.<sup>6–9</sup> In western European countries, there is an incidence of 14 cases per 100 000 inhabitants per year.<sup>10</sup> In the Spanish population, the study by Chaparro et al.<sup>11</sup> observed

an incidence of 16.2 cases of IBD per 100 000 inhabitants/year (8.1 cases for UC, 7.4 cases for CD, and 0.7 for unclassified colitis). For the Healthcare Area of Santiago de Compostela (where this study was carried out), the global incidence rises to 21.6 cases per year per 100 000 inhabitants, 6.5 for CD, and 14.2 for UC.<sup>12</sup>

Occupational activity has a clear impact on health. Blue-collar jobs have been defined as those entailing the highest occupational risk exposures and are also mentioned as manual workers. Classical examples of such jobs are construction workers, heavy industry occupations, or all occupations related to motor vehicles. White-collar jobs are usually defined as those with office-related work, but also with teaching or health sector. Blue-collar workers do more exhausting labor, have more physical demands, and sometimes they work outside, while white-collar workers usually work in offices doing less physical activity<sup>13</sup> and are more psychologically

Received for publication: August 8, 2023. Editorial Decision: October 3, 2023

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of Crohn's & Colitis Foundation.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

demanding. It is also well known that sedentary behavior is associated with an increase of diabetes, cardiovascular disease, some types of cancer, and all-cause mortality.<sup>14</sup> Sedentary jobs present a higher risk of obesity.<sup>15</sup> Blue-collar workers are at higher risk of depression and myocardial infarction<sup>16</sup> and they have high exposure to toxicants.<sup>17</sup>

The association between IBD and type of work has been barely studied previously,<sup>18,19,20</sup> being these diseases more prevalent in white-collar employees and sedentary workers than in blue-collar ones. In the study by Furuya et al.,<sup>21</sup> the risk of late-onset UC was higher in sales workers and carrying, cleaning, and packing workers, but this association was not seen in CD. The review by Leso et al.<sup>22</sup> concluded that a link between occupational risk factors and IBD cannot be made yet, and more studies should be done to draw any conclusions. It is important to highlight that the available studies are scarce, somewhat outdated, and with inconclusive results, and therefore more research is warranted.

Many occupations entail the exposure of different toxic or irritant substances that may reach the bowel through different biological pathways (bloodstream or digestive tract) and act as possible triggers of these diseases. Therefore, the aim of this study is to analyze if there are differences in job classifications between recently diagnosed patients with IBD and controls, taking into account sedentariness, working hours, and occupation type.

## Materials and Methods

### Design, Subjects, and Settings

This study is based on a case-control, single-center study. All consecutive new patients diagnosed with IBD (UC, CD, and unclassified colitis) in the area of Santiago de Compostela were included. The recruitment period comprised from June 2020 to November 2022. Controls were frequency matched by age and sex with cases. IBD diagnosis was made following the diagnostic consensus guideline by the Crohn's and Colitis Organisation and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology.<sup>23,24</sup> Controls were selected from the consults and endoscopic room of the Digestive Unit at the Clinical University Hospital of Santiago de Compostela, and these controls were subjects without IBD. To be defined as a case, a patient had to be diagnosed with IBD 3 or less months prior to the inclusion and must be over 18 years of age. Cases and controls were recruited in parallel.

The study protocol and consent forms were approved by the Santiago de Compostela-Lugo Ethics Committee (REF 2020/013). All patients and controls signed the informed consent and there were no rejections to participate.

### Information Retrieval

Data were collected by personal interviews with trained nursing staff. A detailed interview using a questionnaire developed by purpose was used. The questionnaire obtained detailed information on the lifestyle with special emphases on tobacco consumption and other habits. A specific section was dedicated to describe the occupations held (type of work, divided into white and blue collar, sedentariness at work divided into high activity, moderate activity and sedentary activity according to the classification of occupational activity categories using accelerometry,<sup>25</sup> and place of work divided into indoor and outdoor, time at work, and

contact with animals at work. This questionnaire also included sociodemographic information as well as the current job and past jobs (since the beginning of their career). Contact with chemicals, solvents, and dusts was taken into account, as well as sea-related occupations. These contacts were analyzed separately in a posterior analysis. Occupations were also classified as being potentially risky for IBD on the biological plausibility (ie, exposure to toxicants, chemicals, dusts, or contact with animals) on a categorical basis (yes or no).

It was analyzed if there was any relation between these variables and development of IBD.

Only for cases, to determine disease activity, the type of IBD following the Montreal classification,<sup>26</sup> as well as endoscopic and clinical index (total and partial Mayo index for UC and CDAI and SES-CD for CD) and analytic parameters (CRP, fecal calprotectin, hemoglobin, ferritin, and iron) were collected.

### Statistical Analysis

Descriptive statistics is shown in percentages for categorical variables and medians and interquartile range (IQR) for continuous variables, and data were compared by  $\chi^2$  analysis or Student's *t*-test.

A logistic regression was carried out, taking into account age, sex, and retirement as adjustment variables. Results were presented as odds ratios with their 95% confidence intervals. A subgroup analysis was performed by each of the 3 diseases considered (CD, UC, and unclassified colitis). For the analysis of IBD disease course, only patients with IBD who were diagnosed at least 1 year since the analysis was performed were included, and flares and risk of hospitalization were analyzed and compared by type of work. Stata@ 15 (StataCorp LP, College Station, TX) was used for statistical analysis.

## Results

Between June 2020 and November 2022, 141 patients with an incident diagnosis of IBD and 114 controls were included. Of the patients with IBD, 80 had UC, 55 CD, and 6 unclassified colitis. The sample size description, broken down by case and control status, is shown in Table 1. Age was very similar between cases and controls (median of 52 and 53.5, respectively) and the same occurred with sex (51.1% vs 40.4% males). In Table 2, the characteristics of patients with IBD are described.

Of the 114 controls, 37 (32.5%) were blue-collar workers and 57 (50%) were white-collar workers. Of the IBD patients, 54 (38.3%) were blue-collar and 67 (47.5%) white-collar workers. The majority of the workers had an indoor job (82.5% for controls and 73.0% of IBD patients) without contact with animals (72% with no contact in the control group and 75.2% in the IBD patients). Type of work, divided into white collar and blue collar, was compared between cases and controls, adjusting by age, sex, and retirement status. There were no statistically significant differences between groups ( $P > .05$ ).

There were no statistically significant differences between patients with IBD and controls in relation to contact with animals at work, nor in outdoor workers neither indoor ones ( $P > .05$ ). Contact with solvents, dusts, and chemicals was not associated with the development of IBD ( $P > .05$ ), nor working in sea-related activities ( $P > .05$ ).

**Table 1.** Sample size description.

	IBD patients	Controls	Total	P
Number (N)	141	114	255	
Age (median, IQR)	52 (41–58)	53.5 (39–66)	52 (40–61)	.19
Sex (N, %)				.22
Male	72 (51.1)	46 (40.4)	118 (46.3)	
Collar (N, %)				.26
Blue	54 (38.3)	37 (32.5)	91 (35.7)	
White	67 (47.5)	57 (50.0)	124 (48.6)	
NR/DK	20 (14.2)	20 (17.5)	40 (15.7)	
Activity at work (N, %)				
Sedentary work	62 (44.0)	47 (41.2)	109 (42.7)	
Moderate activity	36 (25.5)	32 (28.1)	68 (26.7)	.98
High activity	25 (17.7)	15 (13.2)	40 (15.7)	.60
NR/DK	18 (12.8)	20 (17.5)	38 (14.9)	
Site of work (N, %)				.06
Outside	35 (24.8)	20 (17.5)	55 (21.6)	
Inside	103 (73.0)	94 (82.5)	197 (77.3)	
NR/DK	3 (2.1)	0	3 (1.2)	
Animal contact (N, %)				.74
Yes	18 (12.8)	12 (10.5)	30 (11.8)	
No	106 (75.2)	82 (72.0)	188 (73.7)	
NR/DK	17 (12.1)	20 (17.5)	37 (14.5)	

Abbreviations: IBD, inflammatory bowel disease; IQR, interquartile range; NR/DK, No response/don't know.

Taking into account the physical activity at work, most cases and controls had a sedentary work (41.2% in the group of controls and 44.0% in IBD patients) compared with moderate activity (28.1% and 25.5%, respectively) and high activity (13.2% for controls and 17.7% for cases). Physical activity at work, divided into sedentary work, moderate activity, and high activity, was not associated with the appearance of IBD ( $P > .05$ ). Results are shown in Table 3. Following stratification according to type of IBD, there were no statistically significant differences.

## Discussion

IBD is an illness with increasing incidence and mostly unknown etiology and in which specific risk factors are not well known. In this study, no differences between recently diagnosed IBD patients and controls were observed taking into account the type of work, activity at work or contact with animals, dust exposure, chemicals, or specific risk professions.

It is well known that occupational activity can affect health. Depending on the type of job, people are prone to different illnesses, such as diabetes, cardiovascular disease, and some types of cancer in sedentary workers<sup>14</sup> or more risk of obesity in sedentary jobs and in longer working hours.<sup>15</sup>

Regarding IBD, the association with type of work has been studied previously,<sup>18,19</sup> being more prevalent in white-collar employees and sedentary workers than in blue-collar ones. However, the number of studies analyzing job and IBD are scarce and they do not allow reaching a conclusion.

**Table 2.** Description of patients with inflammatory bowel disease.

	Ulcerative colitis	Crohn's disease	Unclassified colitis
N (number)	80	55	6
Age (median, IQR)	52.5 (43–59)	52 (37–59)	46.5 (34–52)
Sex (N, %)			
Male	43 (53.8)	27 (49.1)	2 (33.3)
Female	37 (46.3)	28 (50.9)	4 (66.7)
Classification (N, %)	Proctitis: 30 (37.5)	L1: 35 (63.6)	
	Left-side colitis: 29 (36.3)	L2: 9 (16.4)	
	Pancolitis: 21 (26.3)	L3: 9 (16.4)	
		L4: 2 (3.6)	
		B1: 30 (54.5)	
		B2: 18 (32.7)	
		B3: 7 (12.7)	
Disease activity (N, %)			
Mild	31 (38.8)	16 (29.1)	
Moderate	47 (58.8)	29 (52.7)	
Severe	2 (2.5)	10 (18.2)	
Smoking habit			
Never smokers	36 (45.0)	15 (27.3)	3 (50.0)
Current smokers	2 (2.0)	20 (36.4)	1 (16.7)
Ex-smokers	42 (52.5)	20 (36.4)	2 (33.3)

Abbreviation: IQR, interquartile range.

Furthermore, most of these studies were carried out more than 25 years ago, before the start of biologic treatments and when working conditions were different from now. These studies are not prospective, in contrast with this one in which all consecutive new patients were included.

Current evidence on how work exposure can influence the development of IBD or its progress is not well established. Leso et al. made a review of the literature,<sup>22</sup> but it was inconclusive. There is some information about exposure to metals and development of IBD. For example, aluminum can induce a T-helper (Th-1) inflammatory response that can lead to the development of IBD in animal models. Perfluorooctanoic acid (PFOA) was also associated with CD incidence. Industrialized environments have more incidence of IBD,<sup>9</sup> so industrial activity could have a role in its development. Contact with animals or its microorganisms could have a role in developing IBD also, for example, contact with *Mycobacterium avium* subspecies *Paratuberculosis* (MAP), although controversial, was associated with CD. Contact with yeast and hypersensitivity to *Saccharomyces cerevisiae* was associated with CD, with bakers having a possible higher risk of developing IBD. Working outside could be a protective risk factor in the development of IBD, because outside workers have more sun exposure, and this exposure is suggested as a protective factor of IBD.<sup>9</sup> Activity at work was related to IBD too. In a study by Sonnenberg et al.,<sup>19</sup> an inverse correlation was found between physical activity at work and IBD development or its mortality. It was postulated that sedentariness

**Table 3:** Results of the logistic regressions.

	IBD patients	Controls	OR (95% CI)
Type of work (N, %)			
White collar	67 (47.5)	57 (50.0)	1
Blue collar	54 (38.3)	37 (32.5)	1.3 (0.7–2.3)
NR/DK	20 (14.2)	20 (17.5)	
Activity at work (N, %)			
Sedentary work	62 (44.0)	47 (41.2)	1
Moderate activity	36 (25.5)	32 (28.1)	0.9 (0.5–1.7)
High activity	25 (17.7)	15 (13.2)	1.3 (0.6–2.8)
NR/DK	18 (12.8)	20 (17.5)	
Site of work (N, %)			
Inside	103 (73.0)	94 (82.5)	1
Outside	35 (24.8)	20 (17.5)	1.7 (0.9–3.4)
NR/DK	3 (2.1)	0	
Animal contact (N, %)			
No	106 (75.2)	82 (72.0)	1
Yes	18 (12.8)	12 (10.5)	1.3 (0.6–2.6)
NR/DK	17 (12.1)	20 (17.5)	

Abbreviations: CI, confidence interval; IBD, inflammatory bowel disease; NR/DK, no response/don't know; OR, odds ratio.

was associated with augmented intestinal transit time, with more time for immunologic reactions with the antigens.<sup>20</sup>

This study has some limitations. The sample size is somewhat low, particularly if we consider the separate analysis between CD and UC. Nevertheless, we are of the opinion that having included all incident cases occurring in a geographical area may partly overcome this limitation. Furthermore, the number of controls is quite high. A further limitation is the heterogeneity in the occupational history, which means that both cases and controls can have risky or nonrisky occupations during their lifetime. Nevertheless, the fact of having a comparison group allows us to test this hypothesis since we should expect that cases should have more occupations posing a suspicion of involvement on the onset of the disease compared to controls. It is true that the type of occupation has a huge variability worldwide, and in this study, there is a high proportion of patients with white-collar jobs. It could be that in non-developed countries, this could not be representative. Furthermore, part of this study was carried out during the COVID pandemic, and, at least during a few months, some patients could have changed their work activity. Another limitation is the correlation between occupation and other potential environmental risk factors of IBD such as smoking, alcohol intake, and others. It is well known that particularly blue-collar workers smoke and drink more frequently. Due to the limited sample size of this study, a further analysis on this aspect was not possible. Another limitation is that the questionnaire has not been formally validated, but previous versions have been used to assess the role of occupation in other diseases such as lung cancer (which has a clear relationship with occupation). One last limitation is that no psychological evaluation was performed on the patients of

the study, which is a confounding factor because symptoms can be exacerbated by stress and not only by disease activity. But objective parameters such as analytic values were taken into account, minimizing the weight of clinical parameters alone.

The strength of this study is that, due to the universal coverage of the Spanish health system, IBD cases are representative of those in the community, reducing the possibility of a selection bias. Furthermore, in this study, a questionnaire specifying occupation was filled out in a personal interview carried out by trained personnel. Another strength is that only incident cases were included.

To conclude, in this study, there is no association between type of work, working hours, contact with animals, or sedentariness and developing of IBD.

### Acknowledgments

This work has been possible thanks to the grant Janssen-Antonio Obrador, that supports scientific publication, allowing further advancement in the knowledge of IBD.

### Author Contributions

Study concept and design: V.M.B., M.B.A., A.R.R. Acquisition of data: V.M.B., M.B.A., I.B.R., R.F.I., C.C.S., L.N.G., S.P.S., X.M.S. Analysis and interpretation of data: V.M.B., M.B.A., A.R.R. Drafting of the manuscript: V.M.B., M.B.A., A.R.R. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: V.M.B., M.B.A., I.B.R., R.F.I., C.C.S., L.N.G., S.P.S., X.M.S., E.D.M., A.R.R. Approval of the final manuscript: V.M.B., M.B.A., I.B.R., R.F.I., C.C.S., L.N.G., S.P.S., X.M.S., E.D.M., A.R.R. Guarantor of the article: M.B.A., A.R.R.

### Funding

This work was supported by Janssen-Antonio Obrador GETECCU grant.

### Conflicts of Interest

M.B.A. has served as a speaker, consultant, and advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Janssen, Celltrion, and Takeda. R.F.I. has served as a speaker, consultant, and advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Janssen, Pfizer, Takeda, Lilly, Galapagos, and Adaclyte. I.B.R. has served as a speaker and advisory member for or has received research funding from Abbvie, Adaclyte, Janssen, Pfizer, and Takeda. V.M.B. has served as a speaker for Janssen and Advanz. The others authors have no conflicts of interest.

### Data Availability



The data that support this article are available from the corresponding author on reasonable request.

### References

- Malik TA. Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1105–1122. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006>

2. Friedman S, Nørgård BM. Confirming complexity: assessing environmental and genetic risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2124–2125. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.030>
3. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(5):339–346.
4. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, et al.; Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630–649. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>
5. Amarapurkar AD, Amarapurkar DN, Rathi P, et al. Risk factors for inflammatory bowel disease: a prospective multi-center study. *Indian J Gastroenterol*. 2018;37(3):189–195. <https://doi.org/10.1007/s12664-018-0850-0>
6. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690–697. <https://doi.org/10.1136/gut.39.5.690>
7. Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, et al.; GEDIL. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(7):1227–1238. <https://doi.org/10.1002/ibd.21170>
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.e42; quiz e30. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
9. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, Domínguez-Muñoz JE. Emigration to western industrialized countries: a risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):566–569. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.05.009>
10. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, et al.; EpiCom-group. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1506–1515. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.06.004>
11. Chaparro M, Garre A, Núñez Ortiz A, et al.; The EpidemIBD Study Group Of Getecu. Incidence, clinical characteristics and management of inflammatory bowel disease in Spain: large-scale epidemiological study [published correction appears in *J Clin Med* 2022 Sep 30;11(19):]. *J Clin Med*. 2021;10(13):2885. <https://doi.org/10.3390/jcm10132885>
12. Mauriz-Barreiro V, Barreiro-de Acosta M, Bastón-Rey I, et al. Radon exposure and inflammatory bowel disease in a radon prone area. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022;114(7):405–409. <https://doi.org/10.17235/reed.2021.8239/2021>
13. Fukushima N, Kikuchi H, Amagasa S, et al. Exposure to prolonged sedentary behavior on weekdays rather than weekends in white-collar workers in comparison with blue-collar workers. *J Occup Health*. 2021;63(1):e12246. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12246>
14. Katzmarzyk PT, Powell KE, Kacik JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B; 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee\*. Sedentary behavior and health: update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1227–1241. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001935>
15. Choi B, Schnall PL, Yang H, et al. Sedentary work, low physical job demand, and obesity in US workers. *Am J Ind Med*. 2010;53(11):1088–1101. <https://doi.org/10.1002/ajim.20886>
16. Leslie JH, Braun KL, Novotny R, Mokuau N. Factors affecting healthy eating and physical activity behaviors among multiethnic blue- and white-collar workers: a case study of one healthcare institution. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(9):300–306.
17. Nguyen VK, Colacino J, Patel CJ, Sartor M, Jolliet O. Identification of occupations susceptible to high exposure and risk associated with multiple toxicants in an observational study: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2014. *Exposome*. 2022;2(1):osac004. <https://doi.org/10.1093/exposome/osac004>
18. Sonnenberg A. Disability from inflammatory bowel disease among employees in West Germany. *Gut*. 1989;30(3):367–370. <https://doi.org/10.1136/gut.30.3.367>
19. Sonnenberg A. Occupational distribution of inflammatory bowel disease among German employees. *Gut*. 1990;31(9):1037–1040. <https://doi.org/10.1136/gut.31.9.1037>
20. Wetwittayakhleng P, Gonczi L, Golovics PA, et al. Time trends of environmental and socioeconomic risk factors in patients with inflammatory bowel disease over 40 years: a population-based inception cohort 1977–2020. *J Clin Med*. 2023;12(8):3026. <https://doi.org/10.3390/jcm12083026>
21. Furuya Y, Fukai K, Nakazawa S, et al. Occupational physical activity differentially affects the risk for developing later-onset Crohn's disease and ulcerative colitis among middle-aged and older populations. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(2):206–213. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.1999495>
22. Leso V, Ricciardi W, Iavicoli I. Occupational risk factors in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(15):2838–2851.
23. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–164. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
24. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis*. 2019;13(3):273–284. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy114>
25. Steeves JA, Tudor-Locke C, Murphy RA, King GA, Fitzhugh EC, Harris TB. Classification of occupational activity categories using accelerometry: NHANES 2003–2004. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2015;12:89. <https://doi.org/10.1186/s12966-015-0235-z>
26. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5A–36A. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>

# Indoor radon concentration and risk and severity of inflammatory bowel diseases: a case-control study

Violeta Mauriz-Barreiro , Alberto Ruano-Raviña, Rocío Ferreiro-Iglesias, Iria Bastón-Rey, Cristina Calviño-Suárez, Laura Nieto-García, Sol Porto-Silva, Xurxo Martínez-Seara, Lucía Martín-Gisbert, J. Enrique Domínguez-Muñoz  and Manuel Barreiro-de Acosta

## Abstract

**Background:** Inflammatory bowel disease (IBD) develops from a dysregulated immune response influenced by environmental exposures. Radon, a radioactive gas, has known biological effects, but its role in IBD remains unexplored.

**Objectives:** To examine the association between residential radon exposure and the risk and clinical course of IBD.

**Design:** A case-control study with 1-year prospective follow-up of cases.

**Methods:** We included 178 newly diagnosed IBD patients and 178 age- and sex-matched controls in Santiago de Compostela, Spain, from June 2020 to September 2023. Residential radon levels were measured using passive detectors for 3 months. Outcomes included IBD diagnosis, disease extent, hospitalizations, and flares. Logistic regression was used to estimate odds ratios adjusted for age and sex.

**Results:** Median residential radon was 144.5 Bq/m<sup>3</sup> in IBD cases and 189.5 Bq/m<sup>3</sup> in controls. Higher radon levels were associated with reduced odds of IBD (OR 0.5 for 100–299 and >299 Bq/m<sup>3</sup> vs 0–99 Bq/m<sup>3</sup>). No significant association was found between radon levels and hospitalizations or flares. Among ulcerative colitis patients, higher radon was linked to more extensive disease.

**Conclusion:** Higher residential radon exposure might be inversely associated with IBD risk. However, it does not appear to influence disease progression. Further studies are needed to confirm these findings, since this is the first study on this topic, and chance or selection bias might be present.

## Plain language summary

### Does radon in homes affect the risk and severity of inflammatory bowel disease?

This study looked at whether home radon levels affect inflammatory bowel disease (IBD). People with IBD had lower radon exposure than those without. Higher radon levels were linked to less IBD, but didn't affect how the disease progressed. Radon might play a protective role, especially in ulcerative colitis cases.

**Keywords:** Crohn's disease, environmental factors, inflammatory bowel diseases, radon, ulcerative colitis

Received: 15 April 2025; revised manuscript accepted: 14 August 2025.

*The Adv Gastroenterol*

2025, Vol. 18: 1–12

DOI: 10.1177/  
17562848251374190

© The Author(s), 2025.  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-  
permissions

Correspondence to:  
**Violeta Mauriz-Barreiro**  
Department of Preventive  
Medicine and Public  
Health, CRETUS,  
University of Santiago  
de Compostela, Rúa da  
Choupana 5/N, Santiago  
de Compostela 15706,  
Spain

Clinical University  
Hospital of Santiago de  
Compostela, Santiago de  
Compostela, Spain

Fundación Instituto de  
Investigación Sanitaria of  
Santiago de Compostela,  
A Coruña, Spain  
maria.violeta.mauriz.  
barreiro@sergas.es

**Alberto Ruano-Raviña**  
Department of Preventive  
Medicine and Public  
Health, CRETUS,  
University of Santiago de  
Compostela, Santiago de  
Compostela, Spain

CIBER of Epidemiology  
and Public Health, Madrid,  
Spain

**Rocío Ferreiro-Iglesias**  
**Iria Bastón-Rey**  
**Cristina Calviño-Suárez**  
**Laura Nieto-García**  
**Sol Porto-Silva**  
**Xurxo Martínez-Seara**  
**J. Enrique Domínguez-  
Muñoz**  
**Manuel Barreiro-de  
Acosta**

Clinical University  
Hospital of Santiago de  
Compostela, Santiago de  
Compostela, Spain

Fundación Instituto de  
Investigación Sanitaria of  
Santiago de Compostela,  
A Coruña, Spain

**Lucía Martín-Gisbert**  
Department of Preventive  
Medicine and Public  
Health, CRETUS,  
University of Santiago de  
Compostela, Santiago de  
Compostela, Spain

Current affiliation: Lucía  
Martín-Gisbert is now  
affiliated with CIBER of  
Epidemiology and Public  
Health, Madrid, Spain

### Introduction

The development of inflammatory bowel disease (IBD) depends on the occurrence of an uncontrolled immune-mediated inflammatory response in an individual genetically predisposed, in combination with environmental factors, only partially known, which interact with the gut microbiome.<sup>1-4</sup> Some factors have been shown to be protective, such as breastfeeding or rural living, and others are risk factors, such as consumption of ultra-processed food or urban living.<sup>5-7</sup> The place of residence could also be related to the phenotype and clinical course of the disease, with living on the coast being associated with ileocolonic Crohn's disease, extensive ulcerative colitis, and a greater need for immunosuppressive therapy.<sup>6</sup>

A recent systematic review by Estevinho et al.<sup>8</sup> of 32 studies on environmental pollutants and their link to IBD risk and outcomes reveals that exposure to heavy and transition metals, air pollutants, industrial contaminants, and insecticides is associated with an increased IBD risk, while zinc may offer protective effects. This reveals how acting on the environment could influence the course or the development of the disease. In the same line of investigation, the study of Rodríguez-Lago et al.<sup>9</sup> investigates the potential link between environmental exposures to heavy metals and minerals and the preclinical phase of IBD. Examining scalp hair samples from patients with subclinical IBD and comparing their mineral and metal concentrations to healthy controls, they found significant differences in certain elements, including higher levels of sodium, potassium, and boron, and lower levels of zinc, uranium, copper, and germanium in the IBD group. These findings suggest that environmental exposures, possibly affecting gut permeability and gut microbiome, may play a role in the early stages of IBD development. However, further studies are needed to understand the biological effects and potential clinical implications of these differences.

Radon is a noble gas naturally produced by the radioactive decay of uranium and radium in soil and rocks. During this process—particularly through its progeny polonium-218 and polonium-214—it emits ionizing alpha particles which, when inhaled, can damage bronchial epithelial cells. Although radon disperses easily outdoors, it tends to accumulate indoors, especially in poorly ventilated spaces or buildings with structural defects such as cracks in the

foundation. Classified by the IARC as a Group 1 carcinogen, residential radon is the second leading cause of lung cancer worldwide, after tobacco use. Studies conducted in areas with high natural radon exposure, such as Galicia (Spain), have shown a significantly increased risk even among never-smokers. One case-control study reported an odds ratio (OR) of 2.42 (95% confidence interval (CI): 1.45–4.06) for individuals exposed to concentrations  $\geq 200$  Bq/m<sup>3</sup> compared to those exposed to  $< 100$  Bq/m<sup>3</sup>,<sup>10</sup> findings that were later confirmed by pooled analyses. Notably, this risk also extends to adenocarcinoma, the most common subtype in never-smokers.<sup>11</sup> These epidemiological data emphasize the oncogenic potency of radon, particularly its synergistic effect with environmental tobacco smoke, and affirm the need for preventive measures, such as long-term  $\alpha$ -track monitoring and home mitigation, in radon-prone areas.

Concurrently, there is growing interest in understanding the molecular mechanisms behind lung cancer in never-smokers, including driver gene alterations such as EGFR mutations and ALK rearrangements. In this context, a study by Ruano-Ravina et al.,<sup>12</sup> involving 323 never-smoking lung cancer patients from Galicia, examined the potential link between residential radon exposure and these genetic alterations. While no overall association was found between radon levels and the presence of EGFR mutations, patients with exon 19 deletions had nearly double the radon exposure compared to those with the exon 21 (L858R) point mutation. Similarly, ALK-positive patients showed substantially higher radon concentrations than ALK-negative patients. Although these results were not statistically significant—mainly due to small sample sizes—they suggest that alpha radiation may contribute to specific genetic alterations in never-smokers.

In addition, evidence concerning the genetic basis of small-cell lung cancer (SCLC) remains limited. Existing genome-wide association studies are scarce and heterogeneous, primarily due to small sample sizes and methodological differences. However, certain loci—most notably the *CHRNA5/A3/B4* gene cluster on chromosome 15—have shown consistent associations with increased SCLC risk. Other implicated variants include those in *CDK6*, *SH3RF1*, *TERT*, *CLPTM1L*, *MAP4*, and *CDC25A*, many of which are involved in signaling pathways such as

PI3K-Akt and MAPK, often activated by tobacco-derived carcinogens like NNK and NNN. The transcription factor ASCL1, characteristic of a major SCLC subtype, may also regulate nicotinic receptor gene expression, adding further biological relevance.<sup>13</sup> Taken together, these findings underscore the need for more targeted and large-scale studies to better understand the interplay between radon exposure, genetic susceptibility, and lung carcinogenesis—especially in never-smokers.

Nevertheless, radon has been used in the treatment of multiple inflammatory diseases such as pemphigus,<sup>14</sup> rheumatoid arthritis,<sup>15</sup> or bronchial asthma due to the proposed anti-inflammatory and immune-inhibiting effects. The induction of changes on the immune status, for example the decrement of TNF- $\alpha$  levels, and the release of some factors such as TGF- $\beta$ 1 and  $\beta$ -endorphin were posed.<sup>16</sup> Inhalation of radon, the main source of human exposition, produces reactive oxygen species (ROS), increases antioxidants levels, and activates antioxidant enzymes.<sup>17</sup> With regard to autoimmune diseases, there is an imbalance of Th1/Th2, and it was observed that low doses of radiation might regulate T cells. This induction favors the recovery of the Th1/Th2 balance.<sup>14</sup>

The World Health Organization (WHO) recommends residential radon exposure levels below 100 Bq/m<sup>3</sup>. If this cannot be achieved, it should be as low as possible and always below 300 Bq/m<sup>3</sup>.<sup>18</sup> Galicia, a region located in north-western Spain and in which the health area of Santiago de Compostela (where the study was conducted) is located, is a radon-prone area due to the geological composition of the subsoil.<sup>19</sup> The median radon levels in the region are 132 Bq/m<sup>3</sup>, with 18% of the dwellings with levels above 300 Bq/m<sup>3</sup>.<sup>20</sup> This region has also a high incidence of IBD compared to the rest of the country.<sup>21</sup> This makes this area a perfect place to investigate if radon levels could have any role on the development and evolution of IBD.

Although the association between radon exposure and lung cancer is well-documented and supported by extensive evidence, this is not the case for other diseases. This topic is receiving increasing attention at the international level, so additional case-control studies are warranted to investigate the potential relationship between

radon and a broader range of health outcomes, for several critical reasons<sup>22</sup>:

First, most existing studies examining associations between radon and non-pulmonary diseases have employed ecological designs, relying on average radon concentrations assigned to broad geographic units rather than utilizing individual-level exposure data. This methodology fails to account for substantial intra-regional variability in radon levels, leading to exposure misclassification. Given that residential radon concentrations can differ significantly even between adjacent dwellings, individual-level measurements are essential for accurately assessing exposure-disease relationships.

Second, the current body of evidence linking radon exposure to diseases other than lung cancer is inconclusive and highly dependent on study design, geographic location, and population characteristics. To strengthen causal inference and improve the validity of observed associations, more rigorous and well-designed studies (particularly those using case-control methodologies) are urgently needed.

Moreover, such studies should be conducted specifically in radon-prone areas. These regions are characterized by high heterogeneity in residential radon levels, enabling the assessment of potential dose-response relationships, a key criterion in establishing causality. Prior research has shown that associations with certain health outcomes are more readily observable in these high-exposure settings, reinforcing the importance of focusing future investigations in these areas.

This study aims to analyze the role of individual residential radon exposure on the probability of IBD and its possible impact on hospitalizations or flares during the follow-up in a radon-prone area. To the best of our knowledge, this is the first study of this nature conducted in the context of IBD.

## Materials and methods

### *Design, subjects, and settings*

A case-control study was conducted in the health area of Santiago de Compostela (Galicia, Spain) between June 2020 and September 2023. All incident cases of IBD who met the inclusion criteria were included, and matched with controls,

recruited in parallel, by age and sex. Cases were recruited at the IBD consultations at the Clinic Hospital of Santiago de Compostela, a referral center for this condition, while controls were recruited from general gastroenterology consultations or the endoscopy unit after checking that they did not have IBD.

Inclusion criteria were living in the same dwelling at least 5 years before the diagnosis (or before the inclusion for controls), being 18 years old or more, comprehension of the study procedures, and signing the informed consent. For cases, they have to be diagnosed in the last 3 months prior to inclusion. Exclusion criteria were a recent change of address, being underage, inability to measure radon levels in the subject's home or to comprehend the study procedures, and, in the case of patients with IBD, having been diagnosed more than 3 months before the planned time of inclusion.

To diagnose a patient with IBD, the diagnostic consensus guideline by the Crohn's and Colitis Organisation and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology was used.<sup>23</sup>

In patients with UC, mild activity is defined as a partial Mayo score between 2 and 4 points, moderate activity between 5 and 7 points, and severe activity >7 points. In the total Mayo classification, mild activity is between 3 and 5 points, moderate activity between 6 and 10 points, and severe activity >10 points. In patients with CD, mild activity is defined as a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score between 151 and 219 points or a Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD score) between 3 and 6 points, moderate activity with CDAI between 220 and 450 points or SES-CD between 7 and 15 points, and severe activity with CDAI >450 points or SES-CD >15 points.

The study protocol and consent forms were approved by the Santiago de Compostela-Lugo Ethics Committee (REF 2020/013).

The reporting of this study conforms to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement.<sup>24</sup>

#### *Information retrieval*

At the time of inclusion, all participants were given a questionnaire to complete, which included

not only their sociodemographic data (age, sex, date of birth) but also epidemiological data (vaccination status, type of drinking water, occupational activity, tobacco use, alcohol consumption), and information regarding their residence: type of dwelling (apartment or house), location (coastal/interior, urban/rural area), age of the dwelling, presence or absence of a wood stove, and the number of years living there, among others.

In addition, patients with IBD completed a questionnaire with information on the type of disease, its extent, as well as analytical parameters and endoscopic indices at the time of diagnosis. The type of IBD was registered using the Montreal classification<sup>25</sup> and the endoscopic and clinical index (total and partial Mayo index for UC and CDAI and SES-CD for CD).<sup>26</sup>

The questionnaire is not validated, but was developed specifically for this study (Supplemental Table 1).

#### *Radon measurements*

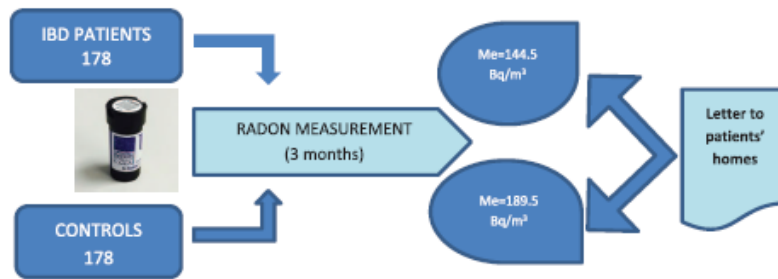
Radon levels were measured during 3 months in the participants' homes. To measure them, a passive alpha-track radon detector (RSKS, from Radosys INC, Hungary) was given to all participants the day they were included in the study. The radon detector was provided by the Galician Radon Laboratory ([www.radon.gal](http://www.radon.gal)), which is accredited by the National Accreditation Entity in Spain (ENAC) for radon measurement in air.

After 3 months, participants returned the radon detector via regular mail to the Galician Radon Laboratory, where radon concentration was analyzed. All participants received feedback on their residential radon concentration. Figure 1 shows the process.

#### *Follow-up of IBD cases*

All IBD patients underwent a prospective follow-up for 1 year. Clinical and analytic parameters such as fecal calprotectin, hemoglobin, ferritin, iron, and C-reactive protein were collected at the time of diagnosis and 1 year after to determine whether radon levels affected the evolution of the disease in terms of flares and hospitalizations related to the disease.

Hospitalization was defined as any admission related to a worsening of IBD. A flare was defined



**Figure 1.** Process of radon level measurement.

as the recurrence or exacerbation of symptoms such as diarrhea, abdominal pain, rectal bleeding, and fatigue that require treatment. To classify the severity, the modified Truelove-Witts scale for UC (mild 11–15, moderate 16–21, and severe >21 points) and the Harvey Bradshaw Index for CD (mild 5–7, moderate 8–16, and severe >16 points) were used.

#### Statistical analysis

For the descriptive statistics, we used percentages for categorical variables and medians and interquartile range (IQR) for continuous variables. Radon levels were classified into three categories: 0–99, 100–299, and >299 Bq/m<sup>3</sup> according to the WHO.<sup>18</sup>

The characteristics of cases and controls were compared using a bivariate analysis. This was followed by a logistic regression where the dependent variable was the case or control status and the main independent variable was radon concentration classified in the aforementioned categories. The regression was adjusted by age and sex. Results were expressed as ORs with 95% CIs.

Spearman's test was used to determine whether there was any correlation between the extent of the disease and radon concentration.

Stata® 15 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) was used for statistical analysis.

#### Results

Between June 2020 and September 2023, 178 patients with IBD were included (102 ulcerative colitis, 70 Crohn's disease, and 6 unclassified

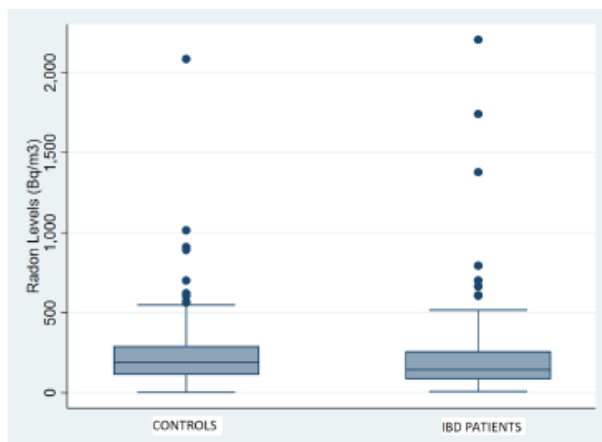
colitis), and compared with 178 controls recruited in parallel. In total, 172 cases and 172 controls handed over the radon detector at the end of the 3 months, and 175 patients with IBD completed 1 year of follow-up, while 3 patients were lost because they did not return to the hospital and they did not answer the phone. Figure 2 shows radon concentration comparing cases and controls. Median radon concentration for cases was 144.5 Bq/m<sup>3</sup> compared to 189.5 Bq/m<sup>3</sup> in controls ( $p$  value = 0.00). In Figure 3, radon levels are broken down not only by cases and controls but also by the type of IBD. Median radon level of controls is 189.5 Bq/m<sup>3</sup>, while the median radon levels of UC patients are 134 Bq/m<sup>3</sup>, being 177 Bq/m<sup>3</sup> in CD patients.

Table 1 shows the sample characteristics broken down by case and control status.

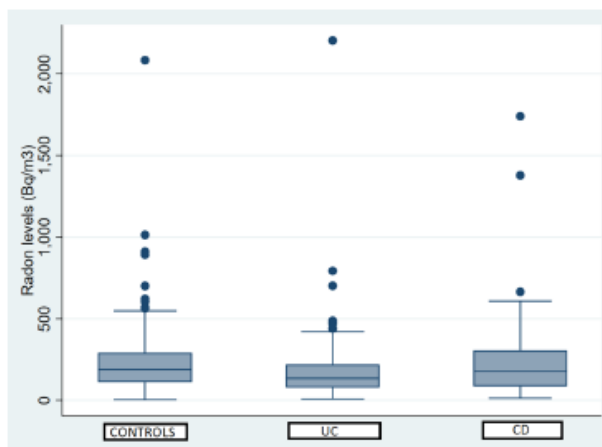
Comparing the median radon level of the controls with the expected level in the region where the study was conducted, it is observed that the included population exhibits higher levels.

After adjusting by age and sex, and using levels of 0–99 Bq/m<sup>3</sup> as a reference, it was found that higher radon levels showed a negative association with the development of IBD (Table 2). Stratifying by sex, higher radon levels showed a trend to a negative association too, but without achieving a statistically significant difference, probably because of the reduction in the sample size.

Radon levels between the different types of IBD are similar ( $p=0.176$ ), being median radon levels of UC, CD, and unclassified colitis 134 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 78–221), 177 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 86–306), and 239 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 111–410), respectively.



**Figure 2.** Comparison of radon concentrations between cases and controls.



**Figure 3.** Radon levels broken down by IBD type.  
CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis.

Endoscopic involvement of patients with ulcerative colitis, measured by the Montreal classification, was correlated with radon levels. Patients with extensive affection at the diagnosis had higher radon levels (Spearman's  $\rho=0.2123$ ,  $\text{Prob} > |t| = 0.0331$ ). Montreal classification for

Crohn's disease did not show correlation with radon levels ( $p > 0.05$  for all the items).

IBD patients were followed for 1 year, and radon levels were compared between patients with flares and patients without flares. There were no

**Table 1.** Sample size description.

	Cases	Controls
<i>N</i>	178	178
Age (median, IQR)	51 (39–59)	51 (42–60)
Sex (% females)	53.4	50.0
Housing area ( <i>N</i> , %)		
Urban	44 (24.7)	62 (34.8)
Rural	134 (75.3)	116 (65.2)
Years living in the dwelling (median, IQR)	21 (14–30)	22 (13–35)
Age of the dwelling (median, IQR)	30.5 (20–50)	37 (23–56)
Work activity ( <i>N</i> , %)		
Inside	133 (74.7)	144 (80.9)
Outside	42 (23.6)	31 (17.4)
No answer/don't know	3 (1.7)	3 (1.7)
Blue collar	79 (44.4)	80 (44.9)
White collar	78 (43.8)	75 (42.1)
No answer/don't know	21 (11.8)	23 (12.9)
Smoking habit ( <i>N</i> , %)		
Never smoker	67 (37.6)	92 (51.7)
Active smoker	31 (17.4)	24 (13.5)
Ex-smoker	80 (44.9)	62 (34.8)
Comorbidities ( <i>N</i> , %)		
Yes	37 (20.8)	58 (32.6)
No	141 (79.2)	120 (67.4)
Radon levels (Bq/m <sup>3</sup> )	144.5 (83–260)	189.5 (112–292.5)
IBD classification		
	Crohn's disease ( <i>N</i> , %): 70 (39.3)	
	L1 46 (65.7)	
	L2 9 (12.9)	
	L3 12 (17.1)	
	L4 3 (4.3)	
	B1 41 (58.6)	
	B2 22 (31.4)	
	B3 7 (10.0)	
	Ulcerative colitis ( <i>N</i> , %): 102 (57.3)	
	E1 36 (35.3)	
	E2 41 (40.2)	
	E3 25 (24.5)	
	Unclassified ( <i>N</i> , %): 6 (3.4)	

IBD, inflammatory bowel disease; IQR, interquartile range.

**Table 2.** Comparison of radon levels between cases and controls, adjusted by age and sex.

Radon levels	Controls (N, %)	Cases (N, %)	OR (95% CI)
0–99	34 (19.8)	59 (34.3)	1
100–299	96 (55.8)	77 (44.8)	0.5 (0.3–0.8)
>299	42 (24.4)	36 (20.9)	0.5 (0.3–0.9)

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

**Table 3.** Relationship between hospitalizations, flares, and radon concentration.

Radon concentration (Bq/m <sup>3</sup> )	Hospitalization OR (95% CI)	Flare OR (95% CI)
0–99	1	1
100–299	0.8 (0.3–2.1)	0.6 (0.3–1.7)
>299	1.7 (0.6–5.0)	1.5 (0.5–4.5)

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

statistically significant differences between patients who had flares in comparison with patients without any flare, taking 0–99 Bq/m<sup>3</sup> as reference (OR=0.7 (95% CI 0.3–1.5) for 100–299 Bq/m<sup>3</sup>, OR=1.3 (95% CI 0.5–3.2) for >299 Bq/m<sup>3</sup>). Median radon levels of patients with at least one flare are 134 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 79–303), while median radon levels of patients with any flare are 150 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 83–251). Dividing patients into hospitalized and non-hospitalized ones, radon levels (taking 0–99 Bq/m<sup>3</sup> as a reference) were no statistically significant different (OR=0.7 (95% CI 0.1–5.3) for 100–299 Bq/m<sup>3</sup>, OR=3.9 (95% CI 0.7–23.4) for >299 Bq/m<sup>3</sup>; Table 3). Median radon levels of patients who had at least one hospitalization are 269 Bq/m<sup>3</sup> (79–414), while median radon levels of patients without any hospitalizations are 144 Bq/m<sup>3</sup> (IQR 83–248).

When analytic parameters such as C-reactive protein (CPR), calprotectin, hemoglobin, ferritin, and iron were correlated with radon levels (both at the time of inclusion of the cases and 1 year after), none of them showed any significant correlation ( $p > 0.05$  for all comparisons, being for CPR, 0.32 at the time of inclusion and 0.40 1 year after. For calprotectin, 0.92 at the time of inclusion and 0.73 1 year after, for hemoglobin, 0.17 at the time of inclusion and 0.15 1 year after, for

ferritin 0.26, at the time of inclusion and 0.14 1 year after, and for iron, 0.45 at the time of inclusion and 0.49 1 year after).

### Discussion

In this study, the exposure to higher levels of radon showed a negative association with IBD, without influencing its evolution in terms of augmenting or diminishing the hospitalizations or flares during 1 year of follow-up. To our knowledge, this is the first study that analyzed this association in IBD. Despite the observed negative association, the findings should be interpreted with caution, as they are likely to be highly speculative due to the limitations discussed below.

In addition, in patients with ulcerative colitis, it has been observed that the greater the extent of the disease, the higher the radon concentration. This is of great interest, as extensive colitis is associated with a higher risk of colorectal cancer and a greater need for long-term treatment. Elevated radon levels could suggest the need for closer monitoring.

Regarding environmental factors, a systematic review of 32 human studies<sup>8</sup> on environmental pollutants and their relationship to the risk and outcomes of IBD shows that exposure to heavy metals, transition metals, air pollution, industrial contaminants, and insecticides is linked to a higher risk of developing IBD, whereas zinc may have protective effects. Studies suggest that pollutants like PM<sub>2.5</sub>, PFAS, and pesticides affect IBD outcomes, including hospitalizations and surgery. The mechanisms behind these effects involve gut microbiome alterations, intestinal barrier dysfunction, and systemic inflammation. Despite these findings, there are knowledge gaps, particularly concerning the long-term and combined effects of pollutants, and the need for more detailed exposure assessments.

People are exposed to environmental radon and its decay products Po-214 and Po-218, which are inhaled. Compartmental biokinetic models have been developed to understand the movement and behavior of inert gases like radon within the body. These models rely on physical laws that govern gas transfer between tissues and fluids, focusing on factors such as blood-to-air partition coefficients, blood perfusion rates, and tissue volumes. After inhalation or absorption, radon equilibrates between the lung air and pulmonary blood and then distributes to systemic tissues based on blood flow. The gas is eventually exhaled as the body eliminates the accumulated radon.<sup>27</sup> It has been described in different studies that radon increases antioxidant enzymes like superoxide dismutase and catalase, diminishing ROS and therefore decreasing inflammation (augments TGF- $\beta$  and decreases TNF $\alpha$ , incrementing regulatory T-lymphocytes). And this radon gas is proposed to have different effects on the individual, such as pain relief and an increase in quality of life.<sup>16</sup> However, it should not be forgotten that it also increases the risk of lung cancer,<sup>11</sup> being the second cause of this type of cancer after tobacco exposure. In this article by Ruano-Raviña *et al.*, the authors highlight the particular vulnerability of never-smokers exposed to high indoor radon concentrations, with studies reporting an OR of lung cancer as high as 2.42 for concentrations exceeding 200 Bq/m<sup>3</sup>. Importantly, adenocarcinoma, the most frequent histological subtype among never-smokers, has shown a consistent association with radon exposure, suggesting a specific pathogenic pathway independent of tobacco-related mechanisms. Regarding other types of cancer, its association is unclear.<sup>28–30</sup> But there are no data about the risk in this respect from exposure at therapeutic doses in humans. Mitchell<sup>31</sup> suggests, after analyzing different doses and lengths of exposure in mice, that there is a window of exposure (between 1 and 100 mGy) that can provide adaptive response protection. Doses below those values could reduce the tumor latency rather than incidence, and doses above increase the risk gradually. This affirmation contrasts with what was shown in the pooling study on radon and lung cancer, which observed that the association with this disease is linear, with no threshold effect.<sup>32</sup>

For years, low doses of radon radiation have been used to treat some inflammatory conditions and relieve the pain caused by some chronic degenerative diseases such as rheumatoid arthritis,<sup>15</sup>

lupus, scleroderma, psoriasis, ankylosing spondylitis, bronchitis, and asthma.<sup>33</sup> In the article by Kojima *et al.*,<sup>34</sup> a patient with ulcerative colitis was treated with radon exposure in a prepared room, radon-containing water, and with exposure to a radon sheet at bedtime. This allowed the patient to stop corticoid therapy, and the patient improved clinically and endoscopically.

Radon levels have been studied in relation to other diseases, such as lung cancer or COPD, being a well-known risk factor for lung cancer. Although the link between radon exposure and lung cancer is well established, its association with other diseases remains unclear and understudied. Growing international interest highlights the need for additional case-control studies to explore these potential relationships. Most existing research has relied on ecological designs that use regional average radon levels, which overlook significant variability between individual homes and result in exposure misclassification. Furthermore, the current evidence on non-pulmonary diseases is inconsistent and heavily influenced by study design and population differences. To enhance causal inference, future studies should focus on individual-level exposure data and be conducted in radon-prone areas, where the wide range of radon levels allows for better assessment of dose-response relationships.<sup>22</sup>

The study of radon concentrations in relation to IBD had not been conducted until now. The area chosen for the study has three principal advantages, the incidence of IBD is higher in comparison with the neighboring regions,<sup>21</sup> the study was conducted at a referral center for IBD allowing the inclusion of all diagnosed cases from the catchment area (this area comprises a population of approximately 320,400 inhabitants based on 2020 estimates), making the study population representative of the regional IBD burden, and it is a radon-prone area. Therefore, this study delves further into the potential epidemiological factors that could be linked to the development and progression of these diseases for the purpose of their control. Having used a radon-prone area should facilitate the finding of a potential dose-response effect, should it exist. A very important advantage is to have individual radon measurements at each participant's dwelling, since it is known that radon concentrations are highly heterogeneous even in houses a few meters away. Finally, all included cases had a thorough clinical exploration, and

their diagnosis was confirmed using standard and accepted procedures.

This possible association between radon levels and IBD might explain the lower incidence of IBD in rural areas,<sup>6</sup> as these are regions where radon levels are higher due to the presence of single-family homes.

This study has some limitations. First, only residential radon is taken into account, ignoring occupational radon levels. But most of the hours are spent at home, including bedtime, being those levels the most representative of the doses to which one is exposed throughout the day. And adjusting by working hours, results do not vary. Although radon was measured using devices placed for at least 3 months (which is recommended by WHO), ideally radon exposure should be measured for 1 year, but this is logistically more difficult and the return rate could be lowered when using such a long period. Second, although there is a significant number of patients included, as one of the strengths of this study is that it was conducted in a referral center for IBD, there is a low proportion of them who were hospitalized or had a flare during the follow-up. Third, the results could be influenced by the selection of controls, as their median concentration is 189.5 Bq/m<sup>3</sup>, considerably higher than the median concentration of 119 Bq/m<sup>3</sup> observed in the subjects from the radon map of Galicia. This difference in concentration between the controls and the study subjects maybe because the radon distribution for cases compared to controls (i.e., controls living in lower storeys than cases, older houses or houses with a cellar, compared to cases) may impact the findings and potentially change their interpretation. Moreover, the selected controls were not drawn from the general population but were instead chosen by convenience from among all patients attending the Gastroenterology outpatient clinics or the Endoscopy unit who did not have an IBD. Fourth, the questionnaire used is not validated, but it was developed specifically for this study.

### Conclusion

Higher concentrations of residential radon might have a negative association with IBD. Residential radon does not have an influence on the evolution of the disease in terms of hospitalizations or flares. Furthermore, high radon levels could have some

association with a more extensive UC. These findings should be interpreted cautiously in light of methodological limitations. They could have been obtained by chance, something possible in any epidemiological study that we cannot disregard since this is the first study on the topic, due to a selection bias of controls, which have higher indoor residential radon concentrations compared to that observed for Galician population, or lack of association because radon might not be related with this disease. Additional research is warranted to confirm these results.

### Declarations

#### *Ethics approval and consent to participate*

The study protocol and consent forms were approved by the Santiago de Compostela-Lugo Ethics Committee (REF 2020/013).

#### *Author contributions*

**Violeta Mauriz-Barreiro:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Writing – original draft.

**Alberto Ruano-Raviña:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Visualization; Writing – review & editing.

**Rocío Ferreiro-Iglesias:** Investigation; Methodology; Supervision; Validation; Writing – review & editing.

**Iria Bastón-Rey:** Conceptualization; Data curation; Investigation; Validation; Writing – review & editing.

**Cristina Calviño-Suárez:** Data curation; Investigation; Methodology; Validation; Visualization; Writing – review & editing.

**Laura Nieto-García:** Investigation; Validation; Visualization; Writing – review & editing.

**Sol Porto-Silva:** Data curation; Investigation; Visualization; Writing – review & editing.

**Xurxo Martínez-Seara:** Data curation; Methodology; Visualization; Writing – review & editing.

**Lucía Martín-Gisbert:** Formal analysis; Supervision; Validation; Writing – review & editing.

**J. Enrique Domínguez-Muñoz:** Conceptualization; Methodology; Resources; Supervision; Validation; Writing – review & editing.

**Manuel Barreiro-de Acosta:** Conceptualization; Data curation; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Supervision; Validation; Visualization; Writing – review & editing.

#### Acknowledgements

This has been possible thanks to the grant Janssen-Antonio Obrador to support scientific publication, allowing further advancement in the knowledge of IBD.

#### Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by X Janssen-Antonio Obrador GETECCU grant (2021).


#### Competing interests


M.B.A. has served as a speaker, consultant, and advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Janssen, Kern Pharma, Celltrion, Takeda, Alphasigma, Pfizer, Sandoz, Biocon, Abivax, Fresenius, Faes Farma, Ferring, Tillots, Chiesi, Adacyte, and Oncostellae. R.F.-I. has served as a speaker, consultant, and advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Janssen, Pfizer, Takeda, Lilly, Galapagos, and Adacyte. I.B.-R. has served as a speaker and advisory member for or has received research funding from AbbVie, Adacyte, Janssen, Pfizer, and Takeda. V.M.-B. has received funding for training from AbbVie, Janssen, and Ferring. The other authors have no COI.

#### Availability of data and materials

The data that support this article are available from the corresponding author on reasonable request.

#### ORCID iDs

Violeta Mauriz-Barreiro  <https://orcid.org/0000-0002-7169-5087>

J. Enrique Domínguez-Muñoz  <https://orcid.org/0000-0001-8283-3185>

#### Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

#### References

1. Malik TA. Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surg Clin North Am* 2015; 95(6): 1105–1122.
2. Zhao M, Lirhus S, Lördal M, et al. Therapeutic management and outcomes in inflammatory bowel diseases, 2010 to 2017 in cohorts from Denmark, Sweden and Norway. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56(6): 989–1006.
3. Barreiro-de-Acosta M, Mendoza JL, Lana R, et al. NOD2/CARD15: geographic differences in the Spanish population and clinical applications in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(5): 321–326.
4. Mauriz-Barreiro V, Ruano-Raviña A, Ferreiro-Iglesias R, et al. Is occupation a risk factor for developing inflammatory bowel disease? A case-control study. *Crohns Colitis* 2023; 5(4): otad065.
5. Singh N and Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2022; 10(10): 1047–1053.
6. Carpio D, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, et al. Influence of urban/rural and coastal/inland environment on the prevalence, phenotype, and clinical course of inflammatory bowel disease patients from northwest of Spain: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(9): 1030–1037.
7. Zhao M, Feng R, Ben-Horin S, et al. Systematic review with meta-analysis: environmental and dietary differences of inflammatory bowel disease in Eastern and Western populations. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 55(3): 266–276.
8. Estevinho MM, Midya V, Cohen-Mekelburg S, et al. Emerging role of environmental pollutants in inflammatory bowel disease risk, outcomes and underlying mechanisms. *Gut* 2025; 74(3): 477–486.
9. Rodríguez-Lago I, Cabriada JL, Rodríguez A, et al.; HAIR Study Group. Environmental exposure to trace elements and heavy metals preceding the clinical onset of inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 2024; 6(1): otae018.
10. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, et al. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. *Cancer Lett* 2014; 345(1): 21–26.
11. Ruano-Raviña A, Fernández-Villar A and Barros-Dios JM. Residential radon and risk of lung cancer in never-smokers (Radón residencial y

- riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores). *Arch Bronconeumol* 2017; 53(9): 475–476.
12. Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, et al. Residential radon, EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases. *Eur Respir J* 2016; 48(5): 1462–1470.
  13. Enjo-Barreiro JR, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, et al. Genome wide association studies in small-cell lung cancer. A systematic review. *Clin Lung Cancer* 2024; 25(1): 9–17.
  14. Kojima S, Cuttler JM, Shimura N, et al. Radon therapy for autoimmune diseases pemphigus and diabetes: 2 case reports. *Dose Response* 2019; 17(2): 1559325819850984.
  15. Kojima S, Thukimoto M, Cuttler JM, et al. Recovery from rheumatoid arthritis following 15 months of therapy with low doses of ionizing radiation: a case report. *Dose Response* 2018; 16(3): 1559325818784719.
  16. Maier A, Wiedemann J, Rapp F, et al. Radon exposure-therapeutic effect and cancer risk. *Int J Mol Sci* 2020; 22(1): 316.
  17. Yamaoka K and Kataoka T. Confirmation of efficacy, elucidation of mechanism, and new search for indications of radon therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2022; 70(2): 87–92.
  18. World Health Organization. *WHO handbook on indoor radon: a public health perspective*. Geneva: World Health Organization, 2009.
  19. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Iturri J, et al. Factors underlying residential radon concentration: results from Galicia, Spain. *Environ Res* 2007; 103(2): 185–190.
  20. Martín-Gisbert L, Ruano-Ravina A, López-Vizcaíno E, et al. The Galician Radon Map: determining indoor radon exposure through census tracts. *Indoor Air* 2025; 2025(1). <https://doi.org/10.1155/INA/4176561>.
  21. Mauriz-Barreiro V, Barreiro-de Acosta M, Bastón-Rey I, et al. Radon exposure and inflammatory bowel disease in a radon prone area. *Rev Esp Enferm Dig* 2022; 114(7): 405–409.
  22. Ruano-Ravina A and Martín-Gisbert L. Radon and disease—it is time for more case-control studies. *JAMA Netw Open* 2025; 8(1): e2454327.
  23. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13(2): 144–164.
  24. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370(9596): 1453–1457.
  25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(Suppl. A): 5A–36A.
  26. Christensen B and Rubin DT. Understanding endoscopic disease activity in IBD: how to incorporate it into practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18(1): 5.
  27. Paquet F, Bailey MR, Leggett RW, et al. ICRP publication 137: occupational intakes of radionuclides: part 3 (published correction appears in *Ann ICRP* 2019; 48(2–3): 511–514, 505–510). *Ann ICRP* 2017; 46(3–4): 1–486.
  28. Bräuner EV, Loft S, Sørensen M, et al. Residential radon exposure and skin cancer incidence in a prospective Danish cohort. *PLoS One* 2015; 10(8): e0135642.
  29. Ruano-Ravina A, Aragonés N, Kelsey KT, et al. Residential radon exposure and brain cancer: an ecological study in a radon prone area (Galicia, Spain). *Sci Rep* 2017; 7(1): 3595.
  30. International Agency for Research on Cancer. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100D. A review of human carcinogens: Part D. Radiation*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2012.
  31. Mitchel RE. The dose window for radiation-induced protective adaptive responses. *Dose Response* 2009; 8(2): 192–208.
  32. Darby S, Hill D, Auvinen A, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* 2005; 330(7485): 223.
  33. Sanders CL. Potential treatment of inflammatory and proliferative diseases by ultra-low doses of ionizing radiations. *Dose Response* 2012; 10(4): 610–625.
  34. Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, et al. Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: three case reports. *Dose Response* 2017; 15(1): 1559325817697531.

## 6. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral explora de manera integral la relación entre la exposición a Rn residencial, factores ambientales y ocupacionales, y la incidencia y evolución de la EII en una área geográfica caracterizada tanto por una alta carga de EII como por concentraciones residenciales de Rn entre las más altas de Europa. El área sanitaria de Santiago de Compostela constituye un entorno singular para este tipo de investigación, dado que combina una incidencia creciente de EII con un riesgo ambiental bien establecido derivado de la alta emanación de Rn procedente del sustrato granítico de la región [60,89]. El trabajo se articula en tres estudios consecutivos y complementarios, diseñados con una lógica progresiva: comenzar con un análisis ecológico que permitiera explorar patrones poblacionales y asociaciones preliminares entre Rn y EII; continuar con un estudio de casos y controles enfocado en la ocupación laboral, a fin de evaluar la contribución de exposiciones profesionales potencialmente relacionadas con disfunciones inmunes e intestinales; y culminar con un estudio prospectivo de casos y controles con medición individual de Rn residencial y seguimiento clínico de un año, que constituye el núcleo central de la tesis. Esta secuencia metodológica ha permitido avanzar desde hipótesis exploratorias hacia análisis cada vez más individualizados y ajustados, reduciendo progresivamente la influencia de posibles sesgos inherentes a los diseños iniciales. Los tres estudios, de forma conjunta, aportan un panorama multidimensional de un posible determinante ambiental apenas explorado en este contexto.

La discusión que sigue se centra en interpretar los hallazgos obtenidos a la luz de la evidencia científica disponible, tanto en el ámbito de la EII como en el de la investigación sobre Rn y salud.

En primer lugar, se abordará la coherencia de los resultados obtenidos en comparación con la literatura previa, nacional e internacional. La mayor parte de los estudios epidemiológicos sobre Rn se han centrado en su papel como carcinógeno pulmonar, siendo el segundo factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón después del tabaco[63,65]. Sin embargo, existe una escasez casi total de investigaciones que exploren su posible implicación en enfermedades inmunomediadas o inflamatorias crónicas, como la EII. Este vacío justifica la relevancia pionera del presente trabajo.

En segundo lugar, se examinarán los posibles mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar las asociaciones observadas —o la ausencia de ellas— entre Rn y EII. La radiación ionizante de baja dosis se ha vinculado a fenómenos de inmunomodulación y hormesis radiobiológica, con efectos paradójicos de protección frente a la inflamación crónica en determinadas condiciones[70,71,83]. Aunque este tipo de efectos se ha descrito principalmente en contextos de radioterapia a bajas dosis o de terapias con Rn en enfermedades reumatológicas, podrían aportar una base teórica para interpretar hallazgos inesperados como la asociación negativa observada entre altos niveles de Rn residencial y el riesgo de EII en el tercer estudio de esta tesis.

En paralelo, se explorará el papel de los factores ocupacionales, un terreno apenas abordado en la investigación de EII. Esta línea de investigación se apoya en trabajos recientes que señalan la influencia de elementos traza y contaminantes ambientales en la aparición de EII[55,56].

Un tercer aspecto de la discusión será el análisis crítico de las fortalezas y limitaciones metodológicas de los tres estudios. Cada diseño aporta ventajas y restricciones: el análisis ecológico permitió detectar patrones iniciales pero está limitado por la falacia ecológica y la ausencia de exposición individual; el estudio ocupacional incorporó información detallada sobre trayectorias laborales pero sufrió limitaciones de tamaño muestral y heterogeneidad en la clasificación de exposiciones; finalmente, el estudio con medición individual de Rn aportó datos inéditos de gran calidad metodológica, aunque su seguimiento temporal se limitó a un año y el tamaño de la cohorte restringió la potencia de los análisis estratificados.

Por último, esta discusión integrará las implicaciones clínicas y de salud pública de los hallazgos. Aunque los resultados no confirman al Rn como un factor de riesgo principal en la EII, su elevada prevalencia en Galicia y su efecto demostrado en otras enfermedades graves justifican mantener políticas activas de medición, mitigación y concienciación. Asimismo, la identificación de patrones ocupacionales, aunque preliminares, sugiere la importancia de considerar la historia laboral en la evaluación de pacientes con EII. Desde una perspectiva epidemiológica, los resultados obtenidos aportan datos inéditos que sientan las bases para futuros estudios multicéntricos, longitudinales y con mayor poder estadístico.

En resumen, esta tesis doctoral no solo constituye la primera aproximación sistemática a la relación entre Rn residencial y EII, sino que también amplía el marco conceptual de la investigación ambiental en gastroenterología, integrando de manera coherente distintos factores y niveles de análisis. La discusión que sigue profundizará en cada uno de estos aspectos, organizados en torno a los tres estudios realizados, para finalmente ofrecer una interpretación global de sus implicaciones en la comprensión y el manejo de la EII.

### 6.1. INTERPRETACIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS.

Los resultados de esta tesis doctoral, obtenidos a partir de tres estudios consecutivos y complementarios, ofrecen un marco sólido para analizar la posible influencia del Rn residencial y de otros factores ambientales y ocupacionales en el desarrollo y la evolución de la EII en un entorno de alta exposición. El área sanitaria de Santiago de Compostela, localizada en Galicia, presenta una incidencia de EII superior a la descrita en otras regiones de España[51], así como una de las mayores concentraciones de Rn residencial de Europa[58,60]. Este escenario particular convierte a esta población en un laboratorio natural para explorar la interacción entre factores genéticos, ambientales y geográficos.

El primer estudio —un análisis ecológico— reveló asociaciones preliminares entre la concentración municipal de Rn residencial y la incidencia de EII sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las variables, tampoco encontrando asociación entre zonas con más Rn e incidencia de EII. A pesar de las limitaciones inherentes al diseño ecológico, este hallazgo inicial fue clave para plantear hipótesis más específicas y justificar el paso a diseños analíticos con mediciones individuales. La ausencia de estudios previos que evaluaran esta relación directa posiciona este trabajo como pionero en el ámbito, aunque la literatura sí documenta la implicación del Rn en otras enfermedades inflamatorias y respiratorias[71,83], así como su papel reconocido como carcinógeno pulmonar[63,65].

El segundo estudio se centró en explorar la posible influencia de factores ocupacionales en el riesgo de desarrollar EII, partiendo de la hipótesis de que determinadas ocupaciones —especialmente aquellas clasificadas como *blue collar*, con mayor exposición potencial a contaminantes físicos y químicos— podrían asociarse a una disfunción de la barrera intestinal y a la inducción de procesos inflamatorios crónicos. Esta aproximación se sustenta en la evidencia previa que vincula la exposición laboral a metales pesados, polvo, disolventes y

material particulado con alteraciones en la permeabilidad intestinal y en la regulación inmune[54–56].

A pesar de que en nuestro estudio no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables laborales analizadas y la aparición de EII, la ligera sobrerrepresentación de trabajadores manuales en el grupo de casos sugiere un patrón que podría adquirir relevancia en investigaciones con mayor tamaño muestral o con una caracterización más exhaustiva de la exposición ocupacional. Este hallazgo, aunque preliminar, coincide con observaciones previas de que las exposiciones ambientales y ocupacionales pueden ejercer efectos aditivos o sinérgicos sobre el riesgo de enfermedades inflamatorias[28,43].

La ausencia de diferencias significativas en nuestro análisis no debe interpretarse como evidencia definitiva de ausencia de asociación, ya que podrían existir factores de confusión no controlados o una clasificación insuficientemente precisa de las exposiciones laborales. Además, la posible interacción entre ocupaciones de riesgo y exposiciones ambientales residenciales —particularmente la exposición a Rn en áreas geográficas de alta emanación natural— plantea un escenario biológicamente plausible en el que ambas fuentes de exposición contribuyan, de forma independiente o combinada, al desarrollo o evolución de la EII[63,70,83].

Estos resultados refuerzan la necesidad de estudios multicéntricos, con evaluaciones individuales de la exposición y seguimiento longitudinal, que permitan discernir el papel relativo y combinado de las exposiciones laborales y residenciales. También sugieren que, en regiones como Galicia, donde confluyen factores ambientales singulares, la investigación en EII debe abordar de forma integrada el contexto ambiental y ocupacional del paciente.

El tercer estudio, de casos y controles con medición individual de Rn y seguimiento prospectivo de un año de los casos, constituye el eje central de la tesis. De manera inesperada, los niveles de Rn fueron más altos en los controles que en los casos, y el análisis ajustado por edad y sexo sugirió una asociación negativa entre altas concentraciones de Rn y el desarrollo de EII. Aunque este hallazgo podría interpretarse como posible efecto protector, es necesario ser cautos. Factores como la movilidad residencial, las diferencias en la localización geográfica de las viviendas, el sesgo de selección o la exposición acumulada a lo largo de la vida podrían influir en la dirección y magnitud de la asociación observada.

En cuanto a la evolución clínica durante el seguimiento, los niveles de Rn no se asociaron con mayor frecuencia de brotes, hospitalizaciones o peores parámetros analíticos. Estos resultados contrastan con lo descrito en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, donde exposiciones bajas y controladas a radiación ionizante han mostrado efectos antiinflamatorios y de modulación inmune[70,85]. Sin embargo, las dosis y formas de exposición evaluadas en dichos estudios son muy diferentes a las derivadas de la exposición residencial crónica, además de que el seguimiento de este estudio se limita a un año y la incidencia de brotes y hospitalizaciones es escasa.

## **6.2. DISCUSIÓN ESPECÍFICA DE CADA ESTUDIO.**

### **6.2.1. Estudio ecológico.**

El análisis ecológico realizado en el primer estudio constituye el primer intento documentado de explorar la asociación entre niveles de Rn residencial y la incidencia de EII en Galicia, una región con características singulares tanto en términos de prevalencia de la enfermedad como de exposición ambiental. A pesar de que este tipo de diseño no permite establecer causalidad ni valorar exposiciones individuales, sí proporciona una visión inicial

sobre posibles patrones geográficos y la necesidad de estudios más robustos. El hallazgo más relevante fue la ausencia de asociación observada entre los niveles de Rn medidos a nivel municipal y la incidencia de EII en el área de Santiago de Compostela durante 2017. Si bien podría interpretarse como un resultado negativo, su relevancia reside en que, hasta el momento, no existían precedentes que examinaran directamente esta relación

Estos resultados adquieren interés en el contexto de la elevada exposición a Rn residencial en Galicia, documentada previamente[60,73]. La literatura previa ha identificado asociaciones claras entre Rn y cáncer de pulmón, incluso a niveles moderados de exposición[63,65], así como relaciones más controvertidas con otras patologías crónicas como la EPOC[90] o enfermedades cardiovasculares[64]. Sin embargo, no existían precedentes publicados que evaluaran específicamente la relación entre Rn y EII.

La posible relación entre Rn y EII podría hipotetizarse a partir de mecanismos biológicos descritos en estudios experimentales y de la literatura sobre radiación ionizante. Se sabe que exposiciones bajas y crónicas pueden modular la respuesta inmune, afectando a la activación de linfocitos T y la producción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias [71,83]. Este tipo de modulaciones podrían, teóricamente, desempeñar un papel tanto en la iniciación como en la evolución de enfermedades de base inmunitaria como la EII. Sin embargo, el diseño ecológico limita la capacidad de corroborar esta hipótesis, ya que no recoge información individual sobre exposición, movilidad residencial, ocupación laboral, dieta u otros factores ambientales que pueden actuar como variables de confusión[28,43].

En este sentido, el diseño ecológico cumple una función exploratoria, pero sus limitaciones metodológicas —especialmente la falacia ecológica— obligan a interpretar los resultados con cautela. La heterogeneidad intra-municipal en los niveles de Rn, documentada incluso en núcleos próximos[59], y las variaciones en la densidad poblacional podrían influir en los patrones observados.

En este contexto, el valor principal de este estudio no reside en demostrar o descartar una asociación definitiva, sino en haber generado hipótesis plausibles y en haber establecido una base para la transición hacia diseños más robustos, como los estudios de casos y controles donde la medición individual y el ajuste por covariables son posibles. La información aportada permitió, además, identificar la necesidad de integrar la exposición ambiental al Rn en la agenda investigadora sobre EII, al menos en regiones de alta exposición natural como Galicia, donde su papel como carcinógeno pulmonar ya constituye un problema prioritario de salud pública.

### **6.2.2. Estudio de factores ocupacionales.**

El segundo trabajo de esta tesis abordó un aspecto hasta ahora prácticamente inexplorado en la epidemiología de la EII: el posible papel de la ocupación laboral en su aparición. Aunque la literatura previa había documentado asociaciones entre ciertas profesiones y enfermedades respiratorias, dermatológicas o cáncer[63,86], los estudios que examinan la relación entre ocupación y EII son escasos y, en su mayoría, retrospectivos o con escasa capacidad para diferenciar entre tipos de trabajo[28,43].

El diseño de casos y controles implementado en este estudio permitió recopilar información detallada sobre la trayectoria laboral de cada participante, clasificando los empleos en categorías amplias —*blue collar* y *white collar*—, pero también analizando exposiciones específicas (polvos, disolventes...). Este enfoque es relevante porque la ocupación puede implicar una exposición crónica, continua y difícil de cuantificar a agentes con capacidad de inducir alteraciones sistémicas. Diversos estudios han documentado cómo la inhalación o ingestión de polvo en suspensión, sílice, compuestos orgánicos volátiles y metales pesados

puede desencadenar estrés oxidativo, alterar la permeabilidad intestinal y favorecer procesos inflamatorios, teniendo efectos sistémicos tras su inhalación o ingestión[55,56].

En el análisis realizado, aunque no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre las ocupaciones clasificadas como *blue collar* y el riesgo de EII, ni tampoco en relación con la exposición a polvos, disolventes o contacto con animales, se observó una ligera mayor proporción de este tipo de trabajos en los pacientes con EII en comparación con los controles. Este patrón, aunque no concluyente, resulta coherente con la hipótesis planteada en la literatura de que la exposición habitual, en entornos industriales, agrícolas o de la construcción, a partículas inhaladas o ingeridas—incluyendo polvo, material particulado, disolventes y metales pesados— podría contribuir a alteraciones de la microbiota intestinal o a disfunciones inmunitarias con potencial inflamatorio crónico[46,54,55].

La ausencia de significación estadística puede deberse a limitaciones metodológicas, como el tamaño muestral, la heterogeneidad en la clasificación de ocupaciones o la falta de cuantificación precisa de las exposiciones. No obstante, los mecanismos biológicos propuestos en estudios previos, que incluyen el aumento de la permeabilidad intestinal y la activación sostenida del sistema inmune innato y adaptativo, justifican que este sea un campo de investigación a seguir explorando[28,43]. La posible interacción entre exposiciones laborales y ambientales—por ejemplo, el Rn residencial en zonas de alta emanación natural como Galicia— podría actuar de forma aditiva o sinérgica, amplificando el riesgo en subgrupos específicos de pacientes[70,83].

Diversos estudios han explorado mecanismos por los que exposiciones ocupacionales pueden afectar al intestino. La inhalación de polvo de sílice, por ejemplo, se ha asociado con alteraciones inmunológicas y un aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes[72]. La exposición a metales como el cadmio, el plomo o el mercurio puede inducir estrés oxidativo, dañar la barrera epitelial intestinal y modular la respuesta de macrófagos y linfocitos[56]. Además, compuestos orgánicos volátiles y pesticidas, frecuentes en ciertas labores agrícolas, han mostrado capacidad para alterar la composición microbiana y la respuesta inflamatoria [44,55]. Estas evidencias, aunque indirectas, sustentan la necesidad de explorar más a fondo la relación entre ocupación y EII.

Por otro lado, no debe descartarse la posibilidad de que las exposiciones ocupacionales actúen de manera sinérgica con otras exposiciones ambientales. En Galicia, por ejemplo, los trabajadores agrícolas o de la construcción, con mayor probabilidad de desempeñar tareas en áreas rurales, podrían estar sometidos simultáneamente a altas concentraciones de Rn residencial. La combinación de exposiciones podría aumentar la susceptibilidad en subgrupos específicos, un aspecto que merece investigación adicional.

En definitiva, este estudio no permite confirmar una relación causal entre ocupación laboral y EII, pero constituye una primera aproximación al papel de la ocupación en la EII en una área de alta incidencia, y sugiere que futuras investigaciones deberían incluir la historia laboral como variable relevante, integrando mediciones objetivas de exposición ambiental.

### **6.2.3. Estudio de Rn individual y evolución clínica.**

El tercer estudio constituye el núcleo central de esta tesis doctoral al haber abordado, por primera vez en la literatura científica, la relación entre la exposición residencial individual a Rn y la incidencia y evolución clínica de la EII en una región caracterizada tanto por su alta exposición ambiental a este gas como por su elevada incidencia de la enfermedad. A diferencia del primer trabajo, de carácter ecológico, este estudio empleó mediciones directas de Rn en el

domicilio de cada participante mediante detectores RSKS, garantizando una estimación precisa de la exposición individual.

Llama la atención que, lejos de observarse una asociación positiva, los niveles más altos de Rn parecieron correlacionarse con una menor probabilidad de desarrollar EII incluso tras ajustar por edad y sexo. En concreto, los niveles de 100–299 Bq/m<sup>3</sup> y >299 Bq/m<sup>3</sup> presentaron OR de 0,5 (IC 95%: 0,3–0,8) y 0,5 (IC 95%: 0,3–0,9), respectivamente, en comparación con el grupo de referencia (0–99 Bq/m<sup>3</sup>).

Este hallazgo contrasta con el paradigma ampliamente aceptado del Rn como carcinógeno pulmonar de tipo 1[63,65], y con la evidencia epidemiológica que relaciona su exposición crónica con mayor riesgo de cáncer de pulmón, incluso en no fumadores[89,90]. No obstante, podría ser coherente con hipótesis derivadas de la radiobiología de bajas dosis, según las cuales exposiciones reducidas a radiación ionizante pueden inducir respuestas adaptativas con efectos moduladores sobre el sistema inmune[83,86]. Estudios experimentales han sugerido que dosis muy bajas pueden generar un estado de preactivación inmunitaria o una respuesta antiinflamatoria que atenúe la progresión de ciertas patologías crónicas[70,82,84].

Al estratificar por sexo, las asociaciones mantuvieron una tendencia protectora, si bien perdieron significación estadística, probablemente debido a la reducción del tamaño muestral en cada subgrupo.

La evaluación de la extensión y localización de la enfermedad, según la clasificación de Montreal, reveló una correlación positiva entre la extensión de la colitis ulcerosa y los niveles de Rn, de forma que los pacientes con afectación extensa (E3) presentaban concentraciones más elevadas. Este hallazgo es relevante, ya que la colitis extensa se asocia con un mayor riesgo de cáncer colorrectal y una mayor necesidad de tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, en aquellos pacientes donde se observen niveles elevados de Rn podrían requerir de una monitorización más estrecha. Esta asociación entre la clasificación de Montreal y los niveles de Rn no se observó en la enfermedad de Crohn.

En cuanto al seguimiento clínico durante un año, no se encontraron diferencias significativas entre niveles de Rn y riesgo de brotes o necesidad de hospitalización, aunque los pacientes que padecieron brotes o fueron hospitalizados durante este tiempo fueron escasos. Los parámetros analíticos (PCR, CF, hemoglobina, ferritina y hierro) no mostraron correlaciones significativas con la exposición medida, lo que sugiere que, al menos en el corto plazo, el Rn no ejerce un impacto detectable en estos biomarcadores inflamatorios o de estado nutricional.

En conjunto, este estudio aporta un resultado inesperado: la posible asociación inversa entre Rn residencial y riesgo de EII. Aunque este hallazgo podría explicarse por mecanismos de inmunomodulación a bajas dosis de radiación, es necesario interpretarlo con cautela y validar los resultados en cohortes más amplias y en otros entornos geográficos. Asimismo, se plantea la conveniencia de explorar el papel del Rn no sólo como potencial factor de riesgo, sino como modulador de la respuesta inflamatoria intestinal, hipótesis que podría tener implicaciones relevantes en la comprensión de la fisiopatología de la EII y en la identificación de nuevos factores ambientales implicados en su etiología.

### **6.3. INTEGRACIÓN DE HALLAZGOS: VISIÓN CONJUNTA DE LOS TRES ESTUDIOS.**

La integración de los resultados obtenidos en los tres estudios de esta tesis permite articular una visión más completa sobre la relación potencial entre el Rn residencial, otros factores ambientales y ocupacionales, y la EII en un contexto geográfico singular como es Galicia. En conjunto, los datos sugieren que las exposiciones ambientales en esta región, marcada por una elevada incidencia de EII[51] y concentraciones de Rn entre las más altas de Europa[58,60], no

se comportan de forma homogénea ni en la misma dirección que lo descrito en otras patologías inflamatorias y oncológicas.

El hallazgo más llamativo es la ausencia de una asociación positiva consistente entre los niveles de Rn residencial y el riesgo de EII, llegando incluso a observarse una tendencia inversa en el estudio con medición individual y ajuste por variables demográficas. Este resultado, aunque inesperado, podría interpretarse como un ejemplo de la complejidad de las interacciones entre exposiciones ambientales y procesos inflamatorios crónicos, donde la dosis, la duración y el momento de la exposición desempeñan un papel crítico[83,86]. Al contrastar con la literatura sobre cáncer de pulmón, donde el Rn se confirma como carcinógeno de primer nivel[63,65], se pone de manifiesto que los mecanismos patogénicos implicados en la inflamación intestinal podrían diferir sustancialmente de los implicados en la carcinogénesis pulmonar.

En este contexto, la ligera sobrerrepresentación de ocupaciones *blue collar* entre los casos, aun sin significación estadística, abre la puerta a interpretar el riesgo de EII como resultado de una posible sumatoria de exposiciones, tanto laborales como residenciales. Si bien no se ha podido confirmar un efecto aditivo en los análisis realizados, la plausibilidad biológica de que contaminantes inhalados o ingeridos en el entorno laboral potencien la inflamación intestinal —especialmente en individuos expuestos simultáneamente a altos niveles de Rn— se apoya en estudios que documentan el impacto de partículas y metales pesados sobre la permeabilidad intestinal y la respuesta inmune[54–56].

Otra aportación relevante de esta tesis es la constatación de que, en el seguimiento clínico a un año, la exposición residencial a Rn no se relacionó con un peor curso evolutivo de la enfermedad, medida en términos de brotes, hospitalizaciones o parámetros analíticos. Esta ausencia de efecto en la evolución contrasta con datos de la literatura sobre otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, donde se ha descrito una modulación de la respuesta inflamatoria con exposiciones controladas a radiación ionizante[70,85]. La discrepancia podría explicarse por las diferencias sustanciales en la naturaleza de la exposición —controlada y de corta duración en un contexto terapéutico frente a crónica y residencial en el presente estudio— y por la duración limitada del seguimiento.

Resulta relevante considerar la posible influencia del Rn en otras enfermedades inmunomediadas. Estudios clínicos y experimentales han descrito que exposiciones controladas a bajas dosis de radiación ionizante pueden ejercer efectos moduladores sobre la respuesta inflamatoria y autoinmune. En enfermedades reumáticas, la balneoterapia con Rn ha demostrado beneficios clínicos sostenidos, incluyendo mejoría del dolor y de la funcionalidad en pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis y artrosis[91,92]. En el ensayo multicéntrico IMuRa, por ejemplo, se observaron beneficios clínicos prolongados tras terapia en spa con Rn en pacientes con enfermedades reumáticas crónicas, reforzando la hipótesis de un efecto inmunomodulador de este gas en contextos inflamatorios[91]. Estos hallazgos se alinean con lo descrito en estudios experimentales sobre artritis y diabetes tipo 1, donde la exposición a bajas dosis de radiación promovió una respuesta antiinflamatoria y una modulación de la actividad de linfocitos T[83,93]. Aunque los mecanismos precisos no están completamente aclarados, se ha propuesto que el Rn podría inducir cambios en el equilibrio de citoquinas pro y antiinflamatorias, así como estimular vías de reparación celular que contribuyen a limitar la inflamación crónica. En consecuencia, resulta plausible que el Rn actúe como modulador de la inmunidad en un espectro más amplio de patologías inmunomediadas, lo que justifica la necesidad de explorar su papel más allá de la EII.

En conjunto, los hallazgos plantean un escenario en el que el Rn residencial no actúa como un factor de riesgo evidente para el desarrollo o la evolución de la EII en la población estudiada, aunque su interacción con otras exposiciones ambientales y ocupacionales sigue siendo una

hipótesis plausible y no descartada. La complementariedad metodológica de los tres estudios —del análisis poblacional a la medición individual— refuerza la validez del marco conceptual, pero también subraya la necesidad de investigaciones multicéntricas con mayor poder estadístico, caracterización precisa de exposiciones y seguimiento prolongado para desentrañar el verdadero papel del Rn y de otros factores ambientales en la EII.

#### **6.4. INTERPRETACIÓN DE LA AUSENCIA DE ASOCIACIÓN POSITIVA ENTRE Rn Y EII.**

El hallazgo más inesperado del tercer estudio fue la ausencia de asociación positiva entre Rn residencial y el desarrollo de EII, con una tendencia incluso a una relación inversa. Este resultado contradice la hipótesis inicial, que planteaba que la exposición a radiación ionizante podría incrementar el riesgo de inflamación intestinal crónica, en analogía con su efecto carcinogénico demostrado en pulmón[63,65].

Existen varias explicaciones posibles:

1. Efecto inmunomodulador de bajas dosis: estudios experimentales han mostrado que exposiciones crónicas a bajas dosis de radiación, como las derivadas del Rn ambiental, pueden inducir respuestas adaptativas protectoras, reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias y aumentando mecanismos antiinflamatorios[70,83,86]. Este fenómeno de hormesis radiológica podría explicar una asociación inversa.
2. Efecto de confusión por variables socioambientales: las áreas con mayores niveles de Rn en Galicia son frecuentemente rurales, con menor exposición a otros factores de riesgo como contaminación atmosférica urbana o dietas más procesadas, lo que podría sesgar la relación[44,56].
3. Limitaciones metodológicas: aunque la medición individualizada del Rn en el tercer estudio reduce el error de clasificación, el periodo de exposición relevante para el inicio de la EII podría ser anterior al de la medición (ventana de latencia).

Es importante resaltar que, aunque no se detectó asociación con el inicio de la enfermedad, sí se observó correlación entre mayores niveles de Rn y una afectación colónica más extensa en colitis ulcerosa. Esto sugiere que el Rn podría no ser un factor desencadenante primario, pero sí modulador de la expresión fenotípica de la enfermedad en determinados casos.

Cabe señalar que los efectos derivados de la exposición al Rn no son necesariamente uniformes en toda la población, sino que pueden variar en función de características individuales de los sujetos expuestos. Factores como el sexo, la edad, la predisposición genética, el tabaquismo, la dieta y las condiciones laborales pueden modular la magnitud del daño inducido por la radiación ionizante. La literatura en radiobiología ha demostrado que existen diferencias en la respuesta inmune y en la capacidad de reparación del ADN entre individuos, lo que sugiere que determinadas subpoblaciones podrían ser más susceptibles a desarrollar efectos adversos frente a la exposición a Rn[63,86]. Además, estudios epidemiológicos en cáncer de pulmón han documentado una mayor vulnerabilidad en no fumadores expuestos a Rn en comparación con fumadores, lo que refuerza la idea de que la interacción entre radón y otros determinantes ambientales o genéticos resulta determinante en su impacto en la salud[65,89]. En el contexto de la EII, esta susceptibilidad diferencial podría traducirse en que solo ciertos perfiles de pacientes —por ejemplo, aquellos con una predisposición genética o con comorbilidades inflamatorias— sean más sensibles al efecto inmunomodulador del Rn, lo que abre la puerta a investigar posibles subgrupos de riesgo dentro de la población general.

### 6.5. HALLAZGOS NOVEDOSOS Y APORTACIÓN AL CONOCIMIENTO.

La presente tesis aporta varias novedades relevantes al campo de la epidemiología ambiental de la EII:

- Primera investigación que evalúa de forma directa e individualizada la relación entre Rn residencial y EII en una región de alta exposición, integrando además análisis clínicos de evolución y gravedad.
- Identificación de una posible relación inversa entre Rn y riesgo de EII, lo que abre nuevas hipótesis sobre los mecanismos inmunomoduladores de la radiación a bajas dosis,
- No se halló asociación entre las diferentes exposiciones laborales y el desarrollo de EII.
- Observación de correlación entre Rn y extensión de la colitis ulcerosa al diagnóstico, hallazgo inédito que podría reflejar interacciones específicas entre exposición ambiental e inmunidad mucosa.

Estos resultados no solo aportan datos originales, sino que también demuestran la viabilidad de combinar diferentes diseños epidemiológicos (ecológico, casos y controles, seguimiento prospectivo) para abordar una misma hipótesis desde distintas perspectivas.

### 6.6. LIMITACIONES.

El presente trabajo, compuesto por tres estudios complementarios —un estudio ecológico, un estudio de casos y controles sobre ocupación laboral y un estudio de casos y controles con mediciones directas de Rn y seguimiento clínico— presenta una serie de limitaciones inherentes a la metodología utilizada y a las características de la población de estudio.

- Diseño del estudio:
  - El primer análisis es un estudio ecológico, lo que implica que las conclusiones obtenidas se basan en datos agregados a nivel municipal y no a nivel individual. Esto introduce el riesgo de falacia ecológica, ya que las asociaciones encontradas a nivel poblacional no necesariamente reflejan relaciones causales a nivel individual.
  - Los dos estudios posteriores, basados en diseños casos y controles, permiten un mayor control sobre las variables y la exposición individual, pero comparten limitaciones propias como la posibilidad de sesgo de recuerdo (especialmente en la información sobre ocupación laboral y hábitos de vida) y sesgo de selección en la captación de controles.
- Medición de la exposición:
  - En el primer estudio, los niveles de Rn se estimaron a partir del Mapa de Radón de Galicia, que utiliza mediciones previas realizadas en viviendas de cada municipio. Aunque este recurso es robusto y validado, no sustituye a la medición directa de cada vivienda, pudiendo dar lugar a errores de clasificación no diferenciales de la exposición.
  - En el tercer estudio, aunque se utilizaron mediciones individuales con detectores RSKS de trazas, la exposición se estimó en base a tres meses de medición asumiendo que dichos valores son representativos de la exposición anual y de largo plazo. Factores como cambios en la ventilación, reformas en el hogar, exposición ocupacional al Rn o variaciones estacionales podrían introducir variabilidad.
- Representatividad de la muestra:
  - La población de estudio procede exclusivamente del área sanitaria de Santiago de Compostela, una región con características ambientales y epidemiológicas

muy particulares (alta incidencia de EII y alta exposición a Rn). Esto puede limitar la generalización de los resultados a otras áreas con diferente perfil ambiental.

- La participación voluntaria en los estudios puede generar un sesgo de autoselección, dado que individuos más preocupados por su salud o por la exposición al Rn pueden estar sobrerrepresentados.
- Variables de confusión y factores no medidos:
  - Aunque se han ajustado los análisis por variables clave como la edad y el sexo, otros factores potencialmente relevantes (por ejemplo, dieta, microbiota intestinal, polución atmosférica) no pudieron ser controlados en todos los estudios, lo que podría influir en la magnitud y dirección de las asociaciones encontradas.
- Tamaño muestral en análisis estratificados:
  - Aunque la muestra global fue adecuada, algunos análisis estratificados (por sexo, tipo de EII o gravedad) pueden carecer de potencia estadística suficiente para detectar asociaciones significativas. Esto podría explicar la ausencia de significación estadística en algunas comparaciones pese a observarse tendencias.
- Seguimiento clínico:
  - En el tercer estudio, el seguimiento de un año permitió explorar la posible influencia del Rn en la evolución clínica de la EII, pero este periodo puede ser insuficiente para evaluar efectos a largo plazo o sobre la historia natural de la enfermedad, dado que se trata de una enfermedad crónica con periodos variables de actividad y remisión.

### 6.7. FORTALEZAS.

A pesar de las limitaciones señaladas, la presente tesis cuenta con múltiples fortalezas que refuerzan la validez interna y la relevancia científica de los hallazgos:

- Enfoque novedoso:
  - Se evalúa de manera específica la posible relación entre exposición al Rn residencial y EII, tanto a nivel poblacional como individual, aportando evidencia original a un campo escasamente explorado.
  - La inclusión del análisis ocupacional como factor ambiental complementa la visión multifactorial de la EII y abre nuevas líneas de investigación.
- Diseño metodológico progresivo y complementario:
  - La tesis sigue una secuencia metodológica lógica: primero un estudio poblacional para generar hipótesis, seguido de un estudio analítico sobre un factor concreto (ocupación) y finalmente un estudio individualizado con mediciones directas de Rn y seguimiento prospectivo.
  - Esta estructura escalonada refuerza la consistencia de las observaciones y permite triangulación de resultados.
  - Esta progresión permite pasar de la observación poblacional a la medición individual, aumentando la validez interna de los hallazgos.
  - La inclusión de casos incidentes evita el sesgo de supervivencia y facilita la interpretación causal. Por otro lado, su diseño de casos y controles con emparejamiento por edad y sexo aumenta la comparabilidad de los grupos.
- Medición objetiva de la exposición:

- El uso de mediciones individualizadas de Rn permite superar la principal limitación de los estudios ecológicos: el posible error en la clasificación de la exposición.
- El uso de detectores certificados de Rn con lectura por el Laboratorio de Radón de Galicia proporciona una medición fiable y validada, minimizando el riesgo de errores sistemáticos.
- La categorización de Rn en tres rangos permite evaluar un posible gradiente dosis-respuesta.
- Alta calidad de la base de datos clínica:
  - Los casos incluidos son incidentes y confirmados mediante criterios diagnósticos estandarizados, lo que reduce el riesgo de sesgo de clasificación.
  - Se dispone de información clínica detallada (fenotipo, extensión, actividad endoscópica, hospitalizaciones y brotes), lo que enriquece los análisis.
- Colaboración multidisciplinar:
  - El trabajo ha sido posible gracias a la colaboración entre especialistas en aparato digestivo, epidemiólogos y expertos en Rn, lo que ha permitido un abordaje integral del problema.
- Relevancia para la salud pública:
  - La investigación se desarrolla en una zona de alta exposición al Rn, reconocida como prioritaria para la intervención en salud pública, y en una región con elevada incidencia de EII, lo que aumenta la pertinencia y aplicabilidad de los resultados en la planificación sanitaria.
- Contribución a la literatura científica:

Los tres estudios aportan información novedosa y generan hipótesis sobre la posible relación entre Rn y EII, abriendo el camino para futuros estudios multicéntricos, de cohortes y con seguimiento prolongado.

## **6.8. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN Y LA SALUD PÚBLICA.**

Las implicaciones derivadas de esta tesis son múltiples:

- Para la investigación:
  - Es necesario replicar estos hallazgos en otras regiones con alta exposición a Rn para confirmar la ausencia de asociación positiva y explorar la hipótesis de un posible efecto protector.
  - Se abre la puerta a desarrollo de estudios mecanísticos que analicen biomarcadores inmunológicos y oxidativos en pacientes expuestos a diferentes niveles de Rn, para entender mejor su impacto biológico.
  - La ocupación laboral es otro factor que podría tenerse en cuenta en estudios epidemiológicos de EII, con clasificación detallada y medición de exposición específica a tóxicos.
- Para la salud pública:
  - Aunque el Rn no está claro que aumente el riesgo de EII, sigue siendo un carcinógeno pulmonar de primer nivel, por lo que las recomendaciones de mitigación en viviendas con niveles elevados deben mantenerse.
  - La identificación de factores ambientales modificables, incluso si no están directamente relacionados con la EII, es clave para un abordaje integral de la salud poblacional.

En síntesis, esta tesis abre la puerta a un papel causal relevante del Rn en el inicio de la EII, además de abrir nuevas líneas de investigación sobre su papel modulador y sobre la importancia de los factores ocupacionales en la etiopatogenia de estas enfermedades.

## 7. CONCLUSIONES

- Los tres estudios que conforman esta tesis doctoral ofrecen una visión integrada y pionera sobre la posible interacción entre la exposición residencial al Rn, otros determinantes ambientales —como la ocupación laboral— y el desarrollo y evolución de la EII en un entorno geográfico singular caracterizado por una alta incidencia de la enfermedad y concentraciones elevadas de Rn en interiores.
- Los resultados no evidencian una asociación positiva directa entre la exposición al Rn y la aparición o progresión clínica de la EII; de hecho, en el análisis ajustado por edad y sexo, se observó una tendencia inesperada hacia una asociación negativa, que podría responder a fenómenos de modulación inmunitaria descritos en contextos de radiación ionizante de baja dosis, aunque la interpretación de este hallazgo requiere extrema cautela y no debe descartarse un sesgo de selección entre los controles.
- En relación con los factores ocupacionales, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de trabajos *blue collar* y *white collar* entre casos y controles. No obstante, la ligera sobrerrepresentación de ocupaciones manuales en el grupo de pacientes sugiere un patrón que podría adquirir relevancia con un mayor tamaño muestral o con evaluaciones más precisas de la exposición laboral. Este hallazgo, en consonancia con la literatura que vincula determinadas actividades industriales, agrícolas o de construcción con disfunción de la barrera intestinal y procesos inflamatorios crónicos, abre nuevas líneas de investigación para explorar la contribución combinada de exposiciones laborales y ambientales en la etiopatogenia de la EII.
- Desde la perspectiva de la salud pública, este trabajo subraya la necesidad de abordar la EII desde un enfoque integral que contemple no solo los factores genéticos, sino también el contexto ambiental y ocupacional de la población, especialmente en áreas de alta exposición a Rn como Galicia. Aunque el Rn no se confirma aquí como un factor de riesgo principal para la EII, su papel demostrado en otras patologías —en particular, el cáncer de pulmón— justifica mantener e intensificar las estrategias de medición sistemática, mitigación de concentraciones elevadas y campañas de sensibilización.
- Esta tesis amplía el espectro de factores ambientales considerados en la investigación sobre EII, aportando datos inéditos y generando hipótesis que requieren validación mediante estudios multicéntricos, longitudinales y con seguimiento a largo plazo. La integración de distintos diseños metodológicos, desde análisis ecológicos hasta estudios de casos y controles con medición individual de exposición y seguimiento clínico constituye una de sus principales fortalezas, y proporciona una base sólida para futuras investigaciones destinadas a clarificar el papel del Rn y de otros factores ambientales y ocupacionales en la compleja etiología de estas enfermedades.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Mauriz-Barreiro V, Barreiro-de Acosta M, Bastón-Rey I, Ferreiro-Iglesias R, Calviño-Suárez C, Barros-Dios JM, et al. Radon exposure and inflammatory bowel disease in a radon prone area. *Rev Esp Enferm Dig* 2022;114:405–9. <https://doi.org/10.17235/reed.2021.8239/2021>.
- [2] Mauriz-Barreiro V, Ruano-Raviña A, Ferreiro-Iglesias R, Bastón-Rey I, Calviño-Suárez C, Nieto-García L, et al. Is Occupation a Risk Factor for Developing Inflammatory Bowel Disease? A Case–Control Study. *Crohns Colitis* 2023;5. <https://doi.org/10.1093/crocol/otad065>.
- [3] Mauriz-Barreiro V, Ruano-Raviña A, Ferreiro-Iglesias R, Bastón-Rey I, Calviño-Suárez C, Nieto-García L, et al. Indoor radon concentration and risk and severity of inflammatory bowel diseases: a case–control study. *Therap Adv Gastroenterol* 2025;18:17562848251374190. <https://doi.org/10.1177/17562848251374190>.
- [4] Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19 Suppl A. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>.
- [5] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144–64. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>.
- [6] Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2024;18:1531–55. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae091>.
- [7] Sleisenger MH FMFLSBLJ. *Sleisenger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Saunders/Elsevier; 2010. 2010.
- [8] Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16:2–17. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>.
- [9] Villanacci V, Reggiani-Bonetti L, Salviato T, Leoncini G, Cadei M, Albarello L, et al. Histopathology of IBD colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica* 2021;113:39–53. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-235>.

- [10] Feakins R, Nunes PB, Driessen A, Gordon IO, Zidar N, Baldin P, et al. Definitions of Histological Abnormalities in Inflammatory Bowel Disease: an ECCO Position Paper. *J Crohns Colitis* 2024;18:175–91. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad142>.
- [11] Rutgeerts PJ. From aphthous ulcer to full-blown Crohn's disease. *Digestive Diseases*, vol. 29, 2011, p. 211–4. <https://doi.org/10.1159/000323922>.
- [12] Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.2). *Z Gastroenterol* 2024;62:769–858. <https://doi.org/10.1055/a-2271-0994>.
- [13] Rameshshanker R. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4:201. <https://doi.org/10.4253/wjge.v4.i6.201>.
- [14] Haskell H, Andrews CW, Reddy SI, Dendrinos K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic Features and Clinical Significance of “Backwash” Ileitis in Ulcerative Colitis. n.d.
- [15] Schroeder K, Tremaine W, Ilstrup D. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mild to moderately active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1987. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.
- [16] Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, De La Iglesia D, Uribarri L, Bastón I, Ferreiro-Iglesias R, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs 1): A longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis* 2016;10:13–9. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv158>.
- [17] Klenske E, Bojarski C, Waldner M, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12. <https://doi.org/10.1177/1756284819856865>.
- [18] Fang H, Liu J, Qian K, Xu X, Li Z, Xie L, et al. Intestinal Ultrasound Combined with Blood Inflammatory Markers Is a More Efficient Tool in Evaluating Severity of Crohn's Disease: A Pilot Study. *Gastroenterol Res Pract* 2023;2023. <https://doi.org/10.1155/2023/2173396>.
- [19] Kucharzik T, Tielbeek J, Carter D, Taylor SA, Tolan D, Wilkens R, et al. ECCO-ESGAR Topical Review on Optimizing Reporting for Cross-Sectional Imaging in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2022;16:523–43. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab180>.
- [20] Cioffi M, Rosa A De, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015;6:13–22. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i1.13>.
- [21] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-Reactive Protein as a Marker for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:661–5. <https://doi.org/10.1097/00054725-200409000-00026>.

- [22] Chang S. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:11246. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11246>.
- [23] McMahon CW, Chhabra R. The role of fecal calprotectin in investigating digestive disorders. *J Lab Precis Med* 2018;3:19–19. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2018.02.03>.
- [24] Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, Lorenzo Gonzalez A, Alonso de la Peña C, Benitez Estevez AJ, et al. Fecal Calprotectin as Predictor of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:147–51. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000312>.
- [25] Benítez JM, García-Sánchez V. Faecal calprotectin: Management in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015;6:203–9. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i4.203>.
- [26] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.
- [27] Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine* 2020;383:2652–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2002697>.
- [28] Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. vol. 6. 2010.
- [29] El Hadad J, Schreiner P, Vavricka SR, Greuter T. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Mol Diagn Ther* 2024;28:27–35. <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00678-7>.
- [30] Barreiro-de-Acosta M, Mendoza J, Lana R, Dominguez-Muñoz J, Díaz-Rubio M. NOD2/CARD15: geographic differences in the Spanish population and clinical applications in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2010. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082010000500006>.
- [31] De Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, Lamb CA, Luo Y, Kennedy NA, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017;49:256–61. <https://doi.org/10.1038/ng.3760>.
- [32] Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, Iuga A, Song WM, Neiman EM, et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017;49:1437–49. <https://doi.org/10.1038/ng.3947>.
- [33] Ray G, Longworth MS. Epigenetics, DNA Organization, and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:235–47. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy330>.
- [34] Torres J, Petralia F, Sato T, Wang P, Telesco SE, Choung RS, et al. Serum Biomarkers Identify Patients Who Will Develop Inflammatory Bowel Diseases Up to 5 Years Before Diagnosis. *Gastroenterology* 2020;159:96–104. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.007>.

- [35] Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:329–42. <https://doi.org/10.1038/nri3661>.
- [36] Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20:91–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>.
- [37] Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:390–407. <https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0528>.
- [38] Martínez-Medina M, Aldeguer X, González-Huix F, Acero D, Jesús García-Gil L. Abnormal Microbiota Composition in the Ileocolonic Mucosa of Crohn’s Disease Patients as Revealed by Polymerase Chain Reaction-Denaturing Gradient Gel Electrophoresis. n.d.
- [39] Orejudo M, Gómez MJ, Riestra S, Rivero M, Gutiérrez A, Rodríguez-Lago I, et al. Exploration of fecal microbiota in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease using shotgun metagenomics. *Front Cell Infect Microbiol* 2025;15. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1595884>.
- [40] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174–80. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
- [41] Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR Signaling in the Gut in Health and Disease. *The Journal of Immunology* 2005;174:4453–60. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.8.4453>.
- [42] Omenetti S, Pizarro TT. The Treg/Th17 Axis: A Dynamic Balance Regulated by the Gut Microbiome. *Front Immunol* 2015;6:639. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00639>.
- [43] Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J* 2022;10:1047–53. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12319>.
- [44] Carpio D, Barreiro-De Acosta M, Echarri A, Pereira S, Castro J, Ferreira R, et al. Influence of urban/rural and coastal/inland environment on the prevalence, phenotype, and clinical course of inflammatory bowel disease patients from northwest of Spain: A cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:1030–7. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000395>.
- [45] Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus E V., Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:630–49. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303661>.
- [46] Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surgical Clinics of North America* 2015;95:1105–22. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006>.
- [47] Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:307–16. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30077-2).

- [48] Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>.
- [49] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* 2017;390:2769–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- [50] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* 2017;390:2769–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).
- [51] Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Benítez JM, Cabriada JL, Casanova MJ, Ceballos D, et al. EpidemIBD: rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12. <https://doi.org/10.1177/1756284819847034>.
- [52] Barreiro-De Acosta M, Magro F, Carpio D, Lago P, Echarri A, Cotter J, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1227–38. <https://doi.org/10.1002/ibd.21170>.
- [53] Calviño-Suárez C, Ferreiro-Iglesias R, Bastón-Rey I, Barreiro-de Acosta M. Role of Quality of Life as Endpoint for Inflammatory Bowel Disease Treatment. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:7159. <https://doi.org/10.3390/ijerph18137159>.
- [54] Friedman S, Nørgård BM. Confirming Complexity: Assessing Environmental and Genetic Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2019;156:2124–5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.030>.
- [55] Estevinho MM, Midya V, Cohen-Mekelburg S, Allin KH, Fumery M, Pinho SS, et al. Emerging role of environmental pollutants in inflammatory bowel disease risk, outcomes and underlying mechanisms. *Gut* 2025;74:477–86. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332523>.
- [56] Rodríguez-Lago I, Cabriada JL, Rodríguez A, Acosta MB, Carmona M, De Castro L, et al. Environmental Exposure to Trace Elements and Heavy Metals Preceding the Clinical Onset of Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis* 360 2024;6. <https://doi.org/10.1093/crocol/otae018>.
- [57] WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. 2009.
- [58] 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. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.09.003>.

- [59] 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. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.04.008>.
- [60] Martin-Gisbert L, Ruano-Ravina A, López-Vízcaíno E, Barros-Dios J, Piñeiro-Lamas M, Teijeiro A, et al. The Galician Radon Map: Determining Indoor Radon Exposure Through Census Tracts. *Indoor Air* 2025;2025. <https://doi.org/10.1155/ina/4176561>.
- [61] Ruano-Ravina A, Aragonés N, Kelsey KT, Pérez-Ríos M, Piñeiro-Lamas M, López-Abente G, et al. Residential radon exposure and brain cancer: An ecological study in a radon prone area (Galicia, Spain). *Sci Rep* 2017;7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03938-9>.
- [62] Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, Koga H, Murata A, Takara T. Treatment of Cancer and Inflammation With Low-Dose Ionizing Radiation: Three Case Reports. *Dose Response* 2017;15:1559325817697531. <https://doi.org/10.1177/1559325817697531>.
- [63] Baverstock K, Cardis E, Guilmette R, Hill MA. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100. A Review of Human Carcinogens. Part D: Radiation. 2012.
- [64] Bräuner EV, Loft S, Sørensen M, Jensen A, Andersen CE, Ulbak K, et al. Residential Radon Exposure and Skin Cancer Incidence in a Prospective Danish Cohort. *PLoS One* 2015;10:e0135642. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135642>.
- [65] 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. *Br Med J* 2005;330:223–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.38308.477650.63>.
- [66] Lorenzo-Gonzalez M, Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer risk and residential radon exposure: A pooling of case-control studies in northwestern Spain. *Environ Res* 2020;189. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109968>.
- [67] 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. <https://doi.org/10.3390/ijms140714024>.
- [68] López-Abente G, Núñez O, Fernández-Navarro P, Barros-Dios JM, Martín-Méndez I, Bel-Lan A, et al. Residential radon and cancer mortality in Galicia, Spain. *Science of the Total Environment* 2018;610–611:1125–32. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.144>.
- [69] Tong J, Qin L, Cao Y, Li J, Zhang J, Nie J, et al. Environmental Radon Exposure and Childhood Leukemia. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 2012;15:332–47. <https://doi.org/10.1080/10937404.2012.689555>.
- [70] Maier A, Wiedemann J, Rapp F, Papenfuß F, Rödel F, Hehlhans S, et al. Molecular Sciences Radon Exposure-Therapeutic Effect and Cancer Risk 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms>.

- [71] Yamaoka K, Kataoka T. Confirmation of efficacy, elucidation of mechanism, and new search for indications of radon therapy. *J Clin Biochem Nutr* 2022;70:87–92. <https://doi.org/10.3164/JCBN.21-85>.
- [72] Paquet F, Bailey MR, Leggett RW, Lipsztein J, Marsh J, Fell TP, et al. ICRP Publication 137: Occupational Intakes of Radionuclides: Part 3. *Ann ICRP* 2017;46:1–486. <https://doi.org/10.1177/0146645317734963>.
- [73] Iglesias C, Taboada J. Radon in Galicia. *Procedia Earth and Planetary Science* 2014;8:70–4. <https://doi.org/10.1016/j.proeps.2014.05.015>.
- [74] Yamaga S, Aziz M, Murao A, Brenner M, Wang P. DAMPs and radiation injury. *Front Immunol* 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1353990>.
- [75] Sun Y, Wang X, Li L, Zhong C, Zhang Y, Yang X, et al. The role of gut microbiota in intestinal disease: from an oxidative stress perspective. *Front Microbiol* 2024;15:1328324. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1328324>.
- [76] Suzuki F, Loucas BD, Ito I, Asai A, Suzuki S, Kobayashi M. Survival of Mice with Gastrointestinal Acute Radiation Syndrome through Control of Bacterial Translocation. *J Immunol* 2018;201:77–86. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701515>.
- [77] Billiard F, Buard V, Benderitter M, Linard C. Abdominal  $\gamma$ -Radiation Induces an Accumulation of Function-Impaired Regulatory T Cells in the Small Intestine. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2011;80:869–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.041>.
- [78] Kang S, Son Y, Shin I-S, Moon C, Lee MY, Lim KS, et al. EFFECT OF ABDOMINAL IRRADIATION IN MICE MODEL OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Radiat Prot Dosimetry* 2023;199:564–71. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncad051>.
- [79] Dauer LT, Brooks AL, Hoel DG, Morgan WF, Stram D, Tran P. Review and evaluation of updated research on the health effects associated with low-dose ionising radiation. *Radiat Prot Dosimetry* 2010;140:103–36. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncq141>.
- [80] Nakatsukasa H, Tsukimoto M, Ohshima Y, Tago F, Masada A, Kojima S. Suppressing effect of low-dose gamma-ray irradiation on collagen-induced arthritis. *J Radiat Res* 2008;49:381–9. <https://doi.org/10.1269/jrr.08002>.
- [81] Takahashi M, Kojima S. Suppression of atopic dermatitis and tumor metastasis in mice by small amounts of radon. *Radiat Res* 2006;165:337–42. <https://doi.org/10.1667/RR3501.1>.
- [82] Kojima S, Tsukimoto M, Shimura N, Koga H, Murata A, Takara T. Treatment of cancer and inflammation with low-dose ionizing radiation: Three case reports. *Dose-Response* 2017;15. <https://doi.org/10.1177/1559325817697531>.

- [83] Sanders CL. Potential treatment of inflammatory and proliferative diseases by ultra-low doses of ionizing radiations. *Dose-Response* 2012;10:610–25. <https://doi.org/10.2203/dose-response.12-017.Sanders>.
- [84] Luckey TD. Radiation Hormesis: The Good, the Bad, and the Ugly. *Dose-Response* 2006;4. <https://doi.org/10.2203/dose-response.06-102.Luckey>.
- [85] Kojima S, Thukimoto M, Cuttler JM, Inoguchi K, Ootaki T, Shimura N, et al. Recovery from rheumatoid arthritis following 15 months of therapy with low doses of ionizing radiation: A case report. *Dose-Response* 2018;16. <https://doi.org/10.1177/1559325818784719>.
- [86] Mitchel REJ. The Dose Window for Radiation-Induced Protective Adaptive Responses. *Dose-Response* 2010;8. <https://doi.org/10.2203/dose-response.09-039.Mitchel>.
- [87] Barreiro-de Acosta M, Magro F, Carpio D, Lago P, Echarri A, Cotter J, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1227–38. <https://doi.org/10.1002/ibd.21170>.
- [88] Ruano-Ravina A, Martín-Gisbert L. Radon and Disease - It Is Time for More Case-Control Studies. *JAMA Netw Open* 2025;8. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.54327>.
- [89] Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Peón J, Pineiro M, Barros-Dios JM. Residential radon in Galicia: A cross-sectional study in a radon-prone area. *Journal of Radiological Protection* 2017;37:728–41. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/aa7922>.
- [90] Ruano-Ravina A, Cameselle-Lago C, Torres-Durán M, Pando-Sandoval A, Dacal-Quintas R, Valdés-Cuadrado L, et al. Indoor Radon Exposure and COPD, Synergic Association? A Multicentric, Hospital-Based Case–Control Study in a Radon-Prone Area. *Arch Bronconeumol* 2021;57:630–6. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.11.015>.
- [91] Annegret F, Thomas F. Long-term benefits of radon spa therapy in rheumatic diseases: results of the randomised, multi-centre IMuRa trial. *Rheumatol Int* 2013;33:2839–50. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2819-8>.
- [92] Barnatskiĭ V V, Grigor'eva VD, Kaliushina EN. [Current evaluation of efficacy of radon baths of various concentrations during rehabilitation of patients with seronegative spondylarthritis]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2005;13–7.
- [93] Kojima S, Cuttler JM, Shimura N, Koga H, Murata A, Kawashima A. Radon Therapy for Autoimmune Diseases Pemphigus and Diabetes: 2 Case Reports. *Dose-Response* 2019;17. <https://doi.org/10.1177/1559325819850984>.

## 9. ANEXO 1

### 9.1. DECLARACIONES. USO DE IMÁGENES Y CONTENIDO PUBLICADO.

Las publicaciones usadas para esta tesis pertenecen a revistas de acceso abierto:

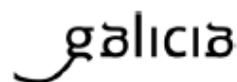
- Revista Española de Enfermedades Digestivas: [https://www.reed.es/journal-info-eng\\_open-access-eng](https://www.reed.es/journal-info-eng_open-access-eng)
- Crohn's and Colitis 360: [https://academic.oup.com/crohnscolitis360/pages/oa-publishing?utm\\_source=chatgpt.com&login=false](https://academic.oup.com/crohnscolitis360/pages/oa-publishing?utm_source=chatgpt.com&login=false).
- Therapeutic Advances in Gastroenterology: [https://us.sagepub.com/en-us/nam/journal/therapeutic-advances-gastroenterology?utm\\_source=chatgpt.com](https://us.sagepub.com/en-us/nam/journal/therapeutic-advances-gastroenterology?utm_source=chatgpt.com)

## 10. ANEXO 2: INFORME DE COMITÉ DE ÉTICA



XUNTA DE GALICIA  
CONSELLERÍA DE SANIDADE  
Secretaría Xeral Técnica

Comité de Ética de la Investigación  
Santiago Lugo



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

M<sup>ra</sup> Mercedes Rodicio García, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

#### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19 de mayo de 2020 el estudio:

**Título:** Importancia del radón y otros factores de riesgo epidemiológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal

**Versión:** V1

**Promotor/a:** María Violeta Mauriz Barreiro

**Investigador/a:** María Violeta Mauriz Barreiro

**Código de Registro:** 2020/013

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.



**NOTA:** Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en gallego como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

**Y HACE CONSTAR QUE:**

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

**Presidente**

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.

**Vicepresidenta**

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Secretaría**

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

**Vicesecretaría**

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría. Área de Gestión Integrada de Lugo.

**Vocales**

Francisco Campos Pérez. Biólogo. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Jaime Gulín Dávila. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.

Guillermo José Prada Ramallal Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo

Eva Marcos Doldán. Analista-programadora. Servizo de Protección de Datos e Xestión do Servizo de Tecnoloxías da Información

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Vicesecretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Firmado por M<sup>a</sup> MERCEDES RODICIO GARCIA - 34940783B el día  
28/05/2020 con un certificado emitido por Camerfirma AAPP II  
- 2014

Esta tesis analiza la relación entre radón residencial, factores ambientales y ocupacionales y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Galicia, una región de alta exposición. Los resultados no confirman al radón ni a la ocupación laboral como factores de riesgo principales, aunque sugieren interacciones complejas. El trabajo aporta datos inéditos y abre nuevas líneas para estudios multicéntricos y de seguimiento prolongado.