



Universidad de Cantabria

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

EXPOSICIÓN A RADÓN EN DOMICILIOS DE DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER DE PULMÓN

Estudio de casos y controles

Tesis doctoral

Ana Isabel Sevilla Miguélez

Santander, 2016



Universidad de Cantabria
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

EXPOSICIÓN A RADÓN EN DOMICILIOS DE
DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER DE PULMÓN:
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Ana Isabel Sevilla Miguélez

Directores:

Dr. Carlos Sainz Fernández

Dr. José Luis Gutiérrez Villanueva

Dr. Antonio José Molina de la Torre

Santander, 2016

CARLOS SAINZ FERNANDEZ, Profesor Titular de Radiología y Medicina Física del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria

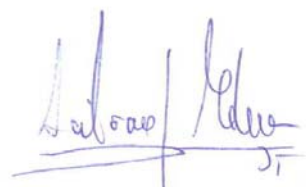
JOSE LUIS GUTIERREZ VILLANUEVA, Doctor Contratado de investigación del Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Cantabria

ANTONIO JOSE MOLINA DE LA TORRE, Profesor Contratado Doctor de la Universidad de León

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado: **"Exposición a radón en domicilios de diagnosticados de cáncer de pulmón: Estudio de casos y controles"** ha sido desarrollado por la licenciada Dña. Ana Isabel Sevilla Miguelez bajo su supervisión, y reúne los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor.

Y para que conste a todos los efectos oficiales firman el presente Certificado en Santander, a quince de enero de dos mil dieciseis.



A la memoria de Jesús Soto.

Gracias por el esfuerzo invertido en que llevara a cabo este trabajo.

*Allá donde estés, sé que estarás feliz comprobando, que tu proyecto
conmigo, ha llegado a su fin.*

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Luis Quindós Poncela, por su buena voluntad al asumir los compromisos que había adquirido su buen amigo.

A mis directores de tesis, los Drs. Carlos Sainz, Antonio Molina y José Luis Villanueva, por su apoyo constante y por confiar en que esta tesis podía salir adelante.

Al personal del laboratorio LaRUC, por todo lo que me enseñaron y ayudaron.

A las personas del CAULE y Hospital del Bierzo, por facilitarme el acceso a la información y estar siempre disponibles.

A todas las personas que han colaborado en esta investigación, por confiar en mí y permitirme entrar en sus casas, aún en los casos en los que sus familiares con cáncer, ya habían fallecido.

Y por supuesto, a TODOS los que me habéis apoyado en esta etapa de mi vida, GRACIAS.

RESUMEN

Introducción

El radón es la fuente más importante de radiación natural y su inhalación continuada en viviendas, supone un riesgo para la salud científicamente contrastado, que depende principalmente, de los niveles a los que se está expuesto y de la duración del periodo de exposición. Se ha realizado un estudio de casos y controles con el fin de estudiar este factor de riesgo en la provincia de León.

Objetivos

Estudiar si la exposición a radón residencial, aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. Incrementar la densidad de medidas de concentración de radón en viviendas de la provincia de León.

Material y Métodos

Estudio de casos y controles en la provincia de León, en el que se incluyeron individuos con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de pulmón, en los que se

realizaron medidas de concentración de radón en sus viviendas e individuos control, seleccionados de los datos del mapa español de radón.

Resultados

Se ha observado que la exposición media a radón residencial en la provincia de León es superior a la media geométrica nacional. Solo en 27,5% de los domicilios a estudio superan los 100 Bq/m³. Además de la fuerte asociación del tabaco con el cáncer de pulmón, existe también una asociación, aunque no con significación estadística, entre la exposición a radón residencial y cáncer de pulmón en los individuos del nivel 2 de riesgo, con una OR ajustada de 1,42 (IC95%: 0,47 - 4,29).

Conclusión

Se ha incrementado el número de medidas de concentración de radón en domicilios de la provincia de León, con una media geométrica superior a la nacional, pero inferior a la de Castilla y León. Aún con unas condiciones de exposición a radón bajas en la mayoría de la población a estudio, concentraciones < 100 Bq/m³, existe una tendencia al aumento del riesgo de cáncer de pulmón en individuos expuestos.

Palabras clave: *Radón residencial, cáncer de pulmón, estudio de casos y controles, España*

ABSTRACT

Introduction

Radon is the main source of natural radiation being the continuous inhalation at homes a health risk scientifically confirmed. Radon risk mainly depends on the levels and time of the exposure. We have carried out a case-control study to analyse this risk factor in the province of León

Aim

To study whether residential radon exposure increase the lung cancer risk. To enlarge the density of radon concentration measurements in dwellings in the province of León

Material and methods

Case-control study in the the province of Leon, where individuals with anatomopathologic diagnosis of lung cancer were included. Radon concentration measurements were carried out in houses of these individuals and also in the houses

of individuals used as controls. Homes were selected considering data from the Spanish indoor radon map.

Results

It has been observed that average residential radon exposure in the province of León is higher than national geometric mean. Only 27.5 % of studied dwellings were above 100 Bq/m³. Besides the strong relationship between lung cancer and tobacco, there is an a link between residential radon exposure and lung cancer in those individuals with risk level 2 (adjusted OR 1.42, IC95%: 0.47%-4.29%), although there is no statistical significance.

Conclusions

The number of radon measurements indoors in the province of León has been increased, with a geometric mean higher than national value but below the corresponding parameter in the Autonomous Community of Castilla y León. However, even with low radon exposures in most of the studied cases (concentrations < 100 Bq/m³), there is a trend to increase the risk of lung cancer in individuals exposed to those radon levels.

Keywords: *Residential radon, lung cancer, case-control study, Spain.*

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Cáncer de pulmón	1
1.1.1. Epidemiología del cáncer de pulmón	1
1.1.1.1. Incidencia.....	1
1.1.1.2. Mortalidad	8
1.1.1.3. Prevalencia a 5 años	16
1.1.2. Tipos histológicos de cáncer de pulmón	17
1.1.3. Factores de riesgo del cáncer de pulmón	18
1.1.3.1. Factores intrínsecos o no modificables.....	19
1.1.3.2. Factores modificables	23
1.2. Conceptos básicos de radiactividad.....	28
1.2.1. Tipos de decaimiento radiactivo	28
1.2.1.1. Radiactividad alfa (α).....	28
1.2.1.2. Radiactividad beta (β).....	28
1.2.1.3. Radiactividad gamma (γ)	29

1.2.2. Radiaciones ionizantes	29
1.2.2.1. Natural.....	30
1.3. Radón	32
1.3.1. Características físico-químicas	32
1.3.2. Factores que influyen en la concentración de radón residencial.....	33
1.3.2.1. Fuentes de radón	34
1.3.2.2. Movilidad del radón	35
1.3.2.3. Factores atmosféricos.....	36
1.3.2.4. Vías de entrada en los edificios	37
1.3.3. Unidades de medida de la concentración de radón	38
1.3.4. Medición de la concentración de radón	39
1.3.4.1. Métodos activos	40
1.3.4.2. Métodos pasivos	40
1.3.5. Protocolos de medidas	42
1.3.6. Garantía de calidad.....	43
1.3.7. Efectos biológicos de la exposición al radón	43
1.3.8. Efectos sobre la salud	44
1.3.8.1. Mecanismos de absorción de dosis	44
1.3.8.2. Evidencias epidemiológicas	46
1.3.8.3. Clases de estudios epidemiológicos.....	47
1.3.8.4. Antecedentes.....	47
1.3.8.5. Riesgos de cáncer de pulmón en mineros expuestos al radón.....	51
1.3.8.6. Riesgos de cáncer de pulmón en la población general derivados del radón residencial	54
1.3.9. Desarrollo normativo	59
1.3.9.1. Nuevas recomendaciones internacionales	59
1.3.9.2. Desarrollo normativo en España	60
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	65
2.1. Justificación.....	65
2.2. Objetivos	67
2.3. Hipótesis experimental	67

3. MATERIAL Y MÉTODO.....	69
3.1. Diseño del estudio.....	69
3.1.1. Descripción del estudio.....	69
3.1.2. Población a estudio.....	69
3.1.2.1. Criterios de selección para los casos	70
3.1.2.2. Criterios de selección para los controles.....	71
3.1.2.3. Número de sujetos incluidos	72
3.2. Metodología del estudio.....	72
3.2.1. Sistema de reclutamiento.....	72
3.2.1.1. Período de preselección de casos.....	72
3.2.1.2. Distribución de los domicilios de los individuos a estudio en el mapa de la provincia de León	73
3.2.2. Recogida de información y distribución de detectores.....	74
3.2.3. Determinación del gas radón residencial.....	74
3.2.4. Recepción y medición de detectores.....	76
3.2.4.1. Proceso de revelado	76
3.2.4.2. Conteo automático (RADOMeter)	78
3.2.4.3. Realización de cálculos y registro de resultados.....	79
3.2.4.4. Calibración.....	80
3.2.5. Información de resultados.....	80
3.2.6. Elaboración de mapas.....	80
3.3. Consideraciones éticas	82
3.4. Análisis estadístico.....	82
3.4.1. Plan de análisis estadístico	83
3.4.1.1. Definición y descripción de las variables	83
3.4.1.2. Preparación de datos para el análisis	85
3.4.1.3. Establecimiento de niveles de riesgo de exposición en función del nivel de concentración de radón y de la duración de la exposición (años en la vivienda).....	85
3.4.2. Análisis de los datos.....	86
3.4.2.1. Análisis descriptivo	86
3.4.2.2. Análisis bivalente.....	86
3.4.2.3. Análisis mediante regresión logística: Cálculo de Odds Ratio	86

4. RESULTADOS	87
4.1. Muestra de población objeto de estudio	87
4.1.1. Casos	87
4.1.2. Controles	88
4.2. Variables demográficas y/o sociales de la muestra a estudio.....	89
4.3. Variables relacionadas con el consumo de tabaco.....	90
4.4. Clasificación del tumor por tipo histológico	93
4.5. Características de las viviendas de los individuos a estudio.....	95
4.6. Concentración de radón residencial	97
4.6.1. Mapas de distribución del radón residencial en la Provincia de León	98
4.6.2. Valoración del riesgo de exposición en función del nivel de concentración de radón y de la duración de la exposición (años en la vivienda).....	106
4.6.3. Relación entre la concentración de radón residencial y el cáncer de pulmón	108
5. DISCUSIÓN.....	113
5.1. Fortalezas y limitaciones del estudio	122
5.1.1. Fortalezas del estudio	122
5.1.2. Limitaciones del estudio	124
5.2. Futuro	126
6. CONCLUSIONES.....	127
7. REFERENCIAS.....	129
8. ANEXOS	141
Anexo I.	143
Anexo II.	144
Anexo III.	145
Anexo IV.....	146
Anexo V.....	147
Anexo VI.....	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Variables del estudio.....	84
Tabla 2: Variables demográficas y/o sociales.	90
Tabla 3: Variables relacionadas con el consumo de tabaco.....	92
Tabla 4: Distribución de los diferentes tipos histológicos del cáncer de pulmón	93
Tabla 5: Características relacionadas con las viviendas.....	96
Tabla 6: Distribución de la población a estudio en los diferentes niveles de concentración de radón.	98
Tabla 7: Matriz de valoración del riesgo de exposición, en función de la concentración de radón y de los años en la vivienda, para el total de la muestra a estudio.	106
Tabla 8: Matriz de valoración del riesgo de exposición, en función de la concentración de radón y de los años en la vivienda, para la muestra de casos.....	106
Tabla 9: Matriz de valoración del riesgo de exposición, en función de la concentración de radón y de los años en la vivienda, para la muestra de controles.	107
Tabla 10: Distribución de los individuos de la muestra a estudio en cada nivel de riesgo.....	107
Tabla 11: Análisis bivalente y multivalente de la asociación del radón con el cáncer de pulmón para el total de la población a estudio.....	109
Tabla 12: Análisis bivalente y multivalente de la asociación del radón con el cáncer de pulmón por sexo.....	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tasas ajustadas de incidencia por 100000 habitantes para el cáncer de pulmón (año 2012). Hombres	3
Figura 2: Tasas ajustadas de incidencia por 100000 habitantes para el cáncer de pulmón (año 2012). Mujeres	3
Figura 3: Tasas ajustadas de incidencia por 100000 habitantes en Europa para el cáncer de pulmón (año 2012). Hombres	5
Figura 4: Tasas ajustadas de incidencia por 100000 habitantes en para el cáncer de pulmón (año 2012). Mujeres	5
Figura 5: Tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes para el cáncer de pulmón por provincias, año 2013, en hombres	12
Figura 6: Tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes para el cáncer de pulmón por provincias, año 2013, en mujeres	12
Figura 7: Serie de desintegración del uranio-238	32
Figura 8: Situación del Radón en la tabla periódica.....	33
Figura 9: Vías de penetración de radón en una vivienda	38
Figura 10: Mapa Español de Radón (Sainz, 2014) y actualizado por el laboratorio LaRUC con 9211 datos.	61
Figura 11: Mapa español de radón en la provincia de León	62
Figura 12: Detalle del elemento básico de detección empleado en el estudio.....	75
Figura 13: Detalle del detector y el porta-detectores.....	77
Figura 14: Detalle del RADOBath.....	78
Figura 15: Detalle del RADOMeter y las trazas ampliadas.....	79
Figura 16: Mapa con las localidades de mediciones de radón del estudio de la UC y CSN y de las mediciones de la muestra de casos del presente estudio y áreas de influencia en kilómetros.	100
Figura 17: Mapa de las concentraciones medias de radón encontradas en el estudio de la UC y CSN para la provincia de León.....	101

Figura 18: Mapa de localidades puntos de control analizados en el presente estudio sobre la base del mapa de las concentraciones medias de radón	102
Figura 19: Mapa de la provincia de León distribuido con las celdas utilizadas para el mapa español de radón mostrando las localidades puntos de medición de casos sobre la concentración media de radón del presente estudio en las celdas correspondientes.	103
Figura 20: Mapa de comparación de las concentraciones medias de radón encontradas en la muestra de controles del presente estudio con las encontradas en el estudio de la UC y CSN para la provincia de León.....	104
Figura 21: Mapa de comparación de las concentraciones medias de radón encontradas en la muestra de casos del presente estudio con las encontradas en el estudio de la UC y CSN para la provincia de León.....	105

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Datos de incidencia de cáncer de pulmón en hombres en España, año 2012.	7
Gráfico 2: Datos de incidencia de cáncer de pulmón en mujeres en España, año 2012.	7
Gráfico 3: Incidencia y mortalidad mundial estimada para 2015, nuevos casos y muertes por cáncer de pulmón	9
Gráfico 4: Incidencia y mortalidad estimada para 2015 en Europa, nuevos casos y muertes por cáncer de pulmón	10
Gráfico 5: Incidencia y mortalidad estimada para 2015 en España, nuevos casos y muertes por cáncer de pulmón	13
Gráfico 6: Representación gráfica del índice comparativo de mortalidad (ICM) por provincias en hombres	14
Gráfico 7: Representación gráfica del índice comparativo de mortalidad (ICM) por provincias en mujeres	15
Gráfico 8: Contribución de las fuentes de exposición de origen natural y artificial a la dosis recibida por la población	30
Gráfico 9: Diagrama de flujo de la selección y participación de casos y controles en el estudio.....	88
Gráfico 10: Consumo de tabaco en función de la cantidad fumada por año de vida.	92
Gráfico 11: Distribución del tipo histológico de tumor por sexo.	94
Gráfico 12: Distribución del tipo histológico de tumor en relación con el tabaco.....	95
Gráfico 13: Concentración de radón residencial en casos y controles.....	97
Gráfico 14: Distribución de los individuos de la muestra a estudio en cada nivel de riesgo.....	108

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AMD: actividad mínima detectable.

BEIR: Biological Effects of Ionizing Radiation.

Bq: Becquerelio.

CAULE: Centro Asistencial Universitario de León.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión y que corresponde a la versión en español de la ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

CSN: Consejo de Seguridad Nuclear.

IARC: Agencia Internacional de Investigación en Cáncer.

IC: Intervalo de Confianza.

ICRP: Comisión Internacional de Protección Radiológica.

keV: kiloelectronvoltio.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds Ratio (ajustada (ORa) y cruda (ORC)).

ppm: partes por millón.

Sv: Sievert.

TLE: transferencia lineal de energía.

UC: Universidad de Cantabria.

UE: Unión Europea.

US EPA: United States. Environmental Protection Agency.

WHO: World Health Organization.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE PULMÓN

1.1.1. Epidemiología del cáncer de pulmón

1.1.1.1. Incidencia

La incidencia estimada de cáncer de pulmón a nivel mundial, en el año 2012, para el total de la población, era de 1800000 nuevos casos (13% de todos los nuevos casos de cáncer), 58% de los cuales, se dieron en regiones menos desarrolladas y que hace del cáncer de pulmón, el tipo de cáncer más común en el mundo. Cuando estos datos se separan por sexos, se observa que en hombres, sigue siendo el tipo de cáncer más común en todo el mundo, con una incidencia de 1200000 nuevos casos (16,8% del total), con las tasas más altas estandarizadas por edad, en Europa del Este y Central (53,5 por 100000 habitantes) y Asia Oriental (50,4 por 100000 habitantes) y las más bajas, en África Central y Occidental (2,0 y 1,7 por cada 100000 habitantes, respectivamente) (Jemal, Vineis, Bray, Torre, & Forman, 2014).

En cambio, en las mujeres, la incidencia de cáncer de pulmón, deja este tipo de cáncer en cuarto lugar en frecuencia, con 583100 nuevos casos (8,8%), por detrás de

los cánceres de mama, colorrectal y cuello de útero y con tasas de incidencia estandarizadas por edad, en general más bajas y con un patrón un poco diferente respecto a los hombres, siendo las tasas más altas en Norteamérica (33,8 por 100000 habitantes y norte de Europa (23,7 por 100000 habitantes) y las más bajas, en África Occidental y Central (1,1 y 0,8 por 100000 habitantes respectivamente), estos datos reflejan las diferencias existentes en los patrones de consumo de tabaco. Pero en algunos países como China, el cáncer de pulmón es también el más frecuente en mujeres (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

Las tendencias recientes en el cáncer de pulmón, reflejan los patrones históricos en el consumo de tabaco. Así, en los hombres, las tasas de incidencia han alcanzado su punto máximo y ahora están cayendo en los países más desarrollados, en consonancia con la aceptación inicial y la posterior disminución del tabaquismo algunas décadas antes. En la mayoría de estos mismos países, las tasas siguen aumentando entre las mujeres, ya que no ha habido una disminución en el tabaquismo similar a la de los hombres. Sin embargo, en algunos países donde la prevalencia del tabaquismo en las mujeres, ha venido disminuyendo desde hace varias décadas (especialmente en EE.UU.), existe la tendencia de la incidencia a la baja. Por tanto, gran parte de la carga de cáncer de pulmón, podría evitarse mediante el control del tabaquismo (Jemal et al., 2014).

Por localización geográfica, la mayor incidencia de cáncer de pulmón, se registra en Europa y Estados Unidos, tanto en hombres como en mujeres, aunque se ven algunas diferencias geográficas entre sexos, llamando la atención sobre todo, la alta incidencia que hay en las mujeres en China y Australia, como queda reflejado en las figuras 1 y 2, en las que se muestran las tasas de incidencia de cáncer de pulmón por 100000 habitantes en hombres y mujeres (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

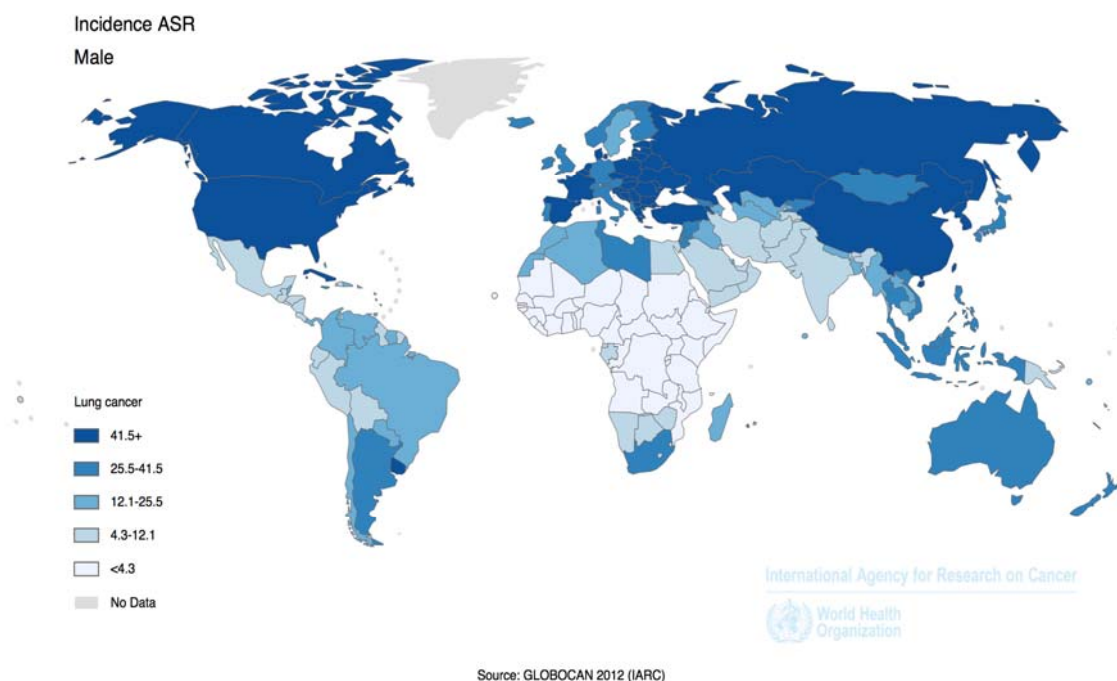


Figura 1: Tasas ajustadas de incidencia por 100000 habitantes (población de referencia población mundial) para el cáncer de pulmón (año 2012). Hombres (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

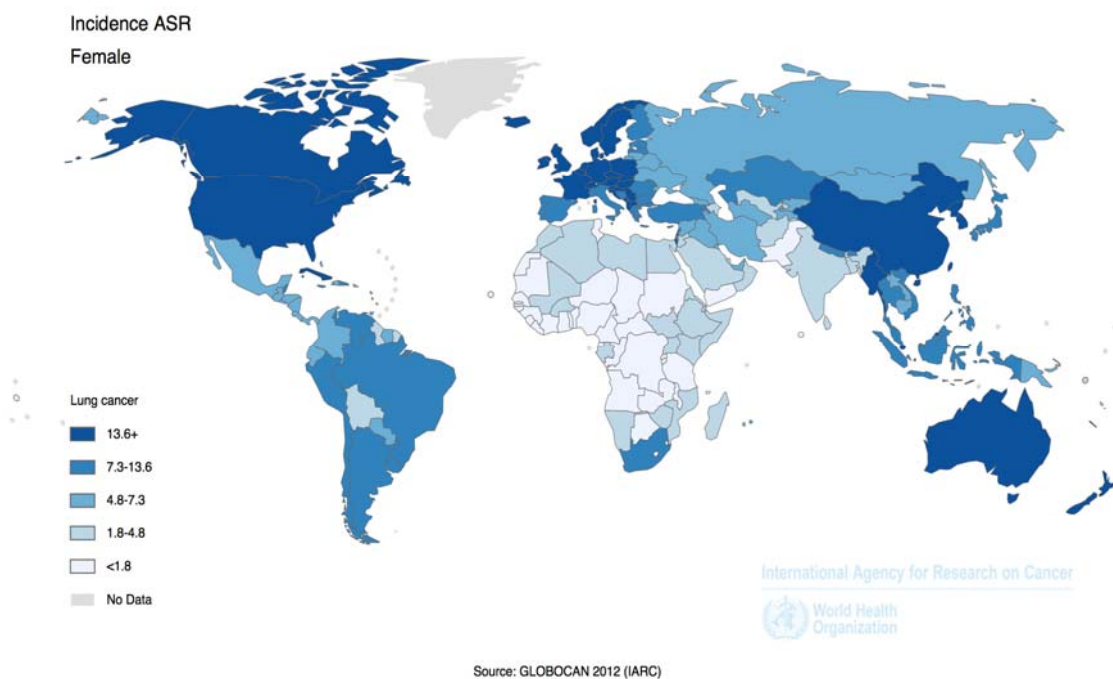


Figura 2: Tasas ajustadas de incidencia por 100000 habitantes (población de referencia población mundial) para el cáncer de pulmón (año 2012). Mujeres (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

La incidencia estimada de cáncer de pulmón en Europa (40 países) en el año 2012, para el total de la población, era de 410000 nuevos casos (12%), cifra que sitúa este tipo de cáncer en el tercer lugar, por detrás solo del de mama y colorrectal. Cuando esta incidencia se separa por sexos, se observa que en hombres, la incidencia de cáncer de pulmón, era de 291000 nuevos casos (16% de todos los nuevos casos) apenas por detrás del cáncer de próstata, que era el más común de todos, encontrando la tasa de incidencia estandarizada por edad (ASR-W) más alta, en Hungría (76,6 por 100000 habitantes) y la más baja, en Suecia (19,4 por 100000 habitantes). En cambio, en las mujeres, la incidencia de cáncer de pulmón, con 119000 nuevos casos (7,4% del total), situaba este tipo de cáncer en el tercer lugar, por detrás del de mama y colorrectal y con una tasa de incidencia ajustada por edad, también con una distribución diferente a la encontrada en los hombres, siendo la más alta en Dinamarca (37,6 por 100000 habitantes) y la más baja en Ucrania y Bielorusia (6,1 por 100000 habitantes). Cuando se hace un subgrupo con los países de la Unión Europea, no se observan diferencias significativas en la incidencia de cáncer de pulmón en la población global, pero se hace más frecuente también el cáncer de próstata, que pasa por delante del de pulmón. Además, cuando se separa por sexos, se observa menor incidencia en hombres, con 14,9% y mayor en mujeres, con 8,2% (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013). En las Figuras 3 y 4 queda reflejada la incidencia de cáncer de pulmón en los diferentes países europeos.

La incidencia y las tendencias actuales, en las personas mayores de 50 años, reflejan las diferentes etapas de la epidemia de tabaquismo en los diferentes países para los hombres y las mujeres, por eso, en la mayoría de los países europeos, las tasas de cáncer de pulmón en los hombres se han estabilizado o están disminuyendo, mientras que en las mujeres parecen estar todavía en aumento. (Jemal et al., 2014)

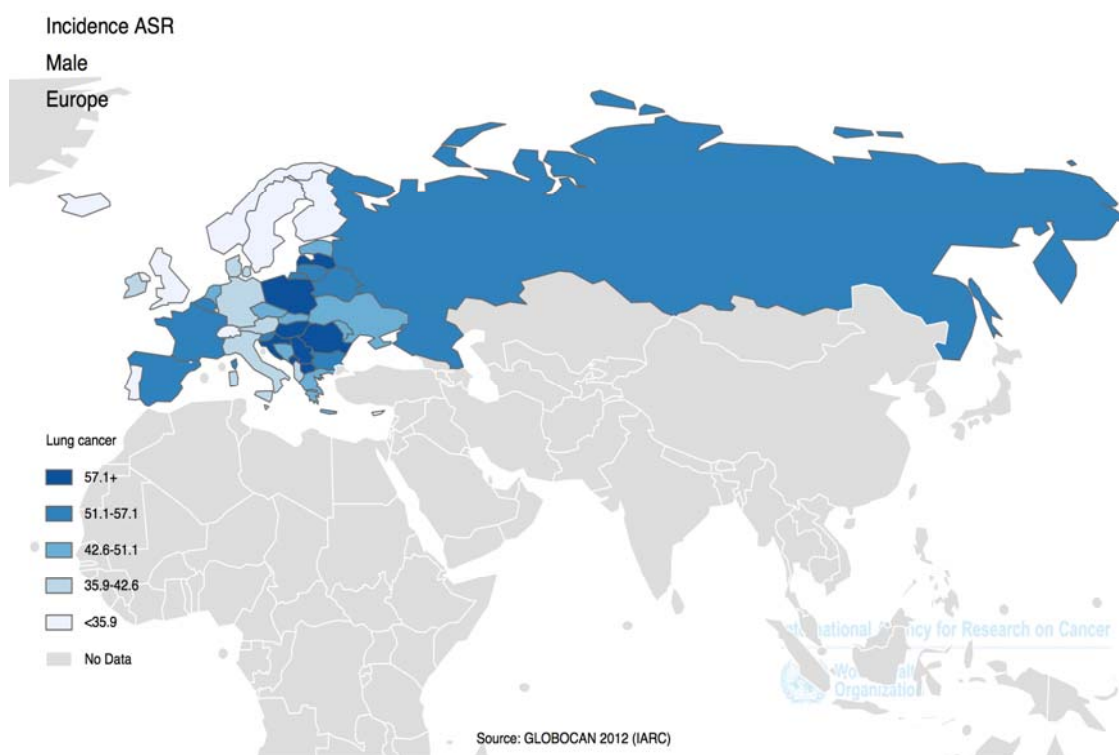


Figura 3: Tasas ajustadas de incidencia por 100000 habitantes en Europa (población de referencia población mundial) para el cáncer de pulmón (año 2012). Hombres (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

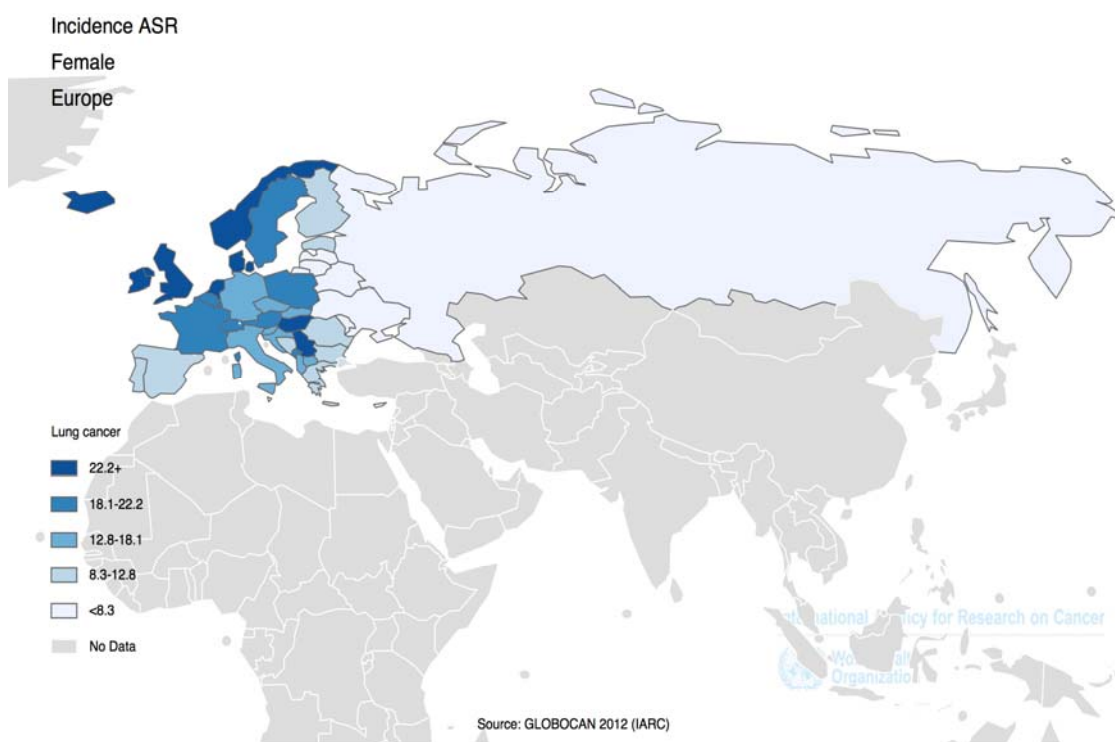


Figura 4: Tasas ajustadas de incidencia por 100000 habitantes en Europa (población de referencia población mundial) para el cáncer de pulmón (año 2012). Mujeres (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

La incidencia estimada de cáncer de pulmón en España, en el año 2012, para el total de la población, era de casi 27000 nuevos casos (12,4% del total de nuevos casos de cáncer), que sitúa este tipo de cáncer en el tercer lugar, por detrás del cáncer colorrectal y próstata, quedando por delante del cáncer de mama. Cuando estas cifras de incidencia se separan por sexos, se observa que en hombres, la incidencia de cáncer de pulmón era de casi 22000 nuevos casos (16,9% del total), incidencia que aumenta con respecto al cáncer colorrectal y que queda solamente por detrás del cáncer de próstata, que era el más común, y con una tasa de incidencia ajustada por edad a la población estándar europea, de 75,8 por 100000 habitantes. En cambio, en las mujeres, la incidencia de cáncer de pulmón, con casi 5000 nuevos casos (5,7% del total), es menor que la del cáncer de mama, colorrectal y útero, lo que situaba este tipo de cáncer en cuarto lugar, con una tasa de incidencia ajustada por edad a la población estándar europea, de 16,6 por 100000 habitantes (Ferlay et al, 2012). Esta distribución, es igual que la observada en Europa para los hombres, aunque para las mujeres y el total de la población, se observan ligeras diferencias. Así, en mujeres es más frecuente el cáncer de útero que el de pulmón y en la población total, el cáncer de pulmón más frecuente que el de mama.

En los Gráficos 1 y 2, se muestran los datos de la incidencia de cáncer de pulmón, estimada en hombres y en mujeres respectivamente para el año 2012 en España, según los datos publicados por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

En la provincia de León, según los datos del Registro Hospitalario de Tumores del Centro Asistencial Universitario de León (CAULE), que recoge los casos de cáncer del Área de Salud de León (ASL), muestran que en 2012, el número de nuevos casos de cáncer, era de 2473; 1459 en hombres y 1014 en mujeres, de los cuales 222, eran de origen pulmonar (8,97% del total de casos de cáncer), 188 en hombres (7,60%) y 34 en mujeres (1,37%) y siendo más frecuente, entre los 60 y 70 años de edad.

Las tasas promedio del ASL ajustada a la población europea, es de 35 por 100000 varones, inferior a la estimada en 2012 en la UE y España (66,3 y 76,8 respectivamente), y lo mismo ocurre en mujeres, con una tasa de 9 por 100000 mujeres, mientras en España y la UE son de 15,7 y 26,1 respectivamente (Molina et al., 2015).

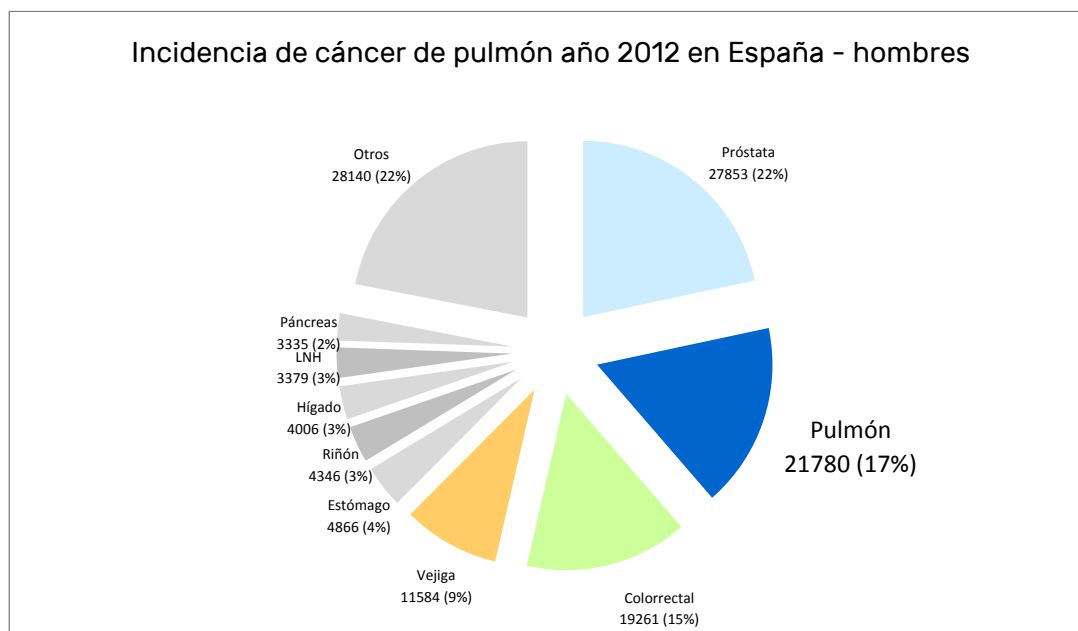


Gráfico 1: Datos de incidencia de cáncer de pulmón en hombres en España, año 2012. Adaptado de Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013.

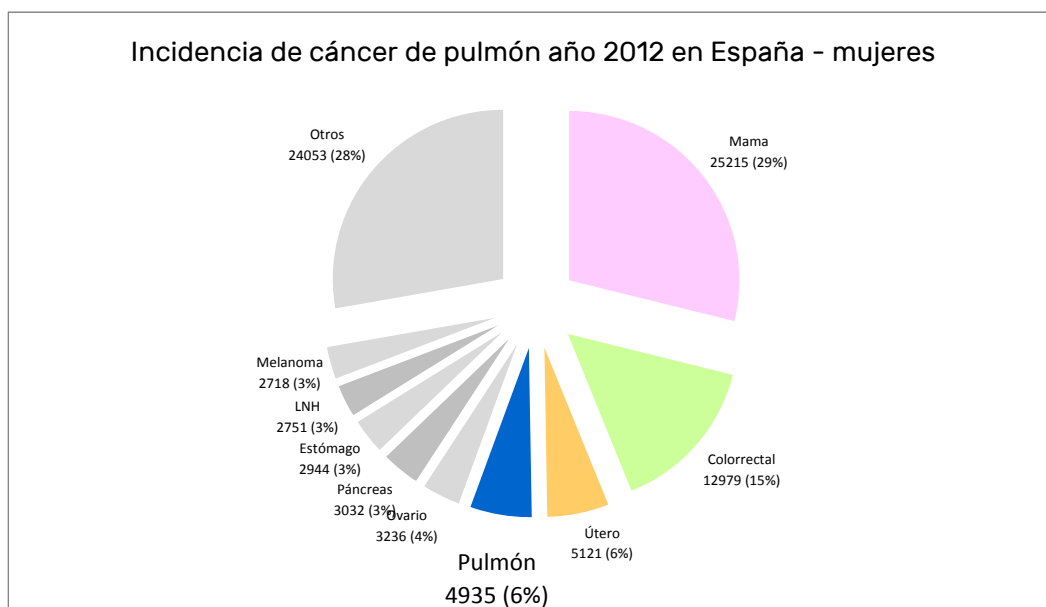


Gráfico 2: Datos de incidencia de cáncer de pulmón en mujeres en España, año 2012. Adaptado de Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013.

1.1.1.2. Mortalidad

El cáncer de pulmón, presenta una alta tasa de mortalidad por cáncer en todo el mundo y es responsable de casi una de cada cinco muertes por cáncer (1600000 muertes, que representa el 19,4% de todas las muertes por cáncer). Es la principal causa de muerte por cáncer en los hombres, en 87 países y en las mujeres, en 26 países. Debido a su alta mortalidad (la relación global de mortalidad con incidencia es de 0,87) y la relativa falta de variabilidad en supervivencia, en diferentes regiones del mundo, los patrones geográficos de mortalidad, siguen de cerca a los de incidencia, independientemente del nivel de recursos en un país determinado. Esto hace del cáncer de pulmón, la primera causa de muerte por cáncer en el mundo (Jemal et al., 2014). Cuando esta mortalidad por cáncer de pulmón, se separa por sexo, se observa que en hombres, se mantiene igualmente como la principal causa de muerte, con 1,1 millones de muertes (23,6% del total) y en mujeres, sin embargo, pasa a ser la segunda causa muerte por cáncer, con 491000 muertes (13,8% del total) y por detrás del cáncer de mama.

Debido a que la supervivencia por cáncer de pulmón, varía poco según la región, los patrones globales de mortalidad por cáncer de pulmón, reflejan los de la incidencia. El número de muertes por este cáncer, es más elevado en países menos desarrollados (ingresos medios y bajos), donde alcanza casi el 61%, frente al 39% de los países más desarrollados (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

Según las estadísticas, se prevé que la mortalidad por cáncer en general, siga aumentando en todo el mundo y puedan llegar a 13000000 muertes en 2030, siendo 2600000, a causa del cáncer de pulmón (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013). En el Gráfico 3, se muestra el número de nuevos casos de cáncer de pulmón y el número de muertes por esta enfermedad, estimados por la IARC para el año 2015 en el mundo.

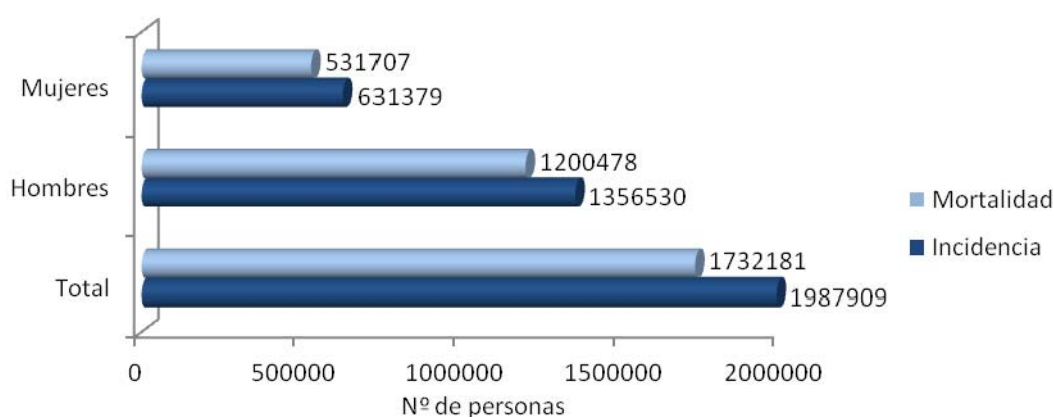


Gráfico 3: Incidencia y mortalidad mundial estimada para 2015, nuevos casos y muertes por cáncer de pulmón (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

El cáncer de pulmón, igual que a nivel mundial, es la primera causa de muerte por cáncer en Europa para el total de la población, ascendiendo en 2012, a 354000 muertes (20,1% del total de muertes por cáncer). Cuando la mortalidad por cáncer de pulmón se separa por sexo, igualmente se mantiene como principal causa de muerte en hombres, con 255000 muertes (26,1%), mientras que en mujeres pasa a ser la tercera causa de muerte por cáncer, con 99000 muertes (12,7%), superada por el cáncer de mama y colorrectal. (Ferlay, 2013). El cáncer de pulmón, es el más diagnosticado, tanto en Europa Central como Oriental y es la principal causa de muerte por cáncer entre los hombres, en casi todos los países europeos (excepto Suecia) y entre las mujeres en algunos (superando el cáncer de mama) (Jemal et al., 2014).

En los países de la Unión Europea (UE-28), estas cifras se mantienen globalmente, siendo el cáncer de pulmón, la primera causa de muerte por cáncer, con 268000 muertes (21,0% del total de muertes por cáncer) para el total de la población y también, cuando al separar por sexos, nos referimos a los hombres, con 186000 muertes (25,9%). Sin embargo, cuando se observa la mortalidad en mujeres, se establece una diferencia con el total de los países de Europa, aumentando de un

12,7% de muertes que hay en Europa, a un 14,6% en la Unión Europea, con 82000 muertes y solamente superada por el cáncer de mama.

Los patrones geográficos de la mortalidad, son bastante similares a los de incidencia para ambos sexos, debido al curso rápido de la enfermedad después de diagnóstico. Las tasas de mortalidad en las mujeres, que adquirieron el hábito de fumar más tarde que los hombres, son en gran medida las responsables del aumento en Europa (por ejemplo, en Francia y España) aunque estas tasas están empezando a estabilizarse, sobre todo en los países de alto riesgo del norte de Europa (Ferlay, 2013). En el Gráfico 4, se muestra el número de nuevos casos de cáncer de pulmón y el número de muertes por esta enfermedad, estimados por la IARC para el año 2015 en Europa.

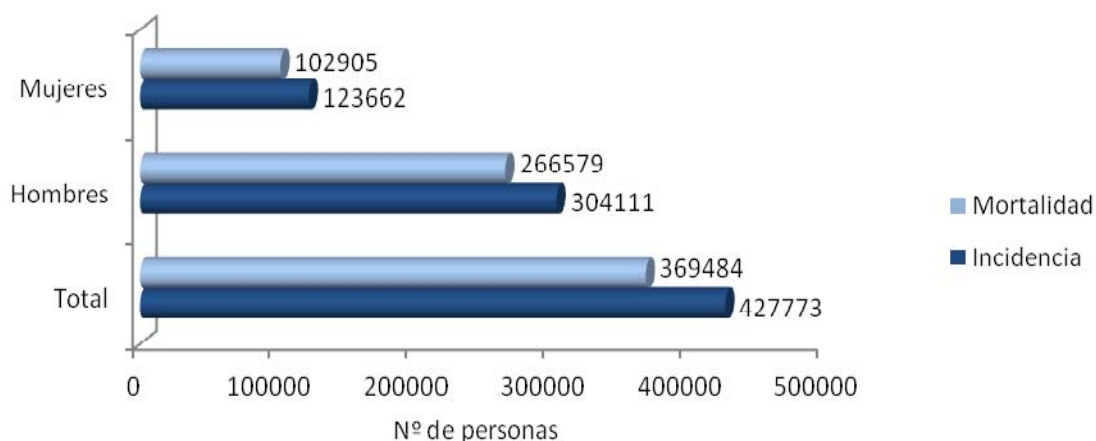


Gráfico 4: Incidencia y mortalidad estimada para 2015 en Europa, nuevos casos y muertes por cáncer de pulmón (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

En nuestro país, las cifras recogidas de los datos de la IARC ("GLOBOCAN," 2012) mantienen el cáncer de pulmón, como la primera causa de muerte por cáncer para el total de la población, ascendiendo en 2012, a 21000 muertes (20,6% del total de muertes por cáncer). Esto mismo ocurre, cuando estas cifras son separadas por sexo, manteniéndose el cáncer de pulmón, como principal causa de muerte en hombres, con 17400 muertes (27,4%), mientras que en mujeres, pasa a ser igual que en la

población total de Europa, la tercera causa de muerte por cáncer, con 3700 muertes (9,4%), superado por el cáncer de mama y colorrectal.

El área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, ha publicado los datos de mortalidad por cáncer y otras causas en España del año 2013, separados por sexo. Así, los datos correspondientes al cáncer de pulmón (C33-C34 de la CIE-10) son los siguientes (ISCIII, 2013):

En hombres, el número de muertes por cáncer de pulmón, fue de 17549 (119 muertes más que en 2012), con una edad promedio de 69,19 años, una tasa ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes de 57,87, una tasa ajustada a la población mundial de 38,38 y un riesgo acumulado, de 0 a 74 años, de 4,57%.

En mujeres, el número de muertes por cáncer de pulmón, fue de 4096 (408 muertes más que en 2012), con una edad promedio de 66,47 años, una tasa ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes de 12,11, una tasa ajustada a la población mundial de 8,39 y un riesgo acumulado, de 0 a 74 años, de 0,98%.

En las Figuras 5 y 6, se muestran la tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes, para el cáncer de pulmón por provincias, en hombres (figura 5) y en mujeres (figura 6) y en las que se observa, que la mayor mortalidad, se registró en la provincia de Ceuta (84,08) en hombres y en Las Palmas (16,73) en mujeres.

En el Gráfico 5, se ve reflejada que la mortalidad en España para el cáncer de pulmón, también es muy alta, aunque con una relación global de mortalidad con incidencia, ligeramente más baja que la obtenida a nivel mundial y europeo, siendo en España de 0,79. Así, se muestra el número de nuevos casos de cáncer de pulmón y el número de muertes por esta enfermedad, estimados por la IARC para el año 2015 en España.

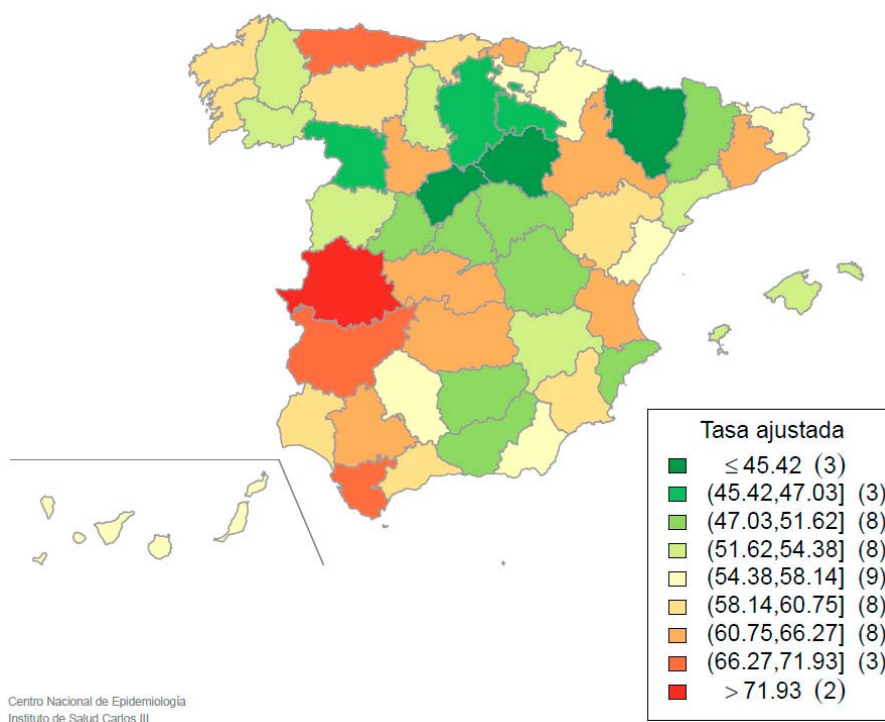
Cáncer de Pulmón (C33–C34), Hombres, 2013

Figura 5: Tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes para el cáncer de pulmón por provincias, año 2013, en hombres (ISCIII, 2013).

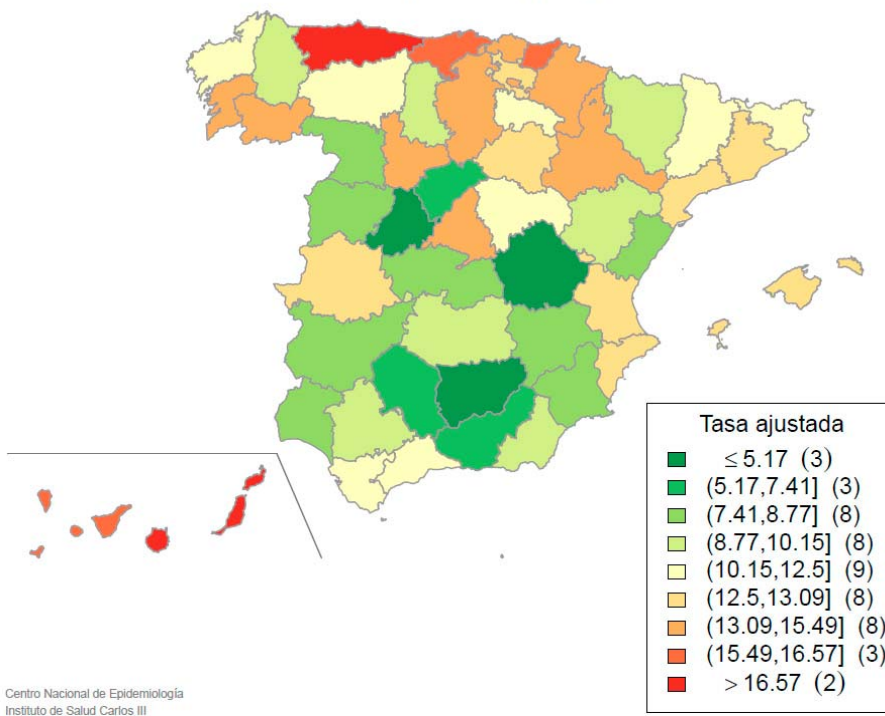
Cáncer de Pulmón (C33–C34), Mujeres, 2013

Figura 6: Tasa de mortalidad ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes para el cáncer de pulmón por provincias, año 2013, en mujeres (ISCIII, 2013).

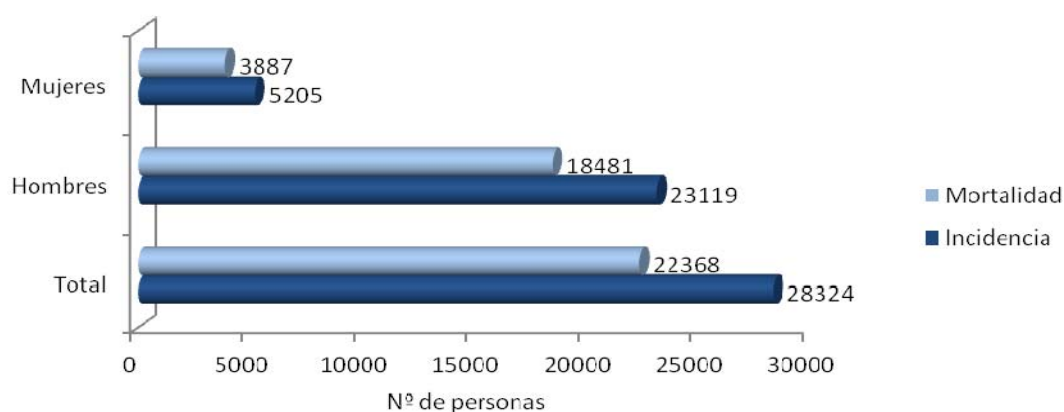


Gráfico 5: Incidencia y mortalidad estimada para 2015 en España, nuevos casos y muertes por cáncer de pulmón (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

Según los datos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología, del Instituto de Salud Carlos III del año 2013, los datos de mortalidad por cáncer de pulmón, en la provincia de León son los siguientes:

En hombres, el número de muertes por cáncer de pulmón, fue de 248, una tasa ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes de 60,10, una tasa ajustada a la población mundial de 40,39 y un riesgo acumulado, de 0 a 74 años, de 5,01% (por encima de la media nacional).

En mujeres, el número de muertes por cáncer de pulmón, fue de 52, una tasa ajustada a la población estándar europea por 100000 habitantes de 11,83, una tasa ajustada a la población mundial de 8,13 (ligeramente inferiores a la media nacional) y un riesgo acumulado, de 0 a 74 años, de 1,03% (que es ligeramente superior a la media nacional).

El índice comparativo de mortalidad por cáncer de pulmón (cociente entre la tasa ajustada por edad en cada provincia y la tasa ajustada para el conjunto de España), en la provincia de León, es de 1,36 en hombres, solo superado por los que se obtuvieron en Cáceres y Asturias (gráfico 6), y de 1,21 en mujeres, también por encima de la media nacional, pero bajando al décimo lugar con respecto al resto de las provincias, aunque siendo la primera, cuando se compara con el resto de provincias de la comunidad (gráfico 7) (ISCIII, 2013).

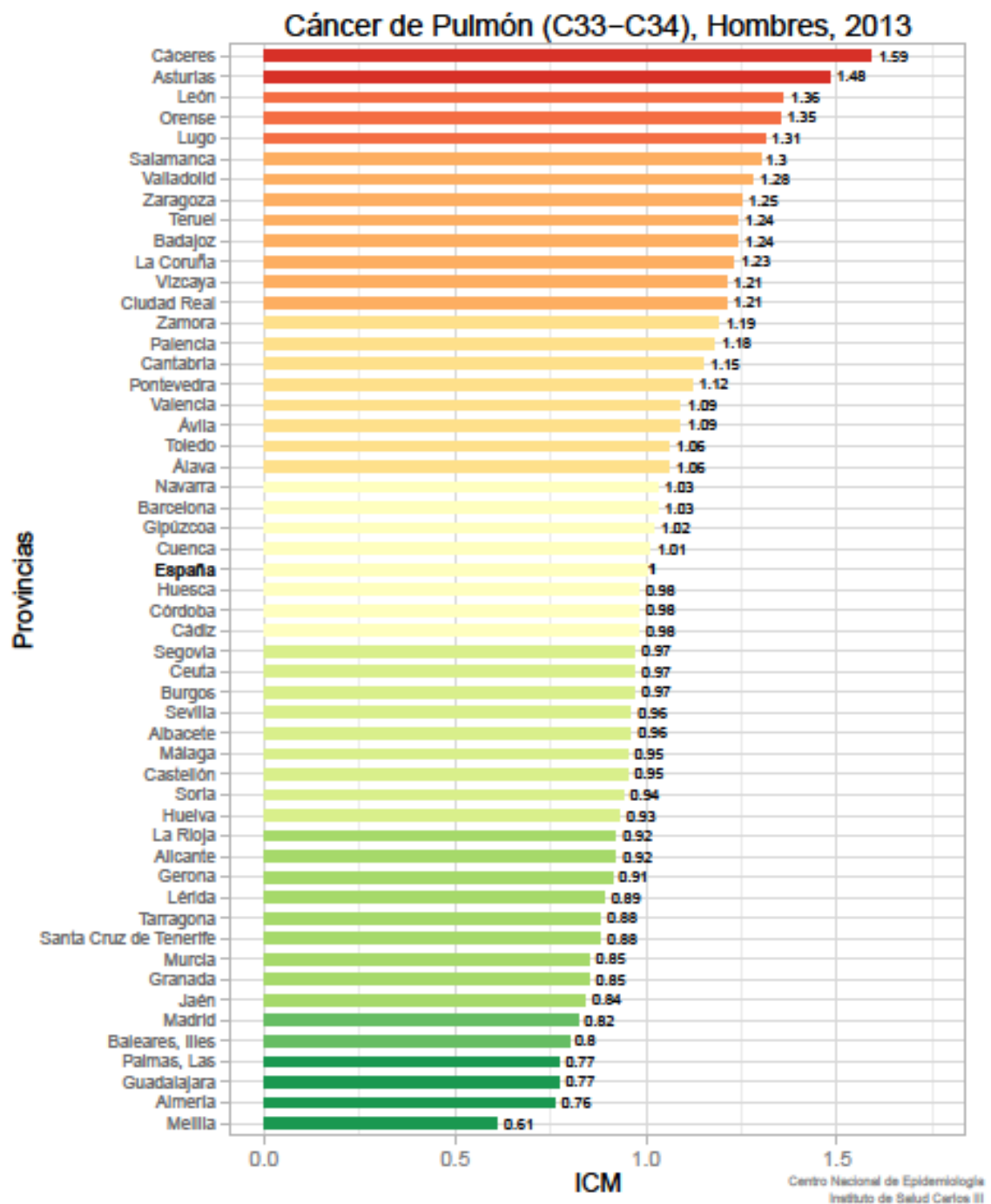


Gráfico 6: Representación gráfica del índice comparativo de mortalidad (ICM) por provincias en hombres (ISCI, 2013).

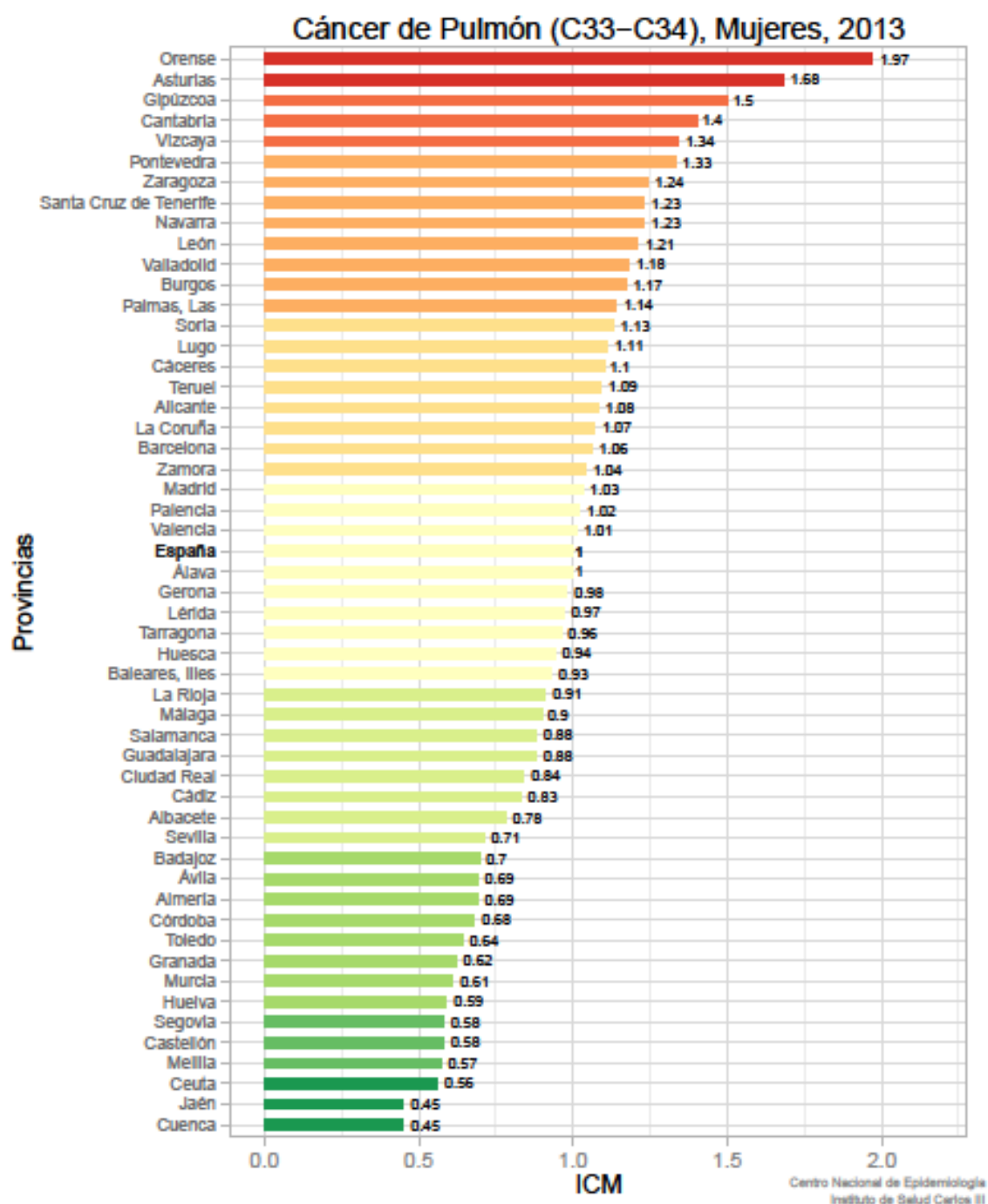


Gráfico 7: Representación gráfica del índice comparativo de mortalidad (ICM) por provincias en mujeres (ISCIII, 2013).

1.1.1.3. Prevalencia a 5 años

La prevalencia, es una medida de frecuencia y cuantifica la proporción de individuos de una población, que padece una enfermedad en un momento o periodo de tiempo determinado. Como todas las proporciones, la prevalencia no tiene dimensión y nunca toma valores menores de 0 ó mayores de 1, siendo frecuente expresarla en términos de porcentaje. La prevalencia de periodo, es la calculada como la proporción de individuos que han presentado la enfermedad en algún momento, a lo largo de un periodo de tiempo determinado. La prevalencia depende, de la incidencia y de la duración de la enfermedad (Pita, Pértegas, y F, 2004).

En todo el mundo y según los datos de la IARC de 2012, el cáncer de pulmón para el total de la población, tiene una prevalencia a los 5 años de 1900000 casos (5,8% del total de casos de cáncer prevalentes) y una proporción de 36,5 casos por 100000 habitantes. Cuando estos datos se separan por sexos, se observa que en hombres, esta prevalencia es de casi 1300000 casos (8,3% del total) y una proporción de 48,8 casos por 100000 habitantes y en mujeres, de 626000 casos (3,7% del total) y una proporción de 24,1 casos por 100000 habitantes.

Cuando los datos de la IARC de 2012, los analizamos en Europa, se observa que el cáncer de pulmón para el total de la población, tiene una prevalencia a los 5 años de casi 443000 casos (4,9% del total de casos de cáncer prevalentes) y una proporción de 70,7 casos por 100000 habitantes. Cuando estos datos se separan por sexos, se observa que en hombres, esta prevalencia es de casi 315000 casos (7,0% del total) y una proporción de 105,5 casos por 100000 habitantes y en mujeres, de 127000 casos (2,8% del total) y una proporción de 38,9 casos por 100000 habitantes (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

En la Unión Europea (UE-28), estas cifras de prevalencia se mantienen muy semejantes a las del total de los países europeos, con casi 340000 casos (4,6% del

total de casos de cáncer prevalentes) y una proporción de 79,3 casos por 100000 habitantes para el total de la población y cuando se separan por sexos, la prevalencia en hombres es de casi 234000 casos (6,3% del total), con una proporción de 112,3 casos por 100000 habitantes y en mujeres, de 106000 casos (3,1% del total), con una proporción de 48,1 casos por 100000 habitantes (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

Para nuestro país, los datos de la IARC de 2012, revelan que el cáncer de pulmón para el total de la población, tiene una prevalencia a los 5 años de 28148 casos (4,8% del total de casos de cáncer prevalentes) y una proporción de 71,0 casos por 100000 habitantes. Cuando estos datos se separan por sexos, se observa que en hombres, esta prevalencia es de casi 22768 casos (7,0% del total), con una proporción de 117,1 casos por 100000 habitantes y en mujeres, de 5380 casos, con una proporción de 26,7 casos por 100000 habitantes (Ferlay, Soerjomataram, et al., 2013).

1.1.2. Tipos histológicos de cáncer de pulmón

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tipos histológicos del cáncer de pulmón, The 2004 World Health Organization Classification of Lung Tumors, los tumores epiteliales malignos más frecuentes son: el carcinoma escamoso (30%), el adenocarcinoma (40%), el carcinoma de células pequeñas (15%) y el carcinoma de células grandes (15%) (Travis, 2004). Pero en los últimos años, se han realizado actualizaciones de esta clasificación, siendo la más importante, la realizada en 2011 por la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón (The International Association for the Study of Lung Cancer - IASLC), la Sociedad Torácica Americana (The American Thoracic Society - ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (The European Respiratory Society - ERS) que se muestra en su totalidad en el anexo VI y en la que publicó una nueva clasificación internacional y multidisciplinaria, del adenocarcinoma pulmonar, que es el más frecuente y en la que se introdujeron

nuevos conceptos entre los que cabe destacar, la inclusión de los subtipos adenocarcinoma in situ (AIS) y mínimamente invasivo (MIA), subtipos que si se someten a resección completa, tendrán una supervivencia cercana al 100%, e introdujeron una nueva clasificación de los tumores pulmonares en biopsias pequeñas y muestras citológicas (Travis, 2011).

Finalmente, en el año 2015, se ha publicado una nueva clasificación de la OMS, The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors (Anexo VI), en la que se han realizado cambios significativos desde la anterior publicada en 2004, siendo los más relevantes, la utilización de la inmunohistoquímica en toda la clasificación, el uso de estudios genéticos (especialmente las pruebas de integración molecular, que permiten personalizar la estrategia de tratamiento), una nueva clasificación para las biopsias pequeñas y citologías y un enfoque completamente diferente del adenocarcinoma de pulmón, similar a la que propuso en 2011 la IASLC/ATS/ERS, restringir el diagnóstico de carcinoma de células grandes a tumores resecados que carecen de morfología clara o diferenciación inmunohistoquímica, la reclasificación de los carcinomas de células escamosas (queratinizantes, no queratinizantes y basaloides) y agrupar los tumores neuroendocrinos en una única categoría (Travis, 2015).

1.1.3. Factores de riesgo del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón, es el de mayor incidencia y mortalidad en el mundo y en España sigue siendo un importante problema de salud pública (Galceran, 2014). La principal estrategia de prevención del cáncer de pulmón, prevención primaria, engloba las actividades encaminadas a disminuir la frecuencia de aparición de un tumor, mediante la disminución o la supresión de la exposición a factores de riesgo, para ello, es necesario conocer los principales y saber cuáles son modificables (Lopez-Abente G, Pollán, y Aragonés, 2005).

1.1.3.1. Factores intrínsecos o no modificables

- **Sexo**

Históricamente, los hombres han tenido mayor incidencia de cáncer de pulmón que las mujeres, pero esta relación, ha venido disminuyendo proporcionalmente al descenso de hombres fumadores que se ha visto en las últimas décadas del siglo XX, mientras que en mujeres y sobre todo mujeres jóvenes, ha ido aumentando y solo a partir del año 2000, se empezó a notar una modesta disminución. A esto hay que sumar que las mujeres, tienen mayor probabilidad de estar sometidas al efecto del humo ambiental del tabaco que los hombres (Siegel, Ward, Brawley, y Jemal, 2011) .

Grandes estudios de cohortes, no han encontrado asociación entre el sexo y el riesgo de cáncer de pulmón, pero en cambio, los estudios sobre cáncer de pulmón en nunca fumadores, muestran mayor incidencia en mujeres, aproximadamente un 20% en Estados Unidos y Europa, que en hombres, con 2-6% (North y Christiani, 2013). Esta diferencia, se ha explicado por un lado, por el mayor número de mujeres no fumadoras en el rango etario en que se desarrolla el cáncer de pulmón, lo que supondría, un mayor número de individuos susceptibles y no, un mayor riesgo. Pero por otro, estas diferencias pueden explicarse por las variaciones genéticas entre ambos sexos, que dan diferencias en la susceptibilidad y factores hormonales y biológicos que influyen en la carcinogénesis (Patel, 2005).

El hecho de que pueda ser una enfermedad biológicamente diferente en mujeres, se explica por la diferente distribución histológica del cáncer de pulmón, porque el adenocarcinoma, es el tipo histológico más frecuente en fumadores y no fumadores hombres y mujeres, pero la incidencia en mujeres es mayor (41,4%) que en hombres (34,1%) y además, en mujeres este tipo de tumor sigue en aumento, mientras que el carcinoma escamoso está disminuyendo (North y Christiani, 2013).

- **Edad**

Según la Sociedad Americana contra el Cáncer, el cáncer de pulmón ocurre principalmente en las personas de edad avanzada. Alrededor de dos de cada tres personas diagnosticadas con cáncer de pulmón, tienen 65 años o más; menos del 2% de todos los casos, ocurren en personas menores de 45 años. La edad promedio al momento de realizarse el diagnóstico, es de aproximadamente 70 años (ACS, 2014).

- **Raza**

Según los datos del Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC–Centers for Disease Control and Prevention), en su informe de Tasas de Cáncer de Pulmón por raza y grupo étnico, revela que en 2012, entre los hombres; los hombres negros, tuvieron la tasa de incidencia más alta de cáncer de pulmón, seguidas de los hombres blancos, asiáticos/nativos de las islas del Pacífico, indioamericanos/nativos de Alaska e hispanos. Entre las mujeres; las mujeres blancas, tuvieron la tasa de incidencia más alta de cáncer, seguidas de las mujeres negras, indioamericanas/nativas de Alaska, asiáticas/nativas de las islas del Pacífico e hispanas (CDC, 2015).

Además, según los datos de un estudio realizado en Reino Unido, en una población con gran diversidad étnica del sureste, se encontró que los hombres bangladeses, hombres blancos y mujeres blancas, eran los que tenían mayor tasa de incidencia de cáncer de pulmón y los bangladeses, tenían mayor supervivencia que los hombres blancos (Jack, Davies, y Moller, 2011).

- **Herencia y susceptibilidad genética**

Existe un componente genético en la patogénesis del cáncer de pulmón que está relacionado tanto con la susceptibilidad del huésped al cáncer de pulmón (con o sin

exposición al humo de cigarrillos, en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer de pulmón), como con la capacidad de respuesta individual a las terapias biológicas.

De todos los fumadores activos, solamente un 10–15% de ellos, acaban desarrollando cáncer de pulmón, igual que un pequeño porcentaje de individuos no fumadores. Algunas familias, poseen por herencia, una susceptibilidad para tumores malignos, principalmente en el contexto de un síndrome genético. Además, se ha comprobado que los familiares directos de enfermos diagnosticados de cáncer de pulmón, tienen un riesgo entre dos y seis veces (porque se eleva adicionalmente, si un miembro de la familia fue diagnosticado a una edad temprana y/o, si varios familiares han sido afectados) mayor de presentar la enfermedad, que los que carecen de parentesco. (Matakidou, Eisen, y Houlston, 2005). Por todo esto, se considera que existe una predisposición genética para el desarrollo de cáncer de pulmón y que parece ser, de carácter mendeliano codominante (Schwartz, 2004). En las familias no fumadoras, tener antecedentes familiares de cáncer de pulmón, está asociado con una *odds ratio* 1,5 veces mayor, en relación con la posibilidad de desarrollar la enfermedad (Torok, 2011).

En la susceptibilidad genética, pueden estar implicados genes poco frecuentes, pero de alta penetrancia y genes de baja penetrancia, pero más frecuentes, entre los cuales se incluyen, sobre todo, los genes que modulan la respuesta del organismo, frente a las sustancias cancerígenas (reparación de ADN, activación o inactivación de carcinógenos). Estos genes, presentan polimorfismos que dan lugar a alteraciones en la estructura, la función o las concentraciones de las diferentes enzimas que codifican (Sánchez de Cos Escuín, 2004). Así, ciertas variantes de las enzimas activadoras de carcinógenos (enzimas de fase I), la ausencia de algunas enzimas detoxificantes de carcinógenos (enzimas de fase II) y otros polimorfismos en genes reparadores/supresores de ADN (que tienen diversas funciones en la regulación del crecimiento, la diferenciación celular y la apoptosis), se asociarían a un riesgo superior de presentar cáncer de pulmón en las personas portadoras.

La variación de alelos en diversos genes, se ha asociado con un aumento de la susceptibilidad al cáncer de pulmón. Algunos de estos genes, codifican proteínas que están implicadas en el metabolismo de los carcinógenos del tabaco tales como la enzima citocromo p450 (gen CYP1A1), la glutathione-S-transferasa (GSTM1, GSTT1), la epóxido hidrolasa microsomal 1 (mEH/EPHX1), mieloperoxidasa (MPO), y la forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato quinina oxidoreductasa 1 (NQO1) (Dela Cruz, Tanoue, y Matthay, 2011).

Otros genes, son aquellos responsables de la reparación de daños en el ADN, incluyendo BRCA1, XPA, XPC, y XPD, que codifican las proteínas de reparación por escisión de nucleótidos (Yokota, Shiraishi, y Kohno, 2010).

El gen supresor de tumores más importante, es el TP53, este gen tiene tres funciones fundamentales que son: detener el ciclo celular, si reconoce daño en el ADN para evitar su replicación, activar proteínas reparadoras del ADN, si reconoce una alteración e iniciar una apoptosis, si detecta un daño celular irreparable para evitar la proliferación de ADN anormal. En el cáncer de pulmón está frecuentemente alterado y presenta una mutación característica (hotspot), en los tumores pulmonares de fumadores (Toyooka, Tsuda, y Gazdar, 2003). En cambio, no se ha encontrado una mutación específica inducida por radón en el gen TP53 (Ruano-Ravina, Faraldo, y Barros-Dios, 2009).

La supresión de los genes GSTM1 y GSTT1, aumenta el riesgo de cáncer de pulmón relacionado con el radón residencial, según un reciente estudio de casos y controles publicado por Ruano-Ravina y colaboradores (Ruano-Ravina, 2014a).

También, se ha relacionado el gen p73, mouse double minute 2 (MDM2), genes que codifican la apoptosis (FAS y FASL) y cambios en el oncogén RAS, con el cáncer de pulmón (Dela Cruz et al., 2011).

1.1.3.2. Factores modificables

- **Tabaquismo**

El tabaquismo, es la principal causa evitable de cáncer en el mundo y el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón. El consumo de cigarrillos, es el factor de riesgo predominante, existiendo una relación directa dosis/respuesta, entre el número de cigarrillos fumados y el riesgo de cáncer de pulmón. Esta asociación, ya había sido propuesta por Hoffman FL y colaboradores en 1931 (Hoffman, 1931), pero su reconocimiento y la aceptación de ser el tabaquismo la causa del aumento de las tasas de cáncer de pulmón, no se dio hasta la publicación en 1950, de dos estudios de referencia, uno en Gran Bretaña (Doll y Hill, 1950) y otro en Estados Unidos (Wynder y Graham, 1950).

Entre el 80 y 90% de los cánceres de pulmón en hombres y el 55 y 80% de cánceres de pulmón en mujeres, han sido atribuidos al hábito de fumar cigarrillos en Europa, Japón y América del Norte. Además, entre un 25 y 30% de todas las muertes por cáncer en Europa, se deben al tabaco. (Levi, 1999).

A pesar de los importantes logros en el control del tabaco, con los patrones de tabaquismo actuales, el cáncer de pulmón seguirá siendo una importante causa de muerte en todo el mundo, durante varias décadas (Islami, Torre, y Jemal, 2015).

Después de su introducción en Europa desde el Nuevo Mundo en el siglo XVI, el tabaco se fumaba en pipa o puros hasta finales del siglo XIX. A partir de la década de 1880, ocurrieron algunos acontecimientos que cambiaron radicalmente el consumo de tabaco. Se patentó una máquina de liar cigarrillos, que permitió la producción en masa, una caída de precios y una amplia disponibilidad. Un nuevo método de secado del tabaco, hizo el humo más suave y más agradable al paladar. En 1880, el número de cigarrillos manufacturados consumido era casi cero, en 1928 el consumo de los llamados cigarrillos light, era de ciento ocho billones y en la actualidad, son casi seis

trillones de cigarrillos los que se producen anualmente (de Groot y Munden, 2012). Por desgracia, el humo de los cigarrillos, es más ácido que el de pipa y puros y requiere su inhalación en los pulmones para la captación efectiva de nicotina, mientras que la nicotina de pipa y puros, puede ser más fácilmente absorbida a través de la mucosa oral. La absorción a través del pulmón, proporciona no sólo una sensación más inmediata de satisfacción (ya que la nicotina llega al cerebro en cuestión de segundos), sino que también, expone un área de superficie de epitelio respiratorio al humo mucho mayor, lo que mejora su rápida absorción y potencia la naturaleza adictiva del producto. Así el consumo de cigarrillos, se ha extendido por todo el mundo desde entonces y ha sido descrito como "un trágico accidente de la historia" (Musk y De Klerk, 2003).

El humo del tabaco, contiene más de 4000 sustancias químicas, de las cuales aproximadamente 60, son carcinógenos identificados por la IARC. Las moléculas más importantes implicadas en el desarrollo de cáncer de pulmón son: los hidrocarburos aromáticos policíclicos, de los cuales el más importante es la benzo[a]pireno (B[a]P), los nitratos y las N-nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA) (Hecht, 1998). El polonio-210 que es uno de los productos de desintegración del radón y emisor de partículas alfa, también está presente.

La 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) y la N-nitrosonornicotina (NNN), son las dos principales TSNA, que producen cáncer de pulmón, porque están presentes en todos los productos del tabaco, son específicas del mismo y son potentes carcinógenos (Hecht, Stepanov, y Carmella, 2016). Según un estudio publicado en 2012, la cantidad de estas dos sustancias no ha disminuido en la composición de los cigarrillos desde 1979, a pesar de que, en 1999 los dos principales fabricantes de cigarrillos de Estados Unidos, declararon su intención de avanzar hacia el uso de tabaco con bajo contenido de TSNA y que, la modificación de los métodos de curado de tabaco y otros cambios en las técnicas de fabricación de cigarrillos, podría reducir sustancialmente estos niveles (Stepanov et al., 2012).

La nicotina representa el 90-95% de los alcaloides del tabaco y es la responsable de su adicción. Un fenotipo conductual que caracteriza la dependencia a la nicotina, tiempo hasta el primer cigarrillo después de despertarse, se asocia de forma independiente con el riesgo de cáncer de pulmón (Muscat, Ahn, Richie, y Stellman, 2011).

- **Estatus socioeconómico**

Según un metaanálisis publicado en 2009, sobre los estudios de incidencia de cáncer de pulmón, en relación con estatus socioeconómico, han demostrado que hay un aumento global del riesgo en personas con bajo nivel de educación (61%), ocupacional (48%) y de ingresos (37%) y esto, en estudios ajustados y no ajustados para fumar (Sidorchuk et al., 2009).

Estos datos, han sido relacionados con el tabaco, porque en países de medianos y bajos ingresos, el consumo de cigarrillos sigue en aumento, entre 1990 y 2009 el consumo de cigarrillos, disminuyó en un 26% en Europa Occidental y aumentó en un 57% en Oriente Medio y África y además en estos países, los fumadores no dejan de fumar (Jemal et al., 2014).

También pueden influir otros factores como son: la exposición ocupacional a carcinógenos, el humo de tabaco ambiental, las condiciones subóptimas de las viviendas, una dieta pobre y en muchos países, el desigual acceso a los recursos sanitarios (Jemal et al., 2014).

- **Dieta**

La dieta, contiene sustancias naturales mutagénicas y antimutagénicas. La dieta del mundo occidental desarrollado, con alimentos procesados que tienen alto contenido en grasas y sodio, es responsable de una mala salud en general y se estima que es responsable, de hasta un tercio de las muertes por cáncer en los países occidentales (de Groot y Munden, 2012).

Varios estudios epidemiológicos, han puesto en evidencia la influencia de la dieta sobre el desarrollo de cáncer de pulmón. La asociación más consistente, encuentra que el consumo de frutas y verduras frescas, disminuye la incidencia de cáncer de pulmón, tanto en fumadores como en no fumadores y para cualquier subtipo histológico (Miller, 2004) (Alberg, Brock, Ford, Samet, y Spivack, 2013).

Algunos antioxidantes se han considerado nutrientes potencialmente protectores para el desarrollo del cáncer de pulmón (Omenn, 1996) (Johansson, 2010).

▪ Humo ambiental del tabaco

En las últimas décadas, se ha revelado el humo ambiental del tabaco como factor de riesgo para el cáncer de pulmón. Muchos estudios, han mostrado que sobre todo mujeres que han convivido con fumadores, presentan un aumento del 20 al 30% el riesgo de padecer cáncer de pulmón y que existe una relación dosis-respuesta. La evidencia de estudios epidemiológicos de los marcadores bioquímicos de la exposición y toxicológicos, confirma que existe una relación causal entre el riesgo de cáncer de pulmón y la exposición al humo de tabaco ambiental. Los no fumadores, pueden inhalar y metabolizar carcinógenos en el humo del tabaco y otros marcadores de la inhalación de humo de tabaco ambiental (nicotina y cotinina) (Hackshaw, 1998; López, Pérez-Ríos, Schiaffino, y Fernández, 2015; Oberg, Jaakkola, Woodward, Peruga, y Prüss-Ustún, 2011).

▪ Contaminación atmosférica

La IARC (International Agency for Research on Cancer) en 2013, clasificó la contaminación atmosférica del aire, como carcinógeno del grupo I para humanos, considerando que existían suficientes evidencias para afirmar que la exposición a la contaminación atmosférica, provoca cáncer de pulmón (IARC, 2015; Loomis, 2013). Además, las partículas en suspensión (PM), que son de los principales causantes de la polución del aire, también fueron evaluadas y clasificadas como carcinógenas del

grupo I para humanos. Estas partículas (PM), se caracterizan por su tamaño y composición química; las más abundantes, son las que presentan diámetros de 2,5 a 10 micras (PM_{2,5} y PM₁₀) y son las que se utilizan, para el control de la contaminación del aire exterior.

La contaminación atmosférica del aire exterior, es una mezcla de múltiples contaminantes, que se originan a partir de fuentes naturales como el radón (que se trata de forma más detallada en el siguiente apartado de la introducción) y actividades antropogénicas (transporte, generación de energía, actividad industrial y combustión de biomasa).

En las zonas con un nivel intermedio de contaminación del aire exterior, el riesgo de cáncer de pulmón asociado a esta contaminación, es semejante al asociado con el humo ambiental del tabaco, con la diferencia, de que hay mayor población expuesta a la contaminación atmosférica, sobre todo en países más industrializados (Loomis, 2013).

Uno de los estudios de mayor tamaño, es el que se publicó en Lancet Oncology 2013, basado en un análisis prospectivo del Estudio Europeo de cohortes para Efectos de la Contaminación del Aire (ESCAPE), en el que se evaluó la contaminación, midiendo las partículas en suspensión, el óxido de nitrógeno e indicadores de tráfico. En el metaanálisis, se observó una asociación entre la exposición a partículas en suspensión y el cáncer de pulmón, encontrando que por cada 10 microgramos por metro cúbico de contaminación de PM₁₀, el riesgo de cáncer de pulmón, aumenta un 22%, y por cada aumento de 5 microgramos por metro cúbico de contaminación de PM_{2,5}, el riesgo aumenta un 18%, siendo esta asociación, mayor para el adenocarcinoma, con aumentos del riesgo de 51% y 55% respectivamente. En cambio, no se encontró asociación entre la exposición a óxidos de nitrógeno y el cáncer de pulmón (Raaschou-Nielsen et al., 2013).

1.2. CONCEPTOS BÁSICOS DE RADIATIVIDAD

La radiactividad, es un fenómeno relacionado con los núcleos de átomos, en los que se produce una desintegración espontánea, mediante la emisión de partículas alfa y beta y de radiaciones electromagnéticas (rayos X y gamma).

Todos los elementos de número atómico mayor de 80, poseen isótopos radiactivos y todos los isótopos de elementos con número atómico mayor de 82, son radiactivos.

1.2.1. Tipos de decaimiento radiactivo

1.2.1.1. Radiactividad alfa (α)

La radiactividad alfa, son flujos de partículas cargadas positivamente, que emiten dos neutrones y dos protones fuertemente ligados (núcleos de Helio). Es la partícula más pesada que emiten los núcleos atómicos inestables. Cuando un núcleo se desintegra y emite una partícula alfa, su número atómico (el número de protones) y su número de neutrones disminuye en dos, mientras que su número másico se reduce en cuatro. Son poco penetrantes, aunque muy ionizantes. Son muy energéticas. Por tanto, una fuente radiactiva alfa, no presentará grandes riesgos desde el punto de vista de la irradiación externa (una simple hoja de papel la detiene), sin embargo, será muy peligrosa desde el punto de vista de la irradiación interna, pues toda la energía que lleven las partículas alfa, se depositará en los pocos milímetros o centímetros circundantes.

1.2.1.2. Radiactividad beta (β)

La radiactividad beta, son flujos de electrones (radiactividad beta $-$) o positrones (radiactividad beta $+$). Cuando ha cedido la mayoría de su energía cinética, el positrón termina por colisionar con un electrón, con lo que se aniquilan ambos. La radiación de aniquilación producida, es casi siempre la de dos fotones de 0,511 keV

(kiloelectrónvoltios), que se desplazan en sentidos opuestos. Es más penetrante, aunque su poder de ionización no es tan elevado como el de las partículas alfa. Por tanto, una fuente radiactiva beta, no presentará grandes riesgos desde el punto de vista de la irradiación externa, aunque bastantes más que las alfa, y también será muy peligrosa desde el punto de vista de la irradiación interna, porque se depositará en los centímetros circundantes.

1.2.1.3. Radiactividad gamma (γ)

Es la radiación electromagnética (fotones) emitida por núcleos radiactivos en estado de excitación, situación que suele darse después de desintegraciones alfa o beta. La emisión de rayos gamma por parte de un núcleo, no conlleva cambios en su estructura, sino solamente, pérdida de energía porque no poseen carga ni masa. Es el tipo más penetrante de radiación, presentará grandes riesgos desde el punto de vista de la irradiación externa y será menos peligrosa desde el punto de la irradiación interna.

1.2.2. Radiaciones ionizantes

Las radiaciones ionizantes, son capaces de alterar la configuración de los átomos sobre los que incide, como consecuencia del arranque de electrones de la corteza del átomo. La materia se ioniza cuando es atravesada por las partículas alfa y beta y también, por la radiación gamma y su grado de ionización, dependerá de las características de la fuente de ionización y del medio sobre el que actúa.

Las radiaciones ionizantes tienen diferentes orígenes, artificial (producidas mediante aparatos contruidos por el hombre o procedentes de la desintegración experimentada por sustancias radiactivas producidas artificialmente; son responsables del 18% de la dosis total que recibe un individuo y casi un 80% de ésta,

proviene de la exploraciones médicas) o natural (responsables del 82% de la dosis total que recibe un individuo y aproximadamente, el 52%, proviene del radón).

En el Gráfico 8, se observa la contribución de las diferentes fuentes de exposición de origen natural y artificial a la dosis recibida por la población (Quindós, 1995).

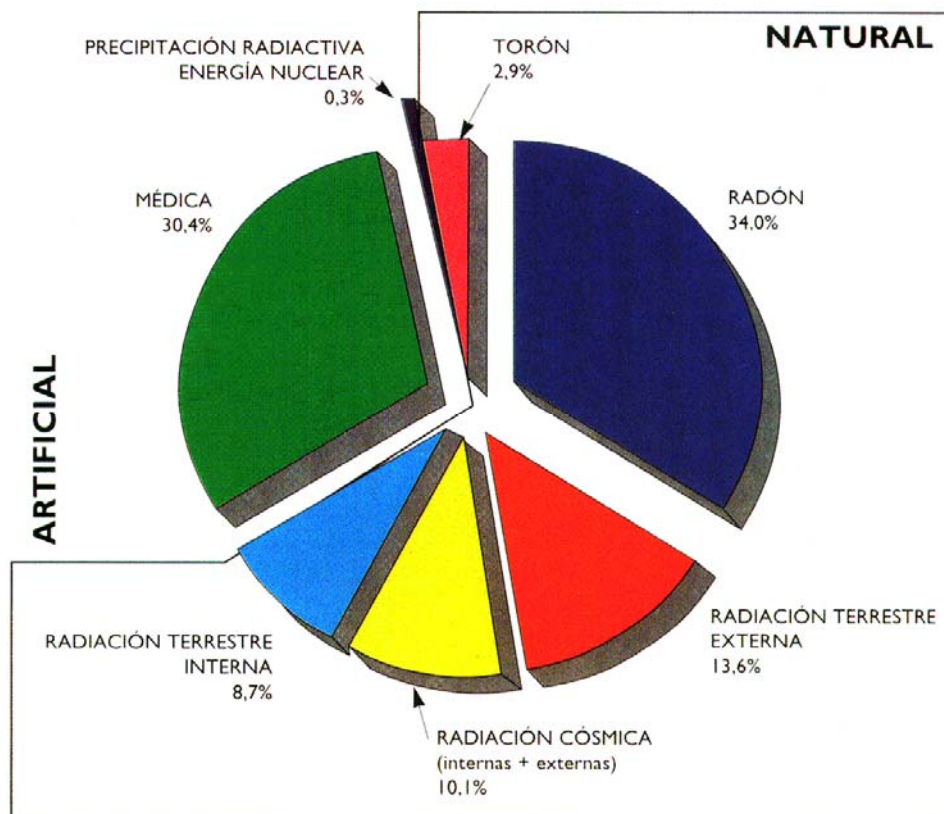


Gráfico 8: Contribución de las fuentes de exposición de origen natural y artificial a la dosis recibida por la población (Quindós, 1995).

1.2.2.1. Natural

Las radiaciones ionizantes de origen natural, se clasifican según su procedencia en cósmica y terrestre.

A nivel mundial, la exposición media a radiaciones ionizantes de origen natural, es de 2,4 mSv por año y de ella la mitad (1,2 mSv), proviene de la inhalación del radón y sus descendientes, existente en el interior de los edificios (partículas alfa) (UNSCEAR, 2000).

En España, la dosis media anual por radiación natural, es aproximadamente un 30% menor que la media mundial (1,6 mSv) y la inhalación de radón, contribuye con el 34% (0,54 mSv) (García-Talavera, Matarranz, Martínez, Salas, y Ramos, 2007).

- **Radiación terrestre**

La causa de radiación natural más importante en el hombre, es la producida por los isótopos radiactivos presentes en la corteza terrestre. En las rocas y suelos existen, en diferentes concentraciones según el tipo de roca, elementos de las familias radiactivas naturales del Uranio, uranio-238 (U-238), uranio-235 (U-235) y torio-232 (Th-232), todas ellas terminan en la formación de un isótopo estable del plomo, produciéndose en su camino, una decena de elementos radiactivos. De cada una de estas tres cadenas radiactivas, aparece un isótopo del gas radón:

El radón-220, también llamado torón, porque proviene del torio-232 y tiene un periodo de semidesintegración de 55,6 segundos;

El radón-219, también llamado actinón, que proviene del uranio-235, con un periodo de semidesintegración de 4 segundos;

El radón-222, que proviene de la cadena del uranio-238 y tiene un periodo de semidesintegración de 3,8 días (Figura 7).

Sólo dos de estos isótopos del radón, se encuentran en cantidades significativas en la naturaleza, el Rn-220 (19%) y el Rn-222 (80%) y son los que constituyen mayor peligro, porque poseen elementos gaseosos, que se mueven entre los poros del terreno y pueden pasar a la atmósfera, tendiendo a acumularse en locales cerrados, como las viviendas o los balnearios radiactivos (Quindós y Sainz, n.d.).

El Rn-222 además de ser el más abundante en la naturaleza, la exposición a él, es la más relevante desde un punto de vista epidemiológico, tanto de la población general, como de los mineros en particular, por lo que es al que se le denomina propiamente con el nombre de radón.

En la Figura 7 se muestra la serie radiactiva de la familia del radio y de la que proviene el radón.

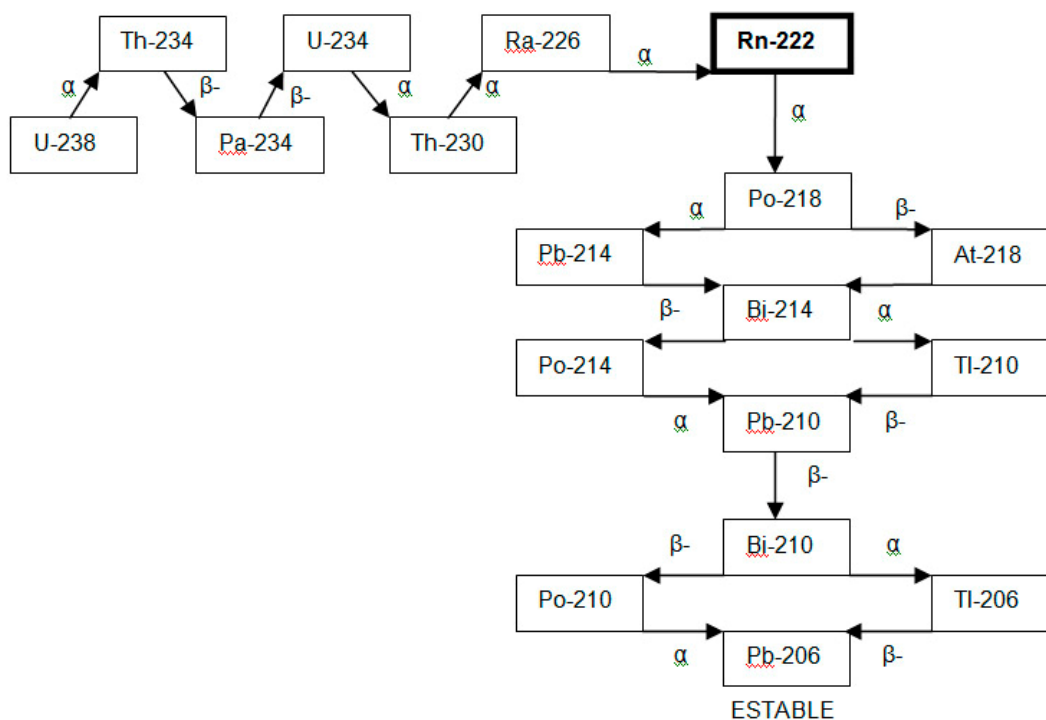


Figura 7: Serie de desintegración del uranio-238 (Adaptada de (Quindós, 1995).

1.3. RADÓN

1.3.1. Características físico-químicas

El radón, aislado por primera vez por Dorn en 1908, es un elemento gaseoso radiactivo, incoloro, inodoro, insípido e invisible y que por tanto, no puede ser detectado por los sentidos humanos. Se origina a partir del radio-226 que a su vez, es producto de la desintegración de la cadena del uranio y como tal, se halla presente en el aire, las aguas, los suelos y, por supuesto, los propios seres vivos. Al ser un gas, su movilidad es muy superior a la de los radioisótopos de los que procede, uranio y radio, que solo son capaces de migrar en medio acuoso, pudiendo atravesar una pared en más o menos tiempo, dependiendo del tipo de material (Castro Bernárdez, 2015).

De acuerdo con la tabla de Mendeleiev, el radón pertenece a la familia de los gases nobles, llamados así por la ausencia de reactividad química. Su símbolo es Rn, el número atómico 86 (corresponde al número de protones) y su masa atómica 222, que se encuentra en los protones y neutrones, por lo que el número de neutrones es de 136 (222-86). En estado neutro, el número de electrones es igual que el de protones. Su punto de fusión es de -71°C , el de ebullición de -62°C , su densidad de $9,73\text{ g/l}$ a 0°C y 1 atmósfera de presión y su coeficiente de difusión $0,1 \cdot 10^{-5}\text{ m}^2/\text{s}$. En la figura 8 que se muestra a continuación, queda reflejada la situación del radón en la tabla periódica.

TABLA PERIÓDICA DE LOS ELEMENTOS
<http://www.periodictable.com/es/>

PERIODO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	H	He																
2	Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	La-Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Ac-Lr	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Uut	Uup	Lv	Uus	Uue	

Figura 8: Situación del Radón en la tabla periódica.

1.3.2. Factores que influyen en la concentración de radón residencial

El radón, es la fuente más importante de radiación natural: representa aproximadamente el 50% de toda la radiación natural que afecta al ser humano a lo largo de su vida (UNSCEAR, 2000).

Para conocer los factores que influyen en la concentración de radón residencial, hay que conocer las fuentes de radón, por qué mecanismos se moviliza este gas, los factores atmosféricos que influyen y las vías de entrada en los edificios.

1.3.2.1. Fuentes de radón

- **Suelo**

Teniendo en cuenta que la principal fuente de radón en la atmósfera, es el uranio de la corteza terrestre y que su distribución, varía en función del tipo de roca y de suelo, para poder estimar la concentración de radón, es necesario conocer además de las características geológicas del terreno, las rocas más ricas en uranio que son, el granito con 5,3 partes por millón (ppm) y la arcilla con 3,7 ppm (Quindós, 1995), las características de humedad y la permeabilidad del mismo.

El uranio existente en las rocas, se transforma en radio y éste a su vez, da lugar al radón, que al ser un gas, emigra desde sus lugares de origen, a través de los poros y grietas existentes en todos los materiales. Es lo que se llama el poder de emanación, que se define como la fracción del radón generado en la materia que escapa y se incorpora a los poros que la rodean. En esta migración, termina por llegar a la superficie terrestre y escaparse a la atmósfera circundante, fenómeno conocido como exhalación. Así, está continuamente llegando radón a la atmósfera, donde se dispersa.

- **Materiales de construcción**

Los materiales de construcción empleados en la edificación, contienen los mismos radionúclidos naturales que los que forman la corteza terrestre y muchos de ellos contienen radio-226. El granito, es el material de construcción que tiene valores de exhalación de radón más elevados y la probabilidad de que emita radón, aumenta cuando está agrietado o desecho. No obstante, la contribución de los materiales de construcción, es del orden del 20 % del total de la concentración de radón en el interior de las viviendas (Roserens, 2000). Para evitar un aumento de la concentración de radón en interiores, es necesario utilizar materiales con bajos

contenidos de radio o establecer un mecanismo de estanquidad, frente a la exhalación del gas desde estos materiales.

- **Agua**

El radón, una vez que ha emanado de las rocas, es soluble en agua y ésta aumenta al disminuir la temperatura de la misma. Los niveles de concentración de radón natural disuelto en agua, revelan un amplio rango. En aguas subterráneas, las concentraciones de radón pueden variar en varios órdenes de magnitud, según se trate de pozos muy profundos, rocas sedimentarias, etc.(Cosma, Moldovan, Dicu, y Kovacs, 2008) y en aguas superficiales, como ríos y lagos, los niveles de concentración de radón suelen ser bajos, del orden de pocos Bq/l. La mayor parte del riesgo que genera el radón presente en el agua de consumo, proviene de la aireación que se produce durante la ducha o el calentamiento del agua, que origina el escape o pérdida de esta concentración y que puede llegar a ser superior a un 70%.

De cualquier forma, solo un 1% de la exposición al radón en el interior de una vivienda, es debido al agua de consumo; este porcentaje puede aumentar de forma significativa, cuando el suministro de agua proceda de pozos o sondeos perforados en terrenos con elevados contenidos de radio, puesto que los niveles de radón en aguas subterráneas son coherentes con los contenidos de radio-226 presentes en las rocas con las que se hallan en contacto, como puede ocurrir en balnearios (Soto, Delgado, Fernández, Gómez, y Quindós, 1991) y algunas casas (Ruipérez, 1992).

1.3.2.2. Movilidad del radón

Como las principales fuentes de radón son la corteza terrestre y los materiales de construcción, el movimiento del radón a través de los mismos, se basa en un primer mecanismo que es la difusión, que permite el desplazamiento de los átomos de radón, sin flujo de materia asociado, desde zonas de alta concentración, a otras de

baja concentración. Por tanto, la difusión depende del gradiente de concentración, del tamaño y forma del soluto, de la viscosidad del solvente, de la temperatura y de la porosidad.

Un segundo mecanismo de desplazamiento, es el flujo convectivo, que implica flujo de materia asociado y que tiene su fundamento en las diferencias de presión. Este flujo convectivo, es más rápido que el difusivo y constituye la principal contribución a la exhalación de radón a través de la superficie de un suelo o de una roca, cuando en el interior de estos, se establecen las apropiadas diferencias de presión que lo originan. Para un determinado gradiente de presiones, este flujo convectivo de radón, se halla controlado por la permeabilidad del suelo o la roca en que se desarrolla, de forma que la exhalación de radón en los suelos más permeables, como pueden ser los arenosos, aunque tengan menor concentración de uranio en su interior (0,5 ppm), tiende a ser mayor que en los arcillosos (3,7 ppm de uranio), que son menos permeables.

1.3.2.3. Factores atmosféricos

El contenido de humedad del suelo, es uno de los factores más importantes que afectan al potencial de emisión de radón, influye tanto en el poder de emanación, aumentándolo, como en el transporte de radón, dificultándolo, ya que la presencia de agua en los poros de un material, favorece el frenado de los átomos de radón que escapen de los granos y al mismo tiempo, origina una notable disminución tanto del coeficiente de difusión, como de la permeabilidad del material.

Hay que tener en cuenta, que la concentración de radón en el ambiente, depende de las condiciones meteorológicas:

El viento puede provocar infiltraciones de aire y la velocidad del mismo, se asocia con cambios de presión que modifican el flujo convectivo.

Las modificaciones en la presión atmosférica, que también modifican el flujo convectivo, mayor exhalación a bajas presiones.

La temperatura, también afecta al flujo convectivo del aire como medio de transporte del radón, por la densidad del aire.

La altura con respecto al suelo, porque el radón es más pesado que el aire.

1.3.2.4. Vías de entrada en los edificios

El gas radón en la atmósfera, se mezcla con el resto de gases y disminuye su concentración, pero cuando existe una edificación sobre el terreno que exhala radón, se establece una diferencia de presiones entre los poros del terreno y el interior de la edificación, que determina el flujo de radón del terreno al interior de la edificación, una mayor presión atmosférica, disminuirá la entrada de radón al descender el gradiente de presiones existente entre el terreno y el interior de la edificación, mientras que los descensos en la presión atmosférica, propiciarán una mayor exhalación de radón del subsuelo al interior de la edificación (Mostafa, Tamaki, Moriizumi, Yamazawa, y Lida, 2011). Las principales vías de penetración de radón en una vivienda, se muestran en la Figura 9.

Si la vivienda está bien aislada y no presenta grietas ni fisuras, no presentará una concentración de radón elevada. Las variaciones en la presión atmosférica o en la humedad, también pueden influir en la concentración de radón.

El grado de aislamiento de las viviendas, es un factor que ha sido poco estudiado en relación a la concentración de radón interior. Por supuesto, disponer de viviendas más eficientes energéticamente, con mejor aislamiento, es una ventaja, pero hacen el interior de las viviendas más estanco y provoca un aumento de la concentración de radón, por la escasa ventilación. Recientes estudios de modelización realizados en el Reino Unido, han indicado que el aislamiento energético de las viviendas, podría

aumentar el número de muertes por cáncer de pulmón atribuidas al radón residencial (Milner, 2014).

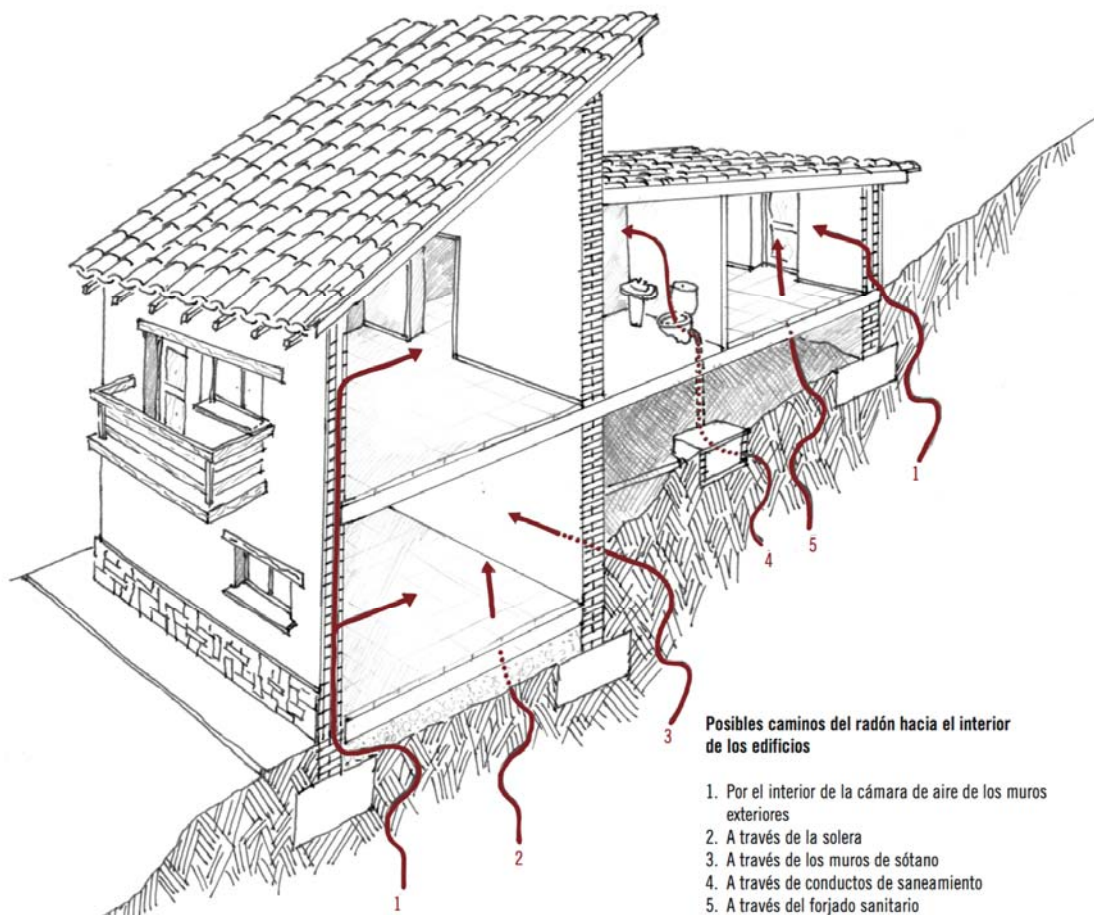


Figura 9: Vías de penetración de radón en una vivienda: cámara de aire de los muros exteriores (1), solera (2), muros de sótano (3), conductos de saneamiento (4) y forjado sanitario (5) (Martín Matarranz, 2004).

1.3.3. Unidades de medida de la concentración de radón

La actividad define el número de transformaciones de un radionúclido por unidad de tiempo en un material específico. La unidad del Sistema Internacional de Unidades, utilizada para medir la actividad radiactiva, es el Becquerelio (Bq) y equivale a una desintegración atómica por segundo.

El Curio (Ci) es también una unidad de radiactividad, que aún sigue siendo utilizada en algunos países. Debe su nombre a los físicos y químicos Pierre y Marie Curie.

Representa la cantidad de material en la que se desintegran $3,7 \cdot 10^{10}$ átomos por segundo, o $3,7 \cdot 10^{10}$ desintegraciones nucleares por segundo, que es más o menos, la actividad de 1g de Ra-226 (isótopo del elemento químico radio). La equivalencia entre ambas es: $1 \text{ Ci} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$.

La actividad radiactiva específica de un gas radiactivo como el radón, se mide por unidad de volumen, Bq/m^3 ó pCi/l . La equivalencia es: $1 \text{ pCi/l} = 37 \text{ Bq/m}^3$.

La dosis absorbida (Gray – Gy), es la energía media impartida por una radiación ionizante a la masa de materia. Es función de la energía absorbida ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$).

La dosis equivalente (Sievert – Sv), mide el efecto biológico de una dosis absorbida por un órgano determinado. Se obtiene aplicando un factor de ponderación a la dosis absorbida, que para partículas alfa es 20 y para las beta y gamma es 1.

La dosis efectiva (Sv), mide el efecto biológico derivado de las dosis absorbidas por los diferentes órganos. Se obtiene aplicando un factor de ponderación a la dosis equivalente recibida por cada órgano y que en el caso del pulmón, es 0,12 (ICRP, 1991).

1.3.4. Medición de la concentración de radón

Aunque son los productos de desintegración del radón, fundamentalmente el polonio (Po-218 y Po-214), los responsables de la dosis de radiación generada por el radón, se considera que la concentración de gas radón, constituye una buena variable sustitutiva de la concentración de productos de su desintegración, por lo que se utilizan mediciones de gas radón, que son más simples y menos costosas (WHO, 2009).

A continuación, se describen los diferentes métodos que existen para cuantificar la concentración de radón en un espacio. Todos los métodos, se basan en el recuento de partículas alfa emitidas por la desintegración del radón y sus descendientes de vida corta.

1.3.4.1. Métodos activos

Requieren alimentación eléctrica y proporcionan una medida integrada de la concentración de radón en un intervalo de tiempo determinado.

La instrumentación utilizada en este tipo de medición es:

- **El detector de silicio** de estado sólido, que permiten espectrometría alfa que discrimina entre radón y torón.
- **La cámara de ionización**, que consiste en una cámara con un volumen determinado con gas, que utiliza un filtro para evitar la entrada de polvo y que tiene en su interior, un detector de gas radón.
- **Las células de centelleo (Lucas cell)**, son cilindros metálicos con un extremo transparente, recubiertos por una capa uniforme de sulfuro de cinc activado con plata, que da respuesta frente a las partículas alfa. Las muestras de aire, se introducen en su interior previo vacío y tras alcanzar el equilibrio, se miden los destellos de luz con un tubo fotomultiplicador para determinar la concentración de radón.

1.3.4.2. Métodos pasivos

No necesitan alimentación eléctrica y hacen una medida de exposición integral en el tiempo, que permite evaluar la concentración anual media de radón en el interior de una vivienda (Quindos, 1991). Pero su análisis, es posterior a la exposición y requiere equipos especiales. Entre ellos, están los detectores de trazas para partículas alfa, la cámara iónica de electrete y el detector de carbón activado.

- **Detectores de adsorción de carbón activo**, es una pequeña caja sellada de metal, que contiene carbón activo cubierto por una malla fina. Cuando se quiere medir

radón, se abre y éste se difunde en el carbón, adsorbiéndose en los gránulos de carbón activo. Se cierra la caja y en un laboratorio, se mide con un detector de centelleo, mediante el análisis de la radiación gamma, producida a partir de la desintegración de los descendientes que produce. Se instalan durante un periodo de 1 a 7 días. Se ven afectados por la humedad. Permite conseguir una AMD (actividad mínima detectable) de 20 Bq/m³ (WHO, 2009).

- **Cámaras iónicas de electrete**, tienen un disco detector electrostáticamente cargado (electrete) en el fondo. El radón, penetra en la cámara por difusión pasiva a través de un filtro. La ionización resultante en el gas de la cámara, debida a la desintegración del radón y su progenie, reduce el voltaje de la superficie del detector (US EPA, 1992). La reducción del voltaje del detector, es una medida de la exposición del radón integrada en el tiempo. El factor de calibración, relaciona la caída de tensión con la concentración de radón. Normalmente se utilizan para periodos cortos, de 2 a 15 días, a concentraciones elevadas.
- **El detector de trazas para partículas alfa**, es el más usado y se utiliza para medidas de periodo largo, desde un mes hasta un año. Son insensibles a la humedad, la temperatura y las radiaciones beta y gamma de fondo. Estos detectores, son capaces de alcanzar actividades mínimas detectables (AMD) muy bajas, del orden de los 30 Bq/m³, para una exposición de un mes. Son sistemas pasivos que proporcionan un valor promedio de la concentración de radón.

Este detector, es el más utilizado para la medida de concentración de radón en viviendas y proporciona una medida integrada, por lo que ha sido el utilizado en esta investigación. El material CR-39, es el que se utiliza en el laboratorio LaRUC de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y se detallará en la metodología del trabajo cual es su fundamento.

1.3.5. Protocolos de medidas

Es necesario tener en cuenta, que las medidas a corto plazo, son las que ofrecen un promedio de concentración de radón a lo largo de días o semanas y tienen un factor de variación temporal elevado y las medidas a largo plazo, abarcan una estación del año o incluso el año entero, por lo que es preferible. Pero las medidas de concentración de radón, se realizan con diferentes fines y en función de estos, es necesario elegir el protocolo más adecuado.

Con todo, a la hora de realizar medidas de radón, han de seguirse unos protocolos que garanticen la calidad de la medida. Varios países han publicado guías para efectuar esta medida en diversas situaciones y lugares (RPIL, 2008; Synnott y Fenton, 2005; US EPA, 1993).

En el caso que ocupa a esta investigación, el protocolo de medida utilizado, es el de mediciones en viviendas particulares, que deben aspirar a obtener una estimación fiable de la exposición de las personas, con un coste reducido. En algunos países, hacen medidas durante varias estaciones y se ajustan para estimar una concentración media anual (Baysson, Billon, Laurier, Rogel, y Tirmarche, 2003). Otras veces, se utiliza una única medición en una estancia en la que se espera que el radón alcance su concentración máxima, para estimar la concentración de radón en toda la vivienda. Esta medición, debe hacerse en una estancia que esté ocupada frecuentemente, bien en el nivel de mayor contacto con el suelo, si este es la fuente de radón principal, o en la zona con menor flujo de aire, si el material de construcción es la fuente principal (WHO, 2009).

El protocolo de medida elegido, debe reducir al mínimo las posibilidades de fallo técnico de los detectores, cuyos resultados pueden verse afectados por las corrientes de aire, humedad, temperatura, luz intensa, rayos gamma y torón.

En algunos países como Estados Unidos, las mediciones de radón se incluyen en una evaluación estándar de la seguridad de la vivienda, que se lleva a cabo antes de una compraventa (US EPA, 2013).

1.3.6. Garantía de calidad

El control de calidad, es un concepto amplio en el que son incluidos todos los aspectos que afectan de forma individual o colectiva, a la calidad de una medida. La OMS, recomienda la utilización de estándares de control de calidad y guías, para asegurar la fiabilidad de los resultados de las medidas. Estos estándares, dependen del tipo de dispositivo de medida utilizado.

En los detectores de trazas de partículas alfa, los métodos de control de calidad incluyen, la calibración de los dispositivos y mediciones duplicadas o adyacentes, la lectura de fondo en el laboratorio y el control de lectura de fondo en condiciones de campo y muestras enriquecidas.

Todas las entidades que ofrezcan procedimientos de medida, tienen que establecer y mantener planes de control de calidad, que incluyen procedimientos escritos estándar para la obtención de los datos y para la monitorización y registro de los resultados de control de calidad. En el plan de control de calidad, han de incluirse: métodos para calcular la concentración mínima detectable (Strom y MacLellan, 2001), ejercicios de comparación entre distintos laboratorios, pruebas de desempeño y mediciones de cotejo y pruebas encubiertas.

1.3.7. Efectos biológicos de la exposición al radón

Las partículas alfa, por su alta transferencia lineal de energía (TLE), reaccionan fácilmente con el ADN y generan estrés oxidativo mediante radiolisis a pesar de su

baja capacidad de penetración. Así, los tejidos y tipos celulares que por su escasa profundidad, pueden ser traspasados por las partículas alfa, serán más susceptibles del daño biológico que estas producen.

El radón y sus descendientes, en su desintegración emiten radiación ionizante que puede inducir efectos citogenéticos, que aumentan el riesgo de carcinogénesis. Estos efectos, son los que producen la exposición a partículas alfa emitidas y que pueden ser: mutaciones, aberraciones cromosómicas, generación de especies de oxígeno reactivas (ROS), modificación del ciclo celular (retraso en la mitosis e inhibición de la apoptosis), regulación de citoquinas y aumento de la producción de proteínas asociadas con la regulación del ciclo celular y la carcinogénesis. (Robertson, Allen, Laney y Curnow, 2013).

Los mecanismos por los que se pueden provocar los efectos biológicos son: la mutación del ADN por la acción directa del haz de radiación sobre el núcleo de la célula, la inducción de inestabilidad genómica en células vecinas y la respuesta adaptativa; estos mecanismos son la respuesta del organismo a la radiación ionizante. El tipo de respuesta de una célula a la irradiación, principalmente a dosis bajas, puede ser tan importante, como el nivel de dosis al que está expuesto. Esto hace que, para la protección radiobiológica, se tome como base el modelo lineal sin umbral (Bernar, Gómez, García y Fernández, 2009).

1.3.8. Efectos sobre la salud

1.3.8.1. Mecanismos de absorción de dosis

La vía principal de irradiación por radón, es la inhalación y deposición en diferentes zonas del tramo respiratorio. Debido a su vida media, 3,8 días, relativamente larga, comparada con el tiempo que está el aire en los pulmones, y a su carácter de gas noble, su aportación directa a la dosis recibida por esta vía, no es significativa. Sin

embargo, sus descendientes con vidas medias menores de 30 minutos, Po-218 (3 min), Pb-214 (26.8 min), Bi-214 (19.9 min) y Po-214 (0.16 ms), son responsables directos de la irradiación en los pulmones, porque un 90% de ellos, puede estar unido a partículas de aerosoles presentes en el aire y en función de su tamaño, ser retenidas en tramos del sistema respiratorio. Las más pequeñas, que son la fracción respirable, alcanzarán las zonas más sensibles del tejido bronquial pulmonar depositándose allí, juntamente con el 10% restante de los productos de desintegración. La deposición de estas partículas, junto con estos productos, genera una fuente de emisión de partículas alfa de alta capacidad de ionización. En consecuencia, una parte de este tejido, recibe una exposición elevada, que es capaz de modificar el ADN de las células, aumentando la posibilidad de desarrollar un proceso cancerígeno. El carácter de emisores alfa de los dos isótopos del polonio, junto con su capacidad para unirse a aerosoles presentes en el aire, hace que tengan un papel predominante en las consideraciones dosimétricas. Estos descendientes, se ionizan con facilidad y se fijan a los aerosoles atmosféricos cargados electrostáticamente, quedando una pequeña fracción de ellos libre. Ambas fracciones, presentan unas características de deposición muy diferentes a lo largo del tramo respiratorio cuando son inhaladas, constituyendo en su conjunto, la fuente principal para la evaluación de las dosis de radiación recibidas a lo largo de dicho tramo. Resulta crucial en dicha evaluación, el corto alcance que las partículas alfa emitidas, poseen en los tejidos que atraviesan y las diferentes densidades de ionización que pueden producir. Por esta razón, el daño en las células principales del sistema respiratorio, depende de la disposición de los isótopos a lo largo de dicho sistema.

Otra vía de irradiación por radón es la ingestión. El modelo que se emplea para estimar la dosis por ingestión de agua que contenga radón, considera todo el cuerpo como objeto de la exposición. Esto es debido, a que el carácter inerte del radón,

permite que desde el estómago (considerado como órgano crítico), el gas se distribuya a través de la sangre, a todos los tejidos del cuerpo siguiendo las rutas metabólicas. En este recorrido, las dosis recibidas por los distintos tejidos, son función de la solubilidad y del tiempo de permanencia del gas en cada uno de ellos.

1.3.8.2. Evidencias epidemiológicas

La inhalación continuada de aire con radón en viviendas y puestos de trabajo, supone un riesgo para la salud científicamente contrastado, que depende principalmente de los niveles a los que se está expuesto y de la duración del periodo de exposición. En 1988, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), incluyó al radón en la categoría principal de agentes cancerígenos. La clasificación de la IARC, se basa en la evaluación de las evidencias científicas disponibles, que asocian la exposición a determinados agentes físicos y químicos con el cáncer en seres humanos. El Grupo 1, al que pertenece el gas radón, se denomina “Cancerígenos para los seres humanos” e incluye aquellos agentes para los que existe suficiente evidencia de carcinogenicidad en personas (IARC, 1988).

Más recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS), con la colaboración de más de 100 científicos y expertos en radón, desarrolló un proyecto internacional que culminó en una publicación (“WHO RADON HANDBOOK ON INDOOR RADON, de acceso libre en su sitio Web www.who.int), que recoge los principales aspectos de la problemática del radón a nivel mundial. En el apartado referido a los efectos sobre la salud, se establece que la exposición a radón, es la segunda causa de cáncer de pulmón, por detrás del hábito de fumar en los países más desarrollados. Se indica igualmente que, un porcentaje entre el 3 y el 14% de todos los cánceres de pulmón, está asociado a la exposición al radón.

Finalmente, hay que tener en cuenta, que en octubre de 2014, el Código Europeo Contra el Cáncer, incluyó el radón residencial como un factor de riesgo a medir y evitar (IARC, 2014a).

1.3.8.3. Clases de estudios epidemiológicos

Hay tres tipos de estudios más frecuentemente utilizados en relación con las radiaciones ionizantes y la salud:

Estudios cohorte, en el que se estudian dos grupos de individuos libres de la enfermedad a estudio, uno expuesto al factor de riesgo y otro libre de la exposición. Estos grupos, se siguen en su evolución a lo largo del tiempo para determinar la incidencia en cada grupo. Son estudios de elevado coste (económico y de tiempo) y útiles cuando es un único factor de riesgo. Muchos de estos estudios se hacen retrospectivos sobre la base de registros históricos.

Estudios ecológicos que estudian las poblaciones, analizan la relación entre frecuencia de enfermedad y factores ambientales específicos característicos de una población. Es un tipo de estudio útil para generar hipótesis epidemiológicas.

Estudios de casos y controles, que son los estudios epidemiológicos más frecuentemente utilizados para el estudio de una enfermedad determinada. Se elige una muestra de individuos afectados por la enfermedad (casos) y otra que no tienen la enfermedad (controles) y se comparan respecto a una exposición que se sospecha que está asociada a la enfermedad. Son estudios muy eficientes a la hora de ofrecer información rápida y económica, a partir de un número reducido de casos. Su limitación más importante son los sesgos. Este tipo de estudio es el utilizado en la presente investigación.

1.3.8.4. Antecedentes

Para valorar los efectos del radón sobre la salud, los primeros estudios se realizaron en mineros, para más adelante realizarlos en la población general y concluir que el radón, está relacionado con un exceso de riesgo de cáncer de pulmón.

Así, haciendo un repaso histórico, a continuación enumeramos los principales acontecimientos de esta relación del radón con la salud (Castro Bernárdez, 2015; Quindós y Sainz, n.d.; Ruano-Ravina y Barros-Dios, 2007).

- **Siglo XVI:** Agrícola observa un exceso de mortalidad por enfermedad respiratoria en mineros de algunas minas de Europa.
- **1879:** Harting y Hesse encuentran que ese exceso de mortalidad en los mineros se debe al cáncer de pulmón.
- **1921:** Uhlig relaciona las emanaciones del radio con el cáncer de pulmón.
- **Años 50:** Se confirmó plenamente la relación causal entre el radón y el cáncer de pulmón.
- **Años 70:** Se publican los primeros estudios que relacionan la exposición al radón y el cáncer de pulmón en mineros.
- **Años 80:** Se descubre que el interior de algunas casas en algunos países tenía niveles de radón en concentraciones elevadas.
- **1984:** La concentración del radón residencial atrajo la atención nacional en Estados Unidos cuando un trabajador activó un monitor de radiación al entrar a la estación de Generación Nuclear de Limerik (Pensilvania), la planta no estaba generando productos de fisión, por lo que se pensó que su casa era la fuente de contaminación.
- **1987:** La Agencia de Protección Ambiental Norteamericana (US EPA) establece 148 Bq/m^3 como la concentración de radón a partir de la cual deberían tomarse medidas de reducción en los domicilios.
- **1988:** La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) clasifica el radón y sus descendientes como carcinógenos humanos.

- **1988:** El estudio BEIR IV hizo un análisis de los estudios realizados sobre radón en mineros y animales. Asocia la evidencia publicada con el riesgo de cáncer de pulmón debido a la exposición a radón.
- **1990:** Publicación de una directiva europea (Diario Oficial de la Comisión Europea, 2013) que recomienda que no se superen los 400 Bq/m³ en viviendas ya construidas y los 200 Bq/m³ en viviendas de nueva generación.
- **Años 90:** Estudios sobre radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón.
- **1999:** Estudio BEIR VI que hace una actualización del informe BEIR IV, donde se indica que el radón es el segundo factor de riesgo de cáncer de pulmón después del tabaco.
- **2005:** Inicio del International Radon Project, patrocinado por la OMS.
- **2005:** Publicación de los resultados agrupados de los estudios sobre radón residencial y cáncer de pulmón realizados en Europa y Estados Unidos.
- **2007:** Publicación del análisis conjunto mundial que incluye todos los estudios realizados sobre radón residencial y cáncer de pulmón.
- **2009:** Publicación de WHO Handbook on Indoor Radon. Manual de la OMS sobre el radón en interiores, que reduce el nivel recomendado de exposición a radón residencial a 100 Bq/m³.
- **2012:** El Boletín Oficial del Estado publica la Instrucción IS-33 de 21 de diciembre de 2011 del CSN sobre criterios radiológicos para la protección frente a la exposición a radiación natural, por la que se establece que el nivel para la protección de los trabajadores frente a la exposición al radón en puestos de trabajo, debe ser de 600 Bq/m³ de concentración anual durante la jornada laboral y en el caso de elevada permanencia de público, el nivel de intervención será de 300 Bq/m³.

- **2012:** El CSN en su Guía de Seguridad 11.2 sobre control de la exposición a fuentes naturales de radiación, establece los niveles para la protección frente a la exposición al radón en las viviendas y edificios con larga permanencia de público, siendo en edificios construidos el recomendado por la UE de 300 Bq/m^3 de concentración media anual, aunque se podría considerar iniciar medidas de remedio por encima de 100 Bq/m^3 , nivel que también se recomienda para edificios de nueva construcción.
- **2014:** Directiva 2013/59/EURATOM publicada el 17/01/2014 por la que se establecen normas básicas de seguridad aplicables a la protección de la salud de las personas sometidas a exposición ocupacional, médica y poblacional frente a los riesgos derivados de las radiaciones ionizantes. Los Estados miembros establecerán niveles nacionales de referencia para las concentraciones de radón en recintos cerrados; estos niveles para el promedio anual de concentración de actividad en el aire no superarán los 300 Bq/m^3 .
- **2014:** El Código Europeo Contra el Cáncer en su punto 9 incluye el radón residencial como un factor de riesgo que hay que medir y reducir.

En muchos países, el radón es la segunda causa de cáncer de pulmón después del tabaco. Es mucho más probable que el radón provoque cáncer de pulmón en personas que fuman o han fumado, que en quienes nunca lo han hecho (Sainz et al., 2009). Sin embargo, entre quienes no han fumado nunca, constituye la principal causa de cáncer de pulmón.

No se conoce una concentración umbral por debajo de la cual, la exposición al radón, no suponga ningún riesgo. Incluso concentraciones de radón muy bajas, pueden dar lugar a un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de pulmón. La mayoría de los casos de cáncer de pulmón inducidos por el radón, están provocados por concentraciones de radón bajas o moderadas y no por concentraciones elevadas

dado que en general, es menor el número de personas expuestas a concentraciones elevadas de radón residencial.

Los estudios en trabajadores de minas subterráneas, expuestos ocupacionalmente al radón, generalmente en concentraciones altas, han demostrado sistemáticamente un aumento del riesgo de cáncer de pulmón, tanto en fumadores como en no fumadores.

1.3.8.5. Riesgos de cáncer de pulmón en mineros expuestos al radón

Históricamente, los primeros estudios que relacionaron el radón con el cáncer de pulmón, datan del siglo XVI y refieren un exceso de mortalidad por enfermedad respiratoria, en mineros de Europa del Este. Pero no fue hasta el siglo XIX, cuando se confirmó que esa enfermedad, era cáncer de pulmón, cuando en 1879 Harting y Hesse encuentran, que ese exceso de mortalidad en los mineros, se debe a cáncer de pulmón. Pero que el radón era la causa no se determinó con firmeza hasta los años 50 y solo a partir de los años 70, es cuando se publican los primeros estudios que los relacionan (Axelson, Andersson y Barregard, 1971; Duggan, Soilleux, Strong, y Howell, 1970; Sevc. J, Kunz, y Placek, 1976).

En general, las tasas de cáncer de pulmón en mineros expuestos al radón, se han estudiado mediante un diseño de cohortes. En estos estudios en general la exposición al radón, se estimó retrospectivamente y las concentraciones de los descendientes del radón, suelen expresarse en unidades de “nivel de trabajo” (WL - combinación de descendientes de vida corta del radón en un litro de aire que dé lugar en total a la liberación de $1,3 \cdot 10^5$ MeV de energía potencial alfa). La exposición acumulada de una persona expuesta a dicha concentración durante un mes de trabajo de 170 horas, se define como “mes-nivel de trabajo” (WLM) (WHO, 2009).

De todos los estudios realizados en la década de los 90, sobre trabajadores de minas subterráneas expuestos al radón, en 1999 el Comité sobre los Efectos Biológicos de las Radiaciones Ionizantes (Biological Effects of Ionizing Radiation), realizó una importante revisión y publicó el informe BEIR VI, en el que se incluyeron 11 estudios de cohortes, que abarcaban 60000 mineros de Europa, América del Norte, Asia y Australia, entre los cuales, se habían producido 2600 fallecimientos por cáncer de pulmón; ocho de los estudios, correspondían a trabajadores de minas de uranio. En general, la tasa de cáncer de pulmón, presentaba una relación aproximadamente lineal, con la exposición acumulada al radón en los 11 estudios, aunque el grado de aumento de la tasa por cada unidad de aumento de la exposición, variaba en un factor superior a 10 entre los estudios, una variación mucho mayor de la que podría atribuirse al azar. Pero a pesar de la variación en la magnitud del riesgo sugerida por los distintos estudios, el comité BEIR VI realizó, una serie de análisis basados en datos agrupados de los 11 estudios, asignando diferentes pesos a cada uno de ellos. Uno de estos análisis, estimó que el incremento medio en la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón por cada WLM observado, era del 0,44% (IC95%: 0,20% - 1,00%). El incremento porcentual en la mortalidad por cáncer de pulmón por cada WLM, variaba en función del tiempo transcurrido desde la exposición, dándose el mayor incremento porcentual del riesgo, en la franja de tiempo comprendida entre los 5 y los 14 años tras la exposición. También variaba con la edad alcanzada por la persona en cuestión, siendo mayores los incrementos porcentuales a edades más jóvenes. Otro hallazgo del estudio BEIR VI, fue que los mineros expuestos a concentraciones de radón relativamente bajas, presentaban un mayor incremento porcentual por WLM en la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, que los expuestos a concentraciones de radón mayores. Resumiendo, los riesgos observados en los estudios sobre mineros expuestos al radón y con el fin de efectuar previsiones de los riesgos probables en otros grupos de población expuestos al radón, el comité BEIR VI estima un riesgo directo de cáncer de pulmón atribuido al radón residencial, que es lineal y proporcional a la concentración (Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI), 1999).

Desde la publicación del informe BEIR VI, se han publicado varios artículos con análisis adicionales de otros grupos, siendo algunos de los más recientes conocidos por su gran tamaño muestral y estar relacionados con estudios previos, como son el de WISTMUT en 2011, Colorado Plateau en 2009, French uranium miners cohort en 2012 y Czech cohort exposed to radón in dwellings en 2012 (Allodji, 2012; Schubauer-Berigan, Daniels, y Pinkerton, 2009; Tomasek, 2012; Van Dillen, Dekkers, Bijwaard, Kreuzer, y Grosche, 2011), que han permitido la realización de modelos matemáticos para estimar el riesgo de cáncer de pulmón atribuido a la exposición a radón residencial en la población general. Pero de todos los estudios publicados, el más interesante por ser casi tan numeroso como la suma de los estudios analizados en el informe BEIR VI, es el de la cohorte alemana que incluye un total de 59001 antiguos trabajadores de la empresa Wismut de la República Democrática Alemana (Grosche, Kreuzer, Kreisheimer, Schneizer, y Tschense, 2006) y donde el incremento medio por WLM en la mortalidad por cáncer de pulmón, fue del 0,21% (IC95%: 0,18% - 0,24%), poco más de la mitad que en el análisis de BEIR VI. El mayor incremento porcentual en la mortalidad por cada WLM, correspondió al intervalo 15-24 años tras la exposición, frente al intervalo 5-14 años en el modelo BEIR VI y también los incrementos porcentuales, fueron menores a edades más avanzadas, aunque el gradiente por edad fue menos intenso. En ambos estudios, el incremento porcentual de la tasa de mortalidad por unidad de exposición, disminuyó con el aumento de la concentración del radón, siendo unas diez veces menor para concentraciones 15,0 WL, que para concentraciones inferiores a 0,5 WL.

En relación con el tabaco, independientemente de que exista o no una diferencia real en el incremento porcentual de la mortalidad por cáncer de pulmón por cada WLM, entre quienes han fumado alguna vez y los que nunca lo han hecho, hay que destacar que el incremento absoluto de dicha mortalidad por cada WLM, será mucho mayor en quienes fuman actualmente, que en quienes nunca lo han hecho (WHO, 2009).

1.3.8.6. Riesgos de cáncer de pulmón en la población general derivados del radón residencial

La magnitud del riesgo de cáncer de pulmón, observado en trabajadores de minas subterráneas expuestos al radón, apunta claramente a la posibilidad de que el radón, sea una causa de cáncer de pulmón en la población general, debido a la exposición que tiene lugar en el interior de las casas y otros edificios. Pero existen diferencias entre ambos grupos de población, que suponen una incertidumbre sustancial a la hora de extrapolar los estudios en mineros, para obtener una valoración cuantitativa del riesgo de cáncer de pulmón derivado del radón presente en los hogares (Samet, 1991). Por un lado, la exposición en las minas, a veces no es tan prolongada como para poder atribuir el efecto del radón y que las medidas que se han atribuido a los trabajadores provienen de las realizadas en la mina. Además, los mineros estaban expuestos a otros carcinógenos pulmonares como el arsénico. Finalmente, los riesgos asociados al tabaco, también difieren y pueden actuar como factor de confusión en la relación entre radón y cáncer de pulmón.

Gran parte de la incertidumbre asociada a la extrapolación cuantitativa de los estudios en mineros, puede evitarse estudiando directamente la asociación entre el radón en interiores y el riesgo de cáncer de pulmón. En este tipo de estudios, las exposiciones al radón, suelen expresarse como la concentración media de gas radón por metro cúbico de aire, a la que la persona ha estado expuesta en el hogar durante las décadas anteriores (Bq/m^3). Las concentraciones de radón en el interior de una casa, sufren variaciones a lo largo del día y según las estaciones y la concentración anual media de radón, también está sujeta a una variación aleatoria sustancial de un año a otro, debida a numerosos factores (p.ej. patrones meteorológicos o prácticas de los ocupantes tales como la apertura de ventanas).

Entre los primeros intentos de estudiar el riesgo de cáncer de pulmón derivado del radón en interiores, figuraron varios estudios de correlación geográfica, pero la utilidad de esos estudios, era extremadamente limitada, ya que eran incapaces de

controlar adecuadamente la influencia de otros factores determinantes del riesgo de cáncer de pulmón y proporcionaban estimaciones sesgadas y engañosas, del riesgo asociado al radón.

Para estudiar la asociación entre el cáncer de pulmón y la exposición residencial al radón, se consideró que la mejor forma era la realización de estudios de casos y controles, de los cuales hasta la fecha, se han realizado numerosos, siendo los primeros los realizados en la década de los 80. Los estudios son muy heterogéneos en la metodología y los resultados y la mayoría, no tenían tamaño suficiente para descartar un incremento del riesgo o demostrar claramente dicho incremento. Para poder comparar los resultados de los distintos estudios de casos y controles, sobre radón residencial y cáncer de pulmón y tener en cuenta las diferencias entre individuos en cuanto al riesgo asociado al tabaco, se hizo necesario, recopilar los datos básicos de factores relevantes para cada uno de los individuos incluidos en los estudios originales y agrupar dichos datos, de forma homogénea. Los tres análisis más importantes llevados a cabo y que recopilan y comparan los datos individuales de varios estudios son: uno de estudios europeos (Darby et al., 2005, 2006), otro de estudios norteamericanos (Krewski et al., 2005, 2006) y el otro de estudios chinos (Lubin, 2004). Estos tres metaanálisis, muestran un panorama muy similar en cuanto a los riesgos de cáncer de pulmón derivados de la exposición residencial al radón. Conjuntamente, demuestran de forma consistente, una evidencia de la asociación entre el radón residencial y el cáncer de pulmón y proporcionan además, una estimación directa de la magnitud del riesgo. También sugieren, que no es posible descartar un aumento del riesgo de cáncer de pulmón incluso por debajo de 200 Bq/m³, concentración de radón a partir de la cual se recomienda actualmente tomar medidas en muchos países.

A continuación, se realiza una descripción más detallada de cada uno de los metaanálisis y también de lo que se conoce de la situación epidemiológica en España.

▪ Metaanálisis de estudios europeos

En el metaanálisis europeo (Darby et al., 2005, 2006) se incluyeron los datos de los 13 estudios europeos sobre radón residencial y cáncer de pulmón procedentes de 9 países, entre ellos, uno español realizado en una zona de Galicia (Barros-Dios, Barreiro, Ruano-Ravina, y Figueiras, 2002) y que cumplían determinados criterios de inclusión. En este análisis, se incluyeron 7148 casos y 14208 controles y en él, se consideró el efecto sobre el riesgo de cáncer de pulmón derivado de la exposición al radón residencial durante el periodo comprendido entre los 34 y los 5 años previos al diagnóstico del cáncer de pulmón o un periodo comparable en el caso de los individuos de control.

Los resultados, mostraron una concentración media de radón residencial, de 97 Bq/m³ en el grupo de los controles y de 104 Bq/m³ en el grupo de los casos y el riesgo de cáncer de pulmón por cada 100 Bq/m³, se incrementó un 8,4% (IC95%: 3% - 15,8%), basándose en el radón medido y un 16% (IC95%: 5% - 31%), basándose en la concentración media de radón a largo plazo y mostraron una relación lineal entre la concentración de radón residencial y el cáncer de pulmón, sin umbral por debajo del cual, no existiese aumento del riesgo y un efecto sinérgico entre el radón residencial y hábito tabáquico, aunque también se observó la asociación en nunca fumadores. En ausencia de otras causas, el riesgo absoluto de cáncer de pulmón a los 75 años, a concentraciones de radón en interiores de 0, 100 y 400 Bq/m³, se estimó en 0,4%, 0,5% y 0,7% respectivamente, para las personas que nunca habían fumado y cerca de 25 veces mayor, 10%, 12% y 16% respectivamente, para los fumadores. En el caso de los ex-fumadores, los riesgos asociados al radón, son sustancialmente inferiores a los de los fumadores, aunque considerablemente mayores, a los de quienes nunca han fumado.

Con todos estos datos, lo que se concluyó es que el radón residencial, presenta un riesgo significativo en el cáncer de pulmón, siendo responsable de aproximadamente

un 9% de las muertes por cáncer de pulmón y cerca de un 2% de todas las muertes por cáncer en Europa.

▪ Metaanálisis de estudios norteamericanos

En el metaanálisis norteamericano (Krewski et al., 2005, 2006) se incluyeron los datos de 7 estudios de Estados Unidos y Canadá, sobre radón residencial y cáncer de pulmón, de los que se recopilaron 3662 casos y 4966 controles y en el que se utilizó una metodología similar a la empleada en el metaanálisis europeo. Al combinar los datos de los siete estudios, el riesgo de cáncer de pulmón, resultó incrementarse un 11% por cada 100 Bq/m³ de aumento en la concentración medida de radón (IC95%: 0% - 28%), esta estimación, es compatible con la pronosticada por la extrapolación de datos de la minería. Cuando los análisis se restringieron a los subconjuntos de datos para los que la exposición se había determinado con más precisión, las estimaciones del riesgo de cáncer de pulmón aumentaron.

Al igual que en el metaanálisis europeo, los resultados de este metaanálisis, fueron compatibles con una relación lineal entre la concentración de radón residencial y el cáncer de pulmón, sin existencia de un umbral. Sin embargo, a diferencia del metaanálisis europeo, no se hicieron ajustes para tener en cuenta las variaciones interanuales de la concentración de radón residencial.

▪ Metaanálisis de estudios chinos

En el metaanálisis chino (Lubin, 2004), se incluyeron los datos de 2 estudios, uno realizado en medio rural y otro urbano, sobre radón residencial y cáncer de pulmón y en el que se analizaron un total de 1050 casos y 1996 controles. Considerando los datos agrupados, el riesgo de cáncer de pulmón por cada 100 Bq/m³ de aumento en la concentración de radón medida, aumentó un 13% (IC95%: 1% - 36%). Al igual que en los metaanálisis europeo y norteamericano, los resultados fueron compatibles con

una relación lineal entre la concentración de radón residencial y el cáncer de pulmón, sin existencia de un umbral.

▪ Situación epidemiológica en España

En España se han realizado varios estudios sobre radón residencial y cáncer de pulmón.

Dos de estos estudios, son estudios ecológicos, el primero data de 1991 sobre radón y cáncer de pulmón en España, publicado por Quindós y colaboradores, en el que no se encontraba evidencia clara de asociación significativa entre las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón y el radón en interiores para los hombres, pero sí para las mujeres (Quindós, 1991) y el otro, ha sido publicado recientemente por Barbosa-Lorenzo y colaboradores, sobre cáncer de pulmón y radón residencial en Galicia, en el que se encuentra asociación entre el radón residencial y la mortalidad municipal por cáncer de pulmón en hombres, aunque en mujeres no encontraron asociación estadísticamente significativa (Barbosa-Lorenzo, Ruano-Ravina, Cerdeira Caramés, y Barros-Dios, 2015).

Los demás estudios realizados, son estudios de casos y controles, cuatro en Galicia y uno en Cantabria. Los realizados en Galicia, muestran un aumento del riesgo de cáncer de pulmón a partir de bajas concentraciones de radón residencial, dos han sido publicados por Barros-Dios y colaboradores, uno en 2002, que incluía 163 casos y 241 controles del área de salud de Santiago de Compostela (Barros-Dios et al., 2002) y otro en 2012, que incluía 349 casos y 513 controles de los hospitales de Santiago de Compostela y Orense (Barros-Dios et al., 2012), otro ha sido publicado por Torres-Durán y colaboradores en 2014, que incluía 192 casos y 329 controles, todos no fumadores (Torres-Durán et al., 2014) y recientemente en 2015, se presentó una tesis doctoral "Exposición a Radón Residencial y Cáncer de Pulmón: Un Estudio de casos y controles en el área sanitaria de Ourense" de Margarita Castro Bernárdez,

en cuyo estudio se incluían 94 casos y 111 controles. En el realizado en Cantabria, que incluía 86 casos y 172 controles, no se encontró asociación entre el cáncer de pulmón y el radón residencial, probablemente por no ser una zona de alta exposición a radón residencial, o por su bajo tamaño muestral (Llorca, Bringas-Bollada, y Quindós-Poncela, 2007).

1.3.9. Desarrollo normativo

1.3.9.1. Nuevas recomendaciones internacionales

Debido a las nuevas evidencias epidemiológicas sobre la exposición doméstica al radón, la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) emitió en noviembre de 2009, un comunicado (ICRP, 2009) que fija los niveles de referencia en viviendas en 300 Bq/m^3 de concentración media anual (correspondiente, de acuerdo con las estimaciones más recientes, a una dosis de 18 mSv), entendiendo que “nivel de referencia” representa un valor de dosis o de riesgo, por encima del cual se considera inadecuado permitir ninguna exposición y por debajo del cual, debe aplicarse el principio de optimización.

Los nuevos Basic Safety Standards (BSS) del OIEA y el proyecto final de los BSS de la Unión Europea, adoptan el nuevo enfoque de la ICRP, tanto en el concepto de nivel de referencia, como en los valores numéricos propuestos para viviendas (300 Bq/m^3) (Diario Oficial de la Unión Europea, 2014).

En 2014, se publicó la Directiva 2013/59/EURATOM (Diario Oficial de la Unión Europea, 2014) y en su artículo 74 sobre exposición al radón en recintos cerrados, relata que los Estados miembros, establecerán niveles nacionales de referencia y que éstos, no superarán los 300 Bq/m^3 para el promedio anual de concentración de actividad en el interior de las viviendas. Además, se insta a los Estados miembros, a desarrollar planes de acción para hacer frente a los riesgos derivados de la exposición a radón residencial, debiendo garantizar, que se adopten las medidas necesarias para

impedir la penetración del radón en las viviendas de nueva construcción. Se estableció un periodo de cuatro años para trasponer esta directiva a las legislaciones nacionales.

1.3.9.2. Desarrollo normativo en España

La protección contra el radón en viviendas, se aborda en la Guía de Seguridad 11.02 del Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) de 18 de enero de 2012, en la que se recomienda un nivel de referencia nacional de 300 Bq/m^3 de concentración media anual de radón en edificios construidos, que es el recomendado por la Unión Europea, y un nivel objetivo de diseño para edificios de nueva planta o para viviendas en las que vayan a acometerse acciones de mitigación de 100 Bq/m^3 (CSN, 2012).

A los edificios de uso público de larga estancia (como hospitales, residencias, etc.), les aplica el mismo nivel de referencia que a las viviendas, al igual que a los centros de educación infantil, primaria y secundaria (IS-33 del CSN de diciembre de 2011), con la finalidad de proteger especialmente a los niños (CSN, 2012).

En noviembre de 2009, el CSN y la Universidad de Cantabria (UC), firmaron un convenio de colaboración para llevar a cabo una nueva encuesta nacional y poder completar el Mapa Español de Radón. Para ello, se contó con la colaboración de la Universidad de Santiago de Compostela y la Universidad autónoma de Barcelona, bajo la supervisión de la UC. Se obtuvieron 5556 mediciones de concentración de radón residencial y con estos datos, se realizó el Mapa Español de Radón, en el que se definen las zonas que presentan mayores niveles de exposición a radón residencial, siendo Galicia, la zona en que se encontraron los niveles más altos, Este proyecto, permitirá definir la planificación de estudios epidemiológicos desde una perspectiva de Salud Pública y la implementación del Código Técnico de Edificación, en el que se incluya la prevención a la exposición de radón (Sainz, 2014). Se muestra el mapa español de radón en la Figura 10.

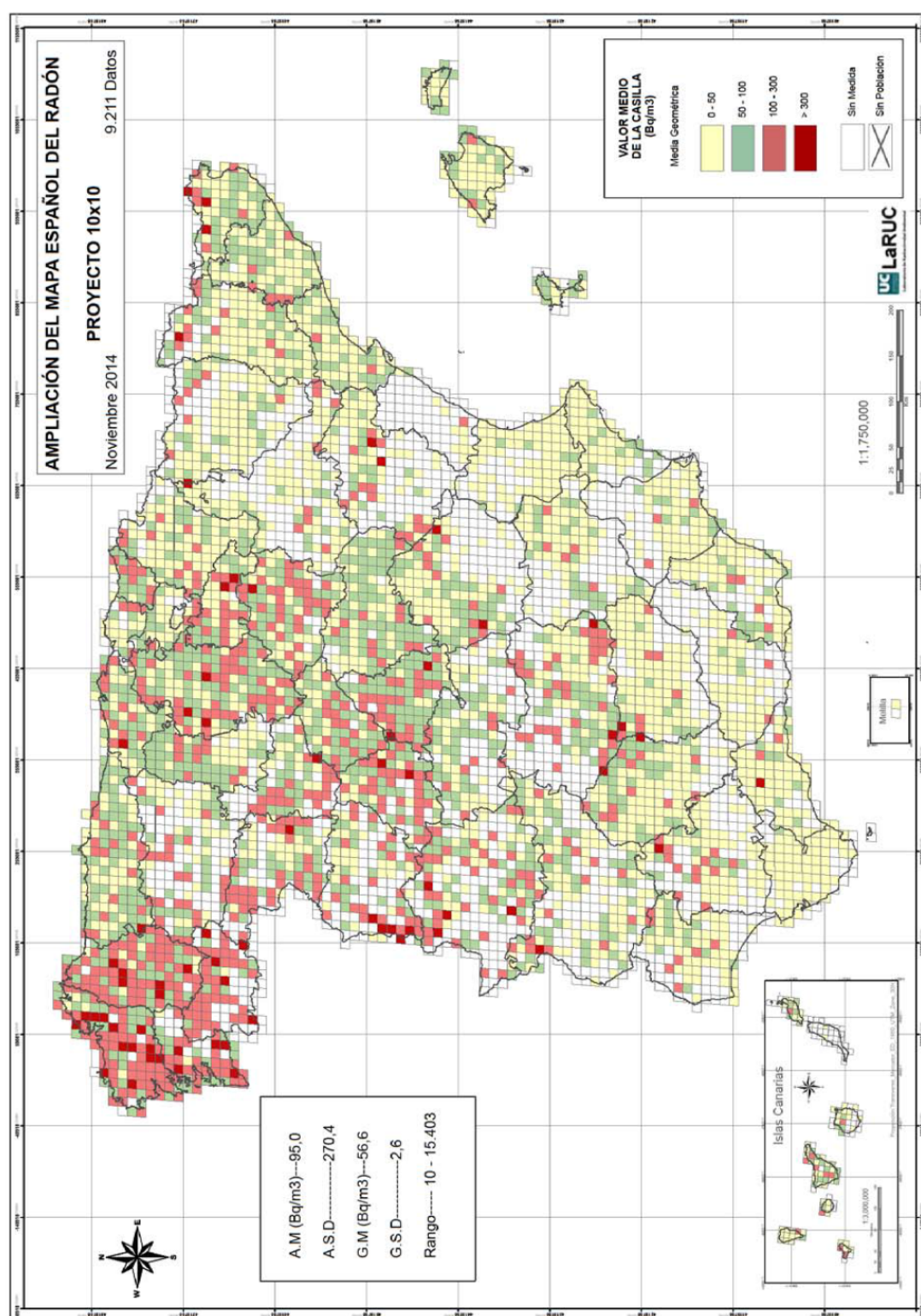


Figura 10: Mapa Español de Radón (Sainz, 2014) y actualizado por el laboratorio LaRUC con 9211 datos.

De este mapa español de radón, se extrapola el mapa de exposición a radón residencial correspondiente a la provincia de León y que se muestra en la Figura 11.

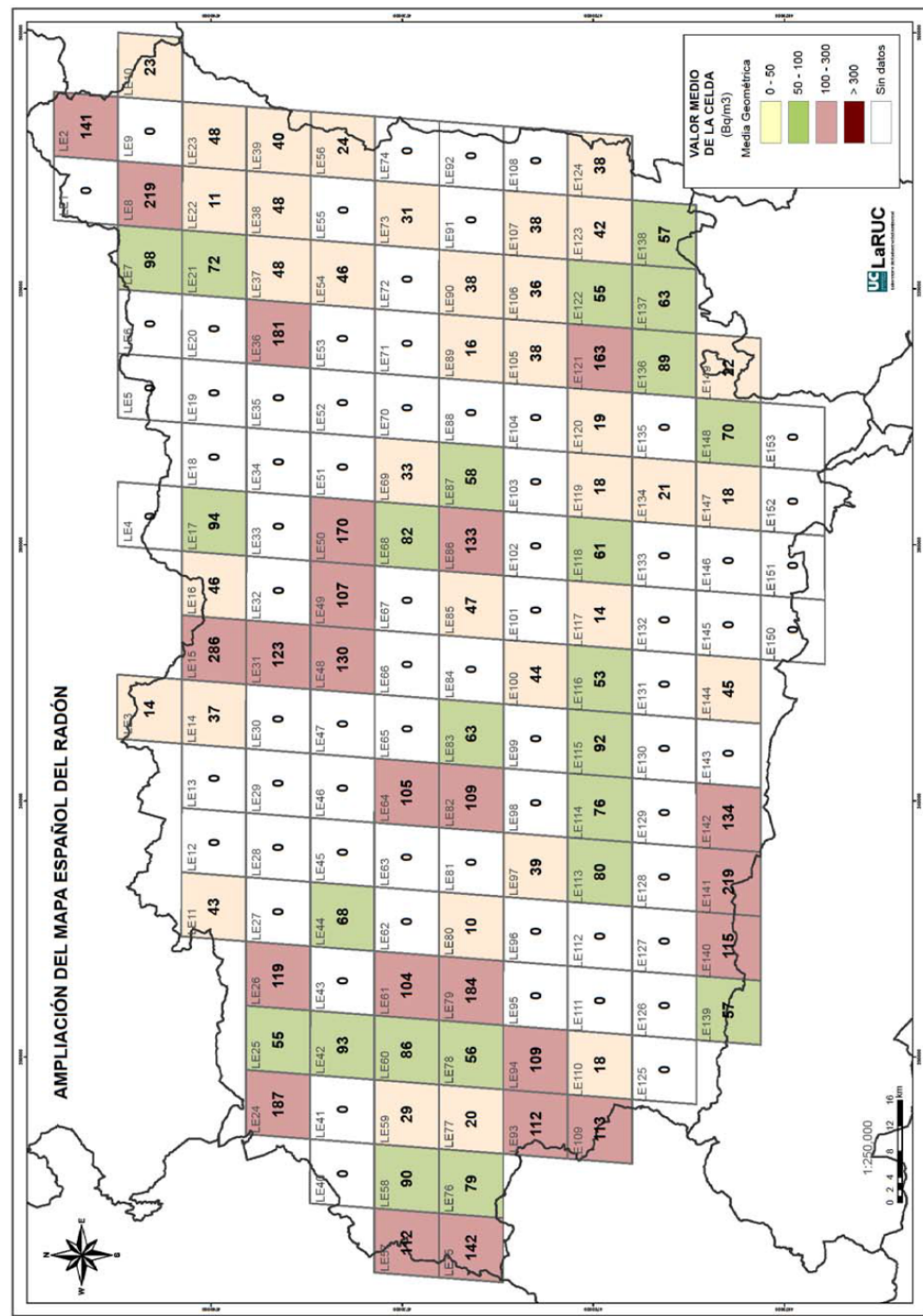


Figura 11: Mapa español de radón en la provincia de León (Sainz, 2014).

En España, es necesaria una mayor implicación de las Administraciones Públicas, nacionales y autonómicas, para reducir la exposición de la población a este carcinógeno. Es por tanto crucial, introducir la prevención y mitigación del radón

residencial en el nuevo Código Técnico de Edificación, e informar a los ciudadanos de los riesgos de la exposición al radón residencial. Las Comunidades Autónomas, deberían incluir en sus programas de salud pública, uno dirigido específicamente a la protección radiológica de origen natural (Ruano-Ravina et al., 2014b).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud en el mundo desarrollado. La IARC en el libro “World Cancer Report 2014”, revela que, teniendo en cuenta las estadísticas más recientes, sobre las tendencias en la incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo, la carga mundial de esta enfermedad está creciendo a un ritmo importante, lo que hace necesaria la implantación de estrategias de prevención eficaces para frenar la enfermedad. En 2012, la carga global de cáncer en el mundo, se estimó en 14000000 de casos nuevos por año, con una expectativa de crecimiento a más de 22000000 anuales en las próximas dos décadas. Esta misma tendencia se observa para la mortalidad (IARC, 2014b). Concretamente, el cáncer de pulmón a nivel mundial, es el tumor maligno más importante en incidencia y mortalidad (Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al., 2015). En España, el cáncer es la primera causa de muerte, lo que supone aproximadamente el 25% de todas las defunciones, siendo la primera causa en hombres y la segunda en mujeres, después de las enfermedades del corazón. Entre los 20 y los 79 años, el cáncer de pulmón, es la localización más importante en hombres. (Lopez-Abente G et al., 2005).

Por tanto, conocer los factores de riesgo, que se asocian al desarrollo de una enfermedad tan letal como el cáncer de pulmón (IARC, 2012), es clave, para poder avanzar hacia el control de la misma con medidas preventivas, entre las que cabría destacar, evitar la exposición a los factores de riesgo modificables. En este aspecto, el tabaco ha sido el objetivo principal, puesto que es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad y responsable de hasta el 80% de todos los casos a nivel mundial. Pero hay que tener en cuenta, que después del tabaco, el radón residencial, es el factor de riesgo más importante en fumadores y ocupa el primer lugar en nunca fumadores (US EPA, 2012).

Los efectos del radón sobre el cáncer de pulmón, se han investigado a lo largo de varias décadas. Estas investigaciones, inicialmente se habían dirigido a trabajadores profesionalmente expuestos a concentraciones de radón elevadas y por ello, los estudios fueron realizados en mineros. Y a partir de la década de 1980, se empezaron a realizar estudios de las concentraciones de radón en viviendas y otros edificios, cuyos resultados, junto con estimaciones de riesgo basadas en los estudios sobre mineros, permitieron obtener pruebas indirectas de que el radón, podría ser una causa importante de cáncer de pulmón en la población general (WHO, 2009). En estos años, se han publicado numerosos estudios epidemiológicos, sobre la relación entre radón residencial y cáncer de pulmón, pero a nivel nacional, casi todas las investigaciones han sido realizadas en Galicia y Cantabria y es escasa la información en otras zonas de España.

Como consecuencia de esta falta de información, y teniendo en cuenta que ya en el primer estudio, en el que se valoraba la existencia de zonas geográficas con altos niveles de radón en interiores, publicado por Quindós y colaboradores en 1991 (Quindós, Fernandez, y Soto, 1991), se observó que los mayores niveles de radón residencial en España, estaban localizados en la zona noroeste, se decidió realizar el

presente estudio de investigación, basado en medir la exposición a radón, en el domicilio de individuos con cáncer de pulmón, de la provincia de León.

A continuación, se detallan los objetivos planteados para este estudio.

2.2. OBJETIVOS

1. Estudiar si en la provincia de León, la exposición a radón residencial aumenta el riesgo de cáncer de pulmón.
2. Incrementar la densidad de medidas de concentración de radón, en viviendas de la provincia de León.
3. Correlacionar los valores de concentraciones de radón, en viviendas de individuos con cáncer de pulmón e individuos sanos.
4. Valorar si en la provincia de León, el radón residencial es un factor de riesgo importante para padecer cáncer de pulmón.
5. Determinar si las concentraciones de radón, están asociadas con algún tipo histológico específico de cáncer de pulmón.

2.3. HIPÓTESIS EXPERIMENTAL

La hipótesis de trabajo es, que aquellos sujetos sometidos a mayor exposición de radón residencial en la provincia de León, tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón y que éste, puede verse influido por el consumo de tabaco.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1.1. Descripción del estudio

Estudio analítico y retrospectivo de casos y controles, siendo los casos, individuos con cáncer de pulmón, patología que corresponde a la categoría de neoplasias malignas y que recibe los códigos C33-34 de la CIE-10, que es la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión y que corresponde a la versión en español de la ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems).

Se trata de un estudio para medir la concentración de gas radón, en las viviendas de individuos con cáncer de pulmón e individuos sanos y analizar si el radón residencial, aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en la provincia de León.

3.1.2. Población a estudio

Todos los individuos de la muestra de casos, son de base hospitalaria de las áreas de salud de León (Complejo Asistencial Universitario de León) y el Bierzo (Hospital del

Bierzo), captados entre los individuos con cáncer de pulmón, incluidos en la base de datos del registro hospitalario de tumores del Centro Asistencial Universitario de León (CAULE) y la base de datos del Servicio de Neumología del Hospital del Bierzo y diagnosticados entre el año 2011 y primer semestre del año 2014.

3.1.2.1. Criterios de selección para los casos

Los individuos de la muestra de casos, se recogieron mediante un muestreo sistemático de casos consecutivos. Los individuos de la muestra de casos, debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión y firmar el Consentimiento Informado (CI), para ser incluidos en el estudio.

Se consideraron como casos, los individuos con diagnóstico anatomopatológico confirmado de cáncer de pulmón.

Criterios de inclusión:

- Individuos de cualquier sexo y edad, con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de pulmón (Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE 10: C33-C34).
- Residentes en la provincia de León, tanto del Hospital del Bierzo como del Complejo Asistencial Universitario de León.
- Individuos que hayan vivido 10 o más años en el domicilio actual.
- Individuos que vivan en casa con planta baja.

Criterios de exclusión:

- Individuos diagnosticados de cáncer de pulmón con anterioridad al año 2011.
- Individuos que no hagan vida en la planta baja de la casa.
- Individuos con dificultad para realizar el estudio.

Criterios de retirada:

- No realizaron correctamente la medición de la concentración de radón.
- No llegaron a colocar el detector en casa.
- Pérdida del detector.

3.1.2.2. Criterios de selección para los controles

Sobre una base de datos del proyecto 10 x 10 de radón en España, correspondiente a la provincia de León, se seleccionaron los individuos que cumplieran los criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Individuos de cualquier sexo y edad, residentes en la provincia de León, con mediciones de radón en sus viviendas.
- Individuos que hayan vivido 10 o más años en el domicilio actual.
- Individuos que vivan en casa con planta baja.
- Individuos que vivan dentro de un radio de proximidad con la vivienda de los individuos de la muestra de casos de 10 km o menos.

Criterios de exclusión:

- Individuos que aunque tuvieran mediciones de radón en sus viviendas, éstas estén en áreas alejadas de las viviendas de los individuos de la muestra de casos.
- Individuos que lleven menos de 10 años en la vivienda actual.
- Individuos que vivan en plantas altas.

Criterios de retirada:

- No se recogieron suficientes datos para el estudio.

3.1.2.3. Número de sujetos incluidos

Para la muestra de casos, se incluyeron en total 101 individuos, todos ellos diagnosticados de cáncer de pulmón entre el año 2011 y primer semestre del 2014.

Para la muestra de controles, se incluyeron 50 individuos sanos, que vivían a una distancia de 10 km o menos de los casos y a los que se les había medido la concentración de gas radón en sus viviendas, en unas condiciones semejantes a las de los casos.

Los individuos interesados en el estudio y que cumplían los criterios de inclusión, fueron informados del objetivo del estudio, de la entrevista que se les realizaría, del tiempo del estudio y de la colocación del detector de radón en su domicilio.

3.2. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Se elaboraron, un modelo de cuestionario adaptado a las necesidades del estudio y un modelo de Consentimiento Informado en el que se hacía saber al paciente, el objeto del estudio. (Anexos II y III)

3.2.1. Sistema de reclutamiento

3.2.1.1. Período de preselección de casos

El periodo de preselección de casos, tuvo una duración de tres meses. Durante este periodo, para conseguir los casos se contó con la participación de:

- Registro Hospitalario de Tumores del CAULE, en el que se recogen todos los tumores diagnosticados del hospital, utilizando como fuentes de información el

Servicio de Archivos y Codificación, Archivo Central de Historias Clínicas y Archivos de pacientes de los Servicios de Anatomía Patológica, Radioterapia y Oncología, y del que se obtuvieron el 80% de los casos;

- Servicio de Oncología del CAULE, se contó con la oncóloga que lleva los pacientes con cáncer de pulmón, de la que se obtuvieron el 5% de los casos;
- Servicio de Neumología del Hospital del Bierzo, en el que se contó con la colaboración de un Neumólogo, de este modo, se obtuvieron el 15% de los casos.

De estos individuos, se hacía un filtro de preselección, revisando la historia clínica del paciente para la recogida de datos básicos (nº de historia clínica, fecha de nacimiento, domicilio, teléfono, etc.) y se seleccionaron los que vivían en planta baja.

Se establecía un primer contacto con los individuos, la mayoría telefónico, en el que se les explicaba el objeto del estudio y una vez informados, se verificaba si cumplían los criterios de selección y se les preguntaba si aceptaban participar. En determinadas ocasiones, los individuos no confiaban en la información dada telefónicamente y requerían una confirmación de su veracidad. Para ello, se les ofrecía la posibilidad de acudir a una visita presencial en el hospital, donde realizaban una entrevista personal con el investigador, en el que se les explicaba nuevamente el objeto del estudio y se les aclaraban las posibles dudas.

3.2.1.2. Distribución de los domicilios de los individuos a estudio en el mapa de la Provincia de León

Para intentar obtener una muestra representativa de toda la provincia de León (tanto en concentración de radón como en diferencias geológicas), se localizaba el domicilio de todos los individuos que cumplían los criterios de selección, en el mapa de la provincia (Diputación de León, Escala 1:250000).

3.2.2. Recogida de información y distribución de detectores

A todos los individuos que habían aceptado participar, se les realizó un segundo contacto telefónico, para concertar una cita y realizar la entrevista personal, firmar el consentimiento informado y colocar el detector.

El día concertado se les realizó la entrevista personal a todos los individuos, bien en el domicilio en la mayoría de los casos y en el propio hospital en el resto, siguiendo un cuestionario estándar (Anexo III) utilizado por el Grupo Radón (LaRUC) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y modificado para obtener todos los datos necesarios para el estudio: factores de riesgo de cáncer de pulmón, historia ocupacional, antecedentes personales de enfermedades respiratorias y familiares de cáncer de pulmón, tiempo en la residencia actual así como, características del domicilio (material de construcción, antigüedad de la vivienda y tipo de vivienda).

Posteriormente, se les explicaba en qué consistía la colocación del detector y cómo debía colocarse (Anexo IV). Se les entregó el Consentimiento Informado para su aprobación y después de firmado, se les dio una copia y se colocó el detector.

3.2.3. Determinación del gas radón residencial

Los detectores utilizados para la medición de la concentración de radón, en el domicilio de los individuos de la muestra de casos que habían dado su consentimiento, fueron detectores de trazas (CR-39), colocados por el propio investigador, cuando la cita era en el domicilio y por el propio individuo a estudio o un familiar, cuando la cita se había tenido en el hospital, una vez explicado el procedimiento de colocación (Anexo IV).

Cada elemento básico de detección, consiste en un recipiente plástico, que contiene en su interior adherido a la tapa, un detector CR-39. El CR-39 es un material orgánico, concretamente un polímero, llamado Alill Diglicol Policarbonato, empleado

en la óptica y en la industria aeronáutica. Su nombre, viene de la reducción del nombre inicial del producto: Columbia Resin-1939, fabricado por Pittsburg Glas Co. en dicha fecha. El contenedor, actúa como una cámara simple de difusión de radón, que excluye los descendientes del radón y evita el deterioro del detector, protegiéndolo del polvo y la entrada de humedad pero, permite la entrada de radón. Estos detectores, presentan un tratamiento antiestático, que se realiza durante su proceso de fabricación. Las dimensiones del contenedor donde se aloja el detector, son 55 mm de alto y 35 mm de diámetro. Un detalle del elemento básico de detección empleado en el laboratorio, se pueden observar en la Figura 12.



Figura 12: Detalle del elemento básico de detección empleado en el estudio.

El detector, era colocado en la habitación más frecuentemente ocupada por el individuo a estudio, a una altura entre 1 y 2 metros del suelo, a una distancia superior a 30 cm de cualquier pared exterior y superior y a 10 cm de otros objetos, alejado de corrientes de aire y focos de calor, encima de un mueble o estantería donde no fuera necesario moverlo hasta su retirada y evitando que pudiera rodar o caerse.

El detector, permaneció en el domicilio de los individuos incluidos en el estudio, durante un periodo de 3 meses. Pasados los 3 meses, el detector era recogido por el

propio individuo, siguiendo las indicaciones de aislamiento del mismo para su traslado, o por el investigador cuando el individuo o sus familiares no se podían desplazar.

3.2.4. Recepción y medición de detectores

Los detectores utilizados para la medición de la concentración de radón en el domicilio, detectores de partículas alfa CR-39, proporcionan una medida integrada de la concentración de radón a lo largo del tiempo. Se trata de detectores pasivos, por lo que requieren para su análisis equipos especiales y por ello, son enviados a un laboratorio.

El equipo RADOsys, necesario para las mediciones de radón, está disponible en el laboratorio LaRUC, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. El laboratorio LaRUC, es el único laboratorio español validado por la PHE (Public Health England, Reino Unido) para la medida de gas radón, empleando detectores CR-39.

Una vez recogidos los detectores, fueron enviados al laboratorio del grupo Radón (LaRUC), de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, para su revelado y lectura.

El proceso de medida de la concentración de radón en interiores, comprende dos partes: el revelado de los detectores (RADOBath) y el contaje automático de la densidad de trazas (RADOMeter).

3.2.4.1. Proceso de revelado

El equipo utilizado en el revelado es el RADOBath, mediante un baño de revelado a una temperatura de $90 \pm 1^\circ\text{C}$. En el proceso de revelado se siguieron los siguientes pasos:

La operación de revelado, comenzó una vez que los detectores de radón habían llegado al laboratorio. Se extrajeron las piezas de detector (plástico o polímero de CR-39) de los botes que los contenían y se fueron colocando, uno a uno, en los porta-detectores (ver detalle de los mismos en la Figura 13), utilizando guantes de algodón para su manipulación. Se colocaron los porta-detectores, una vez completos, en el carrusel de revelado.

Con el fin de evitar que algún detector se pudiera salir del porta-detectores durante el revelado, se prestó atención a la orientación de los mismos.



Figura 13: Detalle del detector y el porta-detectores.

Se preparó el baño de revelado, con una solución de agua destilada e hidróxido de sodio (NaOH) en las cantidades adecuadas y se echó en el RADOBath, que se encendió y se dejó calentar hasta los 90°C.

Se introdujeron los detectores en el baño de revelado, como indica la Figura 14, y se mantuvieron el tiempo de revelado necesario (indicado por el fabricante).

Realizado el revelado, se retiró la solución de agua destilada y NaOH del RADOBath y se neutralizó, echando una mezcla de agua destilada y ácido acético glacial puro, dejando actuar esta mezcla durante 20 minutos. Posteriormente, se aclararon los

detectores con agua destilada, se retiraron del baño de revelado y se dejaron secar al aire, cubriéndolos para evitar que el polvo presente en el laboratorio pudiera dañarlos y también, evitar posibles contaminaciones cruzadas.

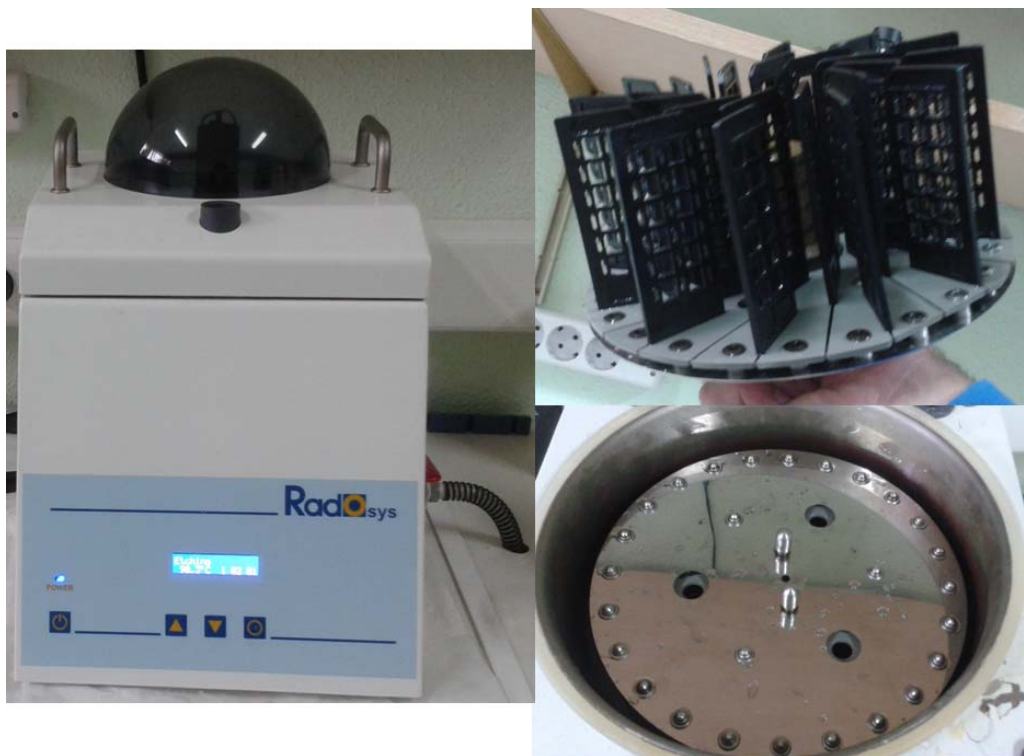


Figura 14: Detalle del RADOBath.

3.2.4.2. Conteo automático (RADOMeter)

El RADOMeter, cuya imagen se muestra en la Figura 15, es un dispositivo que posee un sistema óptico, que permite visualizar las trazas de cada detector y contarlas de forma automática, de manera que el resultado que ofrece cada detector, viene dado como trazas por mm^2 . El sistema, escanea de forma automática los detectores utilizando una cámara CCD, con una ampliación de 100x. El número de zonas en cada detector que el sistema comprueba, puede ser determinado por el usuario y el valor por defecto, es de 42. Estas zonas, tienen unas dimensiones de $0.5 \text{ mm} \cdot 0.65 \text{ mm}$.

El sistema presenta igualmente, la opción de grabar las imágenes de cada lectura, para su posterior visualización en caso de que sea necesario.



Figura 14: Detalle del RADOMeter y las trazas ampliadas.

3.2.4.3. Realización de cálculos y registro de resultados

Para traducir el número de trazas que posee el detector en términos de exposición o de concentración de gas radón, se realiza una conversión a través del factor de calibración CF, definido como la relación entre la exposición a la que han estado sometidos los detectores expresada en $\text{kBq}\cdot\text{h}/\text{m}^3$ y las trazas de medidas por milímetro cuadrado y que es enviado por el fabricante para cada lote de detectores.

Una vez que se han contado todos los detectores se calcula la concentración de radón (C) en Bq/m^3 según ISO 11665-4 (ISO, 2012) mediante la ecuación:

$$C = (n_g - n_b) \cdot \omega \quad (1)$$

Donde n_g es el número de trazas, n_b es el número de trazas de los detectores empleados como fondo y $\omega = \frac{1}{t \cdot S_{SSNTD} \cdot F_c}$, siendo t el tiempo de exposición de los detectores expresado en horas; S_{SSNTD} el área utilizada para contar el número de trazas expresado en cm^2 y F_c , el factor de calibración expresado como $(\text{trazas} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1})$ por (Bq/m^3) .

La incertidumbre estándar se evalúa mediante la expresión:

$$u = \sqrt{\left(n_g + \frac{n_b}{n}\right) \cdot \omega^2 + C^2 \cdot u_{rel}^2(\omega)} \quad (2)$$

La incertidumbre del resultado de la medida, U , se calcula como $U = k \cdot u$, siendo $k=2$.

Estos cálculos se llevan a cabo una vez efectuado el conteo automático de los detectores utilizando la hoja Excel.

3.2.4.4. Calibración

Para realizar la calibración de los detectores de radón, se eligió un número determinado de los detectores suministrados por el fabricante (5% cuando son menos de 500 unidades o un 1% si son más), se introdujeron en la cámara de calibración junto con la fuente de radón y el ATMOS12 (detector activo, método continuo) y se realizaron dos exposiciones, EXP 1 < 1000 kBq/m³·h y EXP 2 > 1500 kBq/m³·h, cada una de ellas, con el mismo número de detectores, respetando los porcentajes anteriores.

Alcanzadas las exposiciones referidas, se retiraron los detectores y se realizó el revelado y lectura de la densidad de trazas. Para la obtención de resultados, fueron introducidos en el programa, la densidad de trazas y la exposición obtenida por el ATMOS12.

3.2.5. Información de resultados

Después de obtener las medidas en el laboratorio LaRUC, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, se elaboró un documento para cada individuo de la muestra de casos, en el que se informaba del resultado de la medición de la concentración de gas radón en su vivienda y de las medidas de prevención o mitigación aconsejadas, en función del resultado (Anexo IV). Este documento fue enviado a cada individuo, para que dispusieran de la información del nivel de radón referente a su domicilio.

3.2.6. Elaboración de mapas

Después de obtener las medidas de la concentración de radón a estudio en el laboratorio LaRUC, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, se elaboraron los mapas de distribución de radón en la vivienda de los individuos de las

muestras de casos y controles, así como de la comparativa de éstos, con el mapa perteneciente del Radón en España referido a la provincia de León.

Los mapas han sido realizados a través del software ArcGIS, un Sistema de Información Geográfica (GIS), que permite asociar a la cartografía los datos obtenidos.

Las capas de información base, son los límites administrativos y los núcleos de población de España ofrecidos por el Instituto Geográfico Nacional (IGN) y una malla de 10x10 km de lado, que permite la representación superficial de los datos obtenidos.

La malla se generó a partir de unos límites NW-SO, facilitados por la Comisión Europea para la elaboración del Atlas Europeo de Radón. Tras un proceso de transformación de las coordenadas, se empleó el sistema de proyección vigente actualmente en España (ETRS89 UTM Zone 30N). Para facilitar el uso de esta malla, para cada una de las celdas 10x10 km, se introdujeron los siguientes campos: un identificador de la celda (ID), las coordenadas "x" e "y" del centroide de cada una de ellas y su huso UTM.

La información de todas las fichas de identificación, se almacenó en formato digital, exportándose posteriormente a formato shp, específico para trabajar con en software ArcGIS. La capa generada incluía los siguientes campos: código de detector (COD), localidad de colocación, ID de la celda en la que se encuentra la localidad, "x" e "y" de la localidad y concentración de radón en Bq/m³.

Posteriormente y tras la realización del análisis estadístico de los datos, se vinculó esta capa con la capa base de la malla 10x10, a través del campo en común "ID de la celda". De este modo, el resultado, fue la obtención de una nueva capa de información que incluía para cada celda, el número de medidas realizadas, la media aritmética (en Bq/m³) de las concentraciones de radón medidas, la media geométrica, la mediana, el mínimo, el máximo y la desviación estándar.

En el presente estudio, para la representación de la concentración media de radón en cada celda 10x10, se optó por utilizar los datos de la media aritmética y se clasificaron las concentraciones en los siguientes rangos en Bq/m³: < 50, 50-100, 100-300 y >300, atendiendo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

3.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio, se ha ajustado durante su desarrollo, a las normas éticas recogidas en la **Declaración de Helsinki** (1964, sus enmiendas y subsiguientes clarificaciones) (World Medical Association, 2013).

Este estudio, se realizó respetando la Ley 41/2002 de 14 de noviembre (BOE, 2002) "Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica".

El protocolo de estudio y el modelo de Consentimiento Informado, fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica de León (Anexo I).

Los interesados, leyeron la "Hoja de Información al paciente" (Anexo IV) y firmaron un "Consentimiento Informado" de participación en el estudio (Anexo II).

Además, todos los individuos tenían derecho a retirar su consentimiento y abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de ofrecer ninguna explicación.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos del estudio, fueron recogidos por el investigador del estudio e introducidos en el cuaderno de recogida de datos en papel y posteriormente incorporados a la base de datos del estudio Microsoft Office Access, versión 2007.

3.4.1. Plan de análisis estadístico

Para el análisis estadístico de la base de datos, se utilizó el programa estadístico Stata 13.0 (StataCorp LP. College Station, Texas, Estados Unidos).

3.4.1.1. Definición y descripción de las variables

La información recogida en el cuestionario y la medición de la concentración de gas radón residencial, se fue clasificando en diferentes variables: cualitativas y cuantitativas.

El cuestionario, se estructuró en apartados, con preguntas específicas relacionadas con:

- Datos de filiación del paciente: número de historia clínica, nombre, dirección, piso, código postal, población, teléfono de contacto, fecha de nacimiento, sexo, vivo/muerto, fecha de fallecimiento (si muerto).
- Actividad laboral y cuantos años se había dedicado a ella.
- Antecedentes personales de enfermedad respiratoria y antecedentes familiares de cáncer de pulmón.
- Hábito tabáquico: haber sido fumador alguna vez o nunca fumador, durante cuánto tiempo, edad de inicio y fin, tipo de tabaco y número de cigarrillos/día.
- Tipo histológico de cáncer de pulmón (resultado anatomopatológico) y año de diagnóstico.
- Características de la vivienda: planta, tipo de vivienda, material de construcción, años que llevaba construida, años que el paciente llevaba viviendo en ella, cuantas personas vivían en ella y cuál era la estancia en la que pasaba más tiempo.
- Fechas de la entrevista, colocación del detector y recogida del mismo.
- Código de identificación del detector y habitación en la que se coloca.

- Concentración de radón residencial en Bq/m³.

Según el listado de Ahrens y Merletti, se clasificaron las ocupaciones como riesgo si/no (Ahrens & Merletti, 1998).

En la Tabla 1 se muestran todas las variables originales, que se tuvieron en consideración para el análisis.

Tabla 1
Variables del estudio.

Nombre	Tipo de variable
Estado de caso o control	Cualitativa dicotómica: caso/control
Sexo	Cualitativa dicotómica: hombre/mujer
Edad al diagnóstico (años)	Cuantitativa continua
Tipo histológico del tumor	Cualitativa nominal: células pequeñas, escamoso, adenocarcinoma, células grandes y tipo NOS
Antecedentes personales	Cualitativa dicotómica: si/no
Antecedentes familiares cáncer pulmón	Cualitativa dicotómica: si/no
Situación del paciente	Cuantitativa dicotómica: vivo/muerto
Material de construcción vivienda	Cualitativa nominal: piedra, ladrillo, adobe, mixto, otros
Tipo de vivienda	Cualitativa nominal: unifamiliar, casa adosada, piso
Antigüedad de la vivienda (años)	Cuantitativa continua
Antigüedad viviendo en la casa (años)	Cuantitativa continua
Actividad laboral	Cualitativa nominal
Años de actividad laboral	Cuantitativa continua
Hábito tabáquico	Cualitativa dicotómica: si/no
Estado de fumador	Cualitativa ordinal: nunca fumador, exfumador, fumador esporádico, fumador habitual
Cantidad de cigarrillos/día	Cuantitativa continua
Duración del hábito tabáquico (años)	Cuantitativa continua
Edad de inicio del hábito tabáquico	Cuantitativa continua
Años desde que dejó de fumar	Cuantitativa continua
Tipo de tabaco	Cualitativa ordinal: negro, rubio, pipa, puros, indiferente
Habitación que se coloca el detector	Cualitativa ordinal: salón, habitación, cocina, pasillo, garaje
Concentración de radón (Bq/m ³)	Cuantitativa continua

3.4.1.2. Preparación de datos para el análisis

La base de datos original se revisó y se realizaron una serie de modificaciones de forma así como, corrección de errores y depuración de algunos datos, para ajustarlos a las variables precisas para el análisis estadístico.

3.4.1.3. Establecimiento de niveles de riesgo de exposición en función del nivel de concentración de radón y de la duración de la exposición (años en la vivienda)

La valoración al mismo tiempo del nivel de concentración de radón residencial y de la duración de la exposición, se considera que determina, de manera conjunta, una mejor valoración del riesgo que supone el radón residencial. Para ello se establecen cuatro niveles de riesgo:

- **Nivel 1**, si lleva entre 10 y 19 años en la vivienda y está expuesto a concentraciones de radón $<$ de 150 Bq/m^3 o si lleva entre 20 y 29 años en la vivienda y está expuesto a concentraciones de radón $<$ de 50 Bq/m^3 .
- **Nivel 2**, si lleva entre 10 y 19 años en la vivienda y está expuesto a concentraciones de radón $>$ de 150 Bq/m^3 , si lleva entre 20 y 29 años en la vivienda y está expuesto a concentraciones de radón entre 50 y 149 Bq/m^3 y si lleva más de 30 años en la vivienda y está expuesto a concentraciones de radón $<$ de 50 Bq/m^3 .
- **Nivel 3**, si lleva entre 20 y 29 años en la vivienda y está expuesto a concentraciones de radón $>$ de 150 Bq/m^3 y si lleva más de 30 años en la vivienda y está expuesto a concentraciones de radón entre 50 y 149 Bq/m^3 .
- **Nivel 4**, si lleva más de 30 años en la vivienda y está expuesto a concentraciones de radón $>$ de 150 Bq/m^3 .

3.4.2. Análisis de los datos

3.4.2.1. Análisis descriptivo

Análisis descriptivo de frecuencias, media y desviación estándar en función de si son variables cualitativas o cuantitativas.

3.4.2.2. Análisis bivalente

Análisis bivalente, en función de si son casos o controles mediante pruebas de Chi², para las variables cualitativas y de t-Student, para las variables cuantitativas y recurriendo al método de Welch, cuando no existe igualdad de varianzas.

3.4.2.3. Análisis mediante regresión logística: Cálculo de Odds Ratio

Odds Ratio es una medida estadística del tamaño de efecto, utilizada en estudios epidemiológicos transversales y de casos y controles, así como metaanálisis. Se define como la posibilidad de que una condición, se presente en un grupo de población, frente al riesgo de que ocurra en otro.

Para el cálculo de Odds Ratio (OR) mediante análisis bivalente y multivalente, se empleó el método de regresión logística no condicionada, incluyendo como variables de ajuste, los que se indican en cada análisis y estratificándose por sexo, cuando se consideró oportuno.

4. RESULTADOS

4.1. MUESTRA DE POBLACIÓN OBJETO DE ESTUDIO

4.1.1. Casos

El total de individuos seleccionados, de las bases de datos disponibles para el estudio de casos, ascendió a 342, de los cuales cumplían los criterios estimados para ser incluidos en el estudio 230. Estos 230 individuos, fueron contactados telefónicamente por la investigadora principal, 109 rechazaron la participación en el estudio, la mayoría por desconocimiento del tema.

Inicialmente, aceptaron participar en el estudio 121 individuos, que constituye una tasa de participación de 52,6%.

Finalmente, cuando se les hizo la entrevista inicial, 20 fueron excluidos porque aunque vivían en vivienda unifamiliar, la vida no la hacían en la planta baja, por lo que el número de individuos analizados fue de 101 (44% del total de individuos seleccionados).

En los 101 individuos a los que se les colocó el detector, se obtuvieron mediciones de radón en 98. Los 3 que no se pudieron medir fueron, uno sin causa justificada, otro

porque abrieron el detector y perdieron la lámina de trazas y el tercero porque no sacaron el detector del embalaje.

4.1.2. Controles

Los individuos seleccionados para el estudio de controles, se obtuvieron de una base de datos de mediciones aleatorias realizadas en esta provincia para el proyecto 10 x 10 de radón en España y que ascendían a 117 de los cuales se pudieron seleccionar 81, que correspondían a una distribución geográfica semejante a la de los casos.

De estos 81 individuos, solo se pudieron incluir 50 individuos, porque eran los que cumplían los requisitos de inclusión establecidos (42,7% del total de mediciones realizadas aleatoriamente en la provincia).

En el Gráfico 9 se resume la evolución total de las muestras de casos y controles, que muestra el diagrama de flujo de individuos que se incluyeron en el estudio.

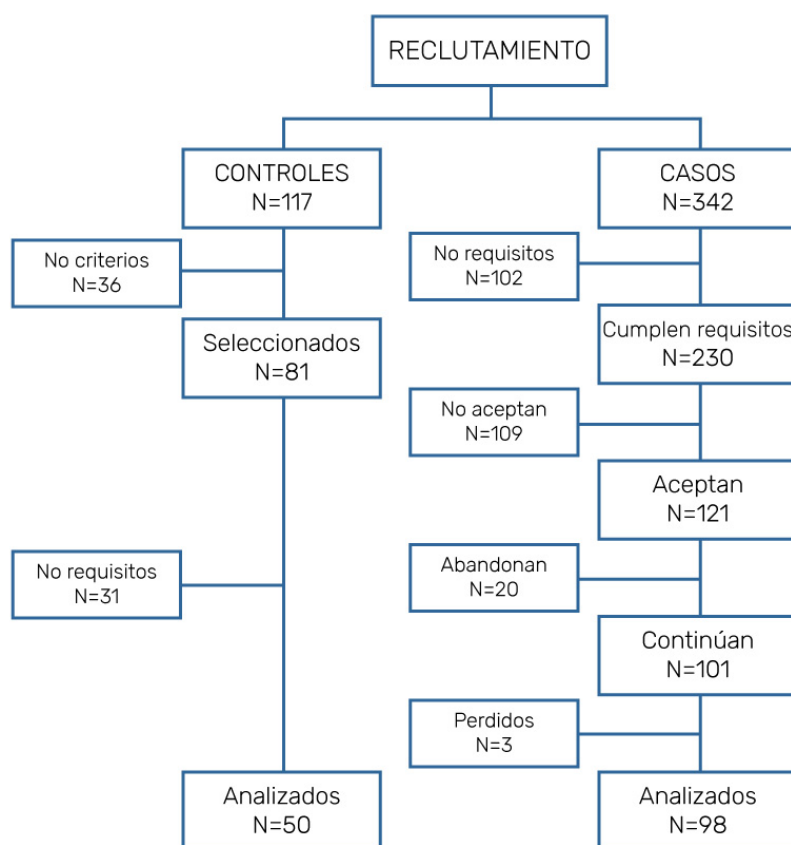


Gráfico 9: Diagrama de flujo de la selección y participación de casos y controles en el estudio.

4.2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y/O SOCIALES DE LA MUESTRA A ESTUDIO

De las características principales de la muestra a estudio, vemos que en la muestra de individuos analizados, tanto en los casos, como los controles, tienen una distribución similar en sexo (aproximadamente 78% de hombres y 22% de mujeres) como es razonable, porque se hizo una selección empleando como criterios de emparejamiento precisamente el sexo. Sin embargo, no ocurre lo mismo con la edad (edad media de los controles 62 y edad media de los casos 68, $p = ,010$) a pesar de que se intentó emparejar también por esta variable durante la selección.

Por otro lado, las variables que refieren la existencia de antecedentes familiares de cáncer de pulmón o no y haber realizado una profesión de riesgo (minero o cantero) o no, revelan diferencias entre la muestra de casos y controles, duplicándose el porcentaje de individuos con antecedentes familiares de cáncer de pulmón en la muestra de casos (8% para los controles y casi 17% para los casos) y quintuplicándose el porcentaje de profesión de riesgo (2% para los controles y 11% para los casos), pero que no son estadísticamente significativas ($p = ,151$ para los antecedentes familiares de cáncer de pulmón y $p = ,069$ para la profesión de riesgo).

En la Tabla 2, se resumen las principales variables demográficas y/o sociales de la muestra a estudio.

Tabla 2
Variables demográficas y/o sociales.

	Controles (N = 50)		Casos (N = 101)		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Sexo masculino	39	78.00	79	78.22	.976
Sexo femenino	11	22.00	22	21.78	
Antecedentes familiares	4	8.16	17	16.83	.151
No antecedentes familiares	46	91.84	84	83.17	
Profesión de riesgo (Minero o cantero)	1	2.00	11	10.90	.069
No profesión de riesgo	49	98	90	89.10	
	Media	DE	Media	DE	
Edad	61.98	15.09	68.25	10.26	.010
Los datos en cursiva fueron calculados por el método de Welch (Welch. 1951)					

4.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL CONSUMO DE TABACO

Para evaluar la asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, fueron analizadas las variables relacionadas con el consumo de tabaco: estado de fumador o no, actual y alguna vez en la vida, cantidad fumada (n° de cigarrillos), edad de inicio y tiempo fumado.

En el consumo del tabaco, se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p < .001$) entre la muestra de casos y de controles, encontrando cifras de consumo de tabaco mucho más altas en la muestra de casos, con un 89,11% de individuos fumadores alguna vez, que en la de controles, con un 44% de individuos fumadores alguna vez.

Una diferencia estadísticamente significativa ($p = .008$) entre la muestra de casos y la de controles, es la que también se observa cuando se analiza la variable fumador

actual, donde el porcentaje de individuos que fuman en la muestra de casos es de 40,59% y en la de controles, de apenas un 18%, diferencia mayor del doble entre ambas muestras y que supera a la diferencia observada en la variable fumadores alguna vez.

Cuando en el grupo de fumadores, se analizan las variables edad de inicio de tabaco, tiempo fumado y número de cigarrillos/día, se observan diferencias estadísticamente significativas entre la muestra de casos y la de controles en las variables: tiempo fumado en años, donde la media en la muestra de casos asciende a 43,91 y en la de controles se queda en 32,41 ($p = ,001$) y número de cigarrillos/día fumados que la media en la muestra de casos asciende a 32,26 y en la muestra de controles se queda en 14,43 ($p < ,001$) y no se observan diferencias significativas, en la variable edad de inicio de tabaco, que es similar en ambas muestras, con una media de 16,51 para la muestra de casos y 16,68 para la de controles.

Al analizar el consumo de tabaco en paquetes por año, estas diferencias se hacen todavía más evidentes, observándose que en la muestra de casos, la media de paquetes por año fumados, asciende hasta 71,09 mientras en la de controles, se queda en 23,08 ($p < ,001$) y con una distribución más dispersa en la muestra de casos, que en la de controles. En el Gráfico 10, se observa que la muestra se concentra en el primer grupo para los controles, correspondiente a los que menos paquetes por año fuman, mientras que en los casos, los valores más frecuentes se sitúan entorno a los 50 paquetes por año.

En la Tabla 3, se resumen las principales variables relacionadas con el consumo de tabaco, tanto en individuos de la muestra de casos como de la de controles.

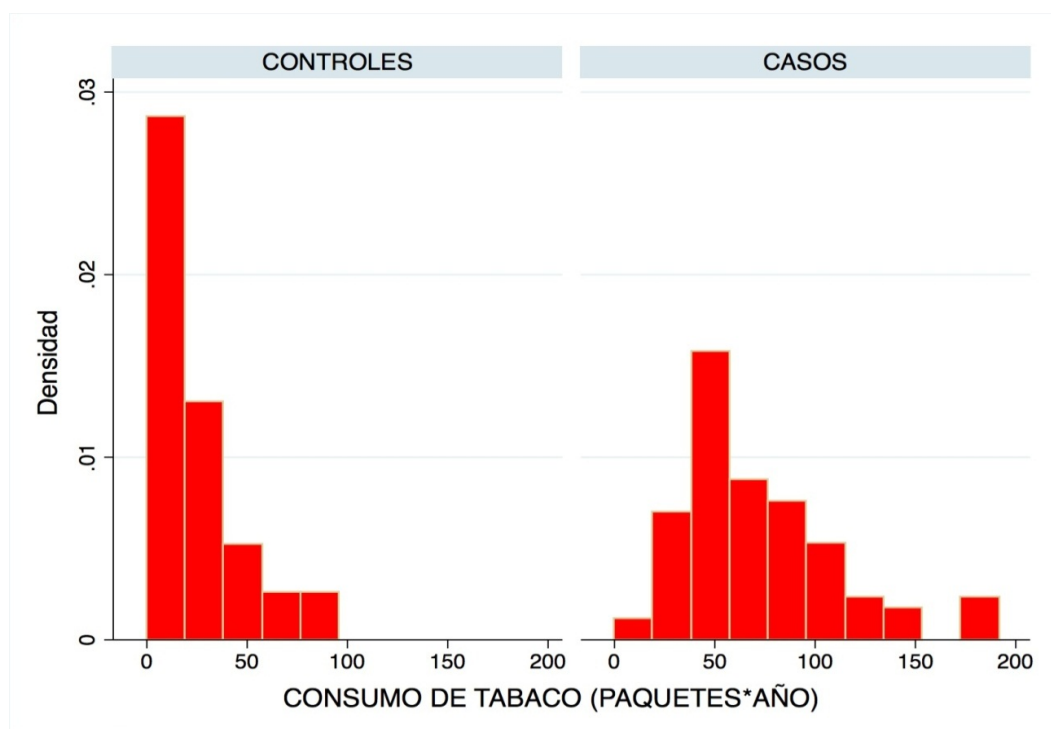


Gráfico 10: Consumo de tabaco en función de la cantidad fumada por año de vida.

Tabla 3
Variables relacionadas con el consumo de tabaco.

	Controles (N = 50)		Casos (N = 101)		p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Fumador actual	9	18.00	41	40.59	.008
No fumador actual	41	82.00	60	59.41	
Fumador alguna vez	22	44.00	90	89.11	<.001
Nunca fumador	28	56.00	11	10.89	
Fumadores	Media	DE	Media	DE	
Edad de inicio tabaco	16.68	3.81	16.51	3.45	.839
Tiempo fumado	32.41	13.35	43.91	9.33	.001
Nº cigarrillos/día	14.43	12.75	32.26	15.66	<.001
Paquetes-año	23.08	20.42	71.09	39.69	<.001

(Los datos en cursiva fueron calculados por el método de Welch)

4.4. CLASIFICACIÓN DEL TUMOR POR TIPO HISTOLÓGICO

Respecto al tipo histológico de los tumores, se observa que de los 101 individuos de la muestra de casos a estudio, un 14,9%, eran carcinoma de células pequeñas y un 85,1%, eran carcinomas de células no pequeñas.

Dentro de los tumores que se engloban en los carcinomas de células no pequeñas, el más frecuente es el carcinoma escamoso con un 41,6%, seguido del adenocarcinoma con un 37,6% y los carcinomas de células grandes y tipo NOS con un 3%.

En la Tabla 4, se describe la distribución en la muestra de casos de los diferentes tipos histológicos del tumor, con respecto al total de los individuos a estudio y según la distribución por sexo.

Tabla 4
Distribución de los diferentes tipos histológicos del cáncer de pulmón.

Tipo histológico	Casos		
	Total N = 101 (100%)	Hombres N = 79 (100%)	Mujeres N = 22 (100%)
Carcinoma de células pequeñas	15 (14.9%)	13 (16.5%)	2 (9.1%)
Carcinoma escamoso	42 (41.6%)	39 (49.4%)	3 (13.6%)
Adenocarcinoma (ADC)	38 (37.6%)	21 (26.6%)	17 (77.3%)
Carcinoma de células grandes	3 (3.0%)	3 (3.8%)	-
Carcinoma tipo NOS	3 (3.0%)	3 (3.8%)	-

Cuando se realizó la distribución del tipo histológico de tumor por sexo, se observó que los tres tipos histológicos más frecuentes en ambos sexos, son el carcinoma escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células pequeñas, pero con una distribución diferente en hombres y mujeres, siendo el tipo histológico más frecuente

en hombres, el carcinoma escamoso con un 49,4%, seguido del adenocarcinoma con un 26,6% y el carcinoma de células pequeñas con un 16,5%, mientras que en mujeres, es el adenocarcinoma con un 77,3%, seguido de lejos por el carcinoma escamoso con un 13,6% y el carcinoma de células pequeñas con un 9,1%.

En el Gráfico 11, se muestra la distribución del tipo histológico de tumor por sexo donde se ven las diferencias entre hombres y mujeres.

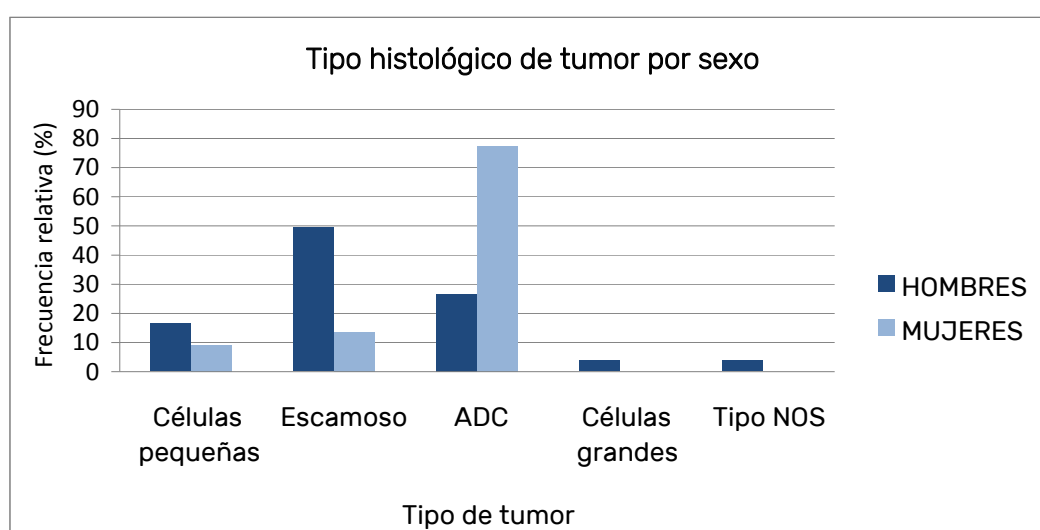


Gráfico 11: Distribución del tipo histológico de tumor por sexo.

Cuando la distribución del tipo histológico de tumor se hace, en individuos que han sido fumadores alguna vez y nunca fumadores, se observa que en los nunca fumadores, el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma con un 90,9%, mientras que en los fumadores alguna vez, es el carcinoma escamoso con un 44,5%.

En el Gráfico 12, se muestra la distribución del tipo histológico de tumor en fumadores alguna vez (denominados fumadores en el gráfico) y nunca fumadores (denominados no fumadores en el gráfico), donde se observa que el tipo histológico más frecuente en nunca fumadores, es el adenocarcinoma, mientras que el carcinoma escamoso y el carcinoma de células pequeñas, son más frecuentes en fumadores alguna vez, que en nunca fumadores.

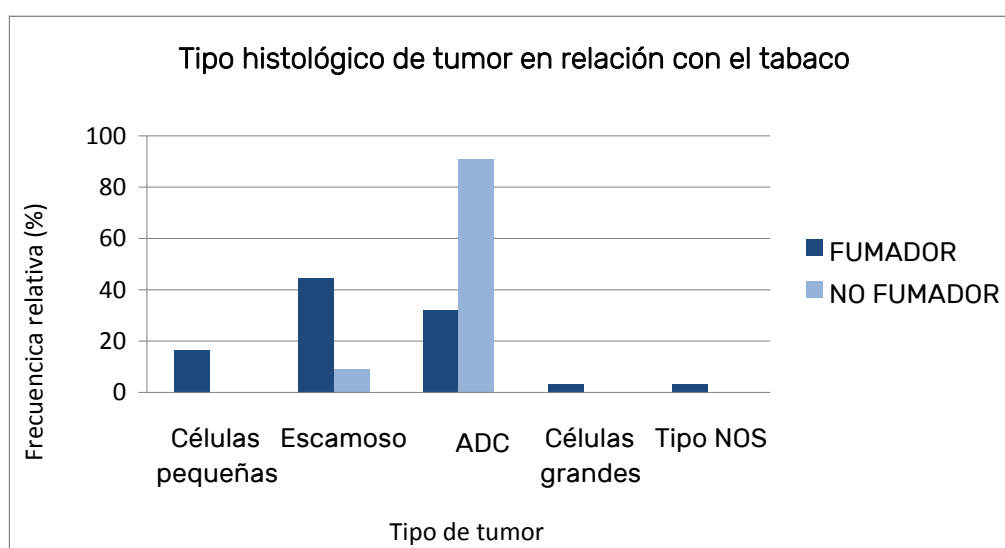


Gráfico 12: Distribución del tipo histológico de tumor en relación con el tabaco.

4.5. CARACTERÍSTICAS DE LAS VIVIENDAS DE LOS INDIVIDUOS A ESTUDIO

Al analizar las características de las viviendas de los individuos a estudio, se observa que la media de antigüedad de la vivienda, está próxima a los 50 años para ambas muestras, siendo ligeramente superior para la muestra de controles (57,22 años) que para la de casos (49,22 años).

En cuanto a los años que los individuos llevaban viviendo en ellas, vemos una media semejante para las muestras de casos y controles, siendo para la de casos de casi 34 años y para la de controles de 36.

Cuando se estudia el material de construcción de las viviendas, se observa que el material más usado en la vivienda de los individuos de la muestra de casos, fue el ladrillo en un 58,4% de las viviendas, muy superior al de los restantes materiales que quedan por debajo del 20%, mientras que en la vivienda de los individuos de la muestra de controles, se observan menos diferencias entre los distintos materiales, siendo mixto en un 36%, seguido de la piedra en un 34% y el ladrillo en un 26%.

La mayoría de las viviendas eran unifamiliares, por tratarse de una población fundamentalmente rural, que era la que cumplía en la mayoría de los casos, el requisito de vivir en planta baja.

La estancia de la vivienda donde los individuos aseguraron pasar más tiempo, fue en la sala, siendo esta proporción similar en la muestra de casos (52,5%) y la de controles (52%). No ocurre lo mismo con las otras estancias, siendo mayor la diferencia entre la cocina y el dormitorio, donde se observa que la cocina es donde pasan más tiempo los individuos de la muestra de casos, con un 27,7%, frente a 0% de los controles y el dormitorio, donde pasan más tiempo los individuos de la muestra de controles, con un 38% frente a 18,8% de los casos.

En la Tabla 5, se resumen las principales características relacionadas con las viviendas de los individuos de las muestras de casos y de controles.

Tabla 5
Características relacionadas con las viviendas.

	Controles (N = 50)		Casos (N = 101)		p
	Media	DE	Media	DE	
Antigüedad de la vivienda	57.22	46.17	49.22	24.64	.260
Años en la vivienda	36.24	21.17	33.94	17.64	.482
Material de construcción	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Ladrillo	13	26.0	59	58.4	
Piedra	17	34.0	17	16.8	
Adobe	0	.0	11	10.9	
Mixto	18	36.0	3	3.0	
Otros	1	2.0	11	10.9	
Desconocido	1	2.0	0	.0	
Estancia más habitada					
Sala	26	52.0	53	52.5	
Cocina	0	.0	28	27.7	
Dormitorio	19	38.0	19	18.8	
Pasillo	5	10.0	0	.0	
Otros	0	.0	1	1.0	
(Los datos en cursiva fueron calculados por el método de Welch)					

4.6. CONCENTRACIÓN DE RADÓN RESIDENCIAL

Cuando se analizan las concentraciones de radón residencial, se observa que la mayoría de los individuos de las muestras de casos y controles, tienen concentraciones de radón en sus viviendas por debajo de 200 Bq/m³, siendo la media en la muestra de casos de 85,15 Bq/m³ y en la de controles de 100,14 Bq/m³, con una diferencia entre ambas, que no es estadísticamente significativa ($p = ,384$).

En el Gráfico 13, se refleja la distribución de las concentraciones de radón en Bq/m³, en las viviendas de los individuos de ambas muestras, siguiendo una distribución log-normal y lo que se observa es, una diferencia en la distribución de la población a estudio entre los casos y los controles, con mayor dispersión en la muestra de controles que en la de casos.

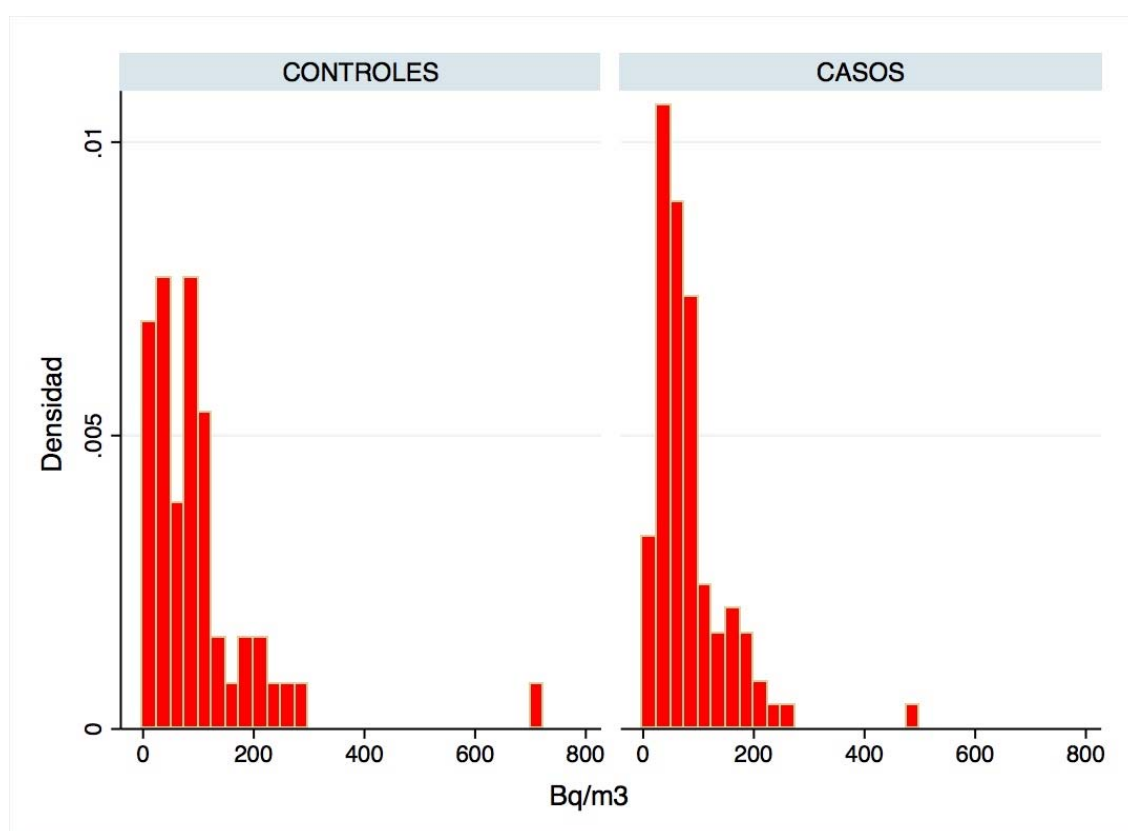


Gráfico 13: Concentración de radón residencial en casos y controles.

Al distribuir las concentraciones de radón residencial en cuatro niveles: 0-49 Bq/m³, 50-99 Bq/m³, 100-149 Bq/m³ y ≥ 150 Bq/m³, se observa que tanto en la muestra de casos, como en la de controles, la mayor representación, está en concentraciones de radón de los dos primeros niveles, de 0 a 49 Bq/m³ y de 50 a 99 Bq/m³, aunque entre estos dos niveles, en la muestra de los casos, hay mayor representación en el nivel de 50-99 Bq/m³ y en la de controles, en el nivel de 0-49 Bq/m³.

En la tabla 6, se aprecia la distribución de los individuos a estudio en los distintos niveles de concentración de radón residencial establecidos, tanto en el total de individuos como en las muestras de casos y controles.

Tabla 6
Distribución de la población a estudio en los diferentes niveles de concentración de radón.

	Radón (Bq/m ³)				Total
	0-49	50-99	100-149	≥ 150	
TOTAL	53 (36%)	54 (36.5%)	18 (12%)	23 (15.5%)	148
Casos	34 (35%)	40 (41%)	10 (10%)	14 (14%)	98
Controles	19 (38%)	14 (28%)	8 (16%)	9 (18%)	50

4.6.1. Mapas de distribución del radón residencial en la Provincia de León

Se realizaron mapas para mostrar de forma gráfica, la distribución de la concentración de radón residencial en la provincia de León, tanto para la muestra de casos, como para la de controles y poder así, comparar la distribución entre ambas.

En la Figura 16, se muestra el mapa con la distribución de las localidades en las que fueron realizadas las medidas de la concentración de radón en viviendas de los individuos de la muestra de casos y en las que ya habían sido tomadas en el proyecto del mapa español del radón correspondientes a localidades de la provincia de León, estableciendo el área de influencia entre ambas con radios de 5, 10, 15 y 20 km y de

los que para la muestra de controles, se eligieron los que estaban en el radio más corto (< de 5 km).

En el mapa de la Figura 17, se representa para la provincia de León, las concentraciones medias de radón encontradas en el estudio de la UC y CSN para la elaboración del mapa español del radón.

En el mapa de la Figura 18, se muestran las localidades puntos de control analizados en el presente estudio, junto con la base del mapa español de radón en la provincia de León (Figura 17).

En el mapa de la Figura 19, se muestran las localidades puntos de los casos analizados junto con las concentraciones medias de radón encontradas en el presente estudio, en la celda 10x10 correspondiente a esa localidad, estableciendo el mismo código de colores que en el mapa español de radón.

Para los puntos de controles y de casos, se creó una capa de información en la cual también se incluyeron los campos ID de la celda, número de medidas realizadas, Media Aritmética (MA) (en Bq/m³) de las concentraciones de radón medidas, la Media Geométrica (MG), Mediana, Mínimo, Máximo y Desviación Estándar (DE). La representación de estos datos, se observa en los mapas de las Figuras 20 y 21 y para comparar los datos, obtenidos de la MA de la celda en la que se encontraban los puntos (control o caso) con los datos del estudio de la UC y el CSN, se representaron estos casos, mediante un círculo que incluía la concentración media. En el mapa de la Figura 20 se muestran los controles. En el mapa de la Figura 21 en el que se representa la comparación respecto a los casos, se observa que en casi la mitad (17 de 39) de las celdas en las que existen medidas, tanto del mapa español del radón como de la muestra de casos, la media aritmética de la concentración de radón, es más elevada en la muestra de casos que en los datos del mapa ya existente previamente, siendo en 12 menor y en 10 coincidentes.

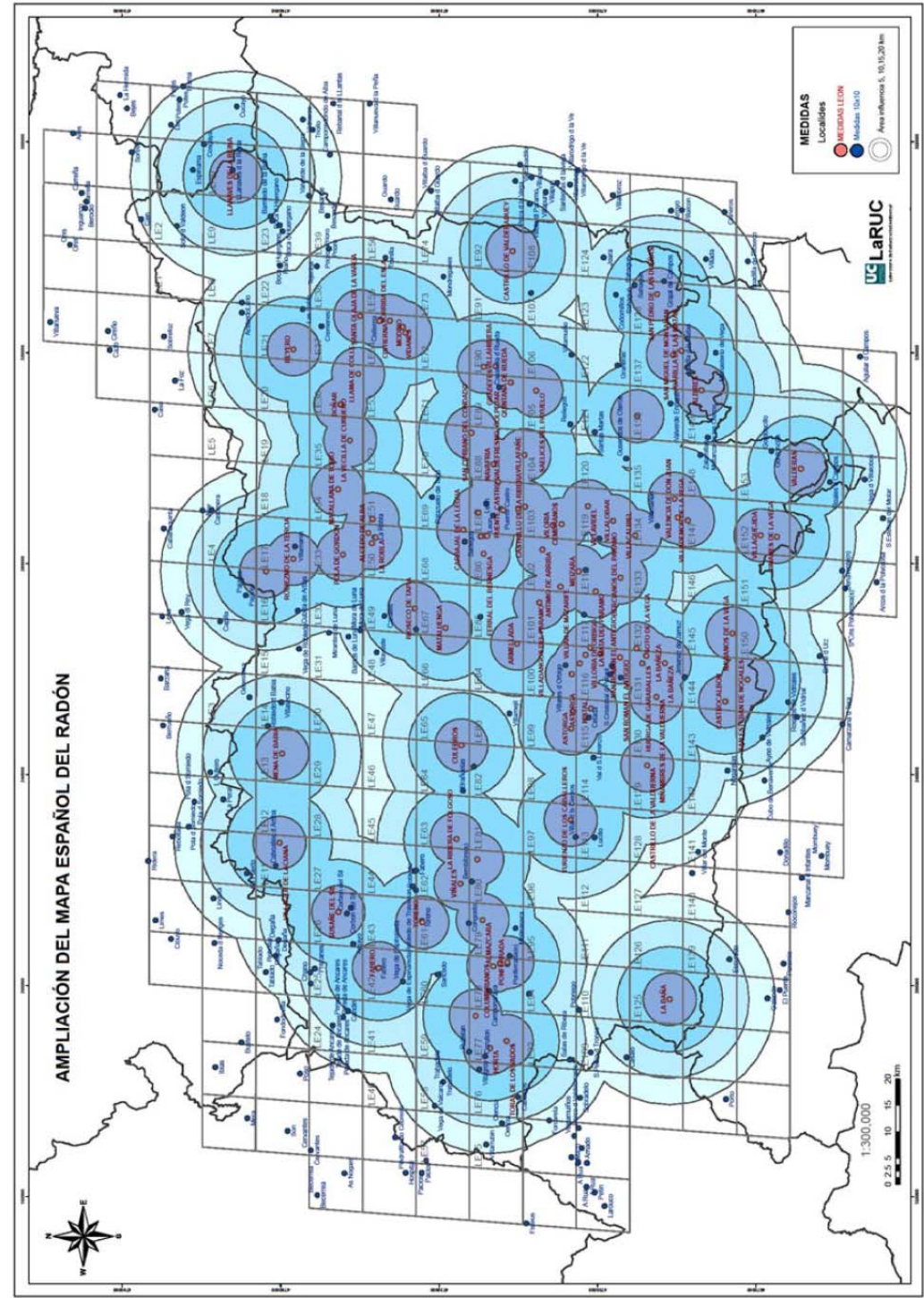


Figura 16: Mapa con las localidades de mediciones de radón del estudio de la UC y CSN y de las mediciones de la muestra de casos del presente estudio y áreas de influencia en kilómetros.

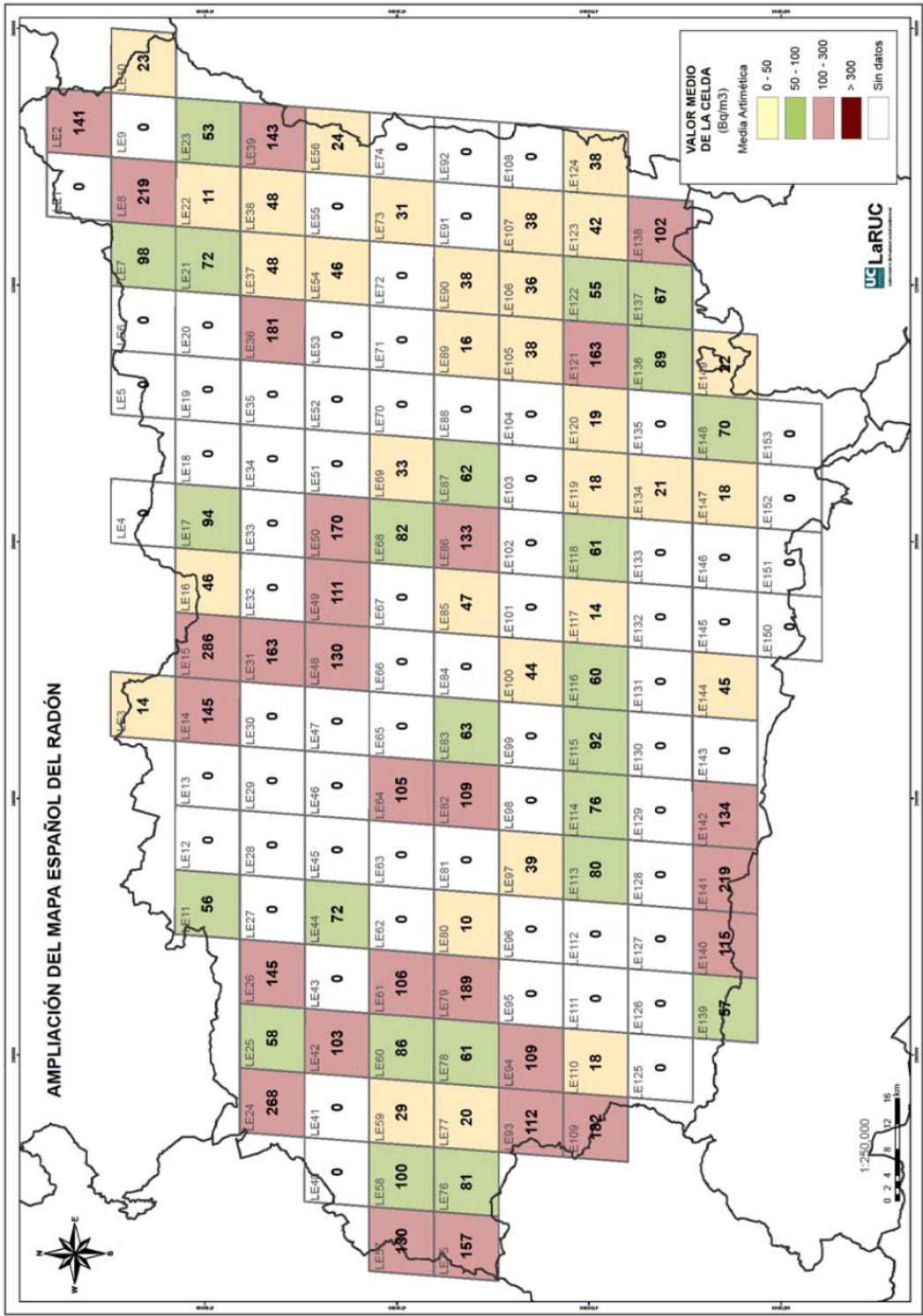


Figura 17: Mapa de las concentraciones medias de radón encontradas en el estudio de la UC y CSN para la provincia de León.

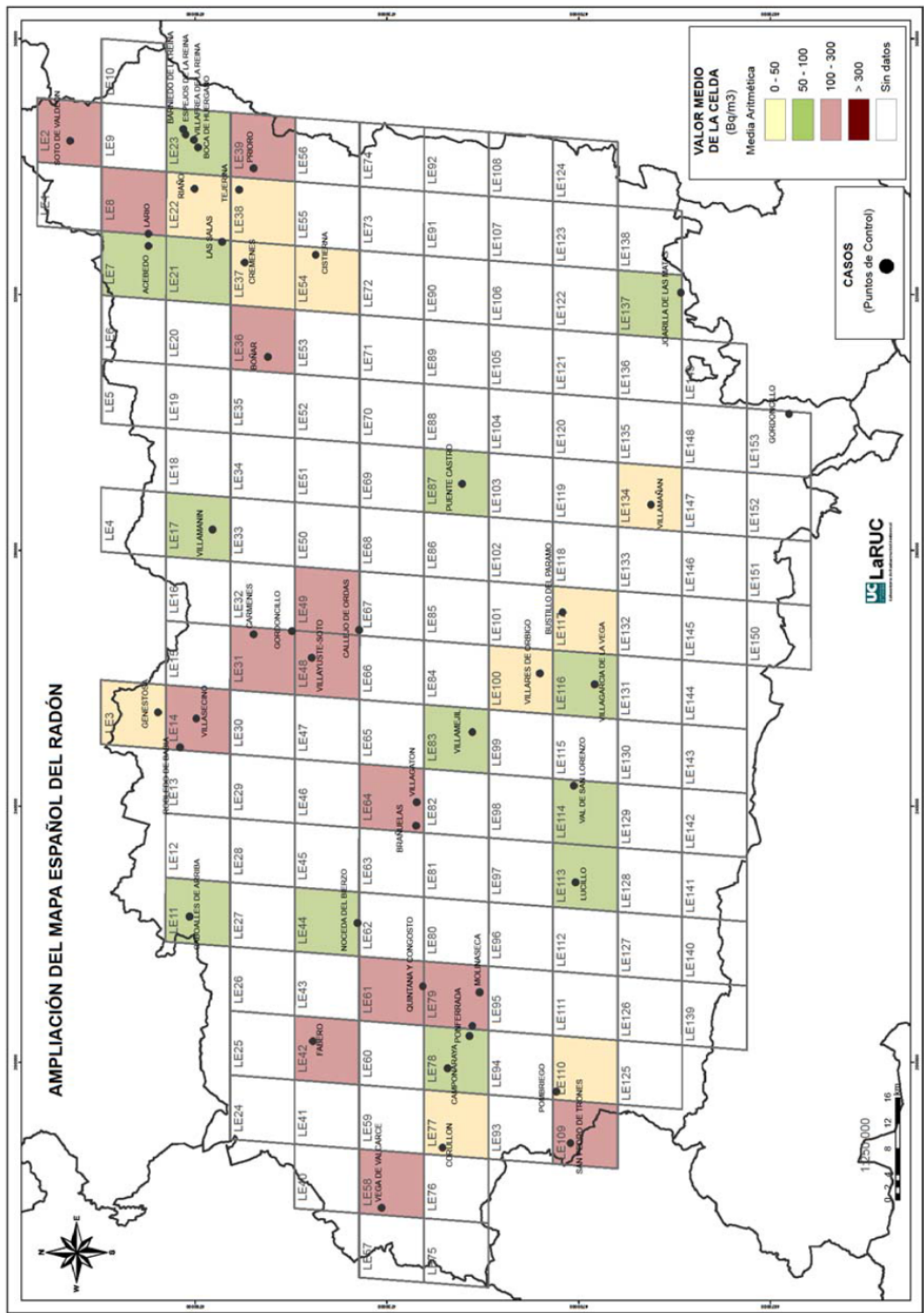


Figura 18: Mapa de localidades puntos de control analizados en el presente estudio sobre la base del mapa de las concentraciones medias de radón.

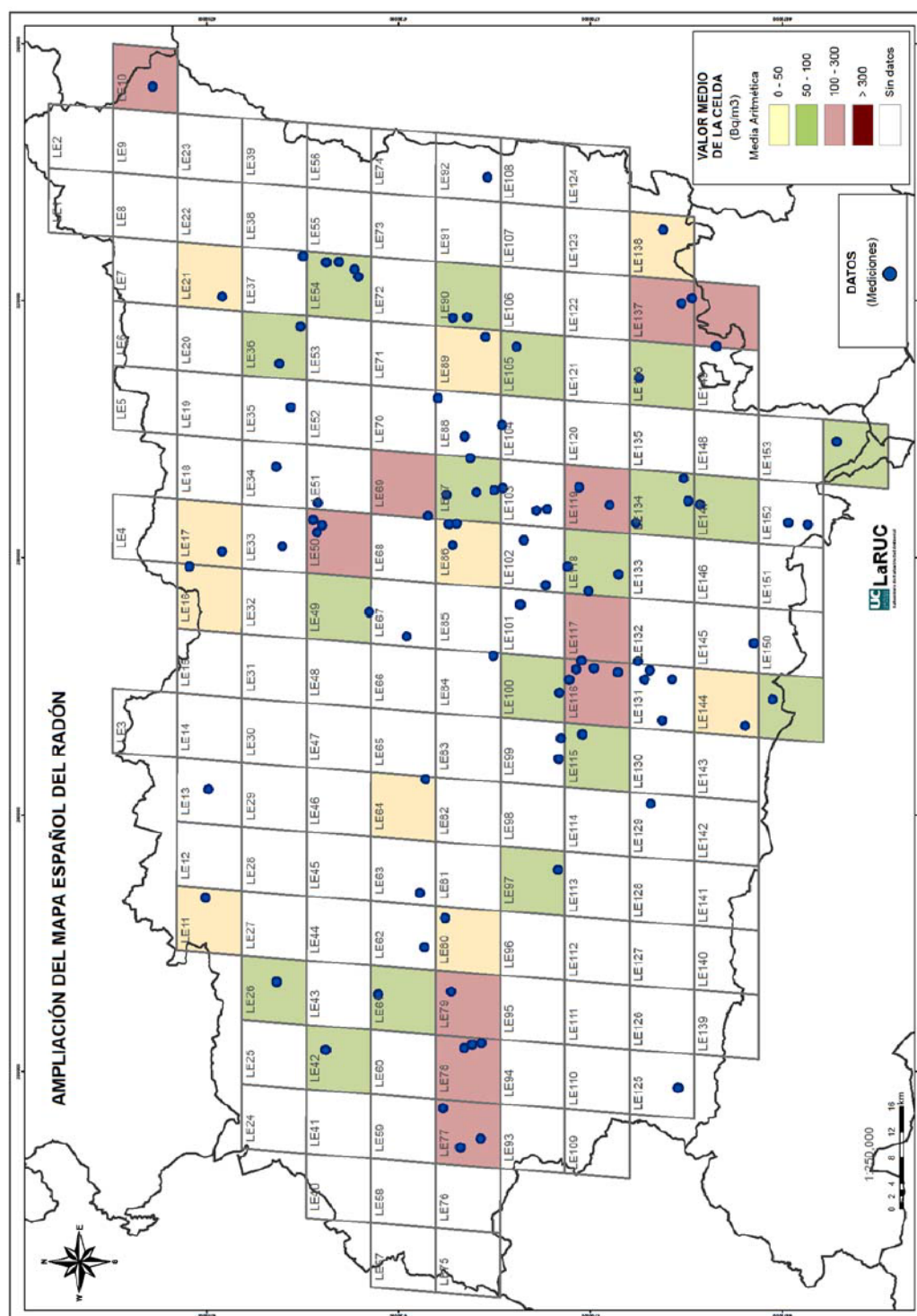


Figura 19: Mapa de la provincia de León distribuido con las celdas utilizadas para el mapa español de radón mostrando las localidades puntos de medición de casos sobre la concentración media de radón del presente estudio en las celdas correspondientes.

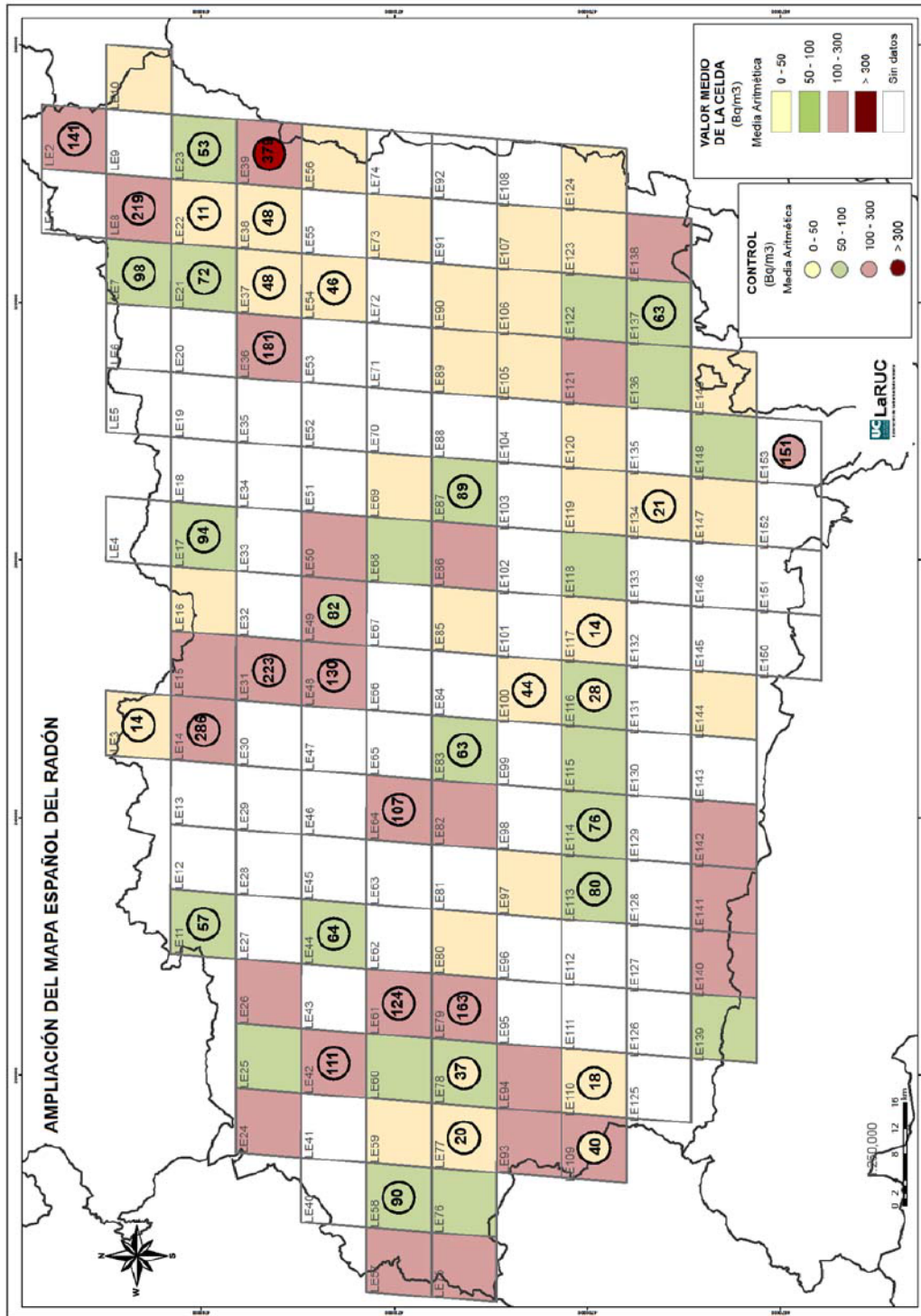


Figura 20: Mapa de comparación de las concentraciones medias de radón encontradas en la muestra de controles del presente estudio con las encontradas en el estudio de la UC y CSN para la provincia de León.

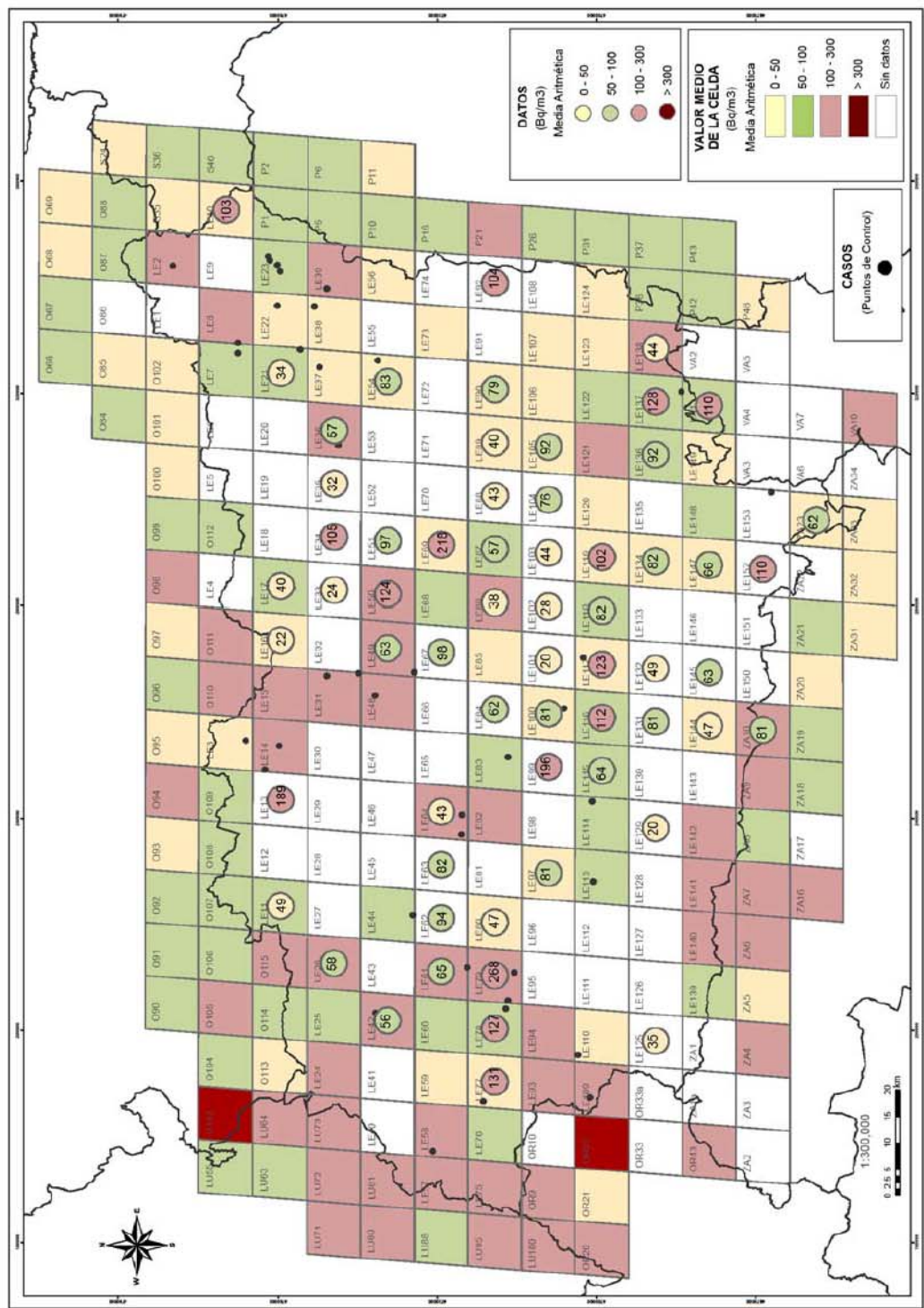


Figura 20: Mapa de comparación de las concentraciones medias de radón encontradas en la muestra de casos del presente estudio con las encontradas en el estudio de la UC y CSN para la provincia de León.

4.6.2. Valoración del riesgo de exposición en función del nivel de concentración de radón y de la duración de la exposición (años en la vivienda)

Para una mejor valoración del riesgo que supone la exposición a concentraciones de radón residencial, se valoraron al mismo tiempo y de manera conjunta, el nivel de concentración de radón en la vivienda y la duración de la exposición (años en la vivienda). Para ello, se utilizaron los cuatro niveles de riesgo que se habían definido y que nos permitieron establecer una matriz de valoración riesgo-exposición, tanto para el total de la muestra a estudio, como individualmente en la muestra de casos y de controles, como se observa en las tablas 7, 8 y 9.

Tabla 7

Matriz de valoración del riesgo de exposición, en función de la concentración de radón y de los años en la vivienda, para el total de la muestra a estudio.

Total de la muestra		Radón (Bq/m ³)			
Años en la Vivienda	0-49	50-99	100-149	≥150	Total
10-19 AÑOS	8	19	4	7	38
20-29 AÑOS	14	6	4	4	28
> 30 AÑOS	31	29	10	12	82
TOTAL	53	54	18	23	148

Tabla 8

Matriz de valoración del riesgo de exposición, en función de la concentración de radón y de los años en la vivienda, para la muestra de casos.

Muestra de casos		Radón (Bq/m ³)			
Años en la Vivienda	0-49	50-99	100-149	≥150	Total
10-19 AÑOS	5	12	3	5	25
20-29 AÑOS	10	6	2	1	19
> 30 AÑOS	19	22	5	8	54
TOTAL	34	40	10	14	98

Tabla 9

Matriz de valoración del riesgo de exposición, en función de la concentración de radón y de los años en la vivienda, para la muestra de controles.

Muestra de controles	Radón (Bq/m³)				
Años en la vivienda	0-49	50-99	100-149	≥150	Total
10-19 AÑOS	3	7	1	2	13
20-29 AÑOS	4	0	2	3	9
> 30 AÑOS	12	7	5	4	28
TOTAL	19	14	8	9	50

A partir de estas matrices de valoración del riesgo de exposición, en función de la concentración de radón y de la duración de la exposición (años en la vivienda), se obtiene la distribución de los individuos de la muestra a estudio, en los diferentes niveles de riesgo, como se resume en la Tabla 10 y donde se observa, que no hay diferencias en la distribución de los individuos en los distintos niveles de riesgo de exposición a radón residencial, entre la muestra de casos y la de controles, siendo la distribución por porcentajes muy similar, aunque con predominio de individuos en el nivel 2 en ambas muestras (Gráfico 14).

Tabla 10

Distribución de los individuos de la muestra a estudio en cada nivel de riesgo.

	TOTAL	CASOS	CONTROLES
Nivel 1	45 (30.4%)	30 (30.6%)	15 (30.0%)
Nivel 2	48 (32.4%)	32 (32.6%)	16 (32.0%)
Nivel 3	43 (29.1%)	28 (28.6%)	15 (30.0%)
Nivel 4	12 (8.1%)	8 (8.2%)	4 (8.0%)

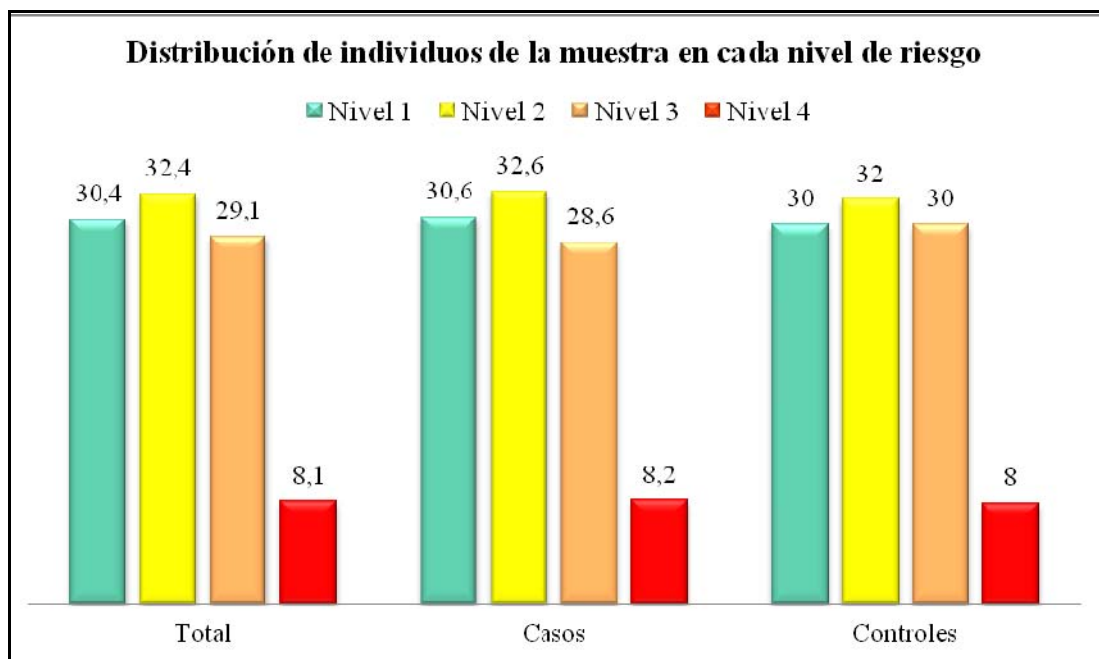


Gráfico 14: Distribución de los individuos de la muestra a estudio en cada nivel de riesgo.

4.6.3. Relación entre la concentración de radón residencial y el cáncer de pulmón

Para establecer la asociación entre la concentración de radón residencial y el cáncer de pulmón, se analizan los resultados del análisis bivalente y multivalente, tanto para el total de individuos a estudio, como separados por sexo, tal y como se refleja en las Tablas 11 y 12, en las que se muestran las Odds Ratio (OR) cruda (ORc) y ajustada (ORa).

En estos resultados se observa, que para el total de los individuos en el análisis bivalente, se obtienen diferencias estadísticamente significativas para la edad ($p < ,001$) y el haber sido fumador alguna vez ($p < ,001$), no habiendo diferencias por sexo, ni nivel de riesgo de exposición a radón y estando próximo de la significación estadística, el de los antecedentes familiares ($p = ,092$).

Tabla 11

Análisis bivariante y multivariante de la asociación del radón con el cáncer de pulmón para el total de la población a estudio.

TOTAL				
	ORc (IC95%)	p	ORa (IC95%)	p
Edad	1.06 (1.03-1.09)	<.001	1.08 (1.03-1.12)	.015
Nivel de riesgo radón				
1	1		1	
2	1.00 (.42-2.37)	1.000	1.42 (.47-4.29)	.539
3	.82 (.35-1.95)	.660	0.99 (.29-3.44)	.992
4	1.00 (.26-3.86)	1.000	1.05 (.18-5.93)	.959
Tabaco	1		1	
Fumador alguna vez	9.63 (4.43-20.90)	<.001	37.71 (1.41-1122.196)	<.001
Antecedentes familiares	2.33 (.87-6.22)	.092	2.04 (.42-9.94)	.377
Sexo				
Mujer	1		1	
Hombre	1.03 (.45-2.36)	.936	.20 (0.05-0.73)	.015

Tabla 12

Análisis bivariante y multivariante de la asociación del radón con el cáncer de pulmón por sexo.

HOMBRES				
	ORc (IC95%)	p	ORa (IC95%)	p
Edad	1.05 (1.02-1.08)	.001	1.06 (1.01-1.11)	.023
Nivel de riesgo radón				
1	1		1	
2	1.04 (.39-2.77)	.940	1.40 (.39-4.96)	.606
3	.71 (.26-1.93)	.508	0.66 (.16-2.63)	.552
4	1.33 (.29-6.04)	.709	1.56 (.20-12.32)	.676
Tabaco	94.25 (12.19-728.69)	<.001	94.02 (10.65-830.40)	<.001
Antecedentes familiares	2.02 (.61-6.73)	.251	2.93 (.36-23.53)	.312

Tabla 12 (continuación)

MUJERES				
	ORc (IC95%)	p	ORa (IC95%)	p
Edad	1.07 (1.02-1.13)	.010	1.15 (1.02-1.29)	.024
Nivel de riesgo radón				
1	1		1	
2	.83 (.13-5.40)	.848	.84 (.05-13.41)	.606
3	1.33 (0.22-7.98)	.753	1.71 (.06-47.19)	.750
4	--	--	--	--
Tabaco	1.32 (.40-4.38)	.650	39.78 (1.41-1122.20)	.031
Antecedentes familiares	3.56 (.63-20.15)	.151	.80 (.05-12.83)	.877

Cuando se realiza la regresión logística en un modelo multivariante, en el que se incluyen todas las variables a estudio, se mantienen las diferencias estadísticamente significativas por edad ($p = .015$) y haber sido fumador alguna vez ($p < .001$), con una OR ajustada de 37,71, que es cuatro veces mayor que la hallada en la OR cruda (9,63). Además, hay que destacar que en este modelo, existe significación estadística para el sexo ($p = .015$), mostrándose como protector el ser hombre, dato este que puede corresponder a un sobreajuste del tabaco, por el hecho de que casi todos los hombres son fumadores y esto, supone un problema de ajuste del modelo. Pero sigue sin haber significación estadística para el nivel de exposición a radón, siendo la OR ajustada ligeramente más elevada, que la OR cruda, pero ambas alrededor de 1. Cuando se analizan los resultados separados por sexo, se mantiene la diferencia estadísticamente significativa por edad en ambos sexos, tanto para la OR ajustada como para la OR cruda, que son muy similares. Esto mismo ocurre con la variable tabaco en hombres, donde la OR ajustada es de 94, no observándose cambios entre el modelo crudo (94,25) y el ajustado (94,02) y siendo estadísticamente significativa en ambos modelos ($p < .001$) pero no así en mujeres, donde se observa significación

estadística ($p= ,031$) en el modelo ajustado, con una OR de 39,78, muy superior a la detectada en el modelo crudo, donde la OR es de 1,32 y no se observa significación estadística ($p= ,650$).

Para los niveles de riesgo de exposición a radón, no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los niveles de riesgo, ni en hombres, con OR ajustada que oscilan entre 0,66 del nivel 3 y 1,56 del nivel 4, ni en mujeres, con OR ajustada que va de 0,84 del nivel 2 a 1,71 del nivel 3, valores que no son muy diferentes de los de la OR cruda.

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio, fueron incluidos 202 participantes (121 casos y 81 controles), de estos, para el análisis de resultados, fueron incluidos 151 individuos (74,7%). Para la muestra de casos, 101 (83,5%), porque 20 (16,5%), a pesar de vivir en vivienda unifamiliar en el momento de la colocación del detector, fue verificado que el individuo a estudio, hacía la vida en la planta alta de la vivienda, siendo utilizado el bajo para la ganadería o garaje, y de los que se obtuvieron mediciones de radón residencial de 98 (97%), porque en tres, el detector fue manipulado durante la estancia en la vivienda y no hubo posibilidad de obtener el resultado. Para la muestra de controles, 50 (61,7%), porque los demás llevaban más de 5 años en la vivienda actual, pero menos de 10, y en el presente estudio uno de los criterios de inclusión era, que llevara viviendo en el domicilio actual más de 10 años.

El número de casos del presente estudio se consideró suficiente, teniendo en cuenta que en otros estudios sobre radón residencial y cáncer de pulmón, que ya habían sido realizados en España y publicado sus resultados en revistas relevantes, han tenido un número de casos semejante e incluso menor (por ejemplo, si hacemos una

extrapolación del último estudio publicado, que se extendía a 5 provincias, con un total de 192 casos, cuando el presente estudio se ha realizado en una única provincia) (Llorca et al., 2007; Ruano-Ravina, 2013; Torres-Durán, 2014).

El emparejamiento por sexo entre casos y controles, que se ha buscado y obtenido en el presente estudio, es importante porque facilita la interpretación de los resultados, teniendo en cuenta que así, ambas muestras tienen una distribución similar de los factores que pueden influir en la aparición del cáncer de pulmón, y que además, entre las mujeres, la frecuencia de consumo de tabaco y su intensidad, es diferente a la de los hombres.

La diferencia de la edad media entre ambos grupos, 62 años para los controles y 68 para los casos, a pesar de ser estadísticamente significativa ($p = .010$), por el rango de edad en el que se sitúa, permitía compararlas, porque el periodo de exposición a carcinógenos del pulmón, como el tabaco y el radón residencial, era prolongados en ambos casos, si se tiene en cuenta la edad temprana de inicio del tabaco y el tiempo que estuvieron fumando los individuos en ambos grupos y también, el tiempo de residencia en la misma vivienda.

El porcentaje de individuos con antecedentes familiares de cáncer de pulmón, mayor en la muestra de casos (16,83%) que en la de controles (8,16%), marcan el papel relevante que estos antecedentes tienen como factor de riesgo de cáncer de pulmón porque aunque la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, va en la línea de los resultados descritos previamente en la literatura, como los del estudio publicado por Torok y colaboradores (Torok, 2011) en el que en familias no fumadoras, tener antecedentes familiares de cáncer de pulmón, estaba asociada con una probabilidad 1,5 veces mayor de desarrollar la enfermedad.

Al analizar los dos principales factores de riesgo, tabaco y exposición a radón residencial, se observó:

Primero, que en cuanto a consumo de tabaco, la asociación entre tabaco y el cáncer de pulmón está sobradamente demostrada y como era de esperar, en la muestra de casos del presente estudio, el 89% eran fumadores (actuales o exfumadores), valores que están en consonancia con los descritos en la literatura (Agudo, 2012), y en la de controles el 44%, diferencias, que también son observadas cuando se trata de fumador actual, con un 40,59% de casos y un 18% de controles, ambas estadísticamente significativas ($p < ,001$ y $p = ,008$ respectivamente). Cuando estos datos se comparan con los recientemente publicados, por el Instituto Nacional de Estadística, el 21 de octubre de 2015, de la Encuesta Europea de Salud en España, año 2014 (INE, 2015), se observa, que el porcentaje de población nacional que fuma a diario es del 23%, siendo más bajo en Castilla y León, con un 21,6%, que es un valor próximo al del grupo de controles del presente estudio. Pero lo más reseñable de esta encuesta es, que a pesar de haber una disminución progresiva del porcentaje de población global que consume tabaco a diario, de 26,2% en 2009 a 23% en 2014, en los grupos etarios de 55 a 74 años aumenta, sobre todo en el grupo de 55 a 64 años, donde el incremento va de 19,7% en 2009 a 24,6% en 2014 y por otro lado, que todavía el 18,5% de los jóvenes, de 15 a 24 años, fuma a diario.

Sin embargo, el elevado porcentaje de hombres fumadores encontrado, lógico por otra parte debido a la mayor incidencia de cáncer de pulmón en fumadores y sexo masculino, hace que la variable tabaco ejerza un efecto confusor en el análisis por un problema de ajuste de modelo por un lado, mostrándose como protector ser hombre y por otro, como su efecto sobre el cáncer de pulmón es tan potente, OR ajustada 94 estadísticamente significativa, diluyendo el efecto de riesgo de cualquier otro factor a estudio.

Al analizar la edad de inicio del tabaco, se observó que en el presente estudio, la edad media de comienzo del hábito tabáquico a los 16 años, era menor que la encontrada

en el estudio publicado por Gutiérrez-Abejón y colaboradores en 2015 (Gutiérrez-Abejón, 2015), sobre el impacto del tabaco en la mortalidad en España en el año 2012, que fue a los 20 años, pero semejante a la encontrada en un estudio de casos y controles realizado en la provincia de Orense (Castro Bernárdez, 2015). Hay que tener en cuenta que se ha señalado en la literatura, que el inicio del consumo de tabaco en los jóvenes puede dar lugar a cambios fisiológicos, que implicarían un incremento en la persistencia de los aductos de ADN y el consiguiente incremento en el riesgo de cáncer de pulmón. Otra posible explicación, es el hecho de que el hábito está más arraigado en gente joven, causando un incremento del consumo de tabaco (Wiencke, 1999).

En cuanto a la asociación entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón, en el presente estudio se observó que el consumo de tabaco es el mayor factor de riesgo para el cáncer de pulmón, con OR muy elevada y estadísticamente significativa tanto en el análisis crudo como en el ajustado, ya fuera para la población total a estudio o separada por sexos. Estos resultados son concordantes con los descritos en la literatura en los que se demuestra esa asociación ya desde 1950 por Doll y colaboradores (Doll y Hill, 1950) y entre los que cabe destacar la publicación de una monografía sobre la evaluación del riesgo del tabaco como carcinógeno humano publicado en 2004 por la IARC (IARC, 2004) y en la que en su capítulo 2.1 analiza dicha asociación.

Además en los individuos con cáncer de pulmón, tanto la duración en años del hábito tabáquico, como la cantidad fumada, era mayor que en los individuos de la muestra de controles; diferencias ambas estadísticamente significativas y que corroboran esta asociación entre el tabaco y el cáncer de pulmón. Estos resultados reproducen los datos encontrados en estudios previos (Gutiérrez-Abejón, 2015) (Ruano-Ravina, Figueiras, Montes-Martínez, y Barros-Dios, 2003).

Y segundo, que en cuanto a la exposición a radón residencial, al analizar todos los valores, se observó un elevado porcentaje de viviendas con concentraciones inferiores a 100 Bq/m^3 (76% de los casos y 66% de los controles), al igual que en los resultados obtenidos en el metaanálisis europeo, realizado por Darby y colaboradores (Darby et al., 2006), en el que el porcentaje con concentraciones inferiores a 100 Bq/m^3 era de 72,5% para los casos y 73,3% para los controles, valores que están por debajo de los niveles de acción establecidos tanto por la OMS (100 Bq/m^3) (WHO, 2009b), como por la por la US EPA (148 Bq/m^3) (US EPA, 2012), y siendo muy pocas las viviendas con niveles superiores a 300 Bq/m^3 , valor de referencia nacional de concentración media anual de radón en edificios construidos, recomendado por la Unión Europea (CSN, 2012).

En el análisis de las concentraciones de radón en los domicilios de casos y controles, se obtuvo una media aritmética de $85,15 \text{ Bq/m}^3$, media geométrica de $67,68 \text{ Bq/m}^3$ y mediana de $65,5 \text{ Bq/m}^3$ para la muestra de casos y $100,14 \text{ Bq/m}^3$, $67,20 \text{ Bq/m}^3$ y $79,5 \text{ Bq/m}^3$ respectivamente para la muestra de controles. La media geométrica tanto de los casos, como de los controles encontrada en el presente estudio, era superior a la nacional que era de $52,9 \text{ Bq/m}^3$ (Sainz, 2014) e inferior a la de Castilla y León que era de $70,4 \text{ Bq/m}^3$ en un estudio realizado por Quindós y colaboradores (Quindós, Soto, y Fernández, 1991) y que según los últimos datos obtenidos del mapa español de radón es de 96 Bq/m^3 . Esta variación de concentraciones media de radón residencial, podría estar relacionada con la concentración de Uranio-238 en el sustrato geológico de las diferentes zonas de España y siendo que en la provincia de León predominan dos tipos de sustratos geológicos, el silíceo, que son las formaciones graníticas y pizarrosas y presentan exposiciones gamma altas, y el arcilloso, que son las rocas sedimentarias de origen continental, y que presentan exposiciones gamma bajas.

Así cuando se compararon estos datos con los de los estudios realizados a nivel nacional, se observó que, eran similares o inferiores a los de otros artículos

publicados referentes a Galicia y Torrelodones (Barbosa-Lorenzo et al., 2015; Barros-Dios et al., 2002; Castro Bernárdez, 2015; Sainz et al., 2009; Torres-Durán, 2015), donde la concentración de uranio del sustrato geológico era más elevada, y superior a la de un estudio realizado en Cantabria (Llorca et al., 2007), donde la concentración de Uranio-238 en el sustrato geológico era más baja.

Cuando la comparación fue realizada con los resultados de estudios europeos, se observó, que en el metaanálisis realizado por Darby y colaboradores (Darby et al., 2005, 2006), las concentraciones medias de radón residencial eran superiores a las de nuestro estudio, siendo de 104 Bq/m³ para los casos y 105 Bq/m³ para los controles. Pero en algunos de los estudios individuales realizados, las concentraciones medias de radón residencial, eran inferiores a las de nuestro estudio, como ocurría en los estudios realizados en Suecia por Pershagen y colaboradores (Pershagen et al., 1994), en el que la media geométrica era de 60,5 Bq/m³, en Reino Unido por Darby y colaboradores (Darby et al., 1998), en el que la media geométrica era de 36 Bq/m³ y en Alemania Occidental por Kreienbrock y colaboradores (Kreienbrock, 2001), en el que la media geométrica era, de 40 Bq/m³ para el total y de 55 Bq/m³ en las áreas de mayor concentración de radón.

Y en la comparación con estudios americanos, se observó que en el metaanálisis norteamericano, realizado por Krewski y colaboradores (Krewski et al., 2005, 2006), solo en dos de los siete estudios incluidos, las concentraciones medias de radón residencial, eran superiores a las del presente estudio, el de Winnipeg, con un promedio de 131 Bq/m³ y el de Iowa, con 127,3 Bq/m³. Además, en otros dos estudios individuales más recientes, se observaron concentraciones medias de radón residencial inferiores a las del presente estudio, el realizado por Wilcox y colaboradores (Wilcox, 2008), en el que era de 46 Bq/m³ y el de la cohorte americana de Turner y colaboradores (Turner et al., 2012), donde el valor promedio de de 53,5 Bq/m³.

Finalmente para el análisis de la asociación entre la exposición a radón residencial y cáncer de pulmón, se establecieron unos puntos de corte para las diferentes categorías de exposición a radón residencial ($<49 \text{ Bq/m}^3$, $50-99 \text{ Bq/m}^3$, $100-149 \text{ Bq/m}^3$ y $\geq 150 \text{ Bq/m}^3$), semejantes a las utilizadas en estudios previos, tanto internacionales (Darby et al., 2006), como nacionales (Barros-Dios et al., 2012, 2002) y, para una valoración más precisa del riesgo que supone el radón residencial para el cáncer de pulmón, se realizó una matriz con 4 niveles de riesgo, en la que se valoraba, además de la concentración de radón residencial, la duración de la exposición (años en la vivienda), resultando que para el total de la población a estudio, la exposición a radón residencial, aumentaba la posibilidad de desarrollar cáncer de pulmón para el nivel 2, con una OR ajustada de 1,42 (IC95%: 0,47 - 4,29). Cuando se separaba por sexos, en hombres aumentaba para los niveles 2 y 4, con una OR ajustada de 1,40 (IC95%: 0,39 - 4,96) y 1,56 (IC95%: 0,20 - 12,32) respectivamente, y en mujeres aumentaba para el nivel 3, con una OR ajustada de 1,71 (IC95%: 0,06 - 47,19). Estos incrementos, no obtuvieron significación estadística en ningún caso, lo que en términos absolutos, llevaría a pensar que en la provincia de León, la exposición a radón en las viviendas, no aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en la población.

Pero teniendo en cuenta que se obtuvieron OR ajustadas superiores a 1 en algunos niveles de riesgo a pesar de que el tamaño muestral suponía una limitación, por dotar de una baja potencia estadística para detectar la modificación del efecto, se podría estar ante una subestimación del riesgo, por la dispersión de datos de la muestra. Además otro factor que podría haber hecho subestimar la concentración de radón en las viviendas de los individuos a estudio, fue la estancia en la que se realizó la medición, porque en el 27% de las viviendas de la muestra de casos era la cocina. Esto se explica, teniendo en cuenta que al seleccionar para el estudio viviendas con planta baja, éstas son más frecuentes en zonas rurales y es en ellas donde, por las condiciones climáticas de la provincia y las costumbres de su población, la cocina era

utilizada como zona de estar. Pero como la concentración de radón puede verse afectada por las corrientes de aire, humedad y temperatura (WHO, 2009b), la cocina es la estancia que más variación puede mostrar y por tanto subestimar el resultado de la medición.

Resultados similares se han descrito anteriormente en la literatura. A nivel nacional, Llorca y colaboradores (Llorca et al., 2007), realizaron un estudio en Cantabria, donde se incluyeron 86 casos y 172 controles y en sus resultados, se obtuvo una OR inferior a 1 en el análisis ajustado por tabaquismo. La falta de asociación entre el cáncer de pulmón y la exposición a radón residencial, se relacionó con el tamaño de la muestra y las características del suelo de Cantabria.

A nivel internacional, son varios los estudios que no apoyan la hipótesis del aumento del riesgo de cáncer de pulmón relacionado con la exposición a radón residencial, en parte por la falta de potencia estadística. Así, Baysson y colaboradores (Baysson, 2004), en un estudio realizado en cuatro áreas de Francia, con niveles relativamente altos de radón, en el que se incluyeron 486 casos y 984 controles, obtuvieron unos resultados que no eran estadísticamente significativos, pero que apoyaban la presencia de un pequeño exceso de riesgo después del ajuste por tabaquismo.

Bohicchio y colaboradores (Bohicchio, Forastiere, Farchi, Quarto, y Axelson, 2005), en un estudio realizado en Lazio, Italia, en el que fueron incluidos 384 casos y 404 controles, se observó una asociación entre la exposición a radón residencial y cáncer de pulmón, que en general no era estadísticamente significativa, aunque sí para algunas categorías.

Sandler y colaboradores (Sandler, 2006), en un estudio realizado en Connecticut, Utah y el sur de Idaho en el que incluyeron 1474 casos y 1811 controles, obtuvieron exposiciones promedio de radón residencial menores de las previstas, con valores medios de 23 Bq/m³ en Connecticut y 45 Bq/m³ en Utah/ sur de Idaho. En general,

había una pequeña asociación entre la exposición a radón residencial y cáncer de pulmón, con incrementos del riesgo relativo variables, siendo mayor para algunos subgrupos menos proclives a ser erróneamente clasificados, pero sin que se encontrase ningún grupo con un aumento lineal del riesgo relativo con significación estadística. Aunque los resultados eran concordantes con las estimaciones de los estudios en mineros, el estudio no mostró evidencia de aumento del riesgo de cáncer de pulmón a los niveles de exposición a radón residencial observados.

Thompson y colaboradores (Thompson, Nelson, Popkin, y Popkin, 2008), en su estudio realizado en Worcester county, Masschusetts, en el que se incluyeron 200 casos y 397 controles, no encontraron asociación entre la exposición a radón residencial y cáncer de pulmón, con ORa inferiores a 1.

Wilcox y colaboradores (Wilcox, 2008), en un estudio realizado en cinco estados de New Jersey, en el que se incluyeron 561 casos y 740 controles, aunque obtuvieron una OR para los datos globales, que era sugestiva de un incremento del riesgo de cáncer de pulmón, para exposiciones $>$ de 75 Bq/m^3 , estas asociaciones, no eran estadísticamente significativas.

Este problema de falta de potencia estadística para estudiar el efecto del radón, parece resolverse en los metaanálisis, en los que la inclusión de un tamaño muestral más elevado, permite observar con claridad la asociación de la exposición al radón residencial con el cáncer de pulmón. Cabe así referir un estudio realizado por Wichmann y colaboradores (Wichmann et al., 2005), en el que agruparon y ampliaron los datos de dos estudios realizados previamente en Alemania, se incluyeron 2963 casos y 4232 controles, encontrando así, asociación entre la exposición a radón residencial y cáncer de pulmón para concentraciones $>$ de 140 Bq/m^3 . Datos estos, que refuerzan la evidencia de que la exposición a radón residencial, es un factor de riesgo importante para el cáncer de pulmón.

Finalmente, un metaanálisis publicado en 2012 (Zhang et al., 2012), en el que fue analizada la información de 22 estudios de casos y controles sobre radón residencial y cáncer de pulmón, publicados entre 1990 y 2008, en Europa, Norteamérica, China y Japón y en el que se incluyeron 13380 casos y 21102 controles, mostró una magnitud de OR en los 22 estudios muy variable, oscilando entre 0,25 y 4,20, encontrando asociación entre radón residencial y cáncer de pulmón en 15 estudios, de los cuales sólo 6, revelaban datos estadísticamente significativos. La OR combinada del metaanálisis, fue de 1,29 (IC95%: 1,10 - 1,51) y el análisis dosis-respuesta, reveló que el riesgo de cáncer de pulmón aumentaba en promedio un 7% por cada 100 Bq/m³ de incremento en la exposición a radón residencial (OR de 1,07; IC95%: 1,04 - 1,10; p para la tendencia <,001).

5.1. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

5.1.1. Fortalezas del estudio

Para la presente investigación, se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo, todos los casos habían sido diagnosticados de cáncer de pulmón antes del inicio del estudio. Este diseño resulta adecuado, porque es considerado, el más indicado para el estudio de enfermedades con un largo periodo de latencia o inducción, exige menos tiempo y es menos costoso que los estudios de cohorte. De esta manera es un diseño que resulta adecuado para estudiar exposiciones estables en el tiempo, como lo es la exposición a radón residencial, máxime teniendo en cuenta que en la población a estudio, principalmente rural, la movilidad geográfica es muy baja. En los individuos de este estudio, el tiempo medio residiendo en la misma vivienda, fue de 34 años para los casos y 36 para los controles. Además de esta tendencia de la población, a vivir durante muchos años en el mismo domicilio, el área geográfica en la que se ha desarrollado la investigación, se ha considerado adecuada para este estudio, debido a la diversidad del subsuelo en esta provincia, que a priori

da idea de la posible variabilidad en la concentración de radón residencial entre unas zonas y otras de la provincia. Estos dos aspectos, establecen la posibilidad de una distribución característica de la incidencia de cáncer de pulmón dependiente de la concentración de radón residencial en las diferentes zonas sobre todo, si se tiene en cuenta, que la mayoría de los individuos son fumadores y el efecto de tabaco y radón, son sinérgicos para el desarrollo de la enfermedad. También, este diseño de estudio permite analizar varios factores de riesgo de la enfermedad a estudio simultáneamente, requiere un tamaño muestral relativamente pequeño y estima el riesgo relativo verdadero (Lazcano-Ponce, Salazar-Martínez, y Hernández-Avila, 2001).

Se tomaron medidas que permitieron reducir algunos de los sesgos que más suelen afectar a los estudios observacionales. El de selección de la muestra de casos porque la cobertura del sistema público de salud en la provincia de León es elevada y por tanto, como casos, se incluyeron individuos con cáncer de pulmón de base hospitalaria, de los dos hospitales de la provincia, CAULE y Hospital del Bierzo que a priori, dan al estudio una amplia y representativa cobertura de la población provincial y en la que por la distribución poblacional de la misma, fueron observadas dos zonas con mayor representación, la zona de León capital y alrededores y la zona de Ponferrada y alrededores. El sesgo de información de las variables principales porque, por un lado la medición de la exposición a radón residencial (variable independiente) es objetiva y estable en el tiempo, y por tanto, se le puede atribuir a la persona que viva en la vivienda y por otro, porque en la variable principal, cáncer de pulmón, solo fueron seleccionados casos con confirmación anatomopatológica de cáncer de pulmón. Y el sesgo del entrevistador, habiendo sido realizadas todas las entrevistas por el investigador del estudio, en base a un cuestionario específico.

Sin duda, la principal ventaja de este estudio, es la fiabilidad de la mediciones de radón residencial, que fueron realizadas con un detector de trazas (CR-39), que son

los denominados detectores largos y proporcionan una medida integrada de la concentración de radón en la vivienda (Ruano-Ravina, Castro, Sande, Vargas, y Barros-Dios, 2008), que ya en sí mismo es un método fiable pero es que además, estos detectores fueron revelados en el Laboratorio de Radón LaRUC, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, que realiza estrictos controles de calidad y calibraciones, lo que asegura mediciones de máxima precisión. Dicho laboratorio, tiene la calidad acreditada además de por el CSN (Vargas, 2005a, 2005b), por ser el único laboratorio español validado por la PHE (Public Health England, Reino Unido), para la medida de la concentración de gas radón empleando detectores CR-39. A esta medida, le fueron aplicados factores de corrección asignados a la época del año en que se realizó la medición, y que en el presente estudio, fue el invierno.

Por último, cabe destacar, que el porcentaje de devolución de los detectores colocados en las viviendas de los individuos de la muestra de casos, ha sido muy elevado (97%), esto implica la existencia de mediciones de radón en la mayoría de los participantes, lo que le confiere mayor validez a los datos, porque disminuye la posibilidad de sesgo de selección por este motivo. Estos porcentajes de devolución son elevados, debido al exhaustivo seguimiento de los participantes, una vez que se les hizo entrega del detector de radón residencial, y el contacto personalizado a la hora de la devolución, precisamente para evitar pérdidas. Pero este porcentaje, se puede considerar aún mayor, si se tiene en cuenta que una parte importante de los casos, ya habían fallecido en el momento de devolución del detector, siendo éste entregado por los familiares.

5.1.2. Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue la baja tasa de participación, aunque esta limitación, se da en general en los estudios de casos y controles.

Por un lado, los casos eran contactados por el investigador del estudio telefónicamente, lo que les hacía poco receptivos a cualquier participación,

consiguiendo que apenas un 53% de los individuos contactados, aceptasen participar en el estudio.

Por otro, la principal limitación en los controles, fue la metodología utilizada porque, dada la dificultad que se tenía para reclutar individuos para el estudio, se decidió utilizar como muestra de controles, las mediciones que habían realizado en la provincia en el estudio de la UC y CSN para la elaboración del mapa español de radón, que además, por tratarse de una selección aleatoria de individuos de una base poblacional, eran representativos de la población diana. En esta selección, se tuvo en cuenta la proximidad de la vivienda a estudio, en relación con la vivienda de los individuos de la muestra de casos y el tiempo que el individuo llevara residiendo en ella, que no podía ser menor de 10 años, calculando un número de mediciones equivalente entre ambas muestras, con una relación caso:control de 1:1. Pero al revisar los requisitos, el número total de controles que fue posible incluir en el estudio se redujo significativamente, porque a pesar de haber sido un criterio de selección la permanencia prolongada en la misma vivienda, un gran número de individuos no llevaba más de 10 años en la misma vivienda, pasando la relación caso:control a ser de 1:0,5. Esto ha sido una gran limitación para demostrar la hipótesis a estudio, al no poder obtenerse suficiente potencia estadística.

El tamaño muestral de este estudio, aunque permite analizar el efecto conjunto de la exposición a radón residencial y el consumo de tabaco, no es suficiente para evaluar el efecto de la exposición a radón residencial, sobre los diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón, o la propia interacción entre radón residencial y consumo de tabaco.

Otra posible limitación, es el número de nunca fumadores entre los casos, apenas un 10%, y el hecho de que la mayoría de los fumadores sean hombres, lo que por otra parte es lógico debido a la mayor incidencia del cáncer de pulmón en fumadores y sexo masculino, pero que supone un problema de ajuste del modelo.

Con respecto a la medición de la concentración de radón residencial, deberíamos hacer una consideración y es, el hecho de ser la cocina, la estancia más frecuentemente habitada, por más de la cuarta parte de individuos de la muestra de casos (27,7%). Esta estancia, fue considerada adecuada para la medición de la exposición, porque por las condiciones climáticas y el acondicionamiento de la vivienda rural en esta provincia, que es el tipo de vivienda más frecuente en este estudio, es la que se utiliza como sala de estar y por tanto, en la que más tiempo pasaban algunos de los individuos a estudio, pero que podría llevar a una subestimación de la concentración de radón en la vivienda, por las condiciones de ventilación propias de estas estancias.

5.2. FUTURO

El trabajo presentado en esta tesis doctoral pretende ser un punto de partida que dé soporte a proyectos de investigación más ambiciosos, en los que se pueda hacer un mapeo de la concentración de radón residencial por municipios, dado que sería de esperar, que en una provincia de las dimensiones que tiene León, y con la variabilidad de subsuelos existentes, que incluyen zonas tanto de niveles altos como bajos de radón, el papel de la concentración de radón residencial en la aparición del cáncer de pulmón podría tener un mayor peso del detectado.

Es de esperar, que si la investigación se extiende de forma global, o bien se centra en la zona en la que el mapa español de radón considera de mayor concentración del mismo en la provincia, se pudiese demostrar, de una manera más clara, la existencia de asociación entre la exposición a radón residencial y cáncer de pulmón, como ha ocurrido en los estudios realizados en Galicia, comunidad limítrofe con la provincia de León.

6. CONCLUSIONES

1ª conclusión: Se ha incrementado el número de medidas de concentración de radón en las zonas de estudio, área de salud de León y el Bierzo. La media geométrica de los niveles de radón residencial detectados en la provincia de León, en el presente estudio, es de 67,68 Bq/m³ para los casos y 67,20 Bq/m³ para los controles, siendo más altas que la media nacional, que es de 52,9 Bq/m³.

2ª conclusión: Las condiciones de exposición al radón, tanto de los casos como de los controles, se corresponden con la presencia de dicho gas, en concentraciones bajas. La mayoría de los individuos a estudio 72,5%, están expuestos a concentraciones de radón en sus viviendas por debajo de 100 Bq/m³.

3ª conclusión: En el presente estudio, se encontró un aumento de la posibilidad de desarrollar cáncer de pulmón en algunos niveles de riesgo de radón, nivel 2 y 4 (ORa 1,40 y 1,56 respectivamente) en hombres y nivel 3 (ORa 1,71) en mujeres, aunque sin significación estadística.

4ª conclusión: El consumo de tabaco sigue siendo el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón, con importante relación dosis-respuesta. El hábito tabáquico presenta una asociación estadísticamente significativa con el cáncer de pulmón, con un porcentaje de fumadores de 89,11% entre los casos y 44% entre los controles. Existiendo también diferencias en la cantidad consumida y tiempo fumando.

5ª conclusión: Los antecedentes familiares de cáncer de pulmón, pueden tener un papel relevante como factor riesgo. El porcentaje de individuos con antecedentes familiares de cáncer de pulmón, es mayor en la muestra de casos que en los controles, siendo 16,83% en los casos y 8,16% en los controles aunque no se pudo encontrar asociación estadísticamente significativa, estos valores hacen interesante plantear el papel que la interacción gen-ambiente puede tener en el desarrollo del cáncer de pulmón.

6ª conclusión: El carcinoma escamoso, es el tipo histológico de tumor más frecuente en la población total a estudio (41,6%), en varones (49,4% y en fumadores (44,5%). El adenocarcinoma, es el tipo histológico de tumor más frecuente en mujeres (77,3%) y en nunca fumadores (90,9%), lo que sugiere una relación entre el tipo histológico y el consumo de tabaco, que dadas las tendencias en el consumo de tabaco actuales, nos hacen pensar en que en el futuro podemos observar un cambio en estas proporciones entre hombres y mujeres.

7. REFERENCIAS

- ACS - American Cancer Society (2014). ¿Qué indican las estadísticas clave sobre el cáncer de pulmón? Recuperado el 21 de noviembre de 2015, de <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdepulmonnomicrocitico>
- Agudo, A., Bonet, C., Travier, N., González, C., Vineis, P., Bueno-de-Mesquita, HB. et al (2012). Impact of Cigarette Smoking on Cancer Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Journal of Clinical Oncology*, 30(36), 4550–7. <http://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0183>
- Ahrens, W., y Merletti, F. (1998). A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 4(4), 236–40. <http://doi.org/10.1179/oeh.1998.4.4.236>
- Alberg, A. J., Brock, M. V., Ford, J. G., Samet, J. M., y Spivack, S. D. (2013). Epidemiology of Lung Cancer. *CHEST Journal*, 143. <http://doi.org/10.1378/chest.12-2345>
- Allodji, R., Thiébaud, A., Leuraud, K., Rage, E., Henry, S., y Bénichou, J. (2012). The performance of functional methods for correcting non-Gaussian measurement error within Poisson regression: corrected excess risk of lung cancer mortality in relation to radon exposure among French uranium miners. *Statistics in Medicine*, 31(30), 4428–43. <http://doi.org/10.1002/sim.5618>
- Axelsson, G., Andersson, E., y Barregard, L. (1971). Lung cancer in miners. *Lancet (London, England)*, 2(7726), 706–7.
- Barbosa-Lorenzo, R., Ruano-Ravina, A., Cerdeira Caramés, S., y Barros-Dios, J. (2015). Radón residencial y cáncer de pulmón. Un estudio ecológico en Galicia. *Medicina Clínica*, 144(7), 304–8. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.034>

- Barros-Dios, J., Barreiro, M., Ruano-Ravina, A., y Figueiras, A. (2002). Exposure to Residential Radon and Lung Cancer in Spain: A Population-based Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*, 156(6), 548–555. <http://doi.org/10.1093/aje/kwf070>
- Barros-Dios, J., Ruano-Ravina, A., Perez-Dios, M., Castro, M., Abal, J., y Tojo, M. (2012). Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiology, Biomarkers y Prevention*, 21(6), 951–8. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0146-T>
- Baysson, H., Billon, S., Laurier, D., Rogel, A., y Tirmarche, M. (2003). Seasonal correction factors for estimating radon exposure in dwellings in France. *Radiation Protection Dosimetry*, 104(3), 245–52.
- Baysson, H., Tirmarche, M., Tymen, G., Gouva, S., Caillaud, D., y Artus, J. et al. (2004). Indoor radon and lung cancer in France. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 15(6), 709–16.
- Bernar, J., Gómez, A., García, F., y Fernández, A. (2009). *Efectos biológicos de la exposición a dosis bajas de radiación ionizante*. Asociación Española de la Industria Eléctrica UNESA. Madrid
- Bohicchio, F., Forastiere, F., Farchi, S., Quarto, M., y Axelson, O. (2005). Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 114(6), 983–91. <http://doi.org/10.1002/ijc.20799>
- BOE - Boletín Oficial del Estado (2002). *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*, BOE núm. 2, 40126–40132
- Castro Bernárdez, M. (2015). *Exposición a Radón Residencial y Cáncer de Pulmón: Un Estudio de Casos y Controles en el Área Sanitaria de Ourense*. Tesis doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Medicina.
- CDC - Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (2015). *Tasas de cáncer de pulmón por raza y grupo étnico*. Recuperado el 23 de noviembre de 2015 de <http://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/statistics/race.htm>
- Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI); Commission on Life Sciences; Division on Earth and Life Studies; National Research Council. (1999). *Health Effects of Exposure to RADON*. Washington, D.C.: National Academies Press. <http://doi.org/10.17226/5499>
- Cosma, C., Moldovan, M., Dicu, T., y Kovacs, T. (2008). Radon in water from Transylvania (Romania). *Radiation Measurements*, 43(8), 1423–1428. <http://doi.org/10.1016/j.radmeas.2008.05.001>
- CSN - Consejo de Seguridad Nuclear (2011). *Instrucción IS-33, de 21 de diciembre de 2011, del Consejo de Seguridad Nuclear, sobre criterios radiológicos para la protección frente a la exposición a la radiación natural*, Publicada en el BOE nº 22 6833–6838.

- CSN - Consejo de Seguridad Nuclear (2012). Guía de Seguridad 11.2 Control de la exposición a fuentes naturales de radiación. Colección Guías de Seguridad del CSN. Publicada por el Consejo de Seguridad Nuclear.
- Darby, S., Auvinen, A., Barros-Dios, J., Baysson, H., Bochichio, F., y Deo, R. et al. (2005). Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 330(7485), 223. <http://doi.org/10.1136/bmj.38308.477650.63>
- Darby, S., Hill, D., Deo, H., Auvinen, A., Barros-Dios, Jm., y Baysson, H. et al. (2006). Residential radon and lung cancer-detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scandinavian Journal of Work, Environment y Health*, 32(1), 1-83.
- Darby, S., Whitley, E., Silcocks, P., Thakrar, B., Green, M., y Lomas, P. et al. (1998). Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. *British Journal of Cancer*, 78(3), 394-408. <http://doi.org/10.1038/bjc.1998.506>
- de Groot, P., y Munden, R. F. (2012). Lung Cancer Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Radiologic Clinics of North America*, 50(5), 863-876. <http://doi.org/10.1016/j.rcl.2012.06.006>
- Dela Cruz, C., Tanoue, L., y Matthay, R. (2011). Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clinics Chest Medicine*, 32(4), 605-644. <http://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.09.001>
- Diario Oficial de la Unión Europea (2014). *DIRECTIVA 2013/59/EURATOM DEL CONSEJO de 5 de diciembre de 2013, por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes*, Diario Oficial de la Unión Europea L13/1-73
- Doll, R., y Hill, A. (1950). Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *British Medical Journal*, 2(4682), 739-48.
- Duggan, M., Soilleux, P., Strong, J., y Howell, D. (1970). The exposure of United Kingdom miners to radon. *British Journal of Industrial Medicine*, 27(2), 106-109. <http://doi.org/10.1136/oem.27.2.106>
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>,
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J., y Comber, H. et al. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 49(6), 1374-403. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>

- Galceran, J., Ameijide, A., Carulla, M., Mateos, A., Quirós, J. R., y Alemán, A. et al. (2014). Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*.
- García-Talavera, M., Matarranz, J. L., Martínez, M., Salas, R., y Ramos, L. (2007). Natural ionizing radiation exposure of the Spanish population. *Radiation Protection Dosimetry*, 124(4), 353–9. <http://doi.org/10.1093/rpd/ncm213>
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., y Moradi-Laken, M. et al. (2015). The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncology*, 1(4), 505–27. <http://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0735>
- Grosche, B., Kreuzer, M., Kreishermer, M., Schneizer, M., y Tschense, A. (2006). Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. *British Journal of Cancer*, 95(9), 1280–7. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603403>
- Gutiérrez-Abejón, E., Rejas-Gutiérrez, J., Criado-Espejel, P., Campo-Ortega, E., Breñas-Villalón, M., y Martín-Sobrinó, N. (2015). Impacto del consumo de tabaco sobre la mortalidad en España en el año 2012. *Medicina Clinica*, 145(12), 520–525. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.03.013>
- Hackshaw, A. K. (1998). Lung cancer and passive smoking. *Statistical Methods in Medical Research*, 7(2), 119–36.
- Hecht, S. (1998). Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chemical Research in Toxicology*, 11(6), 559–603. <http://doi.org/10.1021/tx980005y>
- Hecht, S., Stepanov, I., y Carmella, S. (2016). Exposure and Metabolic Activation Biomarkers of Carcinogenic Tobacco-Specific Nitrosamines. *Accounts of Chemical Research*, 49(1), 106–14. <http://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00472>
- Hoffman, F. L. (1931). Cancer and Smoking Habits. *Annals of Surgery*, 93(1), 50–67.
- IARC - International Agency for Research on Cancer (1988). *Man-made Mineral Fibres and Radon. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* (Vol. 43). Lyon.
- IARC - International Agency for Research on Cancer (2004). *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* (Vol. 83). Lyon.
- IARC - International Agency for Research on Cancer (2014). Código Europeo contra el Cáncer. Recuperado el 19 de septiembre de 2015, de <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>
- IARC - International Agency for Research on Cancer (2014b). Global battle against cancer won't be won with treatment alone. Effective prevention measures urgently needed to prevent cancer crisis. *IARC News Release*, p. 2. Lyon/London.
- IARC - International Agency for Research on Cancer (2015). *Outdoor Air Pollution. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* (Vol. 109). Lyon.

- ICRP – International Commission on Radiological Protection (1991). *1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60. Annals of the ICRP* (21) 1–3.
- ICRP – International Commission on Radiological Protection (2009). International Commission on Radiological Protection Statement on Radon, ICRP Ref 00/902/09 2
- INE – Instituto Nacional de Estadística (2015, October 21). Encuesta Europea de Salud en España, año 2014. *EESE-2014*, pp. 1–11. Madrid. Recuperado de <http://www.ine.es/>
- ISCIII – Instituto de Salud Carlos III (2013). Mortalidad de cáncer en España. Recuperado de <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>
- Islami, F., Torre, L. A., y Jemal, A. (2015). Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Translational Lung Cancer Research*, 4(4), 327–38. <http://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2015.08.04>
- Jack, R. H., Davies, E. A., y Moller, H. (2011). Lung cancer incidence and survival in different ethnic groups in South East England. *British Journal of Cancer*, 105(7), 1049–53. <http://doi.org/10.1038/bjc.2011.282>
- Jemal, A., Vineis, P., Bray, F., Torre, L., y Forman, D. (2014). *El Atlas del Cáncer, 2ª Edición*. American Cancer Society. Atlanta.
- Johansson, M., Relton, C., Ueland, P., Vollset, S., Midttun, O., y Nygard, O. et al. (2010). Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA*, 303(23), 2377–85. <http://doi.org/10.1001/jama.2010.808>
- Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Gerken, M., Dingerkus, G., Wellmann, J., Keller, G., y Wichmann, E. (2001). Case-Control Study on Lung Cancer and Residential Radon in Western Germany. *American Journal of Epidemiology*, 153(1), 42–52. <http://doi.org/10.1093/aje/153.1.42>
- Krewski, D., Lubin, J., Zielinski, J., Alavanja, M., Catalan, V., y Field, R. et al. (2005). Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 16(2), 137–45.
- Krewski, D., Lubin, J., Zielinski, J., Alavanja, M., Catalan, V., y Field, R. et al. (2006). A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 69(7), 533–97. <http://doi.org/10.1080/15287390500260945>
- Lazcano-Ponce, E., Salazar-Martínez, E., y Hernández-Avila, M. (2001). Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamentos teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Publica de Mexico*, 43(2), 135–150. <http://doi.org/10.1590/S0036-36342001000200009>
- Levi, F. (1999). Cancer prevention: epidemiology and perspectives. *European Journal of Cancer*, 35(14), 1912–1924. [http://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00294-4](http://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00294-4)

- Llorca, J., Bringas-Bollada, M., y Quindós-Poncela, L. (2007). Falta de asociación entre las concentraciones de radón en el domicilio y el cáncer de pulmón en Cantabria. *Archivos de Bronconeumología*, 43(12), 696. <http://doi.org/10.1157/13112970>
- Loomis, D., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bovard, V., y Benbrahim-Tallaa, L. (2013). The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncology*, 14(13), 1262–1263. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70487-X](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70487-X)
- López, M., Pérez-Ríos, M., Schiaffino, A., y Fernández, E. (2015). Mortality Attributable to Secondhand Smoke Exposure in Spain (2011). *Nicotine Tobacco Research*. <http://doi.org/10.1093/ntr/ntv130>
- Lopez-Abente G, Pollán, M., y Aragonés, N. (2005). *La situación del cáncer en España*. Ed. Ministerio de sanidad y consumo. Centro de Publicaciones. Madrid.
- Lubin, J., y Boice, J. (1997). Lung Cancer Risk From Residential Radon : Meta-analysis of Eight Epidemiologic Studies. *Journal of National Cancer Institute*, 89, 49–57.
- Martín Matarranz, J. (2004). *Concentración de radón en viviendas españolas. Otros estudios de radiación natural*. CSN. Colección Informes Técnicos 13.2004. Madrid.
- Matakidou, A., Eisen, T., y Houlston, R. (2005). Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *British Journal of Cancer*, 93(7), 825–33. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602769>
- Miller, A., Altenburg, H., Bueno-de Mesquita, B., Boshuizen, C., Agudo, A., y Lukanova, A. et al. (2004). Fruits and Vegetables and Lung Cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*, 108, 269–276. <http://doi.org/10.1002/ijc.11559>
- Milner, J., Das, P., Jones, B., Ridley, I., Y Chalabi, Z. (2014). Home energy efficiency and radon related risk of lung cancer: modelling study. *British Medical Journal*, 348, f7493.
- Molina, A., García-Martínez, L., Zapata-Alvarado, J., Alonso-Orcajo, N., Fernández-Villa, T., y Martín, V. (2015). Tendencia de la incidencia de cáncer de pulmón en un Área de Salud. *Archivos de Bronconeumología*, 51(11), e53–e55. <http://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.05.005>
- Mostafa, A., Tamaki, K., Moriizumi, J., Yamazawa, H., y Lida, T. (2011). The weather dependence of particle size distribution of indoor radioactive aerosol associated with radon decay products. *Radiation Protection Dosimetry*, 146(1–3), 19–22. <http://doi.org/10.1093/rpd/ncr097>
- Muscat, J., Ahn, K., Richie, J., y Stellman, S. (2011). Nicotine dependence phenotype and lung cancer risk. *Cancer*, 117(23), 5370–76. <http://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.07.011>.Innate
- Musk, A. W., y De Klerk, N. H. (2003). History of tobacco and health. *Respirology*, 8(3), 286–290. <http://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00483.x>

- North, C. M., y Christiani, D. (2013). Women and Lung Cancer: What's new? *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 25(2), 1–13. <http://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2013.05.002.Women>
- Oberg, M., Jaakkola, M., Woodward, A., Peruga, A., y Prüss-Ustún, A. (2011). Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*, 377(9760), 139–46. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61388-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61388-8)
- Omenn, G. et al. (1996). Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 334(18), 1150–1155. <http://doi.org/10.1056/NEJM199605023341802>
- Patel, J. (2005). Lung cancer in women. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(14), 3212–8. <http://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.486>
- Pershagen, G., Akerblom, G., Axelson, O., Clavensjö, B., Damberg, L., y Desai, G. et al. (1994). Residential Radon exposure and Lung Cancer in Sweden. *New England Journal of Medicine*, 330(3), 159–64.
- Pita, S., Pértegas, S., y F, V. (2004). Medidas de frecuencia de enfermedad. *Fisterra* (1), 1–6. <http://doi.org/10.1016/B978-84-8174-709-6.50037-3>
- Quindós, L. (1995). *Radon. Un gas radioactivo de origen natural en su casa*. Ed. CSN y Servicios Públicos de la Universidad de Cantabria.
- Quindós, L. et al. (1991). Radon and Lung Cancer in Spain. *Radiat Prot Dosimetry*, 36(2–4), 331–333.
- Quindós, L., Fernandez, P., y Soto, J. (1991). National survey on indoor radon in Spain. *Environment International*, 17(5), 449–453. [http://doi.org/10.1016/0160-4120\(91\)90278-X](http://doi.org/10.1016/0160-4120(91)90278-X)
- Quindós, L., Soto, J., y Fernández, P. (1991). Medida de la concentración de radón en el interior de viviendas españolas.pdf. *Revista Española de Física*, 5(1), 19–22.
- Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z., Beelenm, R., Samoli, E., Stafoggia, M., y Weinmayr, G. et al. (2013). Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The Lancet. Oncology*, 14(9), 813–22. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70279-1](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70279-1)
- Robertson, A., Allen, J., Laney, R., y Curnow, A. (2013). The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(7), 14024–63. <http://doi.org/10.3390/ijms140714024>
- Roserens, G. (2000). *Swiss Radon Handbook*. (Swiss Federal Office of Public Health, Ed.) Swiss Federal Office of Public Health. Radiological Protection Division. Radiological Risk Section. Bern.

- RPIL - Radiological Protection Institute of Ireland (2008). *RPIL Measurement protocol for determination of the annual average radon gas concentration in domestic dwellings*. Radiological Protection Institute of Ireland. Dublin. Recuperado de http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/41/084/41084375.pdf
- Ruano-Ravina, A., y Barros-Dios, J. (2007). Radón y cáncer de pulmón. Implicaciones para prof sanit, ciudadanos y adminstr publicas. *Medicina Clínica*, 128(14), 545–9.
- Ruano-Ravina, A., Castro, M., Sande, M., Vargas, A., y Barros-Dios, J. (2008). Short-versus long-term radon detectors: a comparative study in Galicia, NW Spain. *Journal of Environmental Radioactivity*, 99(7), 1121–6. <http://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2008.01.007>
- Ruano-Ravina, A., Faraldo, M., y Barros-Dios, J. (2009). Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review. *International Journal of Radiation Biology*, 85(7), 614–21. <http://doi.org/10.1080/09553000902954504>
- Ruano-Ravina, A., Figueiras, A., Montes-Martínez, A., y Barros-Dios, J. M. (2003). Dose-response relationship between tobacco and lung cancer: new findings. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 12(4), 257–63. <http://doi.org/10.1097/01.cej.0000082609.46998.a2>
- Ruano-Ravina, A., Pereyra, M., Castro, M., Perez-Ríos, M., Abal-Arca, J., y Barros-Dios, J. (2014a). Genetic susceptibility, residential radon, and lung cancer in a radon prone area. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 9(8), 1073–80. <http://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000205>
- Ruano-Ravina, A., Prini-Guadalupe, L., Barros-Dios, J., Abal-Arca, J., González-Barcala, F., y Pena, C. et al. (2013). Exposición a radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores . Resultados preliminares del estudio LCRINS, 48(11), 405–409.
- Ruano-Ravina, A., Quindós, L., Sainz, C., y Barros-Dios, J. (2014). Radón interior y salud pública en España. Tiempo para la acción. *Gaceta Sanitaria*, 28(6), 439–441. <http://doi.org/10.1016/j.gaceta.2014.09.003>
- Ruipérez, L. (1992). *Radón y sus riesgos*. Oviedo. Universidad de Oviedo.
- Sainz, C., Dinu, A., Dicu, T., Szacsvai, K., Cosma, C., y Quindós, L. (2009). Comparative risk assessment of residential radon exposures in two radon-prone areas, Stei (Romania) and Torrelodones (Spain). *The Science of the Total Environment*, 407(15), 4452–60. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.04.033>
- Sainz-Fernandez, C., Fernandez-Villar, A., Fuente-Merino, I., Gutierrez-Villanueva, J., Martín-Matarranz, J., y García-Talavera, M. et al. (2014). The Spanish Indoor Radon Mapping Strategy. *Radiation Protection Dosimetry*, 162(1-2), 58–62. <http://doi.org/10.1093/rpd/ncu218>
- Samet, J., Albert, R., Brain, J., Guilmette, R., Hopke, P., y James, A. (1991). *Comparative Dosimetry of Radon in Mines and Homes*. Washington, D.C.: National Academies Press. <http://doi.org/10.17226/1799>

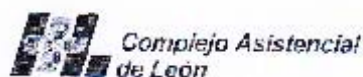
- Sánchez de Cos Escuín, J., y Hernández Hernández, J. (2004). Marcadores tumorales y cáncer de pulmón. ¿Qué hay de nuevo? *Archivos de Bronconeumología*, 40(Supl.6), 35–40. <http://doi.org/10.1157/13077911>
- Sandler, D., Weinberg, C., Shore, D., Archer, V., Stone, M., y Lyon, J. (2006). Indoor radon and lung cancer risk in connecticut and utah. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 69(7), 633–54. <http://doi.org/10.1080/15287390500261117>
- Schubauer-Berigan, M., Daniels, R., y Pinkerton, L. (2009). Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *American Journal of Epidemiology*, 169(6), 718–30. <http://doi.org/10.1093/aje/kwn406>
- Schwartz, A. (2004). Genetic predisposition to lung cancer. *Chest*, 125(5), 86S–9S.
- Sevc. J, Kunz, E., y Placek, V. (1976). Lung Cancer in Uranium Miners and Long-term Exposure to Radon Daughter Products. *Health Physics*, 30(6), 433–7.
- Sidorchuk, A., Agardh, E., Aremu, O., Hallqvist, J., Allebeck, P., y Moradi, T. (2009). Socioeconomic differences in lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 20(4), 459–71. <http://doi.org/10.1007/s10552-009-9300-8>
- Siegel, R., Ward, E., Brawley, O., y Jemal, A. (2011). Cancer Statistics , 2011 The Impact of Eliminating Socioeconomic and Racial Disparities on Premature Cancer Deaths. *Cancer Journal for Clinicians*, 61, 212–36. <http://doi.org/10.3322/caac.20121>.
- Soto, J., Delgado, M., Fernández, I., Gómez, J., y Quindós, L. (1991). Niveles de 222Rn en el balneario las Caldas de Besaya. *Revista de Sanidad E Higiene Pública*, 65(1), 71–75.
- Stepanov, I., Knezevich, A., Zhang, L., Watson, C., Hatsukami, D., y Hecht, S. (2012). Carcinogenic tobacco-specific N-nitrosamines in US cigarettes: three decades of remarkable neglect by the tobacco industry. *Tobacco Control*, 21(1), 44–8. <http://doi.org/10.1136/tc.2010.042192>
- Strom, D., y MacLellan, J. (2001). Evaluation of eight decision rules for low-level radioactivity counting. *Health Physics*, 81(1), 27–34.
- Synnott, H., y Fenton, D. (2005). *An Evaluation of Radon Reference Levels and Radon Measurement Techniques and Protocols in European Countries*. RPII. ERRICCA 2.
- Thompson, R., Nelson, D., Popkin, J., y Popkin, Z. (2008). Case-control study of lung cancer risk from residential radon exposure in Worcester county, Massachusetts. *Health Physics*, 94(3), 228–41. <http://doi.org/10.1097/01.HP.0000288561.53790.5f>
- Tomasek, L. (2012). Lung cancer in a Czech cohort exposed to radon in dwellings--50 years of follow-up. *Neoplasma*, 59(5), 559–65. http://doi.org/10.4149/neo_2012_072

- Torok, S., Hegedus, B., Laszio, V., Hoda, M., Ghanim, B., y Berger, W. et al. (2011). Lung cancer in never smokers. *Future Oncology (London, England)*, 7(10), 1195–211. <http://doi.org/10.2217/fon.11.100>
- Torres-Durán, M., Ruano-Ravina, A., Parente-Lamelas, I., Leiro-Fernández, V., Abal-Arca, J., y Montero-Martínez, C. et al. (2014). Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *The European Respiratory Journal*, 44, 994–1001. <http://doi.org/10.1183/09031936.00017114>
- Torres-Durán, M., Ruano-Ravina, A., Parente-Lamelas, I., Leiro-Fernández, V., Abal-Arca, J., y Montero-Martínez, C. et al. (2015). Residential radon and lung cancer characteristics in never smokers. *International Journal of Radiation Biology*, 91(8), 1–6. <http://doi.org/10.3109/09553002.2015.1047985>
- Toyooka, S., Tsuda, T., y Gazdar, A. (2003). The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Human Mutation*, 21(3), 229–39. <http://doi.org/10.1002/humu.10177>
- Travis, W. (2004). Pathology and Genetics of Tumours of the lung. *Bulletin of the World Health Organization*, 50(1-2), 9–19.
- Travis, W., Brambilla, E., Nicholson, A., Yatabe, Y., Austin, J., y Beasley, M. at al. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*, 10, 1243–1260. <http://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
- Travis, W., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A., Geisinger, K., y Yatabe, Y. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(2). <http://doi.org/10.1513/pats.201107-042ST>
- Turner, M., Krewski, D., Chen, Y., Pope, C., Gapstur, S., y Thun, M. (2012). Radon and COPD mortality in the American Cancer Society Cohort. *European Respiratory Journal*, 39(5), 1113–1119. <http://doi.org/10.1183/09031936.00058211>
- UNSCEAR - United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2000). *Annex B. Exposures from natural radiation sources. Unscear 2000 Report* (Vol. 1). Vienna. Recuperado de http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_1.html
- US EPA - United States Environmental Protection Agency (1992). *Indoor radon and radon decay product measurement device protocols. U.S. Environmental Protection Agency. EPA-402-R-92-004*. Washington, D.C.
- US EPA - United States Environmental Protection Agency (1993). *Protocols for Radon and Radon Decay Product Measurements in Homes. U.S. Environmental Protection Agency. EPA 402-R-92-003*. Washington, D.C.
- US EPA - United States Environmental Protection Agency (2012). *A Citizen 's Guide To Radon*. Recuperado de www.epa.gov/radon

- US EPA - United States Environmental Protection Agency (2013). *Home Buyer's and Seller's Guide to Radon*. U.S. Environmental Protection Agency. EPA 402/K-13/002. Washington, D.C.
- Van Dillen, T., Dekkers, F., Bijwaard, H., Kreuzer, M., y Grosche, B. (2011). Lung cancer from radon: a two-stage model analysis of the Wismut Cohort, 1955-1998. *Radiation Research*, 175(1), 119-30. <http://doi.org/10.1667/RR2102.1>
- Vargas, A. (2005a). *Intercomparación de sistemas de medida en continuo de la concentración de radón*. Doc. CSN TORON 05. Consejo de Seguridad Nuclear. Madrid.
- Vargas, A. (2005b). *Intercomparación de sistemas de medida integradores de la concentración de radón*. Doc CSN TORON 07. (Consejo de Seguridad Nuclear, Ed.) Consejo de Seguridad Nuclear. Madrid.
- Welch, B. (1951). On the comparison of several mean values: an alternative approach. *Biometrika*, 38(3/4) (Dec. 1951), 330-336. <http://doi.org/10.2307/2332579>
- WHO - World Health Organization (2009). *Who Handbook on Indoor Radon, A Public Health Perspective*. (WHO Library, Ed.).
- Wichmann, H., Rosario, A., Heid, I., Kreuzer, M., Heinrich, J., y Kreienbrock, L. (2005). Increased lung cancer risk due to residential radon in a pooled and extended analysis of studies in Germany. *Health Physics*, 88(1), 71-9.
- Wiencke, J., Thurston, S., Kelsey, K., Varkonyi, A., Wain, J., y Mark, E. (1999). Early Age at Smoking. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(7), 614-19.
- Wilcox, H., Al-Zoughool, M., Garner, M., Jiang, H., Klotz, J., y Krewski, D. et al. (2008). Case-control study of radon and lung cancer in New Jersey. *Radiation Protection Dosimetry*, 128(2), 169-179. <http://doi.org/10.1093/rpd/ncm330>
- WMA - World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *The Journal of the American Medical Association*, 310(20), 2191-2194. <http://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Wynder, E., y Graham, E. (1950). Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *The Journal of the American Medical Association*, 143(4), 329-36. <http://doi.org/S0042-96862005000200016>
- Yokota, J., Shiraishi, K., y Kohno, T. (2010). Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Advances in Cancer Research*, 109, 51-72. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-380890-5.00002-8>
- Zhang, Z., Sun, J., Dong, J., Tian, H., Xue, L., Qin, L., y Tong, J. (2012). Residential radon and lung cancer risk: an updated meta- analysis of case-control studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(6), 2459-65. <http://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.6.2459>

8. ANEXOS

ANEXO I. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



C/ Aros de Sava, s/n - 24007 - León
Tel: 987 23 74 00 - Fax 987 23 33 22 / gacem@hcasacyl.es



Dr. Armando Pérez de Prado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica de León,

CERTIFICA:

Que en la reunión del Comité Ético de fecha 01-07-2014 se analizó el Proyecto Tesis Doctoral "Exposición al Radón en domicilios de diagnosticados con cáncer de pulmón: Prevención familiar. Investigador Principal: Dra. Ana Isabel Sevilla Miguez del Servicio de Medicina Nuclear.

Que se acordó por unanimidad, al considerar correctos los aspectos metodológicos y éticos del Estudio, la aprobación de dicho Proyecto.

Y para que conste se expide el presente Certificado en León, a uno de julio de dos mil catorce.



Fdo. Dr. Armando Pérez de Prado

Junta de
Castilla y León
Consejería de Sanidad

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO	
<u>EXPOSICIÓN AL RADÓN EN DOMICILIOS DE DIAGNOSTICADOS CON CÁNCER</u>	
<u>DE PULMÓN: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES</u>	
Nombre:	. N° Historia:
Autoriza a la Dra. Sevilla a realizar el estudio indicado.	
El radón es un gas de origen natural y un contaminante del aire en el interior de las viviendas. Cuando el radón es inhalado, puede tener un efecto carcinógeno en el tejido pulmonar. El objetivo de este estudio es saber la concentración de radón en su domicilio para así, poder establecer la importancia de dicha concentración en el cáncer de pulmón y establecer posibles medidas de prevención para evitarlo. Para ello necesitamos su colaboración por un lado, rellenando un cuestionario estándar con información sobre factores de riesgo de esta enfermedad y por otro, permitiéndonos medir la exposición al radón en su domicilio con un detector de plástico que será colocado en la habitación en la que pase la mayor parte del tiempo. La colocación de este detector no supone ningún inconveniente o riesgo para su salud. Declaro que he leído y entendido la información que se me ha proporcionado, que todas las dudas y preguntas han sido convenientemente aclaradas, habiendo recibido una copia de este documento. Por ello, doy mi CONSENTIMIENTO para la realización de este estudio, sabiendo que puedo retirarlo en cualquier momento sin tener que dar explicaciones.	
Firma del informante	Firma del informado
En _____, a _____ de _____ de 2014	

ANEXO III. CUESTIONARIO

NOMBRE:		
ESTADO: VIVO / MUERTO	FECHA NACIX:	FECHA FALLECIX:
DIRECCIÓN:	PISO:	
LOCALIDAD/CODIGO POSTAL:		
TELEFONO:		
TIPO VIVIENDA: UNIFAMILIAR AISLADA / CASA ADOSADA / CASA PUEBLO / PISO		
MATERIAL: LADRILLO / PIEDRA / ADOBE / MIXTA / MADERA / OTROS		
CUANTOS AÑOS TIENE LA CASA:		
AÑOS VIVIENDO EN LA CASA:	Nº PERSONAS:	
HABITACIÓN QUE SE COLOCA: SALÓN / COCINA / DORMITORIO / SALITA / OTROS		
PROFESIÓN/OCUPACIÓN:	AÑOS TRABAJANDO:	
ENFERMEDAD RESPIRATORIA : SI / NO	CUAL:	
ANTECEDENTES DE CANCER DE PULMÓN : SI / NO		
FUMADOR : NO / NO ACTUALMENTE / SI A DIARIO / SI PERO NO A DIARIO		
FUE FUMADOR: NO / ESPORÁDICO / A DIARIO	TIEMPO SIN FUMAR:	
Nº CIGARRILLOS /DIA:	EDAD DE INICIO TABACO:	EDAD FIN TABACO:
TIPO DE TABACO: INDIFERENTE / NEGRO /PIPA / PUROS / RUBIO		
AÑO DE DIAGNÓSTICO:	TUMOR:	
DETECTOR (CÓDIGO):		
FECHA COLOCACIÓN:	FECHA RETIRADA:	

ANEXO IV. INFORMACIÓN DE COLOCACIÓN DE DETECTOR**MEDIDA DE RADON EN SU VIVIENDA**
PASOS A SEGUIR PARA LA MEDICIÓN DEL RADON EN SU CASA

Rellenar la ficha de identificación. En la misma todos los datos que le pedimos son de enorme interés, incluyendo sus datos personales y dirección a la que le podremos enviar en breve plazo de tiempo los resultados de las mediciones para su conocimiento personal. (Sus datos, al igual que los resultados de las mediciones – que únicamente conocerá usted - serán tratados de forma reservada y siguiendo la legislación española vigente en lo referente al tratamiento de la información personal).

Observando el botecito de plástico será visible la etiqueta de fechas y el número de serie (código identificador).

Anotar en la etiqueta del bote, con un rotulador o bolígrafo, la fecha en que lo colocamos (cuanto antes).

El bote deberá haberlo recibido cerrado. No hay que manipularlo ni hacer nada con él.

Las medidas se deben tomar en la habitación más frecuentemente ocupada en la vivienda (salón, salita de estar, etc). Deben evitarse habitaciones que se mantengan con la ventana abierta durante la noche.

La ubicación en la habitación debe ser tal que sea representativa de las condiciones para los ocupantes de la misma, entendiéndose por ello el nivel promedio al cual los mismos respiran. Esto significa, que el dispositivo de medida no debe colocarse nunca en el suelo o cerca del mismo, sino a una altura entre 1 y 2 metros, encima de un mueble, balda, estantería, repisa, etc. y de donde no lo moveremos nunca hasta su retirada. Evitaremos que ruede o se caiga. Estos dispositivos no deben estar al alcance de los niños porque, aunque no contienen ningún tipo de producto tóxico ni peligroso, sí que contienen un pequeño trozo de plástico (CR-39) que puede ser ingerido por un niño pequeño. Si tiene interés en observar el contenido del botecito puede abrirlo y verá el plástico, pegado en la tapa, que es el material detector. No lo toque pues se podría desprender. Vuelva a cerrar la tapa sin apretarla en exceso. El botecito debe estar colocado a una distancia superior a 30 cm de cualquier pared exterior y superior a 10 cm de otros objetos. Se evitará exponerlo a corrientes de aire o a focos de calor (radiadores, estufas, chimeneas, etc.) Esto significa que no lo colocaremos a menos de 1,5 m de aparatos de aire acondicionado, puertas exteriores o ventanas, radiadores u otras fuentes de calor.

Pasado el tiempo de medición se retirará el bote de la habitación y anotaremos en la etiqueta la fecha correspondiente. Lo envolveremos en un par de vueltas de papel de aluminio.

Le agradecemos su colaboración.

ANEXO V. CARTA RESULTADOS



Página 1 de 2
Facultad de Medicina
Departamento de Ciencias Médicas Quirúrgicas
Avd. Cardenal Herrera Oria s/n C.P. 39011
Santander (Tfno: 942202207)

D^e XXX XXXX XXXX
C/ XXXX
24XXX XXXXXX
LEÓN

León, a _ de _ de 2015

En respuesta a la colaboración efectuada por Ud. para la realización del estudio sobre el gas Radón durante el año 2014/15, dentro del proyecto dirigido por la Cátedra de Física Médica de la Universidad de Cantabria, a continuación adjuntamos informe sobre los datos obtenidos en su vivienda, así como las medidas preventivas a tomar, si procede.

Agradeciendo su colaboración en la realización de este proyecto, aprovecho la ocasión para saludarle.

Atentamente

Dra. Sevilla
Hospital de León – Complejo Asistencial de León

INFORME

ASUNTO: RESULTADOS ESTUDIO DEL GAS RADÓN

FECHA: 2015

RESULTADOS OBTENIDOS

Para el caso particular de su vivienda, los datos obtenidos fueron los siguientes:

Detector	Concentración (Bq/m ³)

INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS Y MEDIDAS RECOMENDADAS

Al no existir regulación legal a nivel nacional, las siguientes interpretaciones están basadas en las recomendaciones internacionales en materia de protección radiológica.

- Si el valor de la medida se encuentra entre **200 Bq/m³** y **400 Bq/m³** se recomienda incrementar la ventilación de la estancia donde se ha realizado la determinación de radón para reducir su concentración y por tanto, el riesgo asociado a su inhalación.
- Si el resultado es superior a **400 Bq/m³**, el incremento de la ventilación puede no ser suficiente para una adecuada reducción de la concentración, teniendo que realizarse actuaciones más complejas llevadas a cabo por personal cualificado.

ANEXO VI. TABLA DE CLASIFICACIÓN DE TUMORES PULMONARES 2015

Travis et al.

Journal of Thoracic Oncology® • Volume 10, Number 9, September 2015

TABLE 1. 2015 WHO Classification of Lung Tumors^{a,b,c}

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors	
Adenocarcinoma	8140/3
Lepidic adenocarcinoma ^a	8250/3 ^d
Acinar adenocarcinoma	8551/3 ^d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinoma ^a	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinoma ^a	8253/3 ^d
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3 ^d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinoma ^a	8144/3
Minimally invasive adenocarcinoma ^a	
Nonmucinous	8256/3 ^d
Mucinous	8257/3 ^d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 ^d
Adenocarcinoma in situ ^a	
Nonmucinous	8250/2 ^d
Mucinous	8253/2 ^d
Squamous cell carcinoma	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinoma ^a	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma ^a	8072/3
Basaloid squamous cell carcinoma ^a	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
Neuroendocrine tumors	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 ^d
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3
Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinoma ^a	8023/3 ^d
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0

(Continued)

TABLE 1. (Continued)

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Papillomas	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	8260/0
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Adenomas	
Sclerosing pneumocytoma ^a	8832/0
Alveolar adenoma	8251/0
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
Mesenchymal tumors	
Pulmonary hamartoma	8992/0 ^d
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors ^a	
Lymphangioliomyomatosis	9174/1
PEComa, benign ^a	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignant ^a	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation ^a	8842/3 ^d
Myoepithelial tumors ^a	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
Lymphohistiocytic tumors	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphoma ^a	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim-Chester disease	9750/1
Tumors of ectopic origin	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
Metastatic tumors	

^aThe morphology codes are from the ICDO.² Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.

^bThe classification is modified from the previous WHO classification¹ taking into account changes in our understanding of these lesions.

^cThis table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.¹

^dThese new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

^eNew terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.³

LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma, WHO, World Health Organization; ICDO International Classification of Diseases for Oncology.

