

Revisión

Exposición al radón y cáncer genitourinario en mineros

Eduardo Alarcón-Capel^a, Alberto Ruano-Ravina^{a,b,*} y Juan M. Barros-Dios^{a,b}^a Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (La Coruña), España^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de marzo de 2019

Aceptado el 20 de junio de 2019

Palabras clave:

Cáncer genitourinario

Cáncer de riñón

Cáncer de próstata

Cáncer de vejiga

Cáncer de testículo

Radón

Mineros

Revisión sistemática

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la asociación entre la exposición al radón y el cáncer genitourinario en población minera a través de una revisión sistemática de la literatura científica.**Método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica en MEDLINE (PubMed) combinando términos MeSH (*Medical Subject Heading*) y términos libres. Se realizó una escala específica de valoración de la calidad de los estudios incluidos.**Resultados:** Se incluyeron 17 estudios. Todos fueron estudios de cohortes, excepto uno que fue un *pool* de datos. Todos los estudios incluían análisis de la relación entre la exposición al radón y el cáncer genitourinario. Los resultados son ambiguos: unos estudios apuntan hacia una asociación entre la exposición y el cáncer genitourinario, especialmente de riñón, y otros no encuentran asociación.**Conclusión:** Los estudios incluidos presentan una gran heterogeneidad metodológica. No puede concluirse que exista una asociación entre la exposición al radón y el cáncer genitourinario. Es necesaria más investigación sobre el tema, con estudios que tengan más potencia estadística y mejor control de las variables confusoras, y preferentemente que sean prospectivos.© 2019 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Radon exposure and genitourinary cancer in miners

ABSTRACT

Keywords:

Genitourinary neoplasm

Kidney neoplasm

Prostate neoplasm

Bladder neoplasm

Testis neoplasm

Radon

Miners

Systematic review

Objective: To assess the association between exposure to radon and genitourinary cancer in a mining population through a systematic review of the scientific literature.**Method:** A systematic review of the scientific literature was carried out in MEDLINE (PubMed), combining MeSH (Medical Subject Heading) terms and free terms. We applied a specific scale to assess the quality of the included studies.**Results:** We included 17 studies; all were cohort studies with the exception of one which was a pooling of data. All studies included analysed the relationship between exposure to radon and genitourinary cancer. While some studies point towards an association between radon exposure and genitourinary cancer, especially kidney cancer, others do not find such association.**Conclusions:** The included studies showed great heterogeneity. It cannot be concluded that there is an association between exposure to radon and genitourinary cancer. More research is needed on this topic, designing studies with higher statistical power, better control of confounders, and preferably prospective.© 2019 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer genitourinario masculino (riñón, vejiga, próstata y testículo) tiene una gran relevancia epidemiológica. Es el aparato con una de las incidencias más altas de cáncer en este sexo en todo el mundo. Presenta una razón de incidencia estandarizada (SIR) mundial de 47,1 casos por cada 100.000 habitantes y una razón de mortalidad estandarizada (SMR) mundial de 13,8 muertes por cada 100.000 habitantes. En la Unión Europea, la SIR es de 108,9 casos por 100.000 habitantes y la SMR es de 20,7 muertes por 100.000 habitantes¹.

El radón es un gas inodoro, incoloro, insípido y radiactivo, más pesado que el aire, soluble en agua y en líquidos orgánicos. Existen varios isótopos de este elemento, de los que el radón-222 es el más abundante en la naturaleza (más del 80% de todo el radón). El radón-222 tiene un periodo de semidesintegración de 3,8 días, y sus descendientes el polonio-214 y el polonio-218 tienen una vida media muy corta y emiten en su desintegración partículas alfa que son carcinógenas^{2,3}. El radón se considera la primera causa de cáncer pulmonar en personas no fumadoras y la segunda causa en personas fumadoras⁴.

Los mineros son un grupo ocupacional potencialmente expuesto a concentraciones elevadas de radón por su trabajo en el subsuelo. Además, los mineros del uranio están expuestos a diversos polvos en suspensión y a radiación gamma, y presentan unas elevadas mortalidad y morbilidad⁵.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

(Radon AND prostatic neoplasms) OR (Radon 222 AND prostatic cancer) OR (Radon AND prostate cancer) OR (Radon daughters AND neoplasms) OR (Radon AND cancer NOT "Lung cancer") OR (Radon AND extra lung cancer) OR (Radon AND urogenital neoplasms) OR (Radon AND cancer urogenital) OR (Radon 222 AND urogenital neoplasms) OR (Radon AND urologic neoplasms) OR (Radon daughters AND urologic neoplasms) OR (Radon AND Kidney neoplasms) OR (Radon AND ureteral neoplasms) OR (Radon AND urethral neoplasms) OR (Radon AND urinary bladder neoplasms) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang])

Figura 1. Estrategia de búsqueda.

Cuando se inhalan radón y sus productos de degradación, el organismo recibe radiación ionizante de forma interna y el pulmón es el órgano que más dosis recibe. Más del 90% de la radiación se debe a los productos de desintegración de vida media corta del radón y menos del 10% al propio gas radón⁶. Una parte es absorbida por la sangre y así los riñones se exponen a los productos de degradación al realizar su función de filtrado^{7,8}. La vejiga, al concentrar la orina, se expone a los elementos disueltos en la sangre capaces de atravesar la membrana glomerular, por lo que puede exponerse también a dichos productos⁹. Los testículos y la próstata reciben un flujo sanguíneo mucho menor que los riñones, pero aun así también pueden estar expuestos.

Los estudios epidemiológicos observacionales realizados en mineros han establecido un exceso de mortalidad debida a cáncer genitourinario, lo que sugiere una asociación entre el radón y el cáncer^{31–33}. Por otra parte, los estudios experimentales han establecido un exceso de muertes por cáncer de riñón en ratas macho expuestas al radón^{13,14}.

El objetivo de esta revisión sistemática es estudiar, en la literatura existente, la posible asociación entre la exposición al radón, la mortalidad y la incidencia de cáncer genitourinario en mineros.

Métodos

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica en la base de datos MEDLINE (PubMed). Se empleó una estrategia de búsqueda utilizando términos MeSH (*Medical Subject Heading*), términos de búsqueda libres y una combinación de ambos. La búsqueda se limitó a los idiomas inglés y español. El periodo de búsqueda fue desde que existen registros hasta el 20 de febrero de 2019. Los resultados obtenidos fueron filtrados previamente por título, resumen y palabras clave. Los artículos seleccionados se leyeron por completo y se incluyó en la revisión sistemática aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. Posteriormente se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados para verificar si existían otros artículos que cumplieran los criterios de inclusión. Los datos fueron extraídos por el primer autor y, en caso de duda acerca de la inclusión o exclusión de un estudio, se consensó entre dos autores. El mismo protocolo se empleó para la petición de estudios a texto completo. La estructura de la revisión sistemática siguió los principios propuestos en la declaración PRISMA¹⁵. La estrategia de búsqueda puede verse en la [figura 1](#).

Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyeron los estudios realizados en mineros de diversos minerales, cuyo objetivo fuese investigar la asociación del radón con el cáncer pulmonar, el cáncer no pulmonar, el cáncer urogenital u otras enfermedades. Se incluyeron aquellos que presentaban los resultados en forma de SMR, SIR, muertes observadas entre muertes esperadas (O/E), riesgo relativo (RR) y exceso de riesgo relativo (ERR) por cada 100 acumulación de exposición al radón

(WLM) para el cáncer genitourinario (próstata, vejiga, riñón, testículo o cualquiera de sus combinaciones). Se excluyeron los estudios realizados en población no minera, los que incluían mujeres en el análisis y los que no consideraban medidas de efecto sobre la exposición al radón y el cáncer genitourinario. Se excluyeron también las revisiones sistemáticas, los artículos de opinión y las cartas al editor.

Extracción de datos

De cada uno de los estudios incluidos se obtuvo la siguiente información: nombre del primer autor y año de publicación, tipo de diseño epidemiológico y exposición media al radón en WLM (esta es la unidad de medida de exposición al radón en mineros, definida como la concentración de productos de degradación del radón por litro de aire que liberan $1,3 \times 10^5$ MeV de energía alfa multiplicado por las horas de trabajo en un mes [170 h])¹⁶. También se obtuvieron el promedio de exposición en años, el promedio de seguimiento en años, el promedio de empleo en años, el tamaño muestral, el tiempo en riesgo (personas-año), las muertes por cáncer excepto cáncer pulmonar y el número de casos de cáncer de riñón, próstata, vejiga y testículo. Se obtuvieron las siguientes medidas de efecto para cada cáncer analizado: SMR, O/E, SIR, RR y ERR/100 WLM.

Valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos

La calidad metodológica de los estudios se evaluó con una escala de gradación para asignar puntos a diferentes características de los estudios incluidos y establecer una puntuación final para cada uno. Esta escala ([tabla 1](#)) es una adaptación de otra utilizada previamente en dos revisiones sistemáticas, una sobre el radón y el cáncer de pulmón en nunca fumadores¹⁷ y otra sobre el radón y el cáncer oral¹⁸. La escala incluye cinco ítems: diseño del estudio (3 puntos), tamaño de muestra (2 puntos), número de casos de cáncer genitourinario incluidos (2 puntos), número de covariables utilizadas para el ajuste (2 puntos) y tipo de mediciones del radón (1 punto). Los estudios de máxima calidad son los que obtienen 10 puntos. La escala de valoración fue aplicada por un solo investigador.

Resultados

Resultados de búsqueda

De los 974 artículos identificados se seleccionaron para lectura completa 32, y de estos se excluyeron 15: siete por no estudiar población minera, seis por no incluir cáncer genitourinario, uno por no utilizar medidas de efecto y otro por ser una carta al editor. En la [figura 2](#) se muestra el proceso de búsqueda e inclusión de los artículos.

Descripción de los estudios incluidos

Las características de los 17 estudios incluidos se detallan en la [tabla 2](#). Se incluyeron trabajos realizados en Europa y América

Tabla 1
Escala de valoración metodológica

| Variables | Características | Puntuación |
|------------------------------------|--|------------|
| Diseño del estudio | Pool de datos | 3 |
| | Cohorte | 2 |
| | Casos y controles | 1 |
| | Mortalidad/ecológico | 0 |
| Muestra | ≥2000 | 2 |
| | 1999-500 | 1 |
| | <500 | 0 |
| Número de cánceres genitourinarios | >100 | 2 |
| | 51-100 | 1 |
| | ≤50 | 0 |
| Covariables de ajuste | >2 (edad, sexo y otras) | 2 |
| | 2 (edad y sexo) | 0 |
| Medición del radón | Partículas alfa u otras mediciones | 1 |
| | No se especifica o estimación de la exposición | 0 |
| Total | | 10 |

del Norte, en población blanca e indios americanos. Los estudios fueron publicados entre 1988 y 2018. Los diseños fueron fundamentalmente de cohortes, pero eran heterogéneos, con muestras, seguimientos y exposiciones al radón diferentes. Las poblaciones eran mineros o procesadores de uranio y otros minerales^{19,20}. Todos los estudios analizaron la mortalidad, excepto dos que investigaban la incidencia^{20,21}.

Estudios en mineros

Cuando se analizaron las muertes por todos los cánceres excepto por cáncer de pulmón, la medida de efecto mostró un exceso de mortalidad en algunos estudios^{10,11,19,23-25}, pero no en otros²⁶⁻²⁸. Rage et al.²⁷ hallaron que, al extraer la mortalidad por cáncer de riñón del análisis, la medida de efecto descendió levemente. Kreuzer et al.^{25,29} encontraron un ERR/100 WLM=0,014 para la mortalidad por todos los cánceres, excepto el cáncer pulmonar, y un aumento en el RR (categoría de exposición de 0-49 WLM) de 0,89 (n=843) hasta un RR (<1499 WLM) de 1,2 (n=326), ambos estadísticamente significativos.

Tipos de cáncer

1) Riñón

Tres estudios mostraron un exceso significativo de mortalidad: el de Rage et al.²⁷ (SMR = 1,6; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,03-2,39), el de Rage et al.³⁰ (SMR = 1,28; IC95%: 1,01-2,35) y el de Vacquier et al.¹² (SMR = 2,00; IC95%: 1,22-3,09). Otros ocho estudios^{10,21,23-25,27,28,31} mostraron un exceso de mortalidad, pero no significativa. Seis estudios^{11,19,22,26,31,32} no mostraron un exceso de mortalidad y uno²² encontró una reducción de la mortalidad. Por otro lado, Kreuzer et al.²⁹ hallaron un ERR/100 WLM=0,018, mientras que Tomasek et al.¹⁰ observaron, para una duración del empleo mayor de 25 años, una relación O/E = 1,68 (IC95%: 0,92-2,82). Kulich et al.²¹ estimaron un RR para cáncer de riñón de 1,13 (IC95%: 0,62-2,04).

2) Vejiga

Cinco estudios^{10,12,27,28,30} mostraron un exceso de mortalidad, mientras que seis^{11,19,22,24-26} no lo encontraron. Darby et al.¹⁹ obtuvieron una relación O/E = 5,10 (IC95%: 0,32-2,29). Kreuzer et al.^{25,29} hallaron un aumento del cociente ERR/100 WLM para la acumulación de exposición al radón. Kulich et al.²¹ observaron un RR = 0,84 (IC95%: 0,43-1,65).

3) Próstata

Siete estudios^{11,12,19,20,27,28,30} mostraron un exceso de mortalidad y otros siete^{10,21,22,24-26,29} encontraron una disminución del exceso de mortalidad. Ninguno de los estudios tuvo resultados estadísticamente significativos, excepto uno²². Algunas investigaciones presentaron medidas de efecto que apuntaban una asociación negativa, como el estudio de Kulich et al.²¹, con un RR=0,63 (IC95%: 0,36-1,28), y el de Kreuzer et al.²⁹, con un ERR/100 WLM = -0,001.

4) Testículo

Un estudio²² estimó la SMR y la SIR para esta causa y halló una disminución del riesgo, con una SIR = 0,52 (IC95%: 0,31-0,82) y una SMR = 0,51 (IC95%: 0,10-1,48). Dos estudios^{10,25} encontraron un exceso de mortalidad y otros dos^{19,26} hallaron una disminución del riesgo de muerte por este tipo de cáncer.

Estudio de procesadores de mineral

Solo en un estudio²⁴ se incluyeron en la estimación de la mortalidad mineros y procesadores de mineral, y se obtuvieron los siguientes resultados: SMR = 1,14 (IC95%: 0,42-2,49) para cáncer de riñón, SMR = 0,89 (IC95%: 0,47-1,52) para cáncer de próstata y SMR = 0,61 (IC95%: 0,13-1,80) para cáncer de vejiga y otros órganos urinarios.

Calidad de los estudios incluidos

La puntuación de los estudios tuvo un rango de 5 a 9 puntos, con una media de 7,1 puntos.

Discusión

Esta es la primera revisión sistemática, según nuestro conocimiento, que investiga la asociación entre la exposición al radón y el cáncer genitourinario en población minera. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que observa indicios de asociación entre la exposición al radón y el cáncer de riñón en mineros³³.

Los resultados de nuestra revisión indican una tendencia a un exceso de mortalidad por cáncer de riñón; esta tendencia está apoyada por el estudio de Rage et al.²⁷. La cohorte de mineros franceses muestra un exceso de mortalidad significativo, pero no se observa una asociación significativa con la exposición acumulada al radón, la radiación gamma y los radionúclidos de vida larga^{12,27,28,30}. Sin embargo, el análisis de la cohorte alemana no indica un aumento

Tabla 2
Estudios incluidos de mineros y procesadores de mineral

| Autor (año) | Diseño | Exposición Radón | Muestra (N) Muertes (Dnp) | Resultados (SMR, SIR, O/E, RR, ERR/WLM100) para Casos (n): K, P, B, T | Comentarios | Score |
|----------------------------|--------------------|---|--|--|--|-------|
| Morrison et al(20) (1988) | Cohorte Mortalidad | WLM = 382,8 Exp = 5.7 | N = 1.772 p-a = 38508 Dnp = 72 | O/E: U = 0.97; IC95%[0.26-2.47] n=4 P = 1.63; IC95%[0.65,3.35] n=7 | SMRall= 1.20; IC95%[1.09-1.32] n=445 SMRc=2.17; IC95%[1.87-2.50]n=185 Ajusta por edad y tiempo de calendario. Mina de fluorita. Exceso de mortalidad de pulmón. Es. Exceso Cáncer no pulmonar. Ns. Enf.Genitourinario SMR=0.33[0.041.20]n=2. | 5 |
| Tirmarche et al(32) (1993) | Cohorte Mortalidad | WLM = 70.4 Exp = 14.5 Seg: = 25.3 | N = 1785 p-a = 44995 Dnp = 73 | O/E: K & B = 0.75; IC95%[0.15-2.19] n=3 | SMRall=1.07; IC95%[0.96-1.19]n=352. SMRc= 1.26; IC95%[1.05-1.51] n=118. Estima cáncer de vejiga y riñón juntos. Ajusta por edad y tiempo de calendario. Incluye mineros con más de 2 años de experiencia. Periodo de exposición 1946-1972 | 6 |
| Tomasek et al(10) (1993) | Cohorte Mortalidad | WLM = 219 Seg = 25 Emp = 7.9 | N = 4320 p-a = 106983 Dnp = 292 | O/E: K = 1.30; IC95%[0.77-2.06] n=18 P = 0.99; IC95% [0.55-1.63] n=15 B = 1.15; IC95% [0.61-1.97] n=13 T = 1.10; IC95% [0.01-6.05] n=1 | SMRc=2.48; IC95%[2.3-2.64] n=996; p<0.001 SMRnp= 1.11; IC95%[0.98-1.24]. SMRnp=1.51; IC95%[1.13-1.97] Empleo >25 años*. Curva SMRnp E-R positiva. Ns. Ajusta por edad y tiempo de calendario. Incluye mineros con más de 4 años de experiencia. Muchas muertes perdidas. Primer estudio que intenta asociación con otros cánceres. | 6 |
| Darby et al(19) (1995) | Cohorte Mortalidad | WLM = 89 Emp = 18.7 | N = 1294 Dnp = 162 | O/E: K = 0.85; IC95%[0.31-1.85] n=6 P = 1.20; IC95%[0.81-1.73] n=29 B = 0.98; IC95%[0.32-2.29] n=5 T = 0.00; IC95%[0.00-19.42]n=0 | SMRnp = 1.21; IC95%[1.03-1.41] n=162. Es*. Ajusta por edad y tiempo de calendario.Curva E-R positiva y homogénea. Ns. Potencia estadística limitada. | 5 |
| Darby et al(26)(1995) | Pool | WLM = 155 Seg = 16.4 Emp = 6.4 | N = 64,209 p-a = 669694 Dnp = 1179 | SMR: K = 0.91; IC95%[0.66-1.22] n=44 P = 0.88; IC95%[0.70-1.09] n=83 B = 0.85; IC95%[0.61-1-16] n=39 T = 0.72; IC95% [0.36-2.60] n=6 | SMRnp = 1.01; IC85%[0.95-1.07]n=1179 Ajusta por edad y tiempo de calendario. K presenta una curva E-R positiva. | 9 |
| Roscoe RJ et al(11)(1997) | Cohorte Mortalidad | WLM = 811 Emp = 5 | N = 3,238 P-a = 76,936 Dnp = 172 | SMR: K = 0.4; IC95%[0.05-1.4] P = 1.3; IC95%[0.8-2.0] B = 0.7; IC95%[0.2-1.9] | SMRall= 1.6; IC95%[1.5-1.7] n=1595 SMRc= 2.7; IC95%[2.5-3.0]n=543 SMRnp = 1.3; IC95%[1.1-1.5]* SMR genital = 1.3; IC95% [0.8-1.9]n=23 SMR urinario = 0.6; IC95% [0.2-1.2] n=6 SMR nefritis crónica= 1.6; IC95% [0.7-3.0] n=9 Enf. Genito urinario 1.5; IC95% [0.9-2.4] n=18 No existe asociación E-R. Ajusta por edad y tiempo de calendario y tabaco. | 5 |
| Boice Jr et al(24) (2008) | Cohorte Mortalidad | WLM = 111 Seg = 36.4 | N = 2500 P-a = 57284 Dnp = 235 | SMR: K = 1.14; IC95% [0.42-2.49] n=6 P = 0.89; IC95% [0.47-1.52] n=13 B = 0.61; IC95% [0.13-1.80] n=3 | SMRc = 1.22; IC95% [1.07-1.38]; n = 235. Incluye mineros y procesadores. Ajusta por edad, tiempo de calendario, sexo, tipo de trabajador y etnia. Asociación exposición-respuesta. Nefritis y nefrosis: SMR= 0.89;95%CI[0.33-1.94] n=6 | 6 |

Tabla 2 (continuación)

| Autor (año) | Diseño | Exposición Radón | Muestra (N) Muertes (Dnp) | Resultados (SMR, SIR, O/E, RR, ERR/WLM100) para Casos (n): K, P, B, T | Comentarios | Score |
|------------------------------------|--------------------|--|--|---|---|-------|
| Vacquier et al(12) (2008) | Cohorte Mortalidad | WLM = 36.6 Exp = 13.1 Seg = 30 | N = 5,086 P-a =153,063 Dnp = 585 | SMR: K = 2.00; IC95%[1.22-3.09] n=20* P = 1.27; IC95%[0.87 - 1.79] n=32 B = 1.23; IC95%[0.72 - 1.97] n=17 | SMRall = 1.03; IC95%[0.98-1.08]n=1411 SMRc = 1.19; IC95%[1.09-1.29]n=544 Exceso de riesgo para muerte por cáncer de riñón. Ns con aumento de tiempo de empleo, ni con aumento de exposición. La mortalidad de riñón se ajustó por tiempo de calendario, edad, sexo, duración de empleo y edad de inicio de empleo. SMRnp= 1.02; IC95%[0.98-1.05] RRnp _{wlm<1499} =1.31. ES*. Tendencia positiva con radiación gamma. Ajusta por sexo, edad, tiempo de calendario y exposición. Curva E-R se observa un aumento de la mortalidad progresiva por cáncer de vejiga. Para próstata y riñón la curva E-R es positiva. | 8 |
| M Kreuzer et al(25) (2008) | Cohorte Mortalidad | WLM = 279.4 Exp = 11 Seg = 35 | N = 57,199 P-a 1,762,208 Dnp = 3340 | SMR: K = 1.06; IC95%[0.91-1.24] n=162 P = 0.88; IC95%[0.78-1] n=262 B = 0.82; IC95%[0.7-0.95] n=173 T = 1.05; IC95%[0.68-155]→n=25 ERR/100WLM: K = 0.017 / P = 0.000 / B = 0.020 | SMRnp= 1.21; IC95%[1.08-1.36] n=295 Análisis separado por grupos étnicos. Actualiza 15 años de seguimiento de la cohorte Colorado Plateau. Ajusta por edad, etnia y calendario. Analiza causa de muerte por glomerulonefritis, enfermedad renal crónica y fallo renal. | 9 |
| Schubauer-Berigan et al(23) (2009) | Cohorte Mortalidad | WLM = 808 Seg: A.Indio = 32 Blancos = 29.5 | A. Indios N= 779 Blancos N = 3358 P-a 120,437 Dnp = 526 | SMR Cáncer de riñón 1960-2005 Blancos SMR = 0.76; IC95%[0.30- 1.56] n=7 A.Indios SMR = 1.65; IC95%[0.54-3.85] n=5 1991-2005 Blancos SMR = 1.29; IC95%[0.42, 3.21] n=5 A.Indios SMR = 2.60; IC95% [0.71-6.64] n=4 ERR/100WLN: K = 0.018 / p = 0.371 / n=264* P = -0.001 / p > 0.5 / n=171 B = 0.019 / p = 0.306 / n=177 RR: | SMRnp= 1.21; IC95%[1.08-1.36] n=295 Análisis separado por grupos étnicos. Actualiza 15 años de seguimiento de la cohorte Colorado Plateau. Ajusta por edad, etnia y calendario. Analiza causa de muerte por glomerulonefritis, enfermedad renal crónica y fallo renal. | 6 |
| Kreuzer et al(29) (2010) | Cohorte Mortalidad | WLM=218 Exp = 11 Seg = 35 | N = 58,987 p-a 1,996959 Dnp = 3335 | SMR K = 2.02; IC95%[0.92-3.83] n=12 P = 1.25; IC95%[0.65-2.19] n=9 B = 1.57; IC95%[0.72-2.97]n=9 | ERRnp = 0.014; n=3.355; p<0.001* Ajusta por edad, género, exposiciones a arsénico, polvo de silicio y radiación gamma. | 9 |
| Kulich et al(21) (2011) | Cohorte Incidencia | WLM 84 Exp = 7.9 Seg = 50.4 | N = 22,816 Dnp = 1020 | SMR K = 1.13; IC95%[0.62-2.04] n=66 P = 0.63; IC95%[0.36-1.28] n=73 B = 0.84; IC95%[0.43-1.65] n=73 | Análisis de incidencia Ajusta por edad, tiempo de calendario y tabaco. Análisis de tendencia (Curva E-R) no concluyente. Ns. | 8 |
| Vacquier et al(28) (2011) | Cohorte Mortalidad | WLM = 17.8 Exp = 11.8 Seg = 26.5 Emp = 15.8 | N = 3,377 p-a = 89,405 Dnp = 163 | SMR K = 2.02; IC95%[0.92-3.83] n=12 P = 1.25; IC95%[0.65-2.19] n=9 B = 1.57; IC95%[0.72-2.97]n=9 | SMRall= 1.01; IC95%[0.93-1.09]n=611 SMRc = 1.12; IC95%[0.98- 1.28] n=229 SMRnp =1.07; IC95%[0.91-1.24] n=163. SMRnp Ns por acumulación de exposición de radón, rayos gamma y LLR. Ajusta por edad, tiempo de calendario, duración de empleo, exposición acumulada a radiación gamma, LLR y radón. Análisis de tendencia disminuye con empleo y aumenta con exposición a radiación gamma. Análisis de tendencia positiva para radiación gamma. Primero que analiza mortalidad genitourinaria en cohorte francesa post-55. | 7 |
| Drubay et al(31)* (2014) | Cohorte Mortalidad | Francesa post- 55 WLM = 4.7 Seg = 30.0 Alemana WLM = 18.4 Seg = 34.8 | Francesa N = 3,377 Alemana N = 58,986 | SMR: Francesa K = 1.49; IC95%[0.73-2.67] n=11 Alemana K = 0.91; IC95%[0.77-1.06] n=174 | Único estudio que analiza únicamente cáncer de riñón. Ajusta por edad, tiempo de calendario, exposición acumulada de radón, radiación gamma y LLR, así como dosis acumulada equivalente de radiación alfa y no alfa para riñón. Evita eventos competitivos. Ns. | 8 |

Tabla 2 (continuación)

| Autor (año) | Diseño | Exposición Radón | Muestra (N) Muertes (Dnp) | Resultados (SMR, SIR, O/E, RR, ERR/WLM100) para Casos (n): K, P, B, T | Comentarios | Score | |
|-------------------------------|-------------------------------|--|--|--|--|---|---|
| Rage et al(27)(2015) | Cohorte Mortalidad | Cohorte total WLM = 36.6 Exp = 13.1 Seg = 35.4 Emp = 17 Post-55 WLM = 17.8 Exp = 12.9 Seg = 32.8 Emp = 16.7 | Coho total N = 5.086 P-a =179.995 Dnp = 510 Post-55 N = 3.337 P-a =110.548 Dnp = 221 | SMR: Cohorte total: K = 1.6; IC95%[1.03-2.39] n=24* P = 1.21; IC95%[0.9-1.59] n=51 B = 1.20; IC95%[0.78-1.77] n=25 Ana. Externo ERR/100 = 0.21 (, 1.76) Ana. Interno ERR/100 = 0.26 (a;1.88) Cohorte Post- 55: K = 1.52; IC95%[0.76-2.71] n=11 P = 1.02; IC95%[0.61-1.62] n=18 B = 1.38; IC95%[0.73-2.36] n=13 Externo ERR/100WLM = -0.42 (:2.23) Interno ERR/100WLM =-0.51 (a;1.89) | SMRall = 1.01; IC95%[0.96-1.05] n=1.876 SMRc = 1.12; IC95%[1.04-1.21] n=721 SMRnp = 1.05; IC95%[0.96-1.15] n = 510* SMRnpnr = 1.03; IC95%[0.94-1.13] n = 486* No existe exceso de mortalidad global. Ns el análisis de la tendencia de la mortalidad por duración de empleo y por exposición para ningún cáncer. Aumento en el seguimiento de 8 años la anterior actualización de la cohorte francesa. Estima ERR/ 100WLM. Ns. Ajusta por edad, tiempo de calendario, duración de empleo, exposición acumulada a radón, radiación gamma y LLR. Realiza análisis interno. | 7 | |
| Navaranjan G et al(22) (2016) | Cohorte Mortalidad Incidencia | WLM = 21 Emp = 5.3 | N = 28546 Incidencia(n) K = 100 P = 615 B = 196 T = 18 Mortalidad(n) K = 53 P = 150 B = 66 T = 6 | SIR 0.63 P 0.56* B 0.68 T 0.52 Cáncer de RIÑÓN (curva E-R, WLM): <2 WLM 1 2 a <15 WLM 0.72 ≥15 WLM 0.66 Incidencia (ERR Global Riñón) Mortalidad (ERR Global Riñón) ERR = -0.40; IC95%[-1.00-0.20] ERR = -0.60; IC95%[-1.30-0.11] | IC95% 0.51-0.76 0.51-0.60 0.58-0.78 0.31-0.82 SMR 0.74 0.72* 0.93 0.51 1 0.53 0.50 0.27-1.04 0.25-0.97 | SMRall = 0.95; IC95%[0.93-0.97]n=8318 SMRc = 0.99; IC95%[0.96-1.03] n=2734 SIRc = 0.79; IC95%[0.77-0.82] n=3976 Ajusta por edad y tiempo de calendario. Incluye mineros y procesadores de mineral. Datos de tabaco no disponibles. Relación exposición-respuesta. Análisis de incidencia. Ns. SMRall= 1.00; IC95%[0.96-1.05] n = 1894 SMRc= 1.11; IC95%[1.03-1.19] n=724 Ajusta por edad, tiempo de calendario, duración de empleo, exposición acumulada a radón, radiación gamma y LLR. No exceso de muerte global. Exceso de muerte por causa específica. No exceso de mortalidad por exposición acumulada. Realiza análisis interno. | 9 |
| Rage et al(30)(2018) | Cohorte Mortalidad | WLM = 35.1 Exp = 13.0 Seg = 34.7 | N = 5400 P-a =186.994 Dnp = 510 | SMR: K = 1.58; IC95%[1.01-2.35] n=24* P = 1.22; IC95%[0.91-1.6] n=52 B = 1.19; IC95%[0.77-1.75] n=25 ERR K = 0.27 (a -1.93) p> 0.5 a:Intervalo fuera de rango | SMRall= 1.00; IC95%[0.96-1.05] n = 1894 SMRc= 1.11; IC95%[1.03-1.19] n=724 Ajusta por edad, tiempo de calendario, duración de empleo, exposición acumulada a radón, radiación gamma y LLR. No exceso de muerte global. Exceso de muerte por causa específica. No exceso de mortalidad por exposición acumulada. Realiza análisis interno. | 8 | |

Tabla 2. Exposición radón: WLM: acumulación de exposición a radón. Exp: Exposición media en años. Seg: seguimiento medio en años. Emp: duración media del empleo en años. Muestra: N: Muestra del estudio. P-a: tiempo en riesgo persona-años. Dnp: Muertes por cáncer excluyendo cáncer de pulmón. Resultados: SMR = Razón de mortalidad estandarizada. SIR= Razón de incidencia estandarizada. O/E = casos observados/ casos esperados. ERR/WLM100= Exceso de riesgo relativo. RR = riesgo relativo. Casos (n): K = riñón, P = próstata, B = vejiga, T=testículo, U = tracto urinario. IC95%: intervalo de confianza al 95%. Comentarios: SMRall= Razón de mortalidad por todas las causas. SMRc= Razón de mortalidad por todos los cánceres. SMRnp: Razón de mortalidad estandarizada por todos los cánceres excluyendo cáncer de pulmón. SMRnpnr: Razón de mortalidad estandarizada por todos los cánceres excluyendo cáncer de pulmón y de riñón. Curva E-R: curva exposición-respuesta. Es: estadísticamente significativo. Ns: estadísticamente no significativo. Score: Puntuación de cada estudio después de aplicar la escala de gradación.

* Resultados significativos.

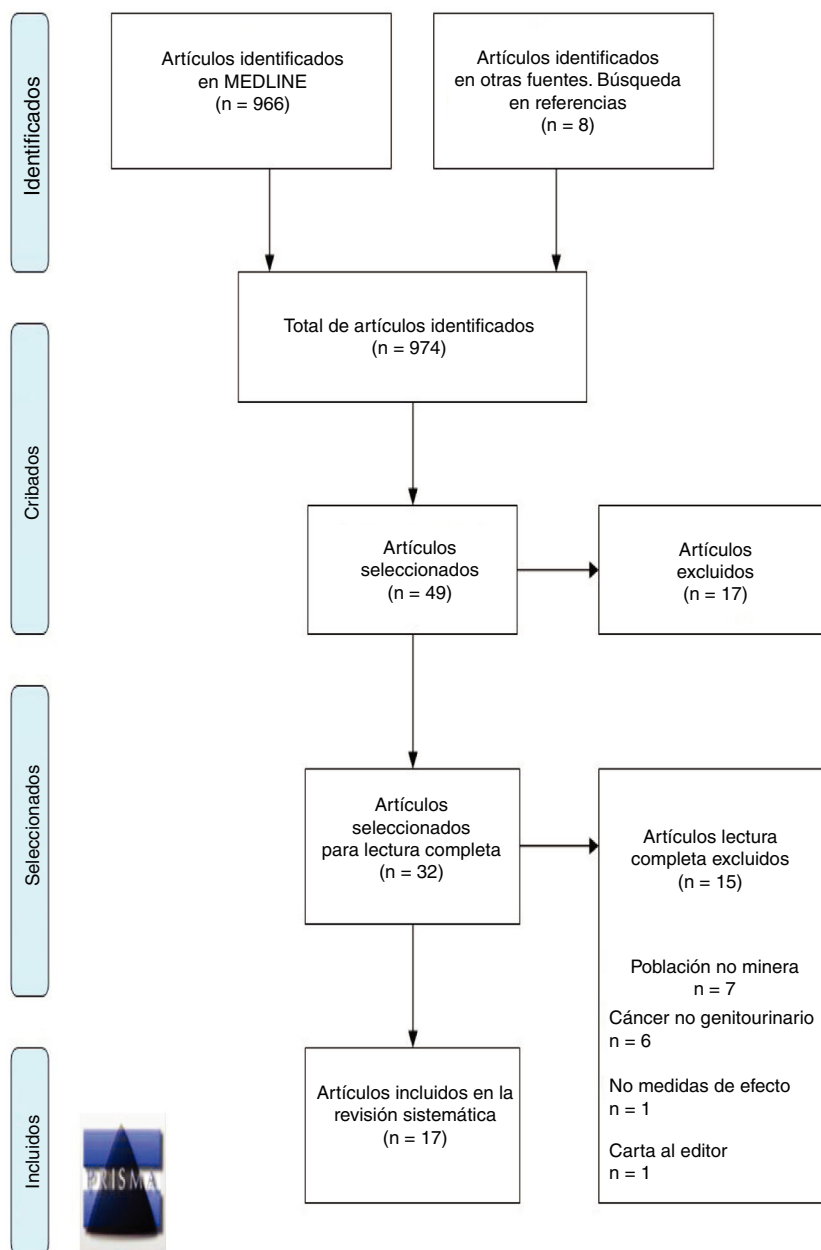


Figura 2. Diagrama de flujo de la inclusión de estudios.

del riesgo. Drubay et al.³¹ realizaron el único estudio que analizó exclusivamente la asociación entre el radón y el cáncer de riñón, y concluyen que no hay asociación. Por otro lado, indican que la media de edad de las dos cohortes que analizan (francesa y alemana) es de 60 años, mientras que la media de edad para el cáncer de riñón es de 73 años, y que el poder estadístico de las cohortes analizadas para detectar cáncer de riñón es insuficiente, lo cual también ha sido señalado por Hall³⁴. Aun así, los estudios en animales expuestos al radón apoyan el exceso de riesgo^{13,14}.

Para el cáncer de próstata parece haber un efecto protector^{11,12,18,19,27,28,30}, ya que algunos estudios mostraron un ERR negativo y un descenso del RR con la exposición acumulada^{25,29}. Navaranjan et al.²² hallaron una SIR y una SMR que sugieren un efecto protector. Kulich et al.²¹ observaron un descenso del RR y una tendencia negativa con la exposición acumulada. La literatura sugiere un efecto protector en la población

minera, independientemente del mineral explotado y del tipo de exposición. Un metaanálisis encontró una medida de efecto acumulada de 0,83 (IC95%: 0,79-0,87), y en el *Prostate Health Study* se obtuvo una *odds ratio* ajustada por confusores de 0,35 (IC95%: 0,16-0,75). Otro estudio³⁶ más reciente sobre la cohorte alemana es concordante con el estudio anterior. Sin embargo, un estudio ecológico³⁷ ha correlacionado la concentración del radón con el aumento de la incidencia de cáncer de próstata ($r=0,87$; $p < 0,02$). En esta revisión, si bien se observan resultados contradictorios respecto a la exposición al radón, no puede descartarse un efecto protector. Una explicación alternativa a estos hallazgos sería el sesgo del trabajador sano³⁵.

En cuanto al cáncer de vejiga, existe un exceso de mortalidad en las cohortes francesa y checa^{10,12,27,28,30}, con una SMR máxima de 1,27 (IC95%: 0,87-1,79). En la cohorte alemana^{25,29} se observó un pequeño exceso de riesgo no ajustado por el tabaco, que es el

principal factor confusor, aunque descartado como tal en esta cohorte para el cáncer de pulmón³⁸. Kulich et al.²¹ hallaron una disminución del riesgo y una tendencia negativa con la exposición acumulada, y cuando ajustaron por el tabaco el riesgo aumentó considerablemente, con un RR = 2,62 (IC95%: 1,34-5,11). En la literatura se observa que la exposición a una alta radiación ionizante incrementa el riesgo de cáncer de vejiga, y que los estudios epidemiológicos de exposición ocupacional o de bajas dosis terapéuticas no establecen un efecto carcinógeno sobre la vejiga³⁴. En los mineros es difícil discriminar, entre todos los factores confusores, como tabaco, arsénico e hidrocarburos aromáticos policíclicos (incluyendo la exposición al humo de motores diésel), el posible efecto de la exposición al radón. Un estudio³⁹ ha asociado la actividad en la minería con un exceso de mortalidad por cáncer de vejiga, con un SRR de 1,31 (IC95%: 1,09-1,57).

En la mayoría de los estudios no hubo casos de cáncer testicular, y en aquellos que los encontraron, el número fue muy escaso ($n_{\max} = 25$; $n_{\min} = 1$). Las medidas de efecto observadas son débiles, heterogéneas y no significativas. Una revisión sistemática⁴⁰ establece que parece improbable la asociación entre la exposición ocupacional a la radiación ionizante y el cáncer testicular, aunque indica que debe hacerse una valoración de la exposición. La limitación principal es que existe una gran heterogeneidad en la metodología empleada en los estudios: los criterios de inclusión, el seguimiento, la ventana etiológica, el grado de exposición y la medición de esta son muy diferentes. Además, el número de casos es pequeño, lo que hace que la potencia estadística sea baja³⁰. La mayoría de los estudios no ajustan por las posibles variables confusoras, entre las podría encontrarse el radón contenido en el agua de bebida de las zonas en estudio, que hipotéticamente podría tener alguna influencia sobre el cáncer de riñón y el de vejiga. Sin embargo, la dosis de radiación del radón por esta fuente de exposición se presume menor que la recibida por inhalación, sobre todo si se tiene en cuenta que tanto por inhalación como por ingestión la dosis de radiación impactaría en los órganos diana (riñón y vejiga) tras haber pasado por el torrente sanguíneo.

Las fortalezas del estudio derivan de seguir la metodología PRISMA de revisión sistemática¹⁵ y de haber empleado una escala de valoración metodológica que ya ha sido previamente publicada. También es una ventaja que los estudios incluidos presentan una población homogénea en cuanto a su actividad laboral.

No puede concluirse que exista un exceso de mortalidad por cáncer genitourinario de forma global. En cuanto al análisis de cada uno de los cánceres:

- Para el cáncer de riñón parece que existe una tendencia hacia un exceso de riesgo en las medidas de efecto, en la línea de una revisión sistemática que concluye que no encuentra una clara asociación entre el radón y el cáncer renal, pero que no la descarta³³.
- En cuanto al cáncer de próstata, parece que hay un efecto protector, aunque este efecto podría deberse a otros factores.
- Los resultados para el cáncer de vejiga son muy heterogéneos e inconsistentes; puede haber un posible exceso de mortalidad, pero no pueden descartarse otras causas diferentes del radón.
- Para el cáncer testicular los datos son escasos.
- La potencia de los estudios incluidos para detectar alguna asociación entre cánceres poco frecuentes y exposiciones de órganos a dosis bajas de radiación, así como la inconsistencia y los posibles sesgos de los resultados, sugieren una interpretación cautelosa.

Como conclusión, los estudios incluidos presentan una gran heterogeneidad metodológica que no permite realizar un metaanálisis. Con la evidencia disponible no es posible concluir que exista una asociación entre la exposición al radón y el cáncer genitourinario, aunque hay algún indicio de asociación para el cáncer renal. Es necesaria más investigación sobre el tema, con estudios con

mayor potencia estadística, de cohortes o de casos y controles, y que realicen un ajuste por potenciales confusores y si es posible tengan en cuenta la concentración de radón en el agua de bebida.

Editor responsable del artículo

Andreu Segura.

Contribuciones de autoría

E. Alarcón-Capel realizó la búsqueda de literatura. Aparte de esto, todos los autores contribuyeron igualmente a la realización del manuscrito.

Agradecimientos

La gratitud en silencio, como la ciencia, no sirve a nadie. Por ello queremos dar las gracias a Laura Porto Roquett, Asunción Teresa C.L. y José A.N. por su apoyo en la revisión de los diferentes borradores del manuscrito final.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. WHO. 2018. (Consultado el 30/5/2018.) Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. ICRP. 1993. Protection against radon-222 at home and at work. ICRP Publication 65. Ann. ICRP 23.(2).
3. Staff NRC. Health effects of exposure to radon: BEIR VI. Washington: National Academies Press; 1999.
4. Manual de la OMS sobre el radón en interiores: una perspectiva de salud pública. Organización Mundial de la Salud; 2015. 94 p.
5. Jones BA. The social costs of uranium mining in the US Colorado Plateau cohort, 1960-2005. Int J Public Health. 2017;62:471–8.
6. Marsh J, Laurier D, Tirmarche M. Radon dosimetry for workers: ICRP's approach. 2018. Radiat Prot Dosimetry. 2017;177:466–74.
7. Marsh JW, Bessa Y, Birchall A, et al. Dosimetric models used in the Alpha-Risk project to quantify exposure of uranium miners to radon gas and its progeny. Radiat Prot Dosimetry. 2008;130:101–6.
8. Kendall GM, Smith TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. J Radiol Prot. 2002;22:389–406.
9. Kurttio P, Salonen L, Ilus T, et al. Well water radioactivity and risk of cancers of the urinary organs. Environ Res. 2006;102:333–8.
10. Tomasek L, Darby SC, Swerdlow AJ, et al. Radon exposure and cancers other than lung cancer among uranium miners in West Bohemia. Lancet. 1993;341:919–23.
11. Roscoe RJ. An update of mortality from all causes among white uranium miners from the Colorado Plateau study group. Am J Ind Med. 1997;31:211–22.
12. Vacquier B, Caer S, Rogel A, et al. Mortality risk in the French cohort of uranium miners: extended follow-up 1946-1999. Occup Environ Med. 2008;65:597–604.
13. Masse R, Morlier JP, Morin M, et al. Animals exposed to radon. Radiat Prot Dosimetry. 1992;45:603–10.
14. Cross FT. Evidence of lung cancer risk from animal studies. En: National Council of Radiation Protection and Measurements. 24th Annual Meeting of the National Council on Radiation Protection; 1988. Bethesda: National Council on Radiation Protection; 1989. 1-12.
15. PRISMA. (Consultado el 14/5/2018.) Disponible en: <http://prisma-statement.org/>.
16. Axelson O. Cancer risks from exposure to radon in homes. Environ Health Perspect. 1995;103:37–43.
17. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, et al. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. Cancer Lett. 2014;345:21–6.
18. Salgado-Espinosa T, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon exposure and oropharyngeal cancer risk. Cancer Lett. 2015;369:45–9.
19. Darby SC, Radford ER, Whitley E. Radon exposure and cancers other than lung cancer in Swedish iron miners. Environ Health Perspect. 1995;103:45–7.
20. Morrison HI, Semenciw RM, Mao Y, et al. Cancer mortality among a group of fluorspar miners exposed to radon progeny. Am J Epidemiol. 1988;128:1266–75.

21. Kulich M, Řeřicha V, Řeřicha R, et al. Incidence of non-lung solid cancers in Czech uranium miners: a case-cohort study. *Environ Res.* 2011;111:400–5.
22. Navaranjan G, Berriault C, Do M, et al. Cancer incidence and mortality from exposure to radon progeny among Ontario uranium miners. *Occup Environ Med.* 2016;73:838–45.
23. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Pinkerton LE. Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau Cohort. *Am J Epidemiol.* 2009;169:718–30.
24. Boice JD Jr, Cohen SS, Mumma MT, et al. A cohort study of uranium millers and miners of Grants, New Mexico, 1979–2005. *J Radiol Prot.* 2008;28:303–25.
25. Kreuzer M, Walsh L, Schnelzer M, et al. Radon and risk of extrapulmonary cancers: results of the German uranium miners' cohort study, 1960–2003. *Br J Cancer.* 2008;99:1946–53.
26. Darby SC, Whitely E, Howe GR, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:378–84.
27. Rage E, Caër-Lorho S, Drubay D, et al. Mortality analyses in the updated French cohort of uranium miners (1946–2007). *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88:717–30.
28. Vacquier B, Rage E, Leuraud K, et al. The influence of multiple types of occupational exposure to radon, gamma rays and long-lived radionuclides on mortality risk in the French “post-55” sub-cohort of uranium miners: 1956–1999. *Radiat Res.* 2011;176:796–806.
29. Kreuzer M, Grosche B, Schnelzer M, et al. Radon and risk of death from cancer and cardiovascular diseases in the German uranium miners cohort study: follow-up 1946–2003. *Radiat Environ Biophys.* 2010;49:177–85.
30. Rage E, Caër-Lorho S, Laurier D. Low radon exposure and mortality among Jouac uranium miners: an update of the French cohort (1946–2007). *J Radiol Prot.* 2018;38:92–108.
31. Drubay D, Ancelet S, Acker A, et al. Kidney cancer mortality and ionizing radiation among French and German uranium miners. *Radiat Environ Biophys.* 2014;53:505–13.
32. Tirmarche M, Raphalen A, Allin F, et al. Mortality of a cohort of French uranium miners exposed to relatively low radon concentrations. *Br J Cancer.* 1993;67:1090–7.
33. Bin C, Wei YT, Qing WA, et al. Exposure to radon and kidney cancer: a systematic review and meta-analysis of observational epidemiological studies. *Biomed Env Sci.* 2018;31:805–15.
34. Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42:85–8.
35. Girschik J, Glass D, Ambrosini GL, et al. Could mining be protective against prostate cancer? A study and literature review. *Occup Environ Med.* 2010;67:365–74.
36. Walsh L, Dufey F, Tschense A, et al. Prostate cancer mortality risk in relation to working underground in the Wismut cohort study of German uranium miners, 1970–2003. *BMJ Open.* 2012;2:e001002.
37. Eatough J, Henshaw D. Radon and prostate cancer. *Lancet.* 1990;335:1292.
38. Schnelzer M, Hammer GP, Kreuzer M, et al. Accounting for smoking in the radon-related lung cancer risk among German uranium miners: results of a nested case-control study. *Health Phys.* 2010;98:20–8.
39. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, et al. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol.* 2008;42:64–78.
40. Yousif L, Blettner M, Hammer GP, et al. Testicular cancer risk associated with occupational radiation exposure: a systematic literature review. *J Radiol Prot.* 2010;30:389–406.