

Original

## Concentración de trihalometanos y de ácidos haloacéticos en el agua de consumo y estimación de su ingesta durante el embarazo en la cohorte INMA-Guipúzcoa (España)

Loreto Santa Marina<sup>a,b,\*</sup>, Mikel Ayerdi<sup>b</sup>, Aitana Lertxundi<sup>a,c</sup>, Mikel Basterretxea<sup>a,b</sup>, Fernando Goñi<sup>a,d</sup>, Jon Iñaki Alvare<sup>d</sup>, Leonor Arranz<sup>e</sup>, Elizabeth Blarduni<sup>e</sup> y Jesús María Ibarluzea<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

<sup>b</sup> Subdirección de Salud Pública de Guipúzcoa, Gobierno Vasco, España

<sup>c</sup> Universidad del País Vasco, UPV-EHU, Bilbao, España

<sup>d</sup> Laboratorio de Salud Pública, Gobierno Vasco, Bilbao, España

<sup>e</sup> Hospital de Zumarraga, Servicio Vasco de Salud, Osakidetza, Gobierno Vasco, Guipúzcoa, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2009

Aceptado el 1 de marzo de 2010

#### Palabras clave:

Agua de consumo

Subproductos derivados de la desinfección

Trihalometanos

Ácidos haloacéticos

Exposición

### RESUMEN

**Objetivos:** Describir la concentración de trihalometanos (THM) y ácidos haloacéticos (AHA) del agua de consumo, valorar su variación espacio-temporal y estimar las ingestas individuales en el embarazo.

**Métodos:** En los años 2006–2008 se analizó el agua en 33 puntos representativos de las redes de abastecimiento de los 25 municipios del área de estudio. Los hábitos de consumo de agua se obtuvieron mediante cuestionario.

**Resultados:** La media (desviación estándar) fue de 16,9 µg/l (7,9) para el total de THM y de 10,9 µg/l (4,9) para la suma de las concentraciones de cinco: monocloraacético, dicloroacético, tricloroacético, monobromoacético y dibromoacético (AHA5). Las concentraciones fueron menores en las aguas de manantial, sólo cloradas, que en las de embalse, sometidas a tratamiento completo de potabilización: 8,8 µg/l frente a 19,1 µg/l ( $p < 0,01$ ) y 8,2 µg/l frente a 11,7 µg/l ( $p < 0,01$ ). Los valores aumentan significativamente con el número de depósitos de la red y con la rechloración, y son mayores en verano y en otoño. La ingesta media del total de THM y de AHA5 es menor en las mujeres que se abastecen de agua de manantial. Hay diferencias en la ingesta según el embalse de abastecimiento.

**Conclusiones:** El origen del agua, la estructura de la red de distribución y la estación del año condicionan la cantidad de productos derivados de la desinfección en el agua. Las ingestas medias varían según el origen del agua, y para todos los productos están muy por debajo de los valores establecidos por la OMS.

© 2009 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Trihalomethane and haloacetic acid concentrations in drinking water and their estimated intake during pregnancy in the INMA cohort (Guipúzcoa, Spain)

### ABSTRACT

#### Keywords:

Drinking water

Disinfection by-products

Trihalomethanes

Haloacetic acids

Exposure

**Objectives:** To report trihalomethane (THM) and haloacetic acid (HAA) concentrations in drinking water, assess variations in these concentrations depending on source and over time, and estimate individual intake during pregnancy.

**Methods:** Water taken from 33 representative points of the water supply network of the 25 municipalities in the study area was analyzed from 2006–2008. Water drinking habits were recorded using a questionnaire.

**Results:** Mean total THM concentrations were 16.9 µg/L (standard deviation, 7.9), while the mean value for the sum of concentrations of five HAA (monochloroacetic, dichloroacetic, trichloroacetic, monobromoacetic, and dicromoacetic acids) was 10.9 µg/L (standard deviation, 4.9). Concentrations were lower in spring waters, which were only chlorinated, compared with dam waters, which were subject to a complete purification treatment: 8.8 µg/L vs 19.1 µg/L ( $p < 0.01$ ) and 8.2 µg/L vs 11.7 µg/L ( $p < 0.01$ ). Concentrations significantly increased with the number of deposits in the network and with their rechlorination and were higher in the summer and fall. Mean intakes of total THM and of the five HAA were lower in women supplied with spring water. Intakes differed depending on supply reservoir.

**Conclusions:** Disinfection by-products in water are affected by water source, supply network structure, and annual season. The mean intake of these products varies depending on the source of drinking water. Mean intakes of all products were much lower than values recommended by the World Health Organization.

© 2009 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

El agua de consumo puede tener orígenes diferentes, así como ser sometida a diversos procesos de potabilización que, además de la desinfección, pueden incluir filtración, coagulación-floculación, sedimentación y adsorción, entre otros. El origen y el tipo de

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: ambien4ss-san@ej-gv.es (L. Santa Marina).

tratamiento al cual se somete el agua van a determinar la clase de sustancias que ésta puede contener. El desinfectante utilizado, generalmente cloro, reacciona con la materia orgánica natural presente en el agua bruta (ácidos fúlvicos y húmicos), generando subproductos derivados de la desinfección<sup>1-3</sup>. Los trihalometanos (THM) y los ácidos haloacéticos (AHA) son los productos más habituales en las aguas de consumo cloradas. Su grado de formación varía en función de las características del agua (materia orgánica e iones bromuro), del proceso de potabilización y de factores operacionales (temperatura, pH, cloro residual y tiempo de contacto entre el desinfectante y la materia orgánica)<sup>4-6</sup>. El cloroformo es el THM más frecuente en el agua potable con baja concentración de bromuro.

La concentración de THM y AHA suele ser mayor en las aguas superficiales que en las subterráneas, al tener las primeras una mayor concentración de materia orgánica<sup>7</sup>.

La concentración de THM en las aguas superficiales es superior en verano que en invierno, debido al aumento de la temperatura y de la materia orgánica presente en el agua bruta. Los THM, especialmente el cloroformo, son altamente volátiles, por lo que la exposición se produce mayoritariamente por inhalación y absorción dérmica<sup>8</sup>. Entre los AHA destacan, por su mayor presencia, el ácido dicloroacético y el ácido tricloroacético. Dada su menor volatilidad, su principal vía de exposición es la oral<sup>9</sup>. El cloroformo, el bromodichlorometano y el ácido dicloroacético son productos derivados de la desinfección clasificados por la Internacional Agency of Research of Cancer (IARC) como posiblemente cancerígenos en los humanos (grupo 2B)<sup>10</sup>.

Diversos estudios epidemiológicos asocian la exposición a THM con un incremento del riesgo de cáncer de vejiga y colon. La exposición en el periodo prenatal se ha asociado con abortos espontáneos, bajo peso al nacer, retraso en el crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas<sup>11-14</sup>. Pocos estudios epidemiológicos han analizado la posible asociación entre la exposición a AHA y efectos adversos para la salud, destacando entre ellos los relacionados con la salud reproductiva<sup>12,15,16</sup>.

En España hay una gran variabilidad en las concentraciones de THM, con valores elevados en ciudades del área mediterránea y bajos en la cornisa cantábrica<sup>17-19</sup>. España se encuentra entre los países de la Unión Europea con valores más altos de THM.

INMA es un estudio multicéntrico de cohortes de base poblacional formadas por mujeres embarazadas y sus hijos, cuyo objetivo es evaluar el impacto de la exposición ambiental en el crecimiento y el desarrollo fetal e infantil<sup>20</sup>.

Los objetivos del presente estudio son describir las concentraciones de THM y AHA en el agua de consumo de la zona de residencia de la cohorte INMA-Guipúzcoa, valorar su variabilidad espacio-temporal y calcular la ingesta de THM y AHA en el agua de bebida durante el embarazo.

## Métodos

### *Población de estudio y medida de la exposición*

Las mujeres fueron reclutadas en el periodo 2006–2007 en el hospital público de referencia coincidiendo con la primera ecografía (10–13 semanas de gestación), según los criterios de inclusión establecidos<sup>20</sup>. El ámbito geográfico del estudio está definido por el área de influencia del hospital que incluye los municipios del Goierri y del Alto y Medio Urola (Guipúzcoa).

Se incluyeron las 590 mujeres que completaron el cuestionario de frecuencia alimentaria administrado por un entrevistador entrenado. Las variables relativas al consumo de agua fueron el origen del agua (red municipal, botella, pozo) y el número de vasos de agua bebidos al día.

El cálculo de la ingesta de THM y AHA se realizó siguiendo los siguientes pasos: 1) identificación del periodo de embarazo, 2) identificación de los muestreos realizados en el agua por periodo y residencia, 3) cálculo de los niveles medios de THM y AHA correspondientes al punto anterior, y 4) cálculo de la ingesta, multiplicando el consumo de agua (l/día) de cada mujer por el valor medio de cada THM y AHA. Para calcular la ingesta se consideró que el volumen de un vaso de agua es de 250 cm<sup>3,21</sup>. Se clasificaron como no expuestas las mujeres que bebían únicamente agua de botella o agua de pozo no clorada.

### *Agua de consumo y muestreo*

En el periodo 2006–2008 se analizó el agua de consumo de 25 municipios (89.616 habitantes) del área de estudio. Se seleccionaron 33 puntos de muestreo representativos del agua de consumo: dos puntos en los municipios de más de 5.000 habitantes (8 municipios) y un punto en el resto de las redes (17 municipios).

Para caracterizar las redes de distribución se utilizó la información aportada por el Programa de Vigilancia Sanitaria de las Aguas de Consumo Público de la Comunidad Autónoma del País Vasco.

El agua distribuida en 27 puntos de muestreo procede de tres embalses (A, B y C), que abastecen al 85% de los residentes en el área de estudio. Antes de su distribución, el agua se somete a un tratamiento completo de potabilización (preozonización, coagulación-floculación, decantación, ozonización intermedia, filtración y desinfección final) en tres estaciones de tratamiento. Los seis puntos de muestreo restantes reciben agua de manantial, que únicamente se somete a desinfección con cloro.

El agua, antes de llegar al punto de muestreo, pasa por un depósito intermedio en 22 puntos y por dos o más en 10; en un punto de muestreo el agua llega directamente desde la estación de tratamiento. De los 45 depósitos intermedios existentes, en 12 el agua se somete a tratamiento de reclusión.

Los THM se muestrearon cada dos meses en los municipios de más de 1.000 habitantes (11 municipios) y trimestralmente en el resto de los municipios. Los AHA se muestrearon trimestralmente en todos los municipios.

Para estudiar los parámetros relacionados con la formación de productos derivados de la desinfección se analizaron 33 muestras de agua antes y después del tratamiento, 25 procedentes de embalse y ocho de manantial. Los parámetros analizados fueron el carbono orgánico total y los bromuros en el agua bruta y tratada, y la temperatura, el pH y el cloro libre residual en el agua tratada.

Para la recogida de las muestras se utilizaron botellas de cristal ámbar de 50 ml con tapón de rosca con junta de politetrafluoretileno, conteniendo 150 µl de tiosulfato al 10% como neutralizante, en el caso de los THM, y 125 µl de cloruro amónico al 4% en el caso de los AHA. Los frascos se rellenaron hasta el enrase para evitar la formación de burbuja de aire. El transporte se realizó en refrigeración, y desde la recogida hasta la llegada al laboratorio no transcurrieron más de 3 h.

### *Determinaciones químicas*

Se determinaron el cloroformo (CHCl<sub>3</sub>), el bromodichlorometano (BDCM), el clorodibromometano (CDBM) y el bromoformo (CHBr<sub>3</sub>). Con la suma de los cuatro THM se calculó la concentración del total de THM. Se analizaron los ácidos monochloroacético (MCAA), dicloroacético (DCAA), tricloroacético (TCAA), monobromoacético (MBAA) y dibromoacético (DBAA), y se calculó la suma de los cinco (AHA5). También se determinaron los ácidos bromochloroacético (BCAA), diclorobromoacético (DCBAA), dibromochloroacético (DBCBA) y tribromoacético (TBAA), y se calculó la suma de los cuatro (AHA4). Por otro lado, se determinó

el carbono orgánico total, bromuro, la temperatura, el pH y el cloro libre residual.

#### Método analítico

La determinación de THM, pH y cloro libre residual en el agua de consumo se realizó según los métodos descritos por Santa Marina et al<sup>22</sup>.

La determinación de AHA se realizó siguiendo el método EPA 552.3, con la única salvedad de que en lugar de un detector de captura de electrones se utilizó un espectrómetro de masas operado en ionización química negativa<sup>23</sup>. Los límites de cuantificación para AHA fueron: 0,5 µg/l para MCAA, 0,3 µg/l para TBAA, 0,1 µg/l para DCAA, MBAA, BCAA, DCBAA y DBCAA, y 0,05 µg/l para TCAA.

El carbono orgánico total se determinó por el método de combustión y determinación por infrarrojos con un analizador infrarrojo no dispersivo. Para el análisis de los bromuros se utilizó un cromatógrafo iónico con detector de conductividad (DIONEX DX-120). La temperatura se midió con un termómetro de precisión (TESTO 950).

#### Análisis estadístico

Para evaluar la calidad de las aguas se utilizaron los valores de referencia establecidos para productos derivados de la desinfección por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por la normativa española<sup>24,25</sup>. Se realizó el análisis descriptivo de los distintos productos. Las diferencias en las concentraciones de los productos derivados de la desinfección según la estación del año, el tipo de tratamiento y las características de las redes de distribución se analizaron por comparación de las medias, utilizando el análisis de varianza de un factor. La asociación entre el total de THM, los AHA5, el carbono orgánico total, la temperatura, el pH y el cloro libre residual en el agua de consumo se analizó por medio de la correlación de Spearman. El nivel de significación establecido fue del 95%. Para el análisis se utilizó el paquete SPSS para Windows (SPSS, 1999).

#### Resultados

En la [tabla 1](#) se describen los valores medios del carbono orgánico total, el pH, la temperatura, el cloro libre residual y los iones bromuro en el agua bruta y tratada, según su origen. La cantidad media de carbono orgánico total es significativamente superior en el agua procedente de embalse que en el agua de manantial. La temperatura muestra valores superiores en el agua embalsada, cercanos a la significación estadística. No se observan diferencias para los valores de pH y de cloro libre residual del agua tratada.

**Tabla 1**

Valores medios de carbono orgánico total, pH, temperatura, cloro libre residual y bromuro en el agua según el origen de la muestra

Parámetros según origen	Embalse (n=25)	Manantial (n=8)	p
<b>Agua bruta</b>			
Carbono orgánico total (mg/l)	1,7	0,6	< 0,01
Bromuro (mg/l)	< LQ	< LQ	-
<b>Agua tratada</b>			
Carbono orgánico total (mg/l)	1,3	0,4	0,01
Temperatura (°C)	14,7	13,0	0,06
Cloro libre residual (mg/l)	0,5	0,7	0,08
pH	7,9	8,0	0,4

LQ: límite de cuantificación.

Los percentiles 25 ( $P_{25}$ ) y 75 ( $P_{75}$ ), la mediana, la media y la desviación estándar de THM y AHA en el agua de consumo se recogen en la [tabla 2](#). El cloroformo representa el 46% del total de THM. El DCAA y el TCAA fueron los AHA predominantes y representaron el 30% y el 37% de la concentración de los AHA5. Las concentraciones de THM y de los AHA5 según el tipo de agua, la estación del año y el tipo de tratamiento se recogen en las [tablas 3 y 4](#). La concentración del total de THM y de AHA5 es menor en las aguas de manantial sometidas a tratamiento de cloración que en las de embalse sometidas a tratamiento completo de potabilización. También se encuentran diferencias significativas en los valores del total de THM y de AHA5 según el embalse.

Se observa un aumento significativo del total de THM conforme aumenta el número de depósitos intercalados en la red de abastecimiento antes del punto de muestreo, tanto para el agua procedente de embalse como de manantial. Se observa lo mismo cuando el agua distribuida es sometida a tratamiento de cloración en algún depósito intermedio.

La concentración del total de THM es mayor en los meses de verano y otoño que el resto del año, con diferencias significativas en el caso de aguas embalsadas. Las concentraciones de AHA5 son superiores en las aguas embalsadas que en las de manantial, y se incrementan al aumentar el número de depósitos intermedios en la red.

Las correlaciones entre los distintos parámetros de calidad del agua se recogen en la [tabla 5](#). El total de THM presenta una buena correlación con la cantidad de carbono orgánico total del agua bruta y tratada, y más moderada con la concentración de AHA5, TCAA y DCAA, así como con la temperatura del agua. El cloroformo muestra un comportamiento muy similar. Los AHA5 presentan una buena correlación con el DCAA y el TCAA.

De las 590 mujeres embarazadas encuestadas, el 75% (442) referían beber habitualmente agua de la red municipal, el 24% (143) únicamente agua embotellada y el 1% (5) agua procedente de captación propia no clorada.

Las mujeres que consumían agua de la red municipal se distribuían de la siguiente forma: 62 (14%) consumían agua de pozo; 108 (24,4%) agua procedente del embalse A; 63 (36,8%) agua del embalse B y 109 (24,6%) agua del embalse C. El consumo medio de agua de la red era de 1,2 l/día (intervalo: 0,25–1,5 l/día), sin diferencias según el origen del agua. En la [tabla 6](#) se presentan las ingestas de THM y AHA según el origen del agua de consumo. Para todos los productos derivados de la desinfección la ingesta es menor en las mujeres que se abastecen de agua de manantial.

En el caso de los THM, las mujeres que se abastecen de agua procedente del embalse A son las que presentan mayor ingesta media, seguidas de las que se abastecen del embalse C y el embalse B. Las ingestas medias de AHA5 y de AHA4 presentan un comportamiento similar.

#### Discusión

La concentración media de THM en las aguas embalsadas (19,1 µg/l) en la zona de estudio contrasta con el valor medio referido en otras zonas del País Vasco (46,4 µg/l) abastecidas con aguas sometidas a tratamiento similar<sup>26</sup>. La razón de esta diferencia puede atribuirse a la menor concentración de carbono orgánico total en las aguas brutas (1,7 mg/l en el área de estudio frente a 2,7 mg/l en los embalses de otras zonas del País Vasco), y a que en estos últimos embalses el tratamiento de oxidación previo del agua se realiza con cloro en lugar de ozono, favoreciendo así la formación de THM. La menor concentración de materia orgánica encontrada en el agua bruta de manantial también explica las menores concentraciones de THM y AHA en este tipo de aguas. Estos resultados son coherentes con los

**Tabla 2**  
Concentraciones de THM y AHA en las aguas de consumo de la cohorte INMA-Guipúzcoa

	n	P <sub>25</sub>	Mediana	P <sub>75</sub>	Media (DE)	Valores guía OMS (µg/l)
<b>Trihalometanos (µg/l)</b>						
Cloroformo	330	4,6	7,2	10,4	7,8 (5,0)	300
Dibromoclorometano		3,6	5,3	6,8	5,0 (2,4)	60
Bromodiclorometano		2,6	3,6	4,5	3,5 (1,6)	100
Bromoformo		0,3	0,4	0,7	0,6 (1,0)	100
Total		12	16,7	21,9	16,9 (7,9)	100
<b>Ácidos haloacéticos (AHA) (µg/l)</b>						
Monocloroacético	143	1,0	1,0	1,0	0,9 (0,2)	20
Dicloroacético		2,1	3,6	5,7	4,1 (2,6)	50
Tricloroacético		1,9	3,2	4,6	3,3 (2,0)	200
Monobromoacético		0,2	0,5	2,3	1,5 (2,2)	
Dibromoacético		0,6	1,0	1,3	1,0 (0,5)	
Total AHA5 (µg/l)		7,3	10,9	13,3	10,9 (4,9)	200
Bromocloroacético	99	1,6	2,5	3,1	2,3 (1,1)	
Diclorobromoacético		1,3	2,4	3,6	2,5 (1,4)	
Dibromocloroacético		1,1	1,5	1,9	1,5 (0,6)	
Tribromoacético		0,5	0,5	0,5	0,5 (0,2)	
Total AHA4 (µg/l)		5,0	7,2	9,0	6,9 (2,8)	
Total AHA (µg/l)		12,5	18,0	20,8	17,1 (6,6)	

DE: desviación estándar; P: percentil.

**Tabla 3**  
Concentraciones de trihalometanos (µg/l) según el origen del agua, las características de la red de distribución y la estación del año

	n	CHCl <sub>3</sub> Media (DE)	DBCM Media (DE)	BDCM Media (DE)	CHBr <sub>3</sub> Media (DE)	Total THM Media (DE)
<b>Origen del agua</b>						
Manantial	72	4,6 (5,6)	2,0 (1,6)	1,5 (1,1)	0,7 (0,7)	8,8 (6,7)
Embalse	258	8,7 (4,5)	5,9 (1,8)	4,0 (1,2)	0,5 (1,1)	19,1 (6,6)
p		< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,31	< 0,01
Embalse A	135	10,9 (4,6)	7,0 (1,5)	4,2 (1,0)	0,4 (0,1)	22,2 (6,1)
Embalse B	77	6,3 (2,1)	4,7 (1,3)	3,0 (0,6)	0,3 (0,1)	14,3 (3,8)
Embalse C	46	6,1 (3,3)	5,7 (2,0)	5,2 (1,2)	1,2 (2,6)	18,3 (6,4)
p		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>Embalse</b>						
Nº depósitos intermedios						
0	5	5,3 (3,0)	3,8 (2,2)	2,3 (1,3)	0,2 (0,1)	11,6 (6,5)
1	192	8,5 (4,6)	5,8 (1,7)	4,0 (1,2)	0,5 (0,2)	18,7 (6,4)
2 o más	61	9,4 (3,9)	6,6 (1,7)	4,3 (1,3)	0,8 (2,3)	21,1 (6,6)
p		< 0,09	< 0,01	< 0,01	0,14	< 0,01
<b>Recloración</b>						
Sí	67	9,9 (4,0)	6,6 (1,4)	4,6 (0,9)	0,4 (0,2)	21,1 (5,3)
No	191	8,2 (4,6)	5,7 (1,8)	4,0 (1,3)	0,6 (1,3)	18,4 (6,8)
p		< 0,01	< 0,01	0,23	0,45	< 0,01
<b>Estación</b>						
Verano-otoño	132	9,5 (4,9)	6,4 (1,8)	4,1 (0,9)	0,6 (1,5)	20,6 (7,2)
Invierno-primavera	126	7,8 (3,8)	5,4 (1,6)	3,9 (1,4)	0,5 (0,3)	17,6 (5,5)
p		< 0,01	< 0,01	0,13	0,62	< 0,01
<b>Manantial</b>						
Nº depósitos intermedios						
1	30	1,6 (2,6)	1,3 (1,3)	1,7 (1,0)	0,8 (0,5)	5,4 (4,2)
2 o más	42	6,7 (6,2)	2,5 (1,7)	1,4 (1,1)	0,6 (0,7)	11,2 (7,1)
p		< 0,01	< 0,01	0,16	0,11	< 0,01
<b>Recloración</b>						
Sí	66	4,9 (5,7)	2,1 (1,6)	1,6 (1,1)	0,7 (0,7)	9,3 (6,8)
No	6	0,8 (1,3)	0,9 (1,4)	1,2 (1,0)	0,6 (0,4)	3,5 (3,6)
p		0,08	0,09	0,39	0,71	0,04
<b>Estación</b>						
Verano-otoño	38	4,4 (6,0)	1,6 (1,6)	1,2 (0,8)	0,7 (0,7)	8,0 (7,2)
Invierno-primavera	34	4,7 (5,2)	2,4 (1,6)	1,9 (1,2)	0,7 (0,6)	9,6 (6,2)
p		0,86	0,06	0,05	0,79	0,30

Embalse: agua de embalse sometida a tratamiento completo (preozonización, coagulación, floculación, decantación, ozonización intermedia, filtración y desinfección); Manantial: agua de manantial sometida a tratamiento de cloración; CHCl<sub>3</sub>: cloroformo; DBCM: dibromoclorometano; BDCM: bromodiclorometano; CHBr<sub>3</sub>: bromoformo; THM: trihalometanos.

**Tabla 4**  
Concentraciones de ácidos haloacéticos ( $\mu\text{g/l}$ ) según el origen del agua, las características de la red de distribución y la estación del año

	n	MCAA Media (DE)	DCAA Media (DE)	TCAA Media (DE)	MBAA Media (DE)	DBAA Media (DE)	AHA5 Media (DE)
<i>Origen del agua</i>							
Manantial	35	0,9 (0,2)	2,6 (2,9)	2,1 (2,2)	2,0 (2,3)	0,6 (0,3)	8,2 (5,3)
Embalse	108	0,9 (0,2)	4,6(2,4)	3,7 (1,9)	1,4 (2,2)	1,1 (0,6)	11,7 (4,5)
p		0,60	< 0,01	< 0,01	0,19	< 0,01	< 0,01
Embalse A	66	0,9 (0,15)	5,2 (2,5)	4,3 (2,0)	1,5 (2,4)	1,2 (0,5)	13,3 (4,3)
Embalse B	26	0,8 (0,28)	3,5 (2,0)	2,6 (1,1)	0,3 (0,3)	0,7 (0,5)	8,1 (3,3)
Embalse C	16	0,9 (0,14)	3,9 (1,5)	2,7 (0,5)	2,5 (2,7)	0,5 (0,5)	11,4 (4,0)
p		0,31	< 0,01	< 0,01	0,09	< 0,01	< 0,01
<i>Embalse</i>							
N° depósitos intermedios							
0-1	83	0,9 (0,2)	4,5 (2,0)	3,3 (1,7)	1,1 (1,9)	1,1 (0,5)	10,9 (3,6)
2 o más	25	0,9 (0,2)	5,2 (3,4)	4,9 (2,1)	2,5 (2,9)	1,2 (0,7)	14,7 (6,0)
p		0,73	0,16	< 0,01	0,06	0,44	< 0,01
<i>Recloración</i>							
Sí	27	0,9 (0,1)	4,8 (2,0)	3,7 (1,8)	2,2 (3,0)	1,3 (0,5)	12,9 (3,8)
No	81	0,9 (0,2)	4,6 (2,4)	3,7 (1,9)	1,1 (1,8)	1,0 (0,6)	11,3 (4,7)
p		0,57	0,61	0,99	0,03	0,11	0,11
<i>Estación</i>							
Verano-otoño	26	1,0 (0,0)	4,3 (2,0)	3,4 (1,6)	1,2 (1,6)	0,6 (0,4)	12,1 (4,6)
Invierno-primavera	82	0,9 (0,2)	4,7 (2,5)	3,8 (1,9)	1,5 (2,4)	1,3 (0,5)	10,6 (4,3)
p		0,01	0,41	0,39	0,61	< 0,01	0,13
<i>Manantial</i>							
N° depósitos intermedios							
1	15	0,8 (0,3)	1,4 (1,6)	1,1 (1,2)	1,9 (2,3)	0,6 (0,2)	5,8 (3,3)
2 o más	20	0,9 (0,2)	3,5 (3,3)	2,9 (2,4)	2,0 (2,4)	0,7 (0,4)	10,0 (5,8)
p		0,38	0,03	0,01	0,90	0,13	0,02
<i>Recloración</i>							
Sí	30	0,9 (0,2)	2,8 (3,0)	2,0 (2,0)	1,8 (2,2)	0,6 (0,3)	8,1(5,0)
No	5	0,8 (0,3)	1,6 (1,6)	2,6 (2,9)	2,8 (3,1)	1,1 (0,1)	8,9 (7,4)
p		0,68	0,41	0,61	0,40	< 0,01	0,76
<i>Estación</i>							
Verano-otoño	7	1,0 (0,0)	1,3 (2,0)	2,2 (1,6)	2,0 (1,0)	0,6 (0,3)	7,0 (3,4)
Invierno-primavera	28	0,8 (0,3)	2,9 (3,0)	2,1 (2,3)	2,0 (2,5)	0,7 (0,4)	8,5 (5,6)
p		0,23	0,20	0,97	0,99	0,27	0,49

Embalse: agua de embalse sometida a tratamiento completo (preozonización, coagulación, floculación, decantación, ozonización intermedia, filtración y desinfección); Manantial: agua de manantial sometida a tratamiento de cloración; MCAA: ácido monocloroacético; DCAA: ácido dicloroacético; TCAA: ácido tricloroacético; MBAA: ácido monobromoacético; DBAA: ácido dibromoacético; AHA5: suma de MCAA, DCAA, TCAA, MBAA y DBAA.

referidos en otros estudios que muestran valores promedio menores para THM y AHA en las aguas con menor contenido en materia orgánica<sup>27-31</sup>. Tanto las concentraciones de THM como las de AHA están muy por debajo de los estándares de calidad establecidos para las aguas de consumo por la OMS<sup>24</sup>.

Los valores de THM y AHA observados son comparables a los encontrados en áreas con aguas de calidad similar en origen, como en el caso de Asturias<sup>32</sup>, y muy inferiores a los encontrados en ciudades de la costa mediterránea<sup>18-20</sup>, que se abastecen de aguas con altos contenidos en materia orgánica.

Entre los diferentes productos derivados de la desinfección analizados, las formas mayoritarias observadas son las cloradas (cloroformo, TCAA y DCAA), lo cual concuerda con los bajos valores de bromo encontrados en las aguas brutas<sup>2,33,34</sup>. El hecho de que la formación de THM y AHA se mantenga en la red de distribución siempre que haya un residual de cloro explicaría las mayores concentraciones de THM y AHA encontradas en las redes con mayor número de depósitos intermedios (redes en definitiva más largas y con mayores tiempos de permanencia del agua) y en las redes en que se realiza una recloración en dichos depósitos<sup>35,36</sup>.

Las concentraciones de THM y AHA en las aguas procedentes de embalse son más altas en verano-otoño que en invierno-primavera. Los valores más altos encontrados en verano-otoño coinciden con un aumento de la temperatura del agua en origen

en esta época del año (12,8 °C frente a 9,1 °C), según datos facilitados por el Programa de Vigilancia Sanitaria de las Aguas de Consumo Público de la Comunidad Autónoma del País Vasco (datos no publicados). En estas condiciones, la demanda de cloro es mayor, lo cual facilita la formación de productos derivados de la desinfección. Este patrón estacional es coherente con el encontrado en otros estudios similares que muestran valores mayores en verano en comparación con el invierno<sup>28,35-37</sup>.

La correlación positiva encontrada para los THM y los AHA con el carbono orgánico total y la temperatura del agua es razonable considerando que son variables directamente asociadas con la formación de productos derivados de la desinfección. La buena correlación encontrada entre el total de THM y el cloroformo, así como entre AHA5 y TCAA y DCAA, también se ha encontrado en otros estudios realizados en distintos ámbitos geográficos<sup>38-40</sup>. Además, nosotros encontramos una asociación entre el total de THM y AHA5 similar a la encontrada por King et al<sup>39</sup> en Canadá, pero inferior a la referida por Singer et al<sup>33</sup> en Carolina del Norte o por Villanueva et al<sup>19</sup> en España.

El consumo medio de agua durante el embarazo es similar al encontrado por Villanueva et al<sup>41</sup>, pero en nuestro estudio es mayor el porcentaje de mujeres que refieren consumir agua de la red municipal, lo cual podría atribuirse a la mejor calidad del agua.

**Tabla 5**  
Coeficientes de correlación de Spearman y parámetros de calidad del agua

	COT1	COT2	T <sup>a</sup>	pH	Cloro	AHA5	TCAA	DCAA	TTHM	DBCM	BDCM
CHCl <sub>3</sub> (μg/l)	0,73	0,84	0,4	0,43	-0,11	0,62	0,7	0,64	0,94	0,48	0,86
p	< 0,01	< 0,01	0,07	0,05	0,62	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
BDCM (μg/l)	0,84	0,85	0,51	0,11	-0,25	0,6	0,66	0,6	0,97	0,81	
p	< 0,01	< 0,01	0,02	0,61	0,28	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	
DBCM (μg /l)	0,66	0,6	0,52	-0,27	-0,16	0,42	0,37	0,35	0,73		
p	< 0,01	0,01	0,01	0,24	0,47	0,01	0,03	0,04	< 0,01		
Total THM (μg /l)	0,8	0,87	0,51	0,23	-0,17	0,63	0,68	0,62			
p	< 0,01	< 0,01	< 0,01	0,31	0,45	< 0,01	< 0,01	< 0,01			
DCAA (μg /l)	0,61	0,74	0,41	0,18	-0,13	0,84	0,66				
p	< 0,01	< 0,01	0,06	0,34	0,56	< 0,01	< 0,01				
TCAA (μg /l)	0,6	0,63	0,37	0,23	0	0,83					
p	< 0,01	< 0,01	0,1	0,31	0,99	< 0,01					
AHA5 (μg g/l)	0,55	0,67	0,32	-0,02	-0,06						
p	< 0,01	< 0,01	0,15	0,99	0,78						
Cloro (mg/l)	-0,06	-0,02	0,11	0,21							
p	0,81	0,92	0,62	0,35							
pH	0,33	0,27	-0,14								
p	0,17	0,24	0,53								
T <sup>a</sup>	0,45	0,43									
p	0,05	0,05									
COT2 (mg/l)	0,8										
p	< 0,01										

COT1: carbono orgánico total en agua bruta; COT2: carbono orgánico total en agua tratada; CHCl<sub>3</sub>: cloroformo; DBCM: dibromoclorometano; T<sup>a</sup>: temperatura; BDCM: bromodichlorometano; CHBr<sub>3</sub>: bromoformo; THM: trihalometanos; MCAA: ácido monocloroacético; DCAA: ácido dicloroacético; TCAA: ácido tricloroacético; MBAA: ácido monobromoacético; DBAA: ácido dibromoacético; AHA5: suma de MCAA, DCAA, TCAA, MBAA y DBAA.

**Tabla 6**  
Ingesta de trihalometanos y ácidos haloacéticos (μg/día) en las mujeres de la cohorte INMA-Guipúzcoa según el origen del agua<sup>a</sup>

	Embalse			Manantial
	A n=108 Media (DE)	B n=163 Media (DE)	C n=109 Media (DE)	n=62 Media (DE)
<b>Trihalometanos</b>				
Cloroformo	11,1 (3,2)	7,1 (2,0)	7,3 (3,2)	5,4 (6,5)
Dibromoclorometano	7,5 (1,9)	5,4 (1,4)	6,7 (2,1)	2,4 (1,6)
Bromodichlorometano	4,9 (1,3)	3,6 (0,9)	6,2 (1,6)	1,9 (0,9)
Bromoformo	0,5 (0,1)	0,4 (0,1)	1,1 (0,5)	0,9 (0,7)
Total	24,1 (6,3)	16,6 (4,3)	21,4 (7,0)	10,7 (7,3)
<b>Ácidos haloacéticos</b>				
Monocloroacético	1,1 (0,2)	1,0 (0,3)	1,1 (0,3)	1,1 (0,2)
Dicloroacético	6,1 (1,8)	5,1 (1,8)	4,7 (1,8)	3,7 (2,3)
Tricloroacético	4,4 (1,5)	3,3 (0,9)	3,0 (1,2)	2,7 (1,8)
Monobromoacético	1,8 (2,1)	0,5 (0,2)	2,9 (2,3)	1,5 (1,2)
Dibromoacético	1,4 (0,4)	1,0 (0,3)	1,8 (0,5)	0,8 (0,3)
AHA5	14,9 (4,6)	11,0 (3,0)	13,4 (5,9)	9,7 (4,9)
Bromocloroacético	3,7 (1,0)	2,4 (0,9)	3,4 (0,9)	1,5 (0,8)
Diclorobromoacético	3,9 (1,0)	2,6 (0,6)	3,2 (0,9)	1,3 (0,4)
Dibromocloroacético	2,1 (0,5)	1,5 (0,4)	2,5 (0,7)	1,0 (0,4)
Tribromoacético	0,6 (0,1)	0,5 (0,1)	0,8 (0,3)	0,8 (0,3)
AHA4	10,2 (2,6)	7,0 (1,8)	9,8 (2,5)	4,6 (1,5)
Total AHA	24,5 (7,0)	17,2 (4,7)	23,3 (8,2)	13,7 (7,1)

DE: desviación estándar; AHA5: suma de ácidos monocloroacético, dicloroacético, tricloroacético, monobromoacético y dibromoacético; AHA4: suma de ácidos bromocloroacético, diclorobromoacético, dibromocloroacético y tribromoacético; total AHA: suma de AHA5 y AHA4.

<sup>a</sup> Para todos los productos derivados de la desinfección excepto para el MCAA las diferencias son significativas ( $p < 0,001$ ).

La OMS establece una ingesta de 0,2 mg/l para el total de THM, 0,6 mg/l para el cloroformo y 0,4 mg/l para AHA5, para un adulto de 60 kg de peso que consume 2 litros de agua al día. En las mujeres que refieren consumir agua de la red municipal, la ingesta media del total de THM, de cloroformo y de AHA5 representa el 9%, el 1,3% y el 3%, respectivamente, de los valores de ingesta establecidos por la OMS<sup>24</sup>.

El cálculo de las ingestas de productos derivados de la desinfección basándose en las concentraciones obtenidas en el agua en los puntos de muestreo representativos de las redes, y no en los grifos de las viviendas de las embarazadas, podría suponer una limitación en su estimación, si bien no hay razones para considerar que la estimación pudiera estar sesgada en una u otra dirección. No se ha considerado el resto de las vías de exposición, como la ducha o el baño, aunque sería lógico pensar que las variables que condicionan la exposición por ingesta de agua serán las mismas que van a condicionar el resto de las vías. Teniendo en cuenta la aportación de las distintas vías a la exposición total, y las bajas concentraciones de productos derivados de la desinfección encontradas en el área de estudio, se podría suponer que la exposición total se mantendrá por debajo de los valores recomendados. Por otro lado, como fortalezas del estudio cabría destacar que las muestras se tomaron en las distintas estaciones del año y que las determinaciones de los productos derivados de la desinfección se realizaron en un periodo inferior a 24 h desde la toma de las muestras, siguiendo estrictas normas de recogida y transporte. Además, todas las determinaciones se realizaron en el mismo laboratorio y por el mismo equipo técnico.

La posibilidad de disponer de estimaciones precisas de la ingesta de productos derivados de la desinfección, así como de otros tóxicos de origen ambiental, es una necesidad creciente en

el ámbito de la epidemiología ambiental, ya que permite una mejor aproximación al análisis de la asociación con posibles efectos adversos para la salud que puedan observarse, en nuestro caso, al nacimiento o durante la infancia.

Considerando las ingestas medias de THM, cloroformo y AHA5, el riesgo para la salud de las mujeres embarazadas que residen en el área de estudio derivado de la ingesta de agua puede, en principio, considerarse bajo. Sin embargo, es necesario realizar un análisis más profundo que contemple el resto de las vías de exposición.

## Financiación

Este trabajo forma parte de la red de investigación de los grupos españoles, INMA-Infancia y Medio Ambiente, diseñada para estudiar el papel de los principales contaminantes del medio ambiente en el crecimiento y el desarrollo de la infancia, y recibe ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo (PI06/0867), de la Diputación Foral de Guipúzcoa (DFG06/004) y del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (2005111093).

## Contribuciones de autoría

L. Santa Marina: diseño del estudio, discusión y redacción del manuscrito. J.M. Ibarluzea y M. Basterretxea: análisis de los datos, discusión y redacción del manuscrito. F. Goñi y J.I. Alvarez: análisis químico, identificación y cuantificación de los THM y HAA. M. Ayerdi y A. Lertxundi: identificación de las características de las redes de agua, toma de muestras, procedimientos y georeferenciación de los puntos de muestreo. L. Arranz y E. Blarduni (pediatras): cuestionario de frecuencia de consumo y otros usos del agua, colaboración en la redacción del manuscrito.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Diputación Foral de Guipúzcoa (DFG06/004), al Instituto de Salud Carlos III (PI06/0867) y al Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco (2005111093) la financiación recibida para la elaboración de este estudio. También agradecemos la colaboración y el apoyo recibidos del personal del Hospital de Zumarraga y de todos los ayuntamientos de la zona de estudio. Agradecemos especialmente su participación a todas las mujeres de la cohorte.

## Bibliografía

- Krasner SW, McGuire MJ, Jacangelo JG, et al. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. *J Am Water Works Assoc.* 1989;81:41-53.
- Bougard CMM, Janmohamed IHS, Goslan EH, et al. Parameters affecting haloacetic acid and trihalomethane concentrations in treated UK drinking waters. En: Karanfil T, Krasner SW, Westerhoff P, editores. *Disinfection by-products in drinking water.* Washington DC: American Chemical Society; 2008. p. 95-108.
- Reckhow DA, Makdissy G, Ress P. Disinfection by-product precursor content of natural organic matter extracts. En: Karanfil T, Krasner SW, Westerhoff P, editores. *Disinfection by-products in drinking water.* Washington DC: American Chemical Society; 2008. pp. 80-94.
- Krasner SW, Weinberg HS, Richardson SD, et al. Occurrence of a new generation of disinfection byproducts. *Environment Science & Technology.* 2006;40:7175-7185.
- Rodríguez MJ, Rodríguez G, Serones J, et al. Subproductos de la desinfección del agua potable: formación, aspectos sanitarios y reglamentación. *Interciencia.* 2007;32:749-56.
- Hua G, Reckhow DA. Relationship between brominated THMs, HAAs and total organic bromine during drinking water chlorination. En: Karanfil T, Krasner SW, Westerhoff P, editores. *Disinfection by-products in drinking water.* Washington DC: American Chemical Society; 2008. pp. 109-123.
- Nieminski EC, Chaudhuri S, Lamoreaux T. The occurrence of DBPs in Utah drinking waters. *J Am Water Works Assoc.* 1993;85:98-105.
- Health Canada. Guidelines for Canadian drinking water quality: guideline technical document: trihalomethanes. Ottawa, Ontario: Water Quality and Health Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada; 2006. (Acceso el 19 de noviembre de 2009.) Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/trihalomethanes/index-eng.php>.
- Health Canada. Guidelines for Canadian drinking water quality: guideline technical document haloacetic acids. Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water. Ottawa, Ontario: Water, Air and Climate Change Bureau, Healthy Environments and Consumer Safety Branch, Health Canada; 2008. (Acceso el 19 de noviembre de 2009.) Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/haloaceti/index-eng.php>.
- IARC. Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Lyon, France: WHO, IARC; 1997. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans n° 52. (Acceso el 19 de noviembre de 2009.) Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol52/volume52.pdf>.
- Villanueva CM, Kogevinas M, Grimalt JO. Cloración del agua potable y efectos sobre salud: revisión de estudios epidemiológicos. *Med Clin.* 2001;117:27-36.
- Savitz DA, Singer PC, Herring AH, et al. Exposure to drinking water disinfection by-products and pregnancy loss. *Am J Epidemiol.* 2006;164:1043-51.
- Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Bennett J, et al. The relationship between disinfection by-products in drinking water and congenital anomalies in England and Wales. *Environ Health Persp.* 2008;116:216-22.
- Hwang B-F, Jaakkola JJK, Guo H-R, et al. Water disinfection by-products and the risk of specific birth defects: a population-based cross-sectional study in Taiwan. *Environ Health.* 2008;7:1-11.
- King WD, Dodds L, Allen AC, et al. Haloacetic acids in drinking water and risk for stillbirth. *Occup Environ Med.* 2005;62:24-7.
- Porter CK, Putnam SD, Hunting KL, et al. The effect of trihalomethane and haloacetic acid exposure on fetal growth in Maryland county. *Am J Epidemiol.* 2005;162:334-44.
- Calderón J, Capell C, Centrich F, et al. Subproductos halogenados de la cloración en agua de consumo público. *Gac Sanit.* 2002;16:241-3.
- Villanueva CM, Grimalt JO, Kogevinas M. Haloacetic acids and trihalomethanes in finished drinking waters from heterogeneous sources. *Water Research.* 2003;37:953-8.
- Villanueva CM, Grimalt JO, Ballester F, et al. Medida de contaminantes del agua y usos del agua durante el embarazo en un estudio de cohorte en España. *Gac Sanit.* 2006;20:1-9.
- Ribas-Fitó N, Ramon R, Ballester F, et al. Child health and the environment: the INMA Spanish Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20:403-10.
- Vioque J, González L. Validity of a food frequency questionnaire: preliminary results. *Eur J Cancer Prev.* 1991;1:19-20.
- Santa ML, Ibarluzea J, Basterrechea M, et al. Contaminación del aire y del agua de baño en piscinas cubiertas de Guipúzcoa. *Gac Sanit.* 2009;23:115-20.
- USEPA. Method 552.3. Determination of haloacetic acids and dalapon in drinking water by liquid-liquid microextraction, derivatization, and gas chromatography with electron capture detection. EPA 815-B-03-002. Cincinnati, Ohio: U.S. Environmental Protection Agency; 2003. (Acceso el 19 de noviembre de 2009.) Disponible en: [http://www.epa.gov/ogwdw000/methods/pdfs/methods/met552\\_3.pdf](http://www.epa.gov/ogwdw000/methods/pdfs/methods/met552_3.pdf).
- WHO. Guidelines for drinking-water quality. Geneva: World Health Organization; 2006. (Acceso el 19 de noviembre de 2009.) Disponible en: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/gdwq3rev/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/).
- Real Decreto 140/2003, de 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. BOE n° 45, de 21 de febrero de 2003.
- Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad. Sistema de Información de Aguas de Consumo de la CAPV. (Acceso el 19 de noviembre de 2009.) Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net/r85-20461x/es/j15aWar/j15aindex.jsp>.
- Dojlido J, Zbiec E, Swietlik R. Formation of the haloacetic acids during ozonation and chlorination of water in Warsaw waterworks (Poland). *Water Res.* 1999;33:3111-8.
- Nieminski EC, Chaudhuri S, Lamoreaux T. The occurrence of DBPs in Utah drinking waters. *J Am Water Works Assoc.* 1993;85:98-105.
- Nikolaou AD, Golfopoulos SK, Arhonditsis GB, et al. Modeling the formation of chlorination by-products in river waters with different quality. *Chemosphere.* 2004;55:409-20.
- Golfopoulos SK, Nikolaou AD. Survey of disinfection by-products in drinking water in Athens. *Greece Desalination.* 2005;176:13-24.
- Uyak V, Ozdemir K, Toroz I. Multiple linear regression modeling of disinfection by-products formation in Istanbul drinking water reservoirs. *Sci Total Environ.* 2007;378:269-80.
- Ibarluzea JM, Goñi F, Santamaría J. Trihalomethanes in water supplies in the San Sebastian area, Spain. *Environ Contam Toxicol.* 1994;52:411-8.
- Singer PC, Obolensky A, Greiner A. DBPs in chlorinated North-Carolina drinking waters. *J Am Water Works Assoc.* 1995;87:83-92.

34. Malliarou M, Collins C, Graham N, et al. Haloacetic acids in drinking water in the UK. *Water Res.* 2005;39:2722-30.
35. LeBel GL, Benoit FM, Williams DT. A one-year survey of halogenated disinfection by-products in the distribution system of treatment plants using three different disinfection processes. *Chemosphere.* 1997;34:2301-17.
36. Nissinen TK, Miettinen IT, Martikainen PJ, et al. Disinfection by-products in Finnish drinking waters. *Chemosphere.* 2002;48:9-20.
37. Shoaf DR, Singer PC. An analysis of monitoring data of the stage 1 disinfectants/disinfection by-products rule. *J Am Water Works Assoc.* 2007; 99:69-79.
38. Malliarou M, Collins C, Graham N, et al. Haloacetic acids in drinking water in the UK. *Water Res.* 2005;39:2722-30.
39. King WD, Dodds L, Allen AC, et al. Exposure assessment in epidemiologic studies of adverse pregnancy outcomes and disinfection by-products. *J Exp Environ Epidemiol.* 2004;14:466-72.
40. Golfinopoulos SK, Arhonditsis GB. Multiple regression models: a methodology for evaluating trihalomethane concentrations in drinking water from raw water characteristics. *Chemosphere.* 2002;47:1007-18.
41. Villanueva CM, Gagniere B, Monfort C, et al. Sources of variability in levels and exposure to trihalomethanes. *Environ Res.* 2007;103:211-20.