

Cloración del agua potable y efectos sobre la salud: revisión de estudios epidemiológicos

Cristina M. Villanueva^{a,b}, Manolis Kogevinas^a y Joan O. Grimalt^b

^aInstitut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental. ^bConsejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Instituto de Investigaciones Químicas y Ambientales de Barcelona. Departamento de Química Ambiental. Barcelona.

La disponibilidad de agua potable es una de las prioridades en todas las sociedades humanas. Además de la cantidad suficiente para cubrir las necesidades básicas, el agua debe tener una calidad que garantice su inocuidad para la salud. La desinfección es una etapa esencial en el proceso de potabilización del agua para eliminar microorganismos patógenos y evitar infecciones de origen hídrico. El cloro es el desinfectante del agua potable más extendido en España. La introducción de la cloración a principios del siglo xx supuso un importante avance en salud pública gracias a la reducción de las enfermedades infecciosas transmitidas por el agua. Brotes epidémicos recientes de legionelosis indican que el proceso de desinfección del agua en España no se cumple de manera adecuada. Además, es posible que en España, como en otros países, existan microepidemias que nunca sean identificadas¹. A pesar del beneficio de la desinfección del agua mediante la cloración, el cloro se caracteriza por ser altamente reactivo y producir subproductos indeseados al reaccionar con la materia orgánica natural del agua. Los subproductos de la cloración tienen propiedades mutágenas y cancerígenas, por lo que han sido extensamente estudiados desde que se detectaron por primera vez, en 1974. La exposición humana a dichos compuestos se ha asociado en estudios epidemiológicos, principalmente a cáncer de diversos tipos y a efectos adversos en neonatos de madres expuestas.

El objetivo de este trabajo consiste en realizar una revisión sistemática de los estudios epidemiológicos que han evaluado los efectos adversos asociados a la exposición a subproductos de la cloración, y exponer el contexto en que se encuentra España con relación a esta exposición ambiental.

Los subproductos de la cloración

El origen del agua y el tipo de desinfectante utilizado determinan la concentración de subproductos de la cloración. Las aguas subterráneas, al tener una menor cantidad de precursores orgánicos y requerir una dosis inferior de cloro, darán lugar a concentraciones más reducidas de subproductos de la cloración que las aguas superficiales. Desinfectantes alternativos al cloro como, por ejemplo, el dióxido de cloro, las cloraminas o el ozono, con similar o mayor poder desinfectante², producen menor cantidad de subproductos clorados. La presencia de dichos compuestos en el agua embotellada es mínima o inexistente.

Los subproductos de la cloración son una mezcla compleja de diferentes sustancias con diversas propiedades fisicoquímicas y cancerígenas, a las que la población puede estar expuesta a través del agua potable. A continuación se mencionan las características químicas, las evidencias de potencial carcinógeno en animales y la información disponible sobre el metabolismo para los diferentes subproductos de la cloración.

Características químicas

Subproductos mayoritarios

Trihalometanos. Los trihalometanos (THM) son los subproductos de la cloración que se forman en mayor concentración y han sido utilizados tradicionalmente como indicadores de la concentración total de subproductos de la cloración. El grupo de los THM está formado por el cloroformo, bromodiclorometano, dibromoclorometano y bromoformo. Los valores de THM en el agua clorada pueden variar de manera notable en función de las características del origen del agua: puede ir desde menos de 10 µg/l en aguas cloradas de origen subterráneo a más de 200 µg/l en aguas cloradas de origen superficial. Los cuatro THM, igual que otros subproductos de la cloración, se forman en diferente proporción según las características del origen del agua. La principal propiedad química de los THM es su elevada volatilidad, por lo que la inhalación y la absorción dérmica³ son vías de exposición importantes en situaciones como la ducha^{4,5}, el baño⁶ o las piscinas⁷⁻¹¹. Para actividades cotidianas típicas de ducha e ingestión de agua, las tres vías de exposición serían equivalentes⁶.

Ácidos acéticos halogenados. Los ácidos acéticos halogenados (HAA) forman un conjunto de 9 compuestos con diferente contenido de cloro y bromo: ácidos cloroacético, dicloroacético, tricloroacético, bromoacético, dibromoacético, tribromoacético, bromocloroacético, dibromocloroacético y bromodicloroacético. Son los segundos subproductos de la cloración más abundantes después de los THM. La concentración total de HAA en el agua clorada suele ser la mitad que la de THM¹². Los HAA más abundantes son los que contienen dos cloros y/o bromos.

Subproductos minoritarios

MX (mutágeno X). Con este nombre se conoce la 3-cloro-4-diclorometil-5-hidroxi-2(5H)-furanona. Después de los THM es uno de los subproductos de la cloración más investigados. Se detectó por primera vez en 1984 en emanaciones de fábricas de pulpa de papel blanqueada con cloro en Finlandia. Dos años después se detectó en aguas potables. Generalmente se encuentra en concentraciones muy bajas en las aguas de consumo, del orden de pocos µg/l¹³, pero tiene una elevada actividad mutágena en el test de Ames¹⁴. Se ha

Correspondencia: Dra. C.M. Villanueva.
Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental.
Institut Municipal d'Investigació Mèdica.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: cvillanueva@imim.es, kogevinas@imim.es

Recibido el 2-1-2001; aceptado para su publicación el 16-3-2001

Med Clin (Barc) 2001; 117: 27-36

estimado que representa un tercio del potencial mutágeno total en las aguas de Finlandia¹⁵.

Acetonitrilos halogenados, hidrato de cloral, haloacetonas, cloropícrina, cloruro y bromuro de cianógeno. Son subproductos de la cloración formados en concentraciones de pocos $\mu\text{g/l}$ ¹⁶.

Efectos en animales de experimentación y metabolismo

Subproductos mayoritarios

Trihalometanos. Se ha observado que los THM pueden inducir tumores en animales de laboratorio¹⁷ y todos, excepto el cloroformo, son mutágenos^{18,19}. Experimentos de laboratorio con roedores han puesto de manifiesto que el bromodichlorometano tiene una actividad espermatotóxica²⁰. El mecanismo de acción es diferente para cada THM, pero la vía común pasa por la acción genotóxica de los metabolitos. Los trihalometanos son absorbidos de manera extensa en el tracto gastrointestinal y el cloroformo también se absorbe extensamente por los pulmones²¹. La excreción de los compuestos no metabolizados tiene lugar principalmente a través del aire exhalado, y una pequeña cantidad se excreta por la orina²¹. La vida media de los compuestos volátiles en el cuerpo es corta, desde media hora²² hasta 5 u 8 h²³ según el compuesto. Por su elevada lipofilia, la acumulación de los trihalometanos es mayor en tejidos de alto contenido lipídico como la grasa corporal, el hígado y los riñones²¹.

Ácidos acéticos halogenados. Los ácidos dicloroacético, tricloroacético y los ácidos acéticos bromados son inductores de tumores en roedores de laboratorio²⁴, pero no se ha podido demostrar la capacidad del ácido cloroacético para inducir tumores en animales de experimentación²⁵. Diversos estudios han evaluado la capacidad genotóxica de estos compuestos utilizando metodologías diferentes, pero no se ha podido concluir inequívocamente el potencial mutágeno de estos compuestos^{26,27}. Se ha observado actividad espermatotóxica de los ácidos dicloroacético y dibromoacético²⁸. El ácido tricloroacético ha demostrado ser teratógeno en experimentos con animales²⁹. El metabolismo es diferente para cada HAA. El ácido dicloroacético se absorbe con rapidez en el intestino y es metabolizado de manera inmediata³⁰. En cambio, el ácido tricloroacético se metaboliza en una pequeña proporción, y la mayoría del compuesto no reaccionado se excreta por la orina^{31,32}. Un 50% de la dosis de ácido cloroacético se excreta por la orina³³. La concentración de ácido tricloroacético en la orina se correlaciona con las concentraciones en el agua, a diferencia de otros ácidos acéticos halogenados^{34,35}.

Subproductos minoritarios

MX. El MX induce tumores en animales de laboratorio expuestos a dosis bajas que no producen toxicidad general³⁶, pero los datos de potencial carcinógeno no son concluyentes³⁷. Resultados de estudios *in vitro* sugieren que el MX puede ser un teratógeno de acción directa³⁸. El MX es extensamente destoxificado en experimentos *in vivo* y es improbable que provoque daño genético en los tejidos excepto a dosis relativamente elevadas en que las vías de destoxificación se saturan³⁹. Estudios de farmacocinética de MX marcado radiactivamente demuestran que éste se absorbe en el tracto intestinal en un grado considerable y se excreta por la orina con rapidez. La vida media de eliminación de la radiactividad en sangre es de 3,8 horas y la vía principal de eliminación es la orina⁴⁰.

Acetonitrilos halogenados, hidrato de cloral, haloacetonas, cloropícrina, cloruro y bromuro de cianógeno. La mayor parte de estos compuestos tiene propiedades mutágenas y potencial cancerígeno en experimentos con animales^{26,41-44}. El hidrato de cloral ha demostrado poseer una actividad espermatotóxica en roedores de laboratorio²⁰. Se absorbe con rapidez y se metaboliza a ácido tricloroacético o tricloroetanol. Los metabolitos se excretan principalmente por la orina²⁶. El dicloroacetonitrilo se absorbe en el tracto intestinal y la mayor parte se excreta por la orina²⁶.

Metodología

Se ha utilizado la base de datos bibliográfica MEDLINE, las monografías de la IARC/OMS y los archivos personales de los autores; así mismo, se ha examinado la bibliografía de los estudios identificados. En la literatura científica se ha encontrado que los dos principales grupos de efectos evaluados con relación a esta exposición ambiental son cáncer de diversos órganos y defectos en neonatos de madres expuestas. El cáncer de vejiga es el efecto del que existe una bibliografía más extensa. Para la revisión de artículos sobre cáncer de vejiga se seleccionaron solamente aquellos publicados de estudios con información individual sobre consumo de agua que consideraban la exposición a subproductos de la cloración o agua clorada. Se identificaron 8 estudios de casos y controles⁴⁵⁻⁵² y dos estudios de cohortes^{53,54} sobre cáncer de vejiga y cloración de agua, con información individual extraída de entrevistas personales. Se identificaron 3 estudios con información individual extraída de censos y registros poblacionales⁵⁵⁻⁵⁷. Debido a la disponibilidad de suficientes estudios con información individual sobre consumo de agua, se excluyeron los artículos con información de tipo ecológico. Dichos estudios corroboran de manera clara los hallazgos de los estudios con información individual⁵⁸⁻⁶².

Para la revisión de estudios sobre cáncer de colon y recto se seleccionaron trabajos con información individual de la población de estudio. Se identificaron 8 estudios: cinco se basan en información individual extraída de entrevistas personales⁶³⁻⁶⁷; dos estudios de diseño de casos y controles sobre mortalidad por cáncer basados en información individual extraída de registros de mortalidad y compañías de agua^{57,56}, y un estudio de cohortes que asociaba actividad mutágena del agua con incidencia de diversos tipos de cáncer⁵³. Se excluyeron los estudios de diseño ecológico, dado que existían suficientes resultados provenientes de estudios con información individual. Los estudios ecológicos^{60,68} corroboran los resultados de los estudios de casos controles y de cohortes.

Para la revisión de los artículos sobre cáncer de otros órganos y de los defectos reproductivos en neonatos de madres expuestas se seleccionaron todos los estudios que evaluaban la exposición a agua clorada o a subproductos de la cloración con relación a estos efectos, incluyendo estudios ecológicos. La inclusión de dichos estudios se hizo porque existen menos estudios epidemiológicos sobre estos efectos en comparación con los que investigan el cáncer de vejiga, colon y recto. De forma similar que para los estudios de cáncer de vejiga, colon y recto, los estudios ecológicos corroboran los hallazgos (o la falta de hallazgos) de estudios con información individual.

Se identificaron 7 estudios de diseños heterogéneos que evaluaban el riesgo de diversos tipos de cáncer por exposición a subproductos de la cloración^{54,56,57,62,68-70}. También se identificaron artículos que estudiaban un tipo de cáncer específico: uno sobre cáncer de esófago⁷¹, dos sobre cáncer de páncreas^{72,73} y uno sobre cáncer de cerebro⁷⁴.

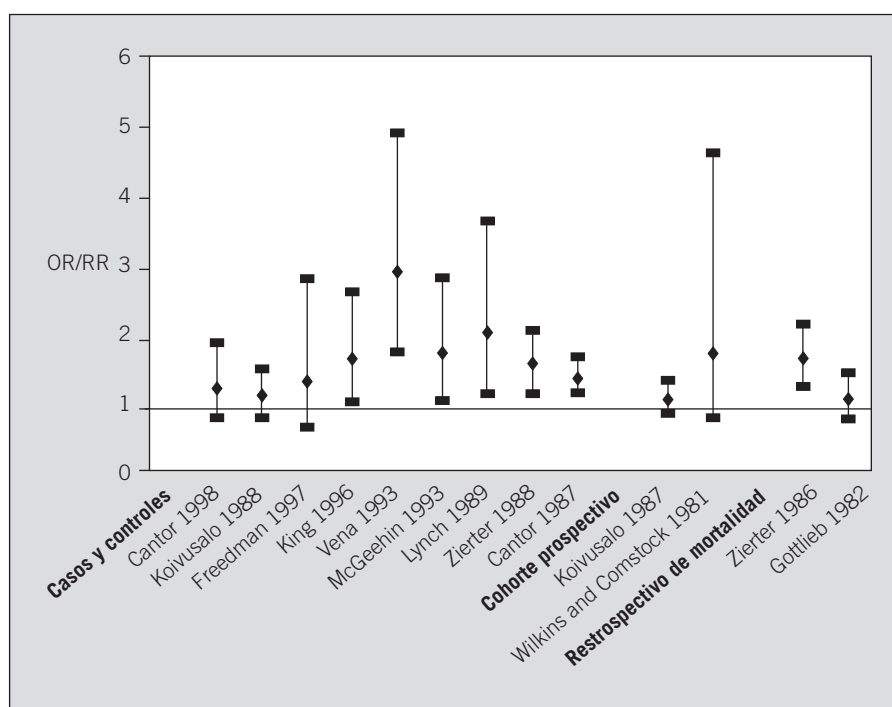


Fig. 1. Riesgos relativos (RR) y odds ratio (OR) de los estudios que evalúan el riesgo de cáncer de vejiga por exposición a subproducto de la cloración, según el diseño de los estudios.

Para la revisión de los artículos sobre defectos del nacimiento se seleccionaron estudios que evaluaran estos efectos asociados a la exposición a subproductos de la cloración. Se identificaron 14 estudios con metodologías y diseños de estudio heterogéneos⁷⁵⁻⁸⁸.

Estudios epidemiológicos

Cáncer de vejiga

Uno de los tumores asociados más uniformemente a esta exposición es el cáncer de vejiga urinaria⁴⁵⁻⁵⁵. Es uno de los cánceres más frecuentes en España entre los varones⁸⁹. No

se han realizado estudios epidemiológicos en nuestro país con información individual para evaluar el riesgo de cáncer de vejiga asociado a la exposición a subproductos de la cloración. Se han identificado 10 artículos publicados que evalúan de manera individual la exposición a agua clorada y el riesgo de cáncer de vejiga a través de entrevistas personales (tabla 1). En todos estos estudios se ha encontrado una asociación positiva, aunque no en todos los estudios los resultados son estadísticamente significativos (fig. 1). Los estudios utilizan metodologías diferentes en la evaluación de la exposición. La mayoría de los trabajos epidemiológicos evalúan la exposición de la población de estudio utilizando

TABLA 1

Estudios epidemiológicos que han evaluado el riesgo de cáncer de vejiga por exposición a subproductos de la cloración, con información individual extraída de entrevistas personales

Referencia y lugar	N. casos/controles	OR o RR (IC del 95%)	Comentarios
Estudios de casos-controles			
Cantor et al, 1998 ⁴⁵ Iowa (EE.UU.)	732/914	OR = 1,3 (0,9-2,0)	Exposición acumulada durante toda la vida a THM \geq 2,42 g frente a < 0,04 g (varones)
Koivusalo et al, 1998 ⁴⁶ Finlandia	1.123/1.983	OR = 1,2 (0,9-1,6)	Incremento de 3.000 revertientes/l ^a en la exposición media (ambos sexos)
King et al, 1996 ⁴⁷ Ontario (Canadá)	696/1.545	OR = 1,7 (1,1-2,7)	Exposición > 35 años a \geq 75 μ g/l THM (ambos sexos)
Vena et al, 1993 ⁴⁸ New York Oest (EE.UU.)	351/855	OR = 3,0 (1,8-5,0)	Consumo de agua del grifo > 65 años, cuartil superior de consumo de agua al día frente a cuartil de menor consumo (varones)
McGeehin et al, 1993 ⁴⁹ Colorado (EE.UU.)	327/261	OR = 1,8 (1,1-2,9)	Consumo de agua superficial clorada > 30 años frente a 0 años (ambos sexos)
Lynch et al, 1989 ⁵⁰ Iowa (EE.UU.)	286/658	OR = 2,1 (1,2-3,7)	Expuestos > 50 años a agua clorada frente a expuestos 0 años (ambos sexos)
Zierler et al, 1988 ⁵¹ Massachusetts (EE.UU.)	614/1.074	MOR ^b = 1,6 (1,2-2,1)	Exposición durante toda la vida clorada frente a cloraminada (ambos sexos)
Cantor et al, 1987 ⁵² EE.UU.	2.805/5.258	OR = 1,4 (1,2-1,7)	Ingestión diaria de \geq 1,96 litros de agua de grifo frente a 0,8 litros (ambos sexos)
Estudios de cohortes			
Koivusalo et al, 1997 ⁵³ Finlandia	(621.431 individuos) 836 casos de cáncer de vejiga	RR = 1,1 (0,9-1,4)	Expuestos frente a no expuestos a agua superficial clorada (ambos sexos)
Wilkins y Comstock, 1981 ⁵⁴ Washington County, Maryland (EE.UU.)	(31.000 individuos) 81 casos de cáncer de vejiga	RR = 1,8 (0,8-4,7)	Expuestos a agua superficial clorada frente a expuestos a agua subterránea (varones)

^aActividad mutágena. ^bOR de mortalidad. THM: trihalometanos. OR: odds ratio. RR: riesgo relativo.

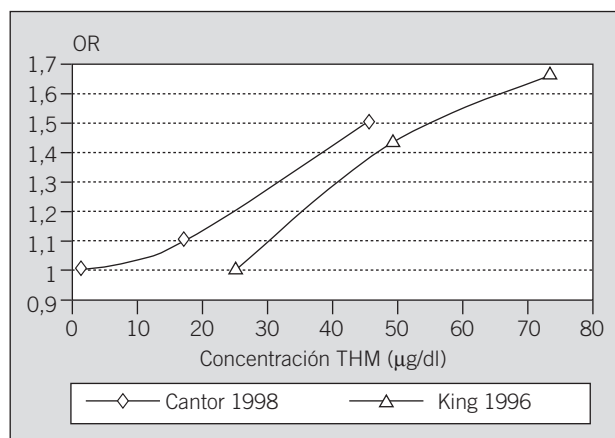


Fig. 2. Variación de la odds ratio (OR) en función de la concentración media de exposición a trihalometanos (THM) durante la vida.

variables indirectas que se asocian con la concentración de subproductos de la cloración como, por ejemplo, el origen del agua (superficial frente a subterránea)^{53,54}, el tipo de desinfectante (cloro frente a cloramina)⁵¹, tiempo de residencia o de consumo de agua clorada del grifo^{48-50,55} o cantidad de agua clorada del grifo consumida⁵². Koivusalo et al (1997) y Wilkins y Comstok (1981) evaluaron el riesgo de cáncer de vejiga por consumo a lo largo de la vida de agua superficial clorada respecto a agua subterránea, encontrando una *odds ratio* de 1,1 y 1,8 respectivamente. El grado de actividad mutágena del agua clorada también ha sido utilizado como variable de exposición por Koivusalo et al (1998), que hallaron una *odds ratio* de 1,2 al incrementar la actividad mutágena del agua 3.000 revertientes/l. Solamente los estudios de Cantor et al (1998) y King et al (1996) realizan una evaluación cuantitativa de la exposición a subproductos de la cloración (THM) basada en información extensa sobre las concentraciones de THM. Estos autores encontraron una *odds ratio* de 1,3 para una exposición acumulada a THM durante toda la vida $\geq 2,42 \text{ g}^{45}$ y de 1,7 para una exposición a THM $\geq 75 \text{ µg/l}$ durante > 35 años⁴⁷. En la figura 2 se observa el incremento del riesgo de cáncer de vejiga al aumentar la concentración de exposición a THM, indicando una clara relación dosis-respuesta. Para una concentración media de exposición a THM durante toda la vida de 40 µg/l, la *odds ratio* está entre 1,3 y 1,4.

TABLA 2

Estudios epidemiológicos que han evaluado el riesgo de cáncer de colon y recto asociado con la exposición a subproductos de la cloración, con información individual

Referencia y lugar	Evaluación de la exposición	Tipo de cáncer	OR (IC del 95%)
Hildesheim et al, 1997 ⁶³ Iowa (EE.UU.)	Estimación de la exposición media a THM durante la vida	Colon	1,06 (0,7-1,6)
Doyle et al, 1997 ⁶⁴ Iowa (EE.UU.)	Exposición a subproductos de la cloración a partir de información de registros históricos	Recto	1,66 (1,1-2,6)
Koivusalo et al, 1997 ⁵³ Finlandia	Información histórica de actividad mutágena a partir de una ecuación empírica	Colon	1,67 (1,07-2,63)
Marrett et al, 1996 ⁶⁵ Canadá	Estimación de la exposición media a THM de 1950 a 1990	Recto y ano	0,88 (0,38-2,06)
Young et al, 1987 ⁶⁶ Wisconsin (EE.UU.)	Consumo de agua (entrevista) y valor de cloroformo (registros históricos y análisis)	Recto	1,04 (0,86-1,26)
Zierler et al, 1986 ⁵⁶ Massachusetts (EE.UU.)	Residencia en el momento de la muerte en un municipio abastecido con agua tratada con cloro (exposición) frente a agua tratada con cloramina	Colon	0,90 (0,77-1,04)
Cragle et al, 1985 ⁶⁷ North Carolina (EE.UU.)	Años de exposición a agua clorada (historial de domicilios e información de compañías de agua)	Colon y recto	Información no disponible (OR no significativa)
Gottlieb et al, 1982 ⁵⁷ Louisiana (EE.UU.)	Información del certificado de defunción (ocupación, lugar de nacimiento y dirección). Duración de exposición a agua superficial o subterránea (por la compañía de agua)	Colorrectal	0,90 (0,60-1,35)
		Recto	0,96 (0,89-1,04)
		Colon	0,89 (0,86-0,93)
		Colon	0,10 (0,01-0,79)
		Recto	3,18 (1,96-5,19)
		Colon	0,90 (0,60-1,37)

THM: trihalometanos. OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza.

Los resultados de estudios basados en información extraída de censos y registros poblacionales⁵⁵⁻⁵⁷, con una evaluación de la exposición más cruda, son acordes con los estudios individuales.

Cáncer de colon, recto y otros cánceres

Los cánceres de colon y recto son los segundos más asociados a la exposición a subproductos de la cloración. Se identificaron 10 estudios sobre riesgo cáncer de colon y recto por exposición a subproductos de la cloración⁶⁰. En la tabla 2 se exponen de forma resumida los estudios epidemiológicos que evalúan individualmente el riesgo de cáncer de colon y recto por la exposición a subproductos de la cloración. La metodología de los diferentes estudios es diversa. Al igual que en el caso de los estudios de cáncer de vejiga, la evaluación de la exposición se realiza mediante la estimación cuantitativa de la exposición a subproductos de la cloración⁶³⁻⁶⁶, de la duración de exposición a agua superficial clorada^{57,67}, considerando el tipo de desinfectante utilizado⁵⁶, y a través de la evaluación de la actividad mutágena del agua⁵³. En la mayoría de los estudios se obtienen unos resultados estadísticamente no significativos. La *odds ratio* de cáncer de recto asociado a la exposición a subproductos de la cloración va desde 0,96 del estudio de Zierler et al (1986)⁵⁶ hasta 3,18 del estudio de Gottlieb et al (1982)⁵⁷. Las estimaciones de riesgo de cáncer de colon varían entre los estudios, oscilando desde una *odds ratio* de 0,10 (Cragle et al, 1985)⁶⁷ hasta 1,67 (Doyle et al, 1997)⁶⁴.

Se ha investigado la asociación entre exposición a subproductos de la cloración y otros tipos de cáncer, pero, en general, las evidencias son poco claras.

La asociación entre la exposición a agua clorada y el cáncer de páncreas ha sido evaluada en diversos estudios, con resultados no uniformes. En un estudio ecológico realizado en 1980 se halló una correlación positiva y estadísticamente significativa entre cáncer de páncreas y concentraciones de THM⁹⁰. Kukkula et al (1997)⁷² e Ijsselmuiden et al (1992)⁷³ publicaron 2 estudios en los que se evaluaba la asociación entre la exposición a agua clorada y el cáncer de páncreas. En el primero de ellos se halló una asociación negativa y estadísticamente significativa (OR = 0,2%; IC del 95% 0,04-0,94), mientras que el segundo aporta una asociación positiva y con significación estadística (OR = 2,18; IC del 95% 1,20-3,95). Koivusalo et al (1995) evaluaron, en un estudio de cohortes retrospectivo, la relación entre la actividad mutágena del agua (atribuida a los subproductos de la cloración)

y el cáncer de páncreas, encontrando un riesgo relativo entre 1,1 y 1,2 para los que consumían agua mutágena en comparación con los que consumían agua no mutágena⁶⁹. La mayoría de los estudios sobre cáncer de esófago encuentran una asociación positiva, pero no estadísticamente significativa^{54,57,70}. En un estudio de casos y controles de 1999⁷¹ se aprecia una asociación positiva y con significación estadística (OR = 2,77, IC del 95%, 1,52-5,03). El cáncer de mama también ha sido estudiado en relación con la exposición a agua clorada, pero los resultados de los estudios no son concordantes entre sí^{54,56-68,70,91}. En tres de estos estudios se obtienen resultados estadísticamente sig-

nificativos, dos de ellos con asociación positiva^{54,57} y uno con asociación inversa⁵⁶ entre exposición y efecto. En los otros 2 estudios se encuentra una asociación ligeramente positiva y sin significación estadística^{70,91}. En el estudio de Bean et al (1982), de diseño ecológico, se halló una incidencia de cáncer de mama ligeramente superior en comunidades suministradas con agua superficial clorada respecto a las que consumían agua subterránea⁶⁸. En un estudio sobre el riesgo de cáncer de cerebro se encuentra una asociación positiva y estadísticamente significativa⁷⁰, mientras que otros dos obtienen resultados sin significación estadística^{57,74}.

TABLA 3

Resumen de los estudios epidemiológicos sobre subproductos de la cloración y efectos reproductivos adversos en neonatos de madres expuestas más estudiados

Referencia y lugar	Tipo de estudio	Evaluación de la exposición	OR/RR (IC del 95%)
Aborto espontáneo Waller et al, 1998 ⁷⁵ , California (EE.UU.)	Cohorte	Concentraciones de THM (de empresa de agua) + entrevista personal	1,18 (1,1-3,0)
Swan et al, 1998 ⁷⁵ , California (EE.UU.)	Cohorte	Entrevista personal	2,17 (1,22-3,87)
Savitz et al, 1995 ⁸¹ , Central North Carolina (EE.UU.)	Casos y controles poblacional	Concentraciones de THM (de empresas de agua) + entrevista personal	1,2 (0,6-2,4)
Windham et al, 1992 ⁸² , Santa Clara, California (EE.UU.)	Casos y controles	Entrevista personal + información sobre origen del agua (superficial/subterránea)	1,2 (1,0-1,05)
Deane et al, 1992 ⁷⁷ , Carolina (EE.UU.)	Cohorte	Entrevista personal	3,4 (0,6-19,4)
Wrensch et al, 1992 ⁷⁸ , California (EE.UU.)	Cohorte	Entrevista personal	4,0 (1,8-9,1)
Bajo peso al nacer Gallagher et al, 1998 ⁷⁹ , Colorado (EE.UU.)	Cohorte	Concentraciones de THM (de empresa de agua) + registros de nacimiento	2,1 (1,0-4,8)
Kanitz et al, 1996 ⁸⁷ , Génova (Italia)	Transversal	Registros de nacimiento + información sobre el tipo desinfectante del agua potable	6,0 (0,6-12,6)
Bove et al, 1995 ⁸⁶ , New Jersey, (EE.UU.)	Transversal	Registros de nacimiento + concentraciones de THM (de empresas de agua)	1,4 (IC del 50%, 1,2-1,7)
Savitz et al, 1995 ⁸¹ , Central North Carolina (EE.UU.)	Casos y controles poblacional	Concentraciones de THM (de empresas de agua) + entrevista personal	1,3 (0,8-2,1)
Kramer et al, 1992 ⁸³ , Iowa (EE.UU.)	Casos y controles poblacional	Certificados de nacimiento + concentraciones de THM (analizados <i>ad hoc</i>)	1,3 (0,8-2,2)
Talla pequeña por edad gestacional Crecimiento intrauterino retardado Bove et al, 1995 ⁸⁶ , New Jersey (EE.UU.)	Transversal	Registros de nacimiento + concentraciones de THM (de empresas de agua)	1,5 (IC del 90%, 1,2-1,9)
Kramert et al, 1992 ⁸³ , Iowa (EE.UU.)	Casos y controles poblacional	Certificados de nacimiento + concentraciones de THM (analizados <i>ad hoc</i>)	1,3 (0,8-2,2)
Talla pequeña al nacer Dodds et al, 1999 ⁸⁰ , Nueva Escocia (Canadá)	Cohorte retrospectivo	Concentraciones de THM (de empresas de agua) + registros	1,08 (0,99-1,18)
Kanitz et al, 1996 ⁸⁷ , Génova (Italia)	Transversal	Registros nacimiento + información sobre el tipo de desinfectante del agua potable	2,3 (1,3-4,2)
Defectos del tubo neural Dodds et al, 1999 ⁸⁰ , Nueva Escocia (Canadá)	Cohorte retrospectivo	Concentraciones de THM (de empresas de agua) + registros	1,18 (0,67-2,10)
Klotz et al, 1999 ⁸⁴ , New Jersey (EE.UU.)	Casos controles y poblacional	Concentraciones de THM (de empresas de agua) + entrevista personal + certificado nacimiento	2,1 (1,1-4,0)
Magnus et al, 1999 ⁸⁸ , Noruega	Transversal	Ecológico + registro nacimientos	1,26 (0,61-2,62)
Bove et al, 1995 ⁸ , New Jersey (EE.UU.)	Transversal	Registros de nacimiento + concentraciones de THM (de empresas de agua)	3,0 (IC del 90%, 1,3-6,6)
Muerte fetal tardía Dodds et al, 1999 ⁸⁰ , Nueva Escocia (Canadá)	Cohorte retrospectivo	Concentraciones de THM (de empresas de agua) + registros	1,66 (1,09-2,52)
Aschengrau et al, 1993 ⁸⁵ , Massachusetts (EE.UU.)	Casos y controles	Entrevistas personales + registros de empresas de agua	2,6 (0,9-2,9)
Defectos respiratorios Magnus et al, 1999 ⁸⁸ , Noruega	Transversal	Registro nacimientos + registros de empresas de agua	1,07 (0,52-2,19)
Aschengrau et al, 1993 ⁸⁵ , Massachusetts (EE.UU.)	Casos y controles	Entrevistas personales + registros de empresas de agua	3,2 (1,1-9,5)
Defectos cardíacos mayores Magnus et al, 1999 ⁸⁸ , Noruega	Transversal	Registro nacimientos + registros de empresas de agua	1,05 (0,76-1,46)
Bove et al, 1995 ⁸⁶ , New Jersey, (EE.UU.)	Transversal	Registros de nacimiento + concentraciones de THM (de empresas de agua)	1,8 (1,0-3,3)
Defectos del tracto urinario Magnus et al, 1999 ⁸⁸ , Noruega	Transversal	Registros nacimientos + registros de empresas de agua	1,99 (1,10-3,57)
Aschengrau et al, 1993 ⁸³ , Massachusetts (EE.UU.)	Caso y controles	Entrevistas personales + registros de empresas de agua	4,1 (1,2-14,1)

THM: trihalometanos. OR: odds ratio. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

Se ha evaluado la asociación entre cáncer de riñón, hígado y pulmón con la exposición a agua clorada^{57,62,68-70,54}, pero los resultados no son estadísticamente significativos y no ponen de manifiesto una asociación clara entre exposición y efecto. La exposición a agua con actividad mutágena atribuida a los subproductos de la cloración ha sido asociada a un incremento del riesgo de linfomas por un estudio de cohorte retrospectivo⁶⁹, con un riesgo relativo entre 1,1 y 1,3.

Efectos reproductivos adversos

Los defectos del nacimiento en neonatos de madres expuestas también se han estudiado para evaluar su posible relación con la exposición a subproductos de la cloración. La investigación epidemiológica de estos efectos es más reciente y se inició en la década de los noventa. De los 14 estudios identificados sobre cloración del agua y defectos en neonatos, seis son de diseño tipo cohorte⁷⁵⁻⁸⁰, cinco de diseño de casos y controles⁸¹⁻⁸⁵ y tres transversales⁸⁶⁻⁸⁸.

Los principales efectos investigados son aborto espontáneo, peso bajo al nacer, crecimiento intrauterino retardado, talla pequeña al nacer y defectos del tubo neural (tabla 3). También se ha estudiado, aunque en menor medida, la asociación entre la exposición de madres embarazadas con muerte fetal tardía^{80,85} y determinadas malformaciones congénitas, como defectos respiratorios^{85,88}, defectos cardíacos mayores^{86,88}, defectos del tracto urinario^{85,88}, malformaciones congénitas mayores⁸⁸, defectos del sistema nervioso central⁸⁶, labio leporino⁸⁶, ictericia al nacer⁸⁷, anomalías cromosómicas⁸⁰ y muerte neonatal⁸⁵.

En la mayoría de los estudios encuentra una asociación positiva entre estos efectos adversos y la exposición de la madre embarazada al agua clorada o a los subproductos de la cloración. El defecto de nacimiento más evaluado ha sido el aborto espontáneo. Los 6 estudios que evalúan este efecto han encontrado una asociación positiva^{75-78,81,82}. La *odds ratio* varía entre 1,18⁷⁵ y 4,0⁷⁸. Existen 5 estudios que han investigado el peso bajo al nacer asociado a esta exposición, encontrando un incremento del riesgo^{79,81,83,86,87}. La *odds ratio* varía entre 1,3⁸¹ y 6,0⁸⁷. La talla pequeña por edad gestacional se ha evaluado en 4 estudios^{80,83,86,87}, encontrando *odds ratio* de 1,08⁸⁰-2,3⁸⁷. El riesgo de defectos del tubo neural por la exposición a subproductos de la cloración ha sido evaluado por 4 estudios^{80,84,86,88}, encontrando *odds ratios* desde 1,18⁸⁰ hasta 3,0⁸⁶.

Discusión

El cáncer de vejiga y determinados defectos del nacimiento en neonatos de madres expuestas son los efectos que más se asocian a la exposición a los subproductos de la cloración. En todos los estudios sobre cáncer de vejiga se encuentra un incremento del riesgo por la exposición a estos compuestos, aunque no siempre los resultados son estadísticamente significativos. Los estudios sobre defectos del nacimiento también son positivos en su mayoría, siendo el aborto espontáneo, el bajo peso al nacer, la talla pequeña por edad gestacional y los defectos del tubo neural los efectos más asociados a dicha exposición. Las evidencias de asociación entre la exposición a subproductos de la cloración y el cáncer de colon y recto, mama, páncreas y otros cánceres no son uniformes.

Consideraciones metodológicas

Muchos de los estudios epidemiológicos revisados tienen limitaciones metodológicas que pueden cuestionar la validez de los resultados. La principal limitación se refiere a la mala

evaluación de la exposición, ya que muchos estudios consideran variables cualitativas asociadas indirectamente a la exposición estudiada (origen del agua, desinfectante utilizado, etc.) en lugar de realizar una evaluación cuantitativa de la exposición con datos sobre concentraciones ambientales o individuales de exposición. Otra limitación que conduce a la mala clasificación de la exposición es no considerar valores retrospectivos, asumiendo que la exposición en el momento del estudio es la misma que en el pasado. Esto es especialmente problemático en los estudios sobre efectos que requieren largos períodos de latencia, como el cáncer. Algunos estudios tampoco tienen en cuenta la cantidad de agua ingerida diariamente, ni el origen del agua consumida fuera de casa. Ningún estudio realizado hasta el momento ha considerado otras vías de exposición diferentes de la ingestión de agua.

En conjunto, estas limitaciones implican una mala clasificación de la exposición *a priori* no diferencial (ocurre con la misma proporción entre los casos y los controles) que afectaría a los resultados, atenuando la magnitud de la asociación. Este fenómeno se observa claramente en el estudio de Lynch et al (1989)⁵⁰, que encontraba que, para una misma población, la magnitud del riesgo aumentaba a medida que la evaluación de la exposición se ajustaba más a la realidad.

Evaluación del potencial carcinógeno de los subproductos de la cloración por la IARC/OMS

A pesar de que en diversos estudios se ha encontrado una asociación positiva entre consumo de agua clorada y efectos adversos, dicha asociación no ha sido aún aceptada como causal por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC/OMS). En la evaluación realizada en 1991⁹² se concluyó que no había evidencias definitivas para clasificar el agua clorada como cancerígena en humanos, incluyéndola en la categoría 3 de la IARC. Esta evaluación se basaba principalmente en estudios ecológicos y en estudios con información de tipo individual con limitaciones metodológicas que impedían establecer la relación causal. Los estudios sobre cáncer de vejiga posteriores a 1991 han superado en gran parte estas limitaciones metodológicas y todos encuentran una asociación positiva.

El agua clorada contiene una mezcla compleja de subproductos clorados con diferentes propiedades mutágenas y carcinógenas. Existe una fuerte correlación entre las concentraciones de los diferentes compuestos y es difícil aislar los efectos de cada compuesto por separado. Esta cuestión metodológica se plantea en la última revisión de la OMS del cloroformo como cancerígeno humano⁹³, donde se concluye que, aunque varios estudios han asociado el consumo de agua clorada con cáncer, no se pueden evaluar compuestos individuales.

La calidad de las aguas en España

Cada evaluación de la calidad de las aguas potables debe tener en consideración varios parámetros, entre ellos el nivel de desarrollo de cada sociedad. Algunos de los indicadores utilizados de manera tradicional sobre calidad de las aguas⁹⁴ se refieren principalmente a sociedades menos industrializadas que la española, donde no se han solucionado problemas básicos de higiene hídrica. La definición de los niveles aceptables de contaminación por agentes químicos como el plomo, los trihalometanos o los nitratos no sólo depende de un análisis estrictamente cuantitativo sobre riesgos asociados a ciertas concentraciones, sino también de lo que se considera tolerable o adecuado al nivel de calidad de vida esperado por cada sociedad. El suministro de agua potable en España ha solucionado el problema mayor

TABLA 4

Concentraciones medias de THM ($\mu\text{g/l}$) en el agua potable de diversos países de la Unión Europea^a

Portugal	< 1-230
España	< 1-210
Bélgica	22-157
Francia	6-135
Irlanda	< 100
Finlandia	< 1-84
Reino Unido	2-73
Italia	< 1-60
Holanda	34
Austria	10-20
Alemania	1-20
Suecia	12
Luxemburgo	3,5-11,5

THM: trihalometanos. ^aAdaptada de: Exposure of the European Population to trihalomethanes (THM) in drinking water. Vol. 2. European Commission 1997.

de epidemias de transmisión hídrica, aunque ocasionalmente aparezcan epidemias de legionelosis y posiblemente otras miniepidemias de síntomas gastrointestinales asociados al agua potable que nunca se identifican¹. En muchas zonas de España, los problemas derivados de la contaminación de bajo nivel con agentes químicos se encuentran pendientes de solución. También debemos indicar que la contaminación con nitratos, aunque no es un problema general de las aguas en España, puede ser un problema muy serio en áreas rurales. Dicha contaminación ha llegado a concentraciones extremadamente altas debido a la contaminación crónica de las aguas subterráneas, por ejemplo, en las áreas de Cataluña donde se concentra la ganadería porcina.

La sola inspección de la evolución al alza del mercado de aguas emvasadas (encuesta de Consumo 1987-1997, Ministerio de Sanidad y Consumo) indica que una parte grande y creciente de la población no encuentra adecuada la calidad del agua disponible por la red de distribución. En varias áreas de España la concentración de agentes organoclorados (trihalometanos y otros) es alta¹². Aunque sólo en algunas áreas se superan los límites propuestos por la Unión Europea, sí superan los límites aceptados por los consumidores para un agua potable. Se debe tener en cuenta que la exposición a dichos agentes no ocurre sólo por la ingestión de agua sino también por la inhalación y la absorción dérmica. Por tanto, la solución por parte de la población con capacidad adquisitiva para comprar agua emvasada solución sólo parte del problema.

España es el segundo país de la Unión Europea después de Portugal con las concentraciones más altas de trihalometanos, según un informe de la Comisión Europea publicado en 1997⁹⁵ (tabla 4). Se ha calculado que alrededor del 20% de la mortalidad por cáncer de vejiga en áreas españolas de exposición intermedia-alta a THM se puede atribuir a la exposición a subproductos de la cloración⁹⁶. Se ha encontrado un porcentaje similar para la población de Nueva Zelanda con valores de THM parecidos a los de España⁹⁷.

Alternativas al tratamiento del agua potable con cloro

El proceso de potabilización actualmente más extendido en España se caracteriza por el uso de cloro como principal desinfectante. Esto conlleva la generación de subproductos organoclorados, en especial en aguas superficiales de mala calidad que contienen concentraciones elevadas de carga orgánica.

Existen alternativas al tratamiento convencional con cloro que, manteniendo la desinfección de las aguas, reducen la formación de subproductos clorados. El dióxido de cloro, el ozono, las cloraminas, la radiación ultravioleta y el peróxido

de hidrógeno son desinfectantes alternativos al cloro que generan menos subproductos clorados. No obstante, al ser compuestos altamente reactivos también generan subproductos orgánicos e inorgánicos⁹⁸. Por tanto, una buena alternativa al tratamiento convencional con cloro debería combinar la eliminación previa de precursores orgánicos de los subproductos de la desinfección con un desinfectante menos agresivo que el cloro. Algunos de estos tratamientos se realizan actualmente en países del norte de Europa como, por ejemplo, Alemania, con una considerable reducción de las concentraciones de trihalometanos. Algunos de los desinfectantes alternativos pueden ser incluso más efectivos que el cloro. Un estudio realizado en hospitales de los EE.UU. pone de manifiesto que el uso de cloramina como desinfectante de las aguas potables reduce significativamente la incidencia de brotes de *legionella*² de origen nosocomial. Con frecuencia se considera que los procesos utilizados hoy día para la desinfección del agua potable son necesarios para evitar el riesgo de infecciones hídricas. Como consecuencia se considera que se debe aceptar el menor de los riesgos frente a un riesgo mayor: el de las infecciones. En este sentido, hay que indicar que la prevención química y bacteriológica de las aguas no son antagónicas, especialmente para un país del nivel socioeconómico de España. El riesgo de la cloración del agua sobre la salud humana es evitable, ya que existen métodos de desinfección y líneas de potabilización alternativos al cloro y a los procedimientos actuales, con igual capacidad desinfectante y menor formación de compuestos clorados y bromados.

Conclusiones

La cloración del agua, junto con el proceso de desinfección y eliminación de compuestos indeseables, genera una mezcla compleja de subproductos clorados a niveles de concentración traza con propiedades mutágenas, cancerígenas, espermatotóxicas y teratógenas. La exposición a estos contaminantes a través del agua potable clorada durante largos períodos de la vida puede originar efectos adversos sobre la salud. Las evidencias más importantes de estos posibles daños se han encontrado en relación con el cáncer de vejiga. También se han descrito recientemente hallazgos que asocian la cloración del agua, en concreto las concentraciones de trihalometanos, con defectos del nacimiento en neonatos de madres expuestas. Es incuestionable que la desinfección de las aguas potables constituye una etapa esencial y necesaria para la potabilización de las aguas. Existen alternativas al tratamiento tradicional con cloro que supondrían una menor generación de subproductos clorados. Es necesario llevar a cabo una gestión integral y racional del ciclo del agua que permita que la calidad de las aguas en el punto de captación para su potabilización sea la óptima. En países desarrollados como España, no se debería considerar que la desinfección y la minimización de los subproductos de la cloración sean objetivos antagónicos.

Agradecimiento

Este proyecto ha sido financiado parcialmente por la ayuda núm. 1999SGR 00241 concedida por la CIRIT (Generalitat de Catalunya), y una beca FIS (98/1274). Cristina M. Villanueva goza de una beca de Formación de Investigación, con el apoyo de la CIRIT (Generalitat de Catalunya).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schwartz J, Levin R, Hodge K. Drinking water turbidity and pediatric hospital use for gastrointestinal illness in Philadelphia. *Epidemiology* 1997; 8 : 615-620.

2. Kool JL, Carpenter JC, Fields BS. Effect of monochloramine disinfection of municipal drinking water on risk of nosocomial Legionnaires' disease. *Lancet* 1999; 353: 272-277.
3. Brown HS, Bishop DR, Rowan CA. The role of skin absorption as a route of exposure for volatile organic compounds (VOCs) in drinking water. *Am J Public Health* 1984; 74: 479-484.
4. Jo WK, Weisel CP, Liyo PJ. Routes of chloroform exposure and body burden from showering with chlorinated tap water. *Risk Anal* 1990; 10: 575-580.
5. Jo WK, Weisel CP, Liyo PJ. Chloroform exposure and the health risk associated with multiple uses of chlorinated tap water. *Risk Anal* 1990; 10: 581-585.
6. Weisel CP, Jo WK. Ingestion, inhalation, and dermal exposures to chloroform and trichloroethene from tap water. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 48-51.
7. Levesque B, Ayotte P, LeBlanc A, Dewailly E, Prud'Homme D, Lavoie R et al. Evaluation of dermal and respiratory chloroform exposure in humans. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 1082-1087.
8. Lindstrom AB, Pleil JD, Berkoff DC. Alveolar breath sampling and analysis to assess trihalomethane exposures during competitive swimming training. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 636-642.
9. Cammann K, Hubner K. Trihalomethane concentrations in swimmers' and bath attendants' blood and urine after swimming or working in indoor swimming pools. *Arch Environ Health* 1995; 50: 61-65.
10. Aggazzotti G, Fantuzzi G, Righi E, Tartoni P, Cassinadri T, Predieri G. Chloroform in alveolar air of individuals attending indoor swimming pools. *Arch Environ Health* 1993; 48: 250-254.
11. Aggazzotti G, Fantuzzi G, Tartoni PL, Predieri G. Plasma chloroform concentrations in swimmers using indoor swimming pools. *Arch Environ Health* 1990; 45: 175-179.
12. Villanueva CM, Grimalt JO, Kogevinas M. Haloacetic acids and trihalomethane in finished drinking waters from different sources. *Wat Res. En prensa*.
13. Romero J, Ventura F, Caixac J, Rivera J, Guerrero R. Identification and quantification of the mutagenic compound 3-chloro-4-(dichloromethyl)-2 (5H)-furanone (MX) in chlorine-treated water. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997; 59: 715-722.
14. Langvik VA, Hormi O, Tikkanen L, Holmbom B. Formation of the mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2 (5H)-furanone and related compounds of phenolic compounds. *Chemosphere* 1991; 22: 547-555.
15. Kronberg L, Christman RF. Chemistry of mutagenic by-products of water chlorination. *Sci Total Environ* 1989; 81/82: 219-230.
16. Cancho B, Galceran MT, Ventura F. Determinación de los subproductos de desinfección minoritarios formados en la planta de Sant Joan Despí (Barcelona). *Tecnología del Agua* 1997; 164: 43-52.
17. Dunnick JK, Melnick RL. Assessment of the carcinogenic potential of chlorinated water: experimental studies of chlorine, chloramine, and trihalomethanes. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 817-822.
18. Bull RJ, Birnbaum LS, Cantor KP, Rose JB, Butterworth BE, Pegram R et al. Symposium Overview. Water chlorination: essential process or cancer hazard? *Fundam Appl Toxicol* 1995; 28: 155-166.
19. Le Curieux F, Gauthier L, Erb F, Marzin D. Use of the SOS chromotest, the Ames-fluctuation test and the new micronucleus test to study the genotoxicity of four trihalomethanes. *Mutagenesis* 1995; 10: 333-341.
20. Klinefelter GR, Suárez JD, Roberts NL, DeAngelo AB. Preliminary screening for the potential of drinking water disinfection byproducts to alter male reproduction. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 571-578.
21. Mink FL, Brown TJ, Rickabaugh J. Absorption, distribution, and excretion of 14C-trihalomethanes in mice and rats. *Bull Environ Contam Toxicol* 1986; 37: 752-758.
22. Ashley DL, Prah JD. Time dependence of blood concentrations during and after exposure to a mixture of volatile organic compounds. *Arch Environ Health* 1997; 52: 26-33.
23. Pellizzari ED, Wallace LA, Gordon SM. Elimination kinetics of volatile organics in humans using breath measurements. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1992; 2: 341-355.
24. Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AJ. Liver tumor induction in B6C3F1 mice by dichloroacetate and trichloroacetate. *Toxicology* 1990; 63: 341-359.
25. Mills CJ, Bull RJ, Cantor KP, Reif J, Hrudey SE, Huston P. Workshop report. Health risks of drinking water chlorination by-products: report of an expert working group. *Chron Dis Can* 1998; 19: 91-102.
26. WHO. Guidelines for drinking-water quality. Health criteria and other supporting information (2.^a ed.). Ginebra: World Health Organisation, 1996.
27. Fuscoe JC, Afshari AJ, George MH, DeAngelo AB, Tice RR, Salaman T et al. In vivo genotoxicity of dichloroacetic acid: evaluation with the mouse peripheral blood micronucleus assay and the single cell gel assay. *Environ Mol Mutagen* 1996; 27: 1-9.
28. Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suárez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 681-688.
29. Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA. Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat. *Teratology* 1989; 40: 445-451.
30. Crabb DW, Yount EA, Harris RA. The metabolic effects of dichloroacetate. *Metabolism* 1981; 30: 1024-1039.
31. Hobara T, Kobayashi H, Kawamoto T, Iwamoto S, Sakai T. Extrahepatic metabolism of chloral hydrate, trichloroethanol and trichloroacetic acid in dogs. *Pharmacol Toxicol* 1987; 61: 58-62.
32. Hobara T, Kobayashi H, Kawamoto T, Iwamoto S, Sakai T. Intestinal absorption of chloral hydrate, free trichloroethanol and trichloroacetic acid in dogs. *Pharmacol Toxicol* 1988; 62: 250-258.
33. Bhat HK, Ahmed AE, Ansari GA. Toxicokinetics of monochloroacetic acid: a whole-body autoradiography study. *Toxicology* 1990; 63: 35-43.
34. Weisel CP, Kim H, Haltmeier P, Klotz JB. Exposure estimates to disinfection by-products of chlorinated drinking water. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 103-110.
35. Kim H, Haltmeier P, Klotz JB, Weisel CP. Evaluation of biomarkers of environmental exposures: urinary haloacetic acids associated with ingestion of chlorinated drinking water. *Environ Res* 1999; 80: 187-195.
36. Komulainen H, Kosma VM, Vaitinen SL, Vartiainen T, Kaliste-Korhonen E, Lotjonen S et al. Carcinogenicity of the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2 (5H)-furanone in the rat [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 848-856.
37. Steffensen IL, Paulsen JE, Engeset D, Kronberg L, Alexander J. The drinking water chlorination by-products 3,4-dichloro-5-hydroxy-2[5H]-furanone (mucochloric acid) and 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone do not induce preneoplastic or neoplastic intestinal lesions in F344 rats, balb/ca mice or C57bl/6J-min mice. *Pharmacol Toxicol* 1999; 85: 56-64.
38. Teramoto S, Takahashi K, Kikuta M, Kobayashi H. Potential teratogenicity of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2 (5H)-furanone (MX) in micromass in vitro test. *J Toxicol Environ Health* 1998; 53: 607-614.
39. Meier JR, Monarca S, Patterson KS, Villarini M, Daniel FB, Moretti M et al. Urine mutagenicity and biochemical effects of the drinking water mutagen, 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone (MX), following repeated oral administration to mice and rats. *Toxicology* 1996; 110: 59-70.
40. Komulainen H, Vaitinen SL, Vartiainen T, Lotjonen S, Paronen P, Tuomisto J. Pharmacokinetics in rat of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2 (5H)-furanone (MX), a drinking water mutagen, after a single dose. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 424-428.
41. Bull RJ, Meier JR, Robinson M, Ringhand HP, Laurie RD, Stober JA. Evaluation of mutagenic and carcinogenic properties of brominated and chlorinated acetonitriles: by-products of chlorination. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 1065-1074.
42. Daniel FB, Schenck KM, Mattox JK, Lin EL, Haas DL, Pereira MA. Genotoxic properties of haloacetonitriles: drinking water by-products of chlorine disinfection. *Fundam Appl Toxicol* 1986; 6: 447-453.
43. Robinson M, Bull RJ, Olson GR, Stober J. Carcinogenic activity associated with halogenated acetones and acroleins in the mouse skin assay. *Cancer Lett* 1989; 48: 197-203.
44. Daniel FB, DeAngelo AB, Stober JA, Olson GR, Page NP. Hepatocarcinogenicity of chloral hydrate, 2-chloroacetaldehyde, and dichloroacetic acid in the male B6C3F1 mouse. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 19: 159-168.
45. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M et al. Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer [see comments]. *Epidemiology* 1998; 9: 21-28.
46. Koivusalo M, Hakulinen T, Vartiainen T, Pukkala E, Jaakkola JJ, Tuomisto J. Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: a population-based case-control study in Finland. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 704-712.
47. King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* 1996; 7: 596-604.
48. Vena JE, Graham S, Freudenheim J, Marshall J, Zielezny M, Swanson M et al. Drinking water, fluid intake, and bladder cancer in western New York. *Arch Environ Health* 1993; 48: 191-198.
49. McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Mangione EJ. Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 492-501.
50. Lynch CF, Woolson RF, O'Gorman T, Cantor KP. Chlorinated drinking water and bladder cancer: effect of misclassification on risk estimates. *Arch Environ Health* 1989; 44: 252-259.
51. Zierler S, Feingold L, Danley RA, Craun G. Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: a case-control study. *Arch Environ Health* 1988; 43: 195-200.
52. Cantor KP, Hoover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R et al. Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1269-1279.
53. Koivusalo M, Pukkala E, Vartiainen T, Jaakkola JJ, Hakulinen T. Drinking water chlorination and cancer: a historical cohort study in Finland. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 192-200.
54. Wilkins JR, Comstock GW. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 178-190.
55. Freedman DM, Cantor KP, Lee NL, Chen LS, Lei HH, Ruhl CE et al. Bladder cancer and drinking water: a population-based case-control study in Washington County, Maryland (United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 738-744.
56. Zierler S, Danley RA, Feingold L. Type of disinfectant in drinking water and patterns of mortality in Massachusetts. *Environ Health Perspect* 1986; 69: 275-279.
57. Gottlieb MS, Carr JK, Clarkson JR. Drinking water and cancer in Louisiana. A retrospective mortality study. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 652-667.
58. Cantor KP, Hoover R, Mason TJ, McCabe LJ. Associations of cancer mortality with halomethanes in drinking water. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 979-985.

59. Marienfeld CJ, Collins M, Wright H, Reddy R, Shoop G, Rust P. Cancer mortality and the method of chlorination of public drinking water: St. Louis City and St. Louis County, Missouri. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1986; 7: 141-157.
60. Flaten TP. Chlorination of drinking water and cancer incidence in Norway. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 6-15.
61. Morales Suárez-Varela MM, Llopis González A, Tejerizo Pérez ML, Ferrer Caraco E. Chlorination of drinking water and cancer incidence. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1994; 13: 39-41.
62. Koivusalo M, Jaakkola JJ, Vartiainen T, Hakulinen T, Karjalainen S, Pukkala E et al. Drinking water mutagenicity and gastrointestinal and urinary tract cancers: an ecological study in Finland. *Am J Public Health* 1994; 84: 1223-1228.
63. Hildesheim ME, Cantor KP, Lynch CF, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M et al. Drinking water source and chlorination byproducts. II. Risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology* 1998; 9: 29-35.
64. Doyle TJ, Zheng W, Cerhan JR, Hong CP, Sellers TA, Kushi LH et al. The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. *Am J Public Health* 1997; 87: 1168-1176.
65. Marrett LD, King W. Great lakes basin cancer risk assessment: a case-control study of cancers of the bladder, colon, and rectum. Ottawa, Canada: Bureau of chronic disease epidemiology, Health Canada, 1995.
66. Young TB, Wolf DA, Kanarek MS. Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 190-197.
67. Cragle DL, Shy CM, Struba RJ, Siff EJ. A case-control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina. En: Jolley RL, Bull RJ, Davis WP, Katz S, Roberts MH Jr, Jakobs VA, editores. *Water Chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*. Chelsea, MI (USA): Lewis Publishers Inc., 1985; 153-160.
68. Bean JA, Isacson P, Hausler WJ Jr, Kohler J. Drinking water and cancer incidence in Iowa. I. Trends and incidence by source of drinking water and size of municipality. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 912-923.
69. Koivusalo M, Vartiainen T, Hakulinen T, Pukkala E, Jaakkola JJ. Drinking water mutagenicity and leukemia, lymphomas, and cancers of the liver, pancreas, and soft tissue. *Arch Environ Health* 1995; 50: 269-276.
70. Young TB, Kanarek MS, Tsiatis AA. Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 1191-1198.
71. Tao X, Zhu H, Matanoski GM. Mutagenic drinking water and risk of male esophageal cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 443-452.
72. Kukula M, Lofroth G. Chlorinated drinking water and pancreatic cancer. *European Journal of Public Health* 1997; 7: 297-301.
73. Ijsselmuiden CB, Gaydos C, Feighner B, Novakowski WL, Serwadda D, Caris LH et al. Cancer of the pancreas and drinking water: a population-based case-control study in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 836-842.
74. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M et al. Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 552-560.
75. Waller K, Swan SH, DeLorenze G, Hopkins B. Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion. *Epidemiology* 1998; 9: 134-140.
76. Swan SH, Waller K, Hopkins B, Windham G, Fenster L, Schaefer C et al. A prospective study of spontaneous abortion: relation to amount and source of drinking water consumed in early pregnancy. *Epidemiology* 1998; 9: 126-133.
77. Deane M, Swan SH, Harris JA, Epstein DM, Neutra RR. Adverse pregnancy outcomes in relation to water consumption: a re-analysis of data from the original Santa Clara County Study, California, 1980-1981. *Epidemiology* 1992; 3: 94-97.
78. Wrensch M, Swan SH, Lipscomb J, Epstein DM, Neutra RR, Fenster L. Spontaneous abortions and birth defects related to tap and bottled water use, San Jose, California, 1980-1985. *Epidemiology* 1992; 3: 98-103.
79. Gallagher MD, Nuckols JR, Stallones L, Savitz DA. Exposure to trihalomethanes and adverse pregnancy outcomes. *Epidemiology* 1998; 9: 484-489.
80. Dodds L, King W, Woolcott C, Pole J. Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes. *Epidemiology* 1999; 10: 233-237.
81. Savitz DA, Andrews KW, Pastore LM. Drinking water and pregnancy outcome in central North Carolina: source, amount, and trihalomethane levels. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 592-596.
82. Windham GC, Swan SH, Fenster L, Neutra RR. Tap or bottled water consumption and spontaneous abortion: a 1986 case-control study in California. *Epidemiology* 1992; 3: 113-119.
83. Kramer MD, Lynch CF, Isacson P, Hanson JW. The association of water-borne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 1992; 3: 407-413.
84. Klotz JB, Pyrch LA. Neural tube defects and drinking water disinfection by-products. *Epidemiology* 1999; 10: 383-390.
85. Aschengrau A, Zierler S, Cohen A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 1993; 48: 105-113.
86. Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 850-862.
87. Kanitz S, Franco Y, Patrone V, Caltabellotta M, Raffo E, Riggi C et al. Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 516-520.
88. Magnus P, Jaakkola JJ, Skrandal A, Alexander J, Becher G, Krogh T et al. Water chlorination and birth defects. *Epidemiology* 1999; 10: 513-517.
89. IARC. Cancer Incidence in five continents. Lyon: IARC, 1997.
90. Carlo GL, Mettlin CJ. Cancer incidence and trihalomethane concentrations in a public drinking water system. *Am J Public Health* 1980; 70: 523-525.
91. Marcus PM, Savitz DA, Millikan RC, Morgenstern H. Female breast cancer and trihalomethane levels in drinking water in North Carolina. *Epidemiology* 1998; 9: 156-160.
92. IARC. Chlorinated drinking water; chlorination by products; some other halogenated compounds; cobalt and cobalt compounds. Vol 52. Lyon: IARC, 1991.
93. IARC. Chloroform. En: International Agency for Research on Cancer, editor. Some chemicals that cause tumors of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. Vol 73. Lyon: IARC, 1999; 131-182.
94. Informe SESPAS 2000. ¿Se han alcanzado en España los objetivos de la Organización Mundial de la Salud? Medio ambiente saludable. Calidad del agua. Sevilla: 1999.
95. Premazzi G, Cardoso C, Conio O, Palumbo F, Ziglio G, Borgioli A et al. Exposure of the European population to trihalomethanes (THMs) in drinking water. Luxembourg: European Commission, 1997.
96. Villanueva CM, Kogevinas M, Grimalt JO. Cloración del agua potable en España y cáncer de vejiga. *Gac Sanit* 2001; 13: 48-53.
97. Malcolm MS, Weinstein P, Woodward AJ. Something in the water? A health impact assessment of disinfection by-products in New Zealand. *N Z Med J* 1999; 112: 404-407.
98. Boorman GA, Dellarco V, Dunnick JK, Chapin RE, Hunter S, Hauchman F et al. Drinking Water Disinfection Byproducts: Review and Approach to Toxicity Evaluation. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (Supl 1): 207-217.