

Cloración del agua potable en España y cáncer de vejiga

C.M. Villanueva^{a,b} / M. Kogevinas^a / J.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.

Correspondencia: M. Cristina Villanueva. C/ Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: cvillanueva@imim.es

Recibido: 21 de junio de 2000.
Aceptado: 8 de noviembre de 2000.

(Chlorination of drinking water in Spain and bladder cancer)

Resumen

Objetivos: La cloración del agua potable genera trihalometanos y otros subproductos con propiedades mutágenas y cancerígenas en experimentos con animales. Los trihalometanos se han asociado en estudios epidemiológicos con un incremento del riesgo de cáncer de vejiga urinaria. Evaluamos los niveles de trihalometanos en 4 áreas de España y calculamos el riesgo de cáncer de vejiga atribuible a dicha exposición.

Métodos: Se han analizado los niveles de trihalometanos en 111 muestras de agua potable en 4 áreas de España utilizando cromatografía de gases. Se ha contactado con las potabilizadoras de agua y se ha analizado información sobre hábitos de consumo de agua en España. Se ha hecho una revisión de los estudios epidemiológicos que evalúan el riesgo de cáncer de vejiga asociado a la exposición a subproductos de la cloración. Se ha calculado el riesgo atribuible de cáncer de vejiga a partir de estos niveles, los datos de mortalidad por área y las estimaciones del riesgo extraídas de la bibliografía.

Resultados: Los niveles de trihalometanos más altos se encuentran en la franja mediterránea, con niveles medios de 81, 80, 61 y 52 µg/l en Sabadell, Alicante, Barcelona y Manresa, respectivamente. Los valores más bajos se encuentran en Tenerife y Asturias, con 7 y 20 µg/l, respectivamente. En las áreas con niveles altos de trihalometanos el riesgo de cáncer de vejiga atribuible a los subproductos de cloración puede ser, en promedio, de un 20%.

Conclusiones: Los niveles de trihalometanos identificados son altos en comparación con otros países de la Unión Europea. En las áreas de exposición alta la cloración del agua puede dar lugar a un número considerable de casos de cáncer de vejiga. Estas estimaciones se tienen que interpretar con cautela y verificarse con estudios más extensos.

Palabras clave: Cáncer de vejiga. Epidemiología. Agua clorada. Trihalometanos.

Summary

Objectives: Drinking water chlorination generates trihalomethanes and other by-products with mutagenic and carcinogenic properties in animal experiments. Epidemiological studies have associated trihalomethanes to an increased risk of bladder cancer. We evaluate trihalomethane levels in four Spanish areas and calculate the bladder cancer risk attributable to this exposure.

Methods: Trihalomethanes have been analysed in 111 drinking water samples from four Spanish areas using gas chromatography. Water utilities were contacted and information on drinking water consumption in Spain has been collected. We reviewed the epidemiological studies that assess the association between bladder cancer risk and exposure to chlorination by-products. Attributable risk was calculated on the basis of these levels, mortality data per area and risk estimates obtained from the literature.

Results: Mediterranean areas present the highest levels of trihalomethanes with 81, 80, 61 and 52 µg/l in Sabadell, Alicante, Barcelona and Manresa respectively. Lower levels are found in Tenerife and Asturias with 7 and 20 µg/l respectively. The bladder cancer attributable risk in high trihalomethane exposure areas may be, on average, around 20%.

Conclusions: The trihalomethane levels found are high compared to those of other European Union countries. In the high exposure areas, drinking water chlorination may generate a considerable number of bladder cancer cases. These estimations have to be carefully interpreted and verified with more extensive studies.

Key words: Bladder cancer. Epidemiology. Chlorinated drinking water. Trihalomethane.

Introducción

La contaminación del agua potable se puede dividir en dos grandes categorías: contaminación microbiológica y contaminación química. La contaminación microbiológica provoca efectos agudos (enfermedades infecciosas como cólera, tifus, malaria, fiebre amarilla, síntomas gastrointestinales, etc.). La contaminación química se puede asociar a efectos crónicos como el cáncer, efectos neurológicos o efectos reproductivos. En nuestro medio la contaminación microbiológica es una cuestión en general superada gracias a los procesos de potabilización y desinfección de las aguas. La contaminación química no se ha considerado aún en España como uno de los problemas mayores en salud pública, básicamente con el argumento de que la calidad de las aguas de consumo sigue, en promedio, las normas de la legislación española¹ y europea². Los contaminantes químicos se pueden clasificar en grandes grupos como metales, nitratos, pesticidas, isótopos radiactivos, flúor, asbesto y los subproductos de la cloración. El presente trabajo se centra en uno de estos contaminantes químicos, los subproductos de la cloración, generados en el proceso de desinfección para eliminar la contaminación microbiológica.

La cloración del agua supuso un avance en salud pública a principios del siglo xx al eliminar patógenos del agua reduciendo la incidencia de enfermedades infecciosas. A pesar de este beneficio, el cloro reacciona con precursores orgánicos del agua generando una mezcla compleja de subproductos organoclorados y organobromados con propiedades mutágenas y cancerígenas^{3,4}: trihalometanos (THM), ácidos acéticos halogenados, acetonitrilos halogenados, etc. (tabla 1). Los THM son los subproductos de la cloración generados en mayor cantidad y se utilizan como indicadores del nivel total de subproductos de la cloración de un agua. La ley vigente de aguas potables¹ no impone un nivel máximo admisible de trihalometanos, pero existe una nueva directiva europea² que propone un nivel de 100 µg/l. En los últimos años diversos estudios epidemiológicos han evaluado la asociación entre la exposición a subproductos de la cloración y efectos sobre la salud humana. Básicamente hay dos efectos asociados a esta exposición: alteraciones de la reproducción y del desarrollo^{5,6} y diversos tipos de cáncer⁷, siendo el de vejiga el más consistentemente asociado.

El presente trabajo pretende estimar el riesgo de cáncer de vejiga que se puede atribuir poblacionalmente a la exposición a los subproductos de la cloración en 4 zonas de España.

Tabla 1. Evaluaciones de la IARC y niveles recomendados por la OMS para los diferentes subproductos de la cloración

	Clasificación IARC ^a	Nivel recomendado por la OMS (µg/l) ²⁴
Trihalometanos		
Cloroformo (CHCl ₃)	2b (1999) ^b	200
Bromodichlorometano (CHBrCl ₂)	2b (1999)	60
Dibromodichlorometano (CHBr ₂ Cl)	3 (1999)	100
Bromoformo (CHBr ₃)	3 (1999)	100
Ácidos acéticos halogenados (C ₂ O ₂ HX ₃)		
Ácido monocloroacético	–	NAD ^d
Ácido dicloroacético	3 (1995) ^c	50
Ácido tricloroacético	3 (1995)	100
Acetonitrilos halogenados (C ₂ NX ₃)		
Cloroacetnitrilo	3 (1999)	–
Dicloroacetnitrilo	3 (1999)	90
Dibromoacetnitrilo	3 (1999)	100
Bromocloroacetnitrilo	3 (1999)	NAD
Tricloroacetnitrilo	3 (1999)	1
Bromoacetnitrilo	–	–
Hidrato de cloral (tricloroacetaldehído, C ₂ H ₃ O ₂ Cl ₃)		
	3 (1995)	10
Haloacetonas (C ₃ H ₃ OX ₃)		
Cloroacetona	–	NAD
Cloropicrina (CON ₂ Cl ₃)	–	NAD
Cloruro de cianógeno (CNCl)	–	70
MX (3-cloro-4-(diclorometilo)-5-hidroxi-2(5H)-furanona)	–	NAD

^aCategoría 2b: posiblemente cancerígeno. Categoría 3: datos inadecuados para su clasificación como cancerígeno o no cancerígeno.

^bLas evaluaciones del año 1999 corresponden a la monografía núm. 71 de la IARC: Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide.

^cLas evaluaciones del año 1995 corresponden a la monografía núm. 63 de la IARC: Dry cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals.

^dNAD: no hay datos adecuados que permitan una recomendación de nivel guía basado en criterios de salud.

Métodos

Áreas de estudio

El presente trabajo se engloba en el estudio multicéntrico español de cáncer de vejiga, integrado a su vez en el proyecto europeo EPICURO (EPIde miology of the Cancer of UROthelium). Las áreas de estudio están delimitadas por los 18 hospitales que participan aportando casos y controles en 4 provincias españolas: Asturias, Alicante, Barcelona y Tenerife. En Alicante el área de estudio se concentra en la ciudad de Elche y su área de influencia; en Barcelona se distinguen 3 áreas de estudio: área metropolitana de Barcelona, Sabadell, Manresa y las respectivas áreas de influencia.

El área de estudio en Asturias incluye todo el principado y en Tenerife toda la isla.

Análisis de trihalometanos

Distribución de las muestras. Se han tomado 111 muestras de agua potable distribuidas en las áreas de estudio entre septiembre y diciembre de 1999. Se han tomado 36 muestras en el principado de Asturias, 27 en el área metropolitana de Barcelona, 19 en la provincia de Alicante, 10 en la ciudad de Sabadell, 10 en la isla de Tenerife y 9 en la ciudad de Manresa.

Se realizó un protocolo para estandarizar el procedimiento de toma, conservación y envío de las muestras. La elevada volatilidad de los compuestos a analizar requería precaución en la recogida, conservación y envío de las muestras. La determinación analítica se hacía lo antes posible, no dejando pasar más de 15 días desde el muestreo.

Todas las muestras se han tomado por duplicado en viales de 40 ml con tapa de rosca y *septum* de teflón. Se añadieron 3 mg de tiosulfato de sodio para evitar la posterior formación de trihalometanos. Las muestras se toman del grifo, con agua fría, vigilando que no se formen burbujas y que no quede aire entre el agua y el tapón. Los viales son identificados con etiquetas donde consta la fecha del muestreo, la persona que toma la muestra, la dirección y si el agua es directa o de depósito. La muestra era enviada por mensajero hasta el centro de análisis.

Descripción del procedimiento analítico. Se ha seguido la técnica analítica previamente optimizada por Amaral (1996)⁸. Se realiza un pretratamiento de la muestra denominado *purga y trampa*, donde la muestra (5 ml) es inyectada en un recipiente mientras la atraviesa una corriente de helio de 40 ml/min durante 11 minutos. Durante este tiempo los compuestos volátiles son arrastrados de la muestra acuosa al material adsorbente donde quedan retenidos. Posteriormente el material adsorbente se pasa a la fase automatizada del análisis: desorción térmica automatizada (ATD) acoplada a un cromatógrafo de gases con detector de captura electrónica.

Validación de la técnica analítica. Se realizó una validación de la técnica analítica a través de la comparación de resultados propios con los de un laboratorio de referencia. Se tomaron 20 muestras duplicadas distribuidas entre las áreas de estudio. Una de las muestras se envió al laboratorio de referencia y la otra se analizó en los laboratorios propios. La primera validación mostró que se estaban infraestimando niveles. Después de introducir cambios en el procedimiento analítico, se realizó una segunda validación mostrando que el procedimiento que se seguía era correcto.

Revisión bibliográfica

Se ha realizado una revisión bibliográfica de los estudios epidemiológicos con información individual sobre exposición a subproductos de la cloración y cáncer de vejiga urinaria. Para la identificación de los estudios se ha utilizado la base de datos MEDLINE, los archivos de la IARC/OMS y los archivos personales de los autores, y se evaluó la bibliografía de los estudios identificados. Se seleccionaron solamente artículos publicados de estudios con información individual sobre consumo de agua. De éstos, se seleccionaron los artículos con información sobre exposición a THM. Todos menos dos eran de tipo casos y controles y presentaban estimadores del riesgo obtenidos en base a modelos multivariados.

Estimación del riesgo atribuible

La proporción de cánceres de vejiga de ámbito poblacional que se pueden atribuir a la exposición a subproductos de la cloración del agua se ha calculado para las 4 provincias españolas (Barcelona, Asturias, Alicante y Tenerife). Las áreas de Sabadell y Manresa quedan incluidas en la provincia de Barcelona. Se obtuvieron los datos de mortalidad por provincias y para toda España correspondientes al año 1996, publicados por el Instituto de Salud Carlos III (Servicio de Epidemiología del Cáncer del Área de Epidemiología Aplicada). Se ha calculado el riesgo atribuible utilizando la fórmula $AR_p = P(OR-1)/1 + P(OR-1)$, donde P es la proporción de personas expuestas en la población (personas que beben agua del grifo) y OR es el riesgo (*odds ratio*) de ser caso asociado a dicha exposición. Se han estimado los riesgos atribuibles por duplicado aplicando los valores de OR de los 2 estudios con información más detallada sobre niveles de trihalometanos^{9,10}. La información sobre el porcentaje de personas que bebe agua del grifo y agua embotellada se ha extraído de las estadísticas de la parte española del estudio EPICURO, que en la actualidad incluye datos de aproximadamente 1.400 casos y controles. Sobre la base de los resultados del estudio EPICURO, la proporción de personas que consume actualmente agua del grifo en las 4 provincias del estudio es del 61,6%. Un 10,3% consume agua embotellada; un 6,4%, agua de pozo y el 18,6% de las personas, agua de otros orígenes o no beben agua.

Resultados

Niveles de trihalometanos

Las áreas con los niveles más altos se concentran en la costa mediterránea: Sabadell y Alicante, con ni-

veles de 81,0 y 79,7 µg/l, respectivamente. Los niveles más bajos se sitúan en Tenerife y Asturias (7,5 y 20,5 µg/l, respectivamente). Manresa y Barcelona presentan unos niveles intermedios-altos (52,4 y 60,8 µg/l, respectivamente). La tabla 2 muestra estos resultados. Se han definido tres categorías de exposición: áreas de exposición baja (Tenerife y Asturias), áreas de exposición intermedia (Barcelona ciudad y Manresa) y áreas de exposición elevada (Alicante y Sabadell).

Revisión bibliográfica

Se identificaron 10 estudios que evalúan individualmente el riesgo de cáncer de vejiga asociado a la exposición a subproductos de la cloración⁹⁻¹⁸. Todos los estudios encuentran un incremento del riesgo de cáncer de vejiga por exposición a agua clorada o subproductos de la cloración en personas que han consumido agua clorada durante décadas. Los cálculos de riesgo atribuible se basaron en los 2 trabajos que presentaban información de niveles medios de exposición a trihalometanos a lo largo de la vida^{9,10} (fig. 1).

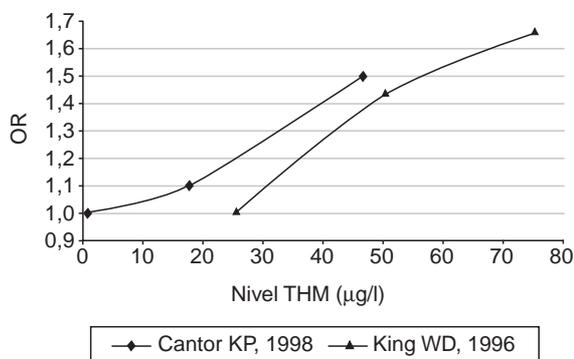
Riesgo atribuible

Los niveles de trihalometanos en Tenerife y Asturias corresponden a un incremento del riesgo del orden del 10% (OR, 1,1), en Manresa y Barcelona a un aumento del riesgo entre el 43% y 50% (OR, 1,43, 1,5) y en Alicante y Sabadell a un riesgo entre 50% y 66% (OR, 1,5, 1,66). El riesgo atribuible en las áreas evaluadas varía entre 0 y el 28,9% (tabla 3) dependiendo de las cifras de trihalometanos presentes. En promedio, un 20% de los casos de cáncer de vejiga en Barcelona, Manresa, Sabadell y Alicante se podrían atribuir a la cloración. Entre todas estas provincias, el número de muertes anuales por cáncer de vejiga atribuible a esta exposición en varones es de alrededor de 95-98 muertes.

Tabla 2. Niveles medios de trihalometanos (µg/l) en las áreas de estudio

	Media geométrica	Media aritmética (desviación estándar)	Mínimo	Máximo	Número muestras
Sabadell	81,0	82,5 (16,5)	64,1	100,9	9
Alicante	79,7	85,9 (30,6)	35,2	125,3	19
Barcelona	60,8	63,6 (20,6)	34,6	121,7	25
Manresa	52,4	56,1 (22,2)	28,3	101,8	9
Asturias	20,5	22,2 (8,5)	6,4	16,3	34
Tenerife	7,5	8,0 (3,4)	5,1	44,5	10

Figura 1. Variación de la OR en función del grado de exposición a THM en los 2 estudios epidemiológicos tomados como referencia para el cálculo del riesgo atribuible.



Discusión

La calidad de las aguas en origen es el principal determinante de la cantidad de subproductos de la cloración generados y explica las diferencias observadas entre las áreas de España estudiadas. Las aguas subterráneas (pozos y minas), con menor cantidad de precursores orgánicos y menor cloro requerido respecto a las superficiales, darán niveles bajos de subproductos de la cloración. Esto se refleja en los niveles de trihalometanos en las diferentes áreas de España. En Tenerife, donde el agua potable es de origen subterráneo, se encuentran los niveles más bajos. El resto de áreas utilizan agua básicamente superficial, pero se observa una diferencia significativa entre los niveles de Asturias y los de la franja mediterránea (Sabadell, Alicante, Barcelona y Manresa), donde la formación de trihalometanos es mayor debido a la peor calidad de las aguas superficiales.

El cálculo del riesgo atribuible para el cáncer de vejiga está basado en determinadas asunciones y por eso

Tabla 3. Número de muertes anuales por cáncer de vejiga en varones atribuibles a la exposición a subproductos de la cloración, estimadas por áreas de estudio

	Riesgo atribuible (%) ^a	Muertes anuales por cáncer de vejiga (varones)	Muertes anuales atribuibles a la exposición a subproductos de la cloración (varones) ^a
Alicante	23,5-28,9	111	29-32
Asturias	5,8-0	86	5-0
Barcelona ^b	20,9-23,5	280	58-66
Tenerife	5,8-0	46	3-0
Total		253	95-98

^aEl primer valor corresponde a las estimaciones en base al estudio de Cantor KP et al, 1998, y el segundo al estudio de King W et al, 1996.

^bLas áreas de Sabadell y Manresa están incluidas en la provincia de Barcelona.

se tiene que considerar con cautela. En primer lugar, la OR aplicada está basada en estudios realizados en América del Norte. Aunque lo ideal sería aplicar una OR correspondiente a la población española, en muchas ocasiones se ha observado que la OR de un nivel de exposición a un factor de riesgo es una medida del riesgo sólida y repetible en distintas poblaciones genéticamente similares¹⁹. Se tomaron los estudios de Cantor et al (1998)⁹ y King et al (1996)¹⁰ por ser los únicos que disponían de OR asociadas a la exposición durante toda la vida a distintos niveles medios de THM. La OR del estudio de Cantor et al corresponde a la población masculina, mientras en la población femenina no se encuentra un aumento del riesgo. Hay que tener en cuenta que en su conjunto los 10 estudios que evalúan cáncer de vejiga asociado a la exposición a subproductos de la cloración encuentran estimaciones de riesgo consistentemente positivas. Sin embargo, los riesgos para estratos específicos de las poblaciones evaluadas (fumadores/no fumadores, varones/mujeres) no son siempre consistentes. En parte esto se puede atribuir al azar, particularmente dado que el cáncer de vejiga es infrecuente en mujeres y el número de casos femeninos es a menudo muy bajo.

En segundo lugar, el cáncer es una enfermedad con un largo período de latencia, por lo que la exposición realmente asociada al efecto no es la actual sino la exposición durante varias décadas antes de la manifestación clínica. En el análisis asumimos que la exposición histórica a los subproductos de la cloración es la misma que la actual, con relación a los niveles de trihalometanos y la prevalencia de consumo de agua del grifo (61,6%). Los registros históricos disponibles de niveles de trihalometanos en agua potable en el área de Barcelona, donde se dispone de esta información desde hace más tiempo, muestran una ligera tendencia al incremento de los niveles a lo largo de las últimas décadas²⁰. Esto sugiere que la población habría estado menos expuesta en el pasado que en la actualidad. Por otro lado, el consumo de agua embotellada ha aumentado en los últimos años de 23 litros per cápita anuales en 1987 a 50 litros per cápita al año en 1997 (Encuesta de Consumo, Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación). Por tanto, la prevalencia de la exposición actual (proporción de personas que beben agua del grifo) es menor que en el pasado. El efecto de estas dos tendencias se complementa en parte.

Hemos utilizado la prevalencia de consumo de agua clorada correspondiente a casos y controles juntos extraída del estudio de casos y controles EPICURO Español, que está aún en fase de recogida de datos. La inclusión de los casos en los cálculos de la prevalencia probablemente resulta en una ligera sobrestimación de los riesgos atribuibles. Utilizando una fórmula alternativa para la estimación del riesgo atribuible ($AR = p [casos] * [OR-1]/OR$) se puede calcular que esta so-

breestimación puede ser, en promedio, del orden del 2-3%.

Asumiendo una exposición intermedia en el ámbito español, el riesgo atribuible sería superior al 20% y el de muertes anuales en España por cáncer de vejiga atribuible a esta exposición ambiental se situaría alrededor de 600 fallecimientos aproximadamente. Este riesgo atribuible estaría entre los más elevados de los descritos en la literatura científica. Un grupo neozelandés²¹ estima en un 25% los cánceres de vejiga que se pueden atribuir a esta exposición ambiental. Estimaciones correspondientes a la población de Ontario (Canadá) atribuyen a esta exposición un 14-16% de los casos de cáncer de vejiga¹⁰, mientras que la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (US EPA)²² calcula que un 2-17% de los cánceres de vejiga en Estados Unidos se podrían atribuir a la exposición a subproductos de la cloración.

La estimación del riesgo atribuible se ha centrado en el efecto por el cual hay datos cuantitativos válidos, a pesar de que el cáncer colorrectal y defectos en neonatos de madres expuestas han sido también asociados a esta exposición. Un análisis reciente de Nueva Zelanda²¹ sobre el riesgo de cáncer colorrectal y efectos reproductivos concluyó que alrededor del 25% de estos efectos podían ser atribuibles a la exposición a los subproductos de la cloración. Resulta imperativo llevar a cabo estudios extensos sobre estos efectos aplicando métodos de evaluación de la exposición detallados.

Existen grandes diferencias en la prevalencia del cáncer de vejiga en España. El patrón geográfico no necesariamente corresponde con los niveles de exposición a trihalometanos ya que, por ejemplo, el tabaco es un factor de riesgo claramente más importante que puede enmascarar en comparaciones ecológicas los efectos de la exposición a subproductos de la cloración.

La cloración del agua y el tratamiento del agua potable más habitual en España pueden representar un riesgo sobre la salud de las personas, incluso estando por debajo de las exigencias de la nueva directiva europea. España es el segundo país de la Unión Europea después de Portugal con los niveles más elevados de trihalometanos²³. Frecuentemente se considera que los procesos utilizados actualmente para la desinfección del agua potable son necesarios para evitar el riesgo de infecciones hídricas. Como consecuencia se considera que el menor de los riesgos se tiene que aceptar 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 como España. El riesgo sobre la salud humana de la cloración del agua es evitable, ya que hay métodos de desinfección y líneas de potabilización alternativos al cloro y a los procedimientos actuales, con igual capa-

cidad desinfectante y menor formación de compuestos clorados y bromados.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los miembros del estudio EPICURO: Adonina García Tardón, Raquel Negrete, Adela Castillejo, Reina García Closas, Consol Serra y Montse Domènech por la recogida de muestras de agua y

Gemma Castaño por sus comentarios al manuscrito. Agradecemos la ayuda técnica de Esther Marco en el laboratorio del CSIC, y a los laboratorios de AGBAR por los análisis de agua complementarios.

Este proyecto ha sido financiado parcialmente por la ayuda número 1999SGR 00241 concedida por el Comissionat Interdepartamental per Recerca i Innovació Tecnològica (CIRIT), y una beca FIS (98/1274). Cristina M. Villanueva goza de una beca de Formación de Investigación, con el apoyo del Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya.

Bibliografía

1. Aguas. Reglamentación técnico-sanitaria para el abastecimiento y control de calidad de las potables de consumo público. RD N.º 1.180/1999 (Sep. 14, 1990).
2. Directiva relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano. D. N.º 98/83/CE (Nov. 3, 1998).
3. Stocker KJ, Statham J, Howard WR, Proudlock RJ. Assessment of the potential in vivo genotoxicity of three trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis* 1997; 12 (3): 169-173.
4. Komulainen H, Kosma VM, Vartiainen SL, Vartiainen T, Kalliste-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 (12): 848-856.
5. Williams MA, Weiss NS. Drinking water and adverse reproductive outcomes [editorial]. *Epidemiology* 1998; 9 (2): 113-114.
6. Reif JS, Hatch MC, Bracken M, Holmes LB, Schwetz BA, Singer PC. Reproductive and developmental effects of disinfection by-products in drinking water. *Environ Health Perspect* 1996; 104 (10): 1056-1061.
7. Cantor KP. Drinking water and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8 (3): 292-308.
8. Amaral OC, Otero, Grimalt JO, Albaiges J. Volatile and semi-volatile organochlorine compounds in tap and riverine waters in the area of influence of a chlorinated organic solvent factory. *Water Res* 1996; 30 (8): 1876-1884.
9. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M et al. Drinking water source and chlorination by-products. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998; 9 (1): 21-28.
10. King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* 1996; 7 (6): 596-604.
11. 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 (7): 704-712.
12. 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 (2): 192-200.
13. 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 (3): 191-198.
14. 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 (7): 492-501.
15. 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 (4): 252-259.
16. 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 (2): 195-200.
17. 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 (6): 1269-1279.
18. Wilkins JR, Comstock GW. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 1981; 114 (2): 178-190.
19. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Vol. I. The design and analysis of case-control studies. Lyon: IARC Scientific Publication N.º 32; 1980.
20. Villanueva C. Exposició a subproductes de la cloració de l'aigua i càncer de bufeta. Bases per a un model d'exposició aplicable a un estudi epidemiològic cas-control [proyecto final licenciatura]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 1998.
21. 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 (1098): 404-407.
22. US Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations: disinfectants and disinfection by-products notice of data availability. Washington, DC: US Environmental Protection Agency 1998. Disponible en: URL: <http://www.epa.gov/ogwdw000/mdbp/dis.html>.
23. 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. Luxemburgo: European Commission, 1997.
24. WHO. Guidelines for drinking-water quality. Recommenda-