

# LA CALIDAD DEL AGUA POTABLE EN AMÉRICA LATINA



## PONDERACIÓN DE LOS RIESGOS MICROBIOLÓGICOS CONTRA LOS RIESGOS DE LOS SUBPRODUCTOS DE LA DESINFECCIÓN QUÍMICA

EDITADO POR: GUNTHER K. CRAUN (INGLÉS)  
ROSARIO CASTRO (ESPAÑOL)

ILSI ARGENTINA

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD



ILSI PRESS • WASHINGTON, DC

# La investigación epidemiológica de los efectos adversos asociados a los subproductos de la cloración del agua potable

Germán Corey

*Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, México  
Organización Panamericana de la Salud*

## Introducción

En 1974 se informó que el cloro que se empleaba para desinfectar el agua de bebida, al reaccionar con compuestos orgánicos naturalmente presentes en las aguas sin tratar, tales como ácidos húmicos y fúlvicos, generaba como subproductos nuevos compuestos orgánicos, los trihalometanos (THM), (Bellar *et al.*, 1974; Rook, 1974). El cloroformo es el más prevalente de los THM y los estudios ambientales posteriores han detectado la presencia de cloroformo en casi todos los suministros de agua tratados con cloración. Se ha demostrado que el cloroformo es carcinógeno en animales de experimentación (Page y Saffiotti, 1976). En los seres humanos los THM pueden afectar en particular al sistema nervioso central, hígado, riñones y tubo digestivo. En el laboratorio se ha demostrado que los THM son mutagénicos y por ende potencialmente carcinogénicos. En la década de 1980 se detectó que en las aguas cloradas también se formaban otros compuestos químicos halogenados, especialmente compuestos organo-clorados no volátiles de alto peso molecular (Glaze *et al.*, 1980).

Los subproductos de la desinfección (SPD), tales como los THM, no son compuestos naturales del agua. Debe advertirse que de los THM, el cloroformo y el bromoformo se emplean ampliamente en la industria y, por ende, pueden ser descargados como desechos hacia algunas fuentes de agua; por lo tanto, es posible encontrar THM en algunas fuentes de agua sin tratar, aunque en la mayor parte de los sistemas de suministro los THM materializan después de haberse desinfectado el agua. Los THM no son biodegradables en el medio acuático donde son sumamente estables, pero son volátiles. Los subproductos de la cloración pueden ser compuestos orgánicos tanto volátiles como no volátiles. El tipo específico y la cantidad de subproductos generados por la cloración dependen de la calidad del agua sin tratar, es decir, de la concentración de precursores húmicos y fúlvicos; de las prácticas de tratamiento del agua,

**Cuadro 1. Desinfectantes y subproductos de la desinfección incluidos por la OMS en sus «Guías para la calidad del agua potable»**

Desinfectantes del agua	Subproductos de la desinfección
Cloro, cloraminas, ozono y dióxido de cloro	Bromato, clorato, clorito, clorofenoles, formaldehído, 3-cloro-4-diclorometil-5- hidroxil-2(5H)-furanona (MX), trihalometanos (THM), ácidos acéticos clorados, hidrato de cloral, cloroacetona, acetonitrilos halogenados y cloruro de cianógeno

especialmente la concentración, el tiempo de reacción y el tipo de compuesto de cloro utilizado; de la temperatura del agua; del pH del agua, y de la presencia o ausencia de amoníaco para la formación de cloraminas. Altos niveles de ácidos húmicos y fúlvicos, altas temperaturas y un pH alcalino, favorecen la formación de THM cuando se clora el agua. El agua superficial clorada contiene más THM que el agua superficial no clorada. Los THM también se encuentran con más frecuencia y en concentraciones mayores en aguas superficiales cloradas que en aguas subterráneas cloradas; las cantidades son de 10 a 100 veces mayores, como consecuencia del mayor contenido habitual de precursores orgánicos en el agua superficial. Además, cuando las cloraminas se utilizan para desinfectar el agua superficial, la concentración de THM formados es inferior que cuando el agua superficial ha sido tratada con cloro. Los THM representan la fracción más significativa del total de halógenos orgánicos presentes en el agua clorada; la segunda fracción en importancia son los ácidos acéticos clorados. Los restantes subproductos de la cloración identificados se encuentran a nivel de traza (menos de 1 ppb).

También otros desinfectantes químicos se emplean para tratar el agua y algunos subproductos se han asociado con estos productos. Los desinfectantes y SPD de más interés se presentan en el **cuadro 1** (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1993).

Este artículo comprende una reseña general de los estudios epidemiológicos hechos sobre los efectos de los subproductos de la cloración en la salud humana y, especialmente, la relación entre THM y cáncer. Han sido pocas las investigaciones epidemiológicas realizadas en relación con otros posibles efectos sobre la salud de los THM y de otros SPD. Los efectos adversos potenciales del cloro y de otros desinfectantes no se tratan por separado en esta ocasión.

## Investigaciones epidemiológicas

A partir de 1974, se han llevado a cabo numerosos estudios epidemiológicos sobre los posibles vínculos entre el consumo de agua clorada y los efectos

adversos para la salud, especialmente el cáncer. Se han utilizado diferentes tipos de estudios epidemiológicos, que se han efectuado en diferentes poblaciones y en diversas regiones, pero los resultados no han sido suficientemente consistentes. Los estudios se han realizado principalmente en los Estados Unidos de América y también han tenido lugar en Canadá, Finlandia y Noruega. Los cánceres más importantes estudiados por su posible asociación con la exposición a los subproductos de la cloración son los de cerebro, colon, esófago, hígado, mama, páncreas, pulmón, recto, riñón y vejiga.

En su mayor parte los estudios epidemiológicos relacionados con los subproductos de la cloración del agua potable han sido de tipo ecológico, pero también se han realizado frecuentemente estudios de casos y controles. Se han considerado varios efectos adversos: cáncer, variación del nivel de lípidos en la sangre y los efectos reproductivos. Sin embargo, la mayor parte de los estudios se ha concentrado en la evaluación del riesgo de cáncer. Los estudios han diferido en lo referente a la disponibilidad de antecedentes relativos a las características de los individuos afectados y a su exposición al agua clorada, subproductos y otros carcinógenos. En su mayor parte han considerado datos sobre la mortalidad; unos pocos han analizado datos sobre la morbilidad.

## **Consideraciones para realizar estudios epidemiológicos**

Dado que el cloro es el desinfectante preferido para los sistemas de suministro de agua potable en la mayor parte de los países, son considerables las poblaciones que se abastecen con agua clorada. Los estudios han considerado al uso de agua superficial clorada como un indicador de la exposición a subproductos de la cloración, pero pocos estudios han incluido datos sobre el consumo de agua; casi todos han hecho supuestos sobre el consumo. Como consecuencia de las habitualmente grandes diferencias en el contenido de subproductos de la cloración (es decir, THM) entre las aguas superficiales y subterráneas cloradas, se ha comparado la morbilidad o la mortalidad por cáncer entre grupos de población que viven en zonas abastecidas por estas dos modalidades de suministro, incluidas las poblaciones de zonas donde se utilizan aguas subterráneas no cloradas, a modo de grupos control.

Cuando se realizan estos estudios epidemiológicos, es muy importante tener presente que las poblaciones no sólo se pueden exponer a los THM a través del agua potable, sino además a través del aire y otras condiciones o productos específicos que también pueden implicar exposición. Por ejemplo, la exposición al cloroformo puede producirse en el medio laboral al usarlo como disolvente, en la síntesis de clorofluorohidrocarbonos y durante el manejo de plaguicidas; con los fármacos (linimentos y antitusivos) y los cosméticos (lociones y dentífricos), y en la cirugía (anestesia). Se deben considerar estas circunstancias al evaluar la exposición total a través de todas las rutas ambientales posibles

antes de atribuir la ocurrencia del cáncer exclusivamente a la exposición al agua potable clorada. Es necesario hacer una medición precisa tanto del efecto producido a dosis bajas como de la exposición a través de todas las fuentes, para no incurrir en sesgos por clasificaciones erróneas.

Además de los subproductos de la cloración o de otro tipo de desinfección, el agua tratada para el consumo humano puede contener a menudo diversas otras sustancias, muchas de ellas carcinógenos comprobados o sospechosos tanto en animales como en seres humanos. Sobre la base de la información mundial, se ha encontrado en el agua potable más de 700 sustancias; 20 son carcinógenos comprobados, 23 son sospechosas de ser carcinógenas, 18 son promotores carcinogénicos y 56 son mutágenos (Kraybill, 1981). En sus recientes «Guías para la calidad del agua potable», la OMS menciona 14 sustancias que pueden estar presentes en el agua potable y que son de interés potencial para la salud pública por ser carcinógenos: arsénico, 1,2-dicloroetano, cloruro de vinilo, benceno, benzo(a)pireno, acrilamida, alacloro, 1,2-dibromo-3-cloropropano, 1,3-dicloropropeno, hexaclorobenceno y, como SPD, bromato, 2,4,6-triclorofenol, bromodichlorometano y cloroformo (OMS, 1993).

Esta situación plantea un problema metodológico fundamental para los estudios que investigan una correlación entre ciertos cánceres de las poblaciones humanas y la presencia de THM en el agua potable. Es necesario descartar la confusión generada como consecuencia de la exposición simultánea a varios de estos agentes carcinogénicos antes de atribuirles cualquier exceso que se encuentre en un cáncer en particular. Además, deben considerarse las posibles interacciones aditivas o sinérgicas. Esto resulta muy difícil en los estudios epidemiológicos retrospectivos si no ha habido un monitoreo histórico riguroso de gran parte de estas sustancias en los sistemas de suministro de agua; sólo se pueden encontrar registros de monitoreos para años relativamente recientes.

Como ya se señaló, otro problema metodológico importante en los estudios epidemiológicos ambientales, es realizar una evaluación precisa de la exposición de las poblaciones, especialmente cálculos cuantitativos de la exposición acumulativa individual a los subproductos. Al evaluar la exposición, deben analizarse cuidadosamente los siguientes elementos:

- el componente ambiental al cual se expone la persona (agua, aire, etc.);
- la concentración del supuesto agente causal en el componente ambiental estudiado, y
- la magnitud, frecuencia y tiempo que la persona se expone al componente ambiental contaminado.

Cuando se han hecho cálculos cuantitativos de la exposición, se han basado principalmente en la medición de la fracción volátil de los compuestos orgánicos, en la que predominan los THM. Se ha dado por sentado que los niveles de THM o de cloroformo en el agua son buenos indicadores de los subproductos de la cloración. Sin embargo, muchos de los compuestos

orgánicos presentes en el agua potable se encuentran en la fracción no volátil, y quizás otros problemas toxicológicos del agua potable residan en la compleja mezcla de compuestos orgánicos que constituyen la fracción no volátil.

En lo posible, los estudios epidemiológicos deben incluir una evaluación histórica no sólo de la calidad del agua tanto en la fuente como en la red, sino también de la cantidad de agua consumida. También hay que efectuar análisis de la calidad del agua en relación con determinados contaminantes, tanto volátiles como no volátiles, que sean de interés.

Una de las características más significativas del desarrollo del cáncer es su largo período de latencia: el tiempo que transcurre entre el momento que el agente causa el daño en la célula que se convertirá en cancerosa y la detección clínica de la enfermedad. Esta latencia puede variar de 10 a 20 años o más. Aquí reside una de las mayores limitaciones de los estudios epidemiológicos del cáncer: la determinación generalmente de manera retrospectiva de las características y la magnitud de la exposición antes del comienzo del daño celular. En la mayor parte de los estudios epidemiológicos de cáncer asociado con el ambiente (estudios de casos y controles), sólo se puede obtener con certidumbre esta información a partir de un riguroso interrogatorio de los entrevistados sobre las condiciones de la exposición pasada, y contando con buenos registros históricos de mediciones adecuadas y representativas que se hayan hecho de los presuntos agentes presentes en el medio en donde han vivido los entrevistados.

En los estudios epidemiológicos retrospectivos, es difícil calcular la exposición pasada de los individuos. Si el estudio incluye casos incidentes de cáncer, quizás sea posible construir un historial personal relativamente confiable con respecto, por ejemplo, a la cantidad de agua consumida, el lugar de residencia y los tipos de suministro y de tratamiento de agua, así como evaluar la exposición simultánea a otras fuentes posibles de THM. Sin embargo, esta información retrospectiva quizás no sea confiable cuando se obtiene de cónyuges o parientes de las personas que han muerto de cáncer. Es casi imposible conseguir esta información cuando solo se emplean certificados de defunción como base del estudio.

La magnitud, frecuencia e intensidad de la exposición a los THM (y otros SPD), así como la frecuencia de los efectos adversos en la salud, pueden ser modificadas por la influencia de otros factores, tales como la ocupación, la residencia en la ciudad o el campo, y la región geográfica. Estos factores sumados a otros, tales como la edad, el sexo, la raza, el riesgo genético (predisposición familiar), la alimentación, el consumo de alcohol y de tabaco y el nivel educativo, pueden convertirse en factores de confusión. Cuando un factor se relaciona con la exposición al agua potable e independientemente es también un factor de riesgo en relación con el cáncer, se le considera como factor de confusión. Si estos factores no están identificados ni controlados en

el diseño y/o el análisis de los estudios epidemiológicos, pueden confundir la interpretación de las asociaciones que se observan. En consecuencia, es importante evaluar, controlar y analizar apropiadamente los factores de confusión. La alimentación, el consumo de alcohol y tabaco y la ocupación, ofrecen interés porque son variables que pueden representar un riesgo adicional al tipo específico de cáncer que puede estar asociado con los subproductos de la cloración.

## **Asociación epidemiológica y causalidad**

En las investigaciones epidemiológicas, la frecuencia y distribución de las enfermedades en las poblaciones humanas se estudian en relación con diversas variables de tiempo y lugar que son características de los individuos. El objetivo principal de estos estudios es reconocer los factores causales o determinantes de la enfermedad para proponer medidas correctivas (de prevención y control) a fin de reducir su frecuencia. Habida cuenta de que la investigación epidemiológica ambiental se basa en gran medida en la observación y está sujeta a errores sistemáticos y aleatorios, se plantean dudas acerca de si los resultados obtenidos en un momento dado son causales o no. En consecuencia, la epidemiología debe buscar la información científica que en cuanto a antecedentes biológicos y fisiopatológicos del proceso etiológico le pueden proporcionar ciencias tales como la biología, la bioquímica, la toxicología y la farmacología, para confirmar la validez de los resultados observados en las poblaciones con antecedentes biológicos y fisiopatológicos del proceso etiológico. Hace tres decenios se postuló una serie de criterios para ayudar a los epidemiólogos a evaluar la causalidad de las asociaciones observadas en sus investigaciones (Bradford-Hill, 1965). Se sugirió que para tratar de distinguir las relaciones causales de las no causales se tomaran en consideración algunos de los siguientes criterios:

- La fuerza de la asociación, que describe la magnitud del riesgo relativo (RR) o de la razón de disparidades (RD) que se observa en el estudio. Es más probable que sean causales las asociaciones fuertes que las débiles. Cuanto más fuerte sea la asociación (o sea, mientras mayor sea el valor de RR o de la RD sobre 1), son menores las probabilidades de que la asociación se deba a diversas fuentes de error capaces de distorsionar los resultados. Sin embargo, el hecho de que una asociación sea débil no excluye la existencia de una relación causal.
- La consistencia se refiere a la observación reiterada de una asociación en diferentes poblaciones en distintas circunstancias. Si gran número o la mayor parte de los estudios de una relación dada producen resultados similares, la interpretación causal se fortalece.
- La temporalidad se relaciona con la importancia que tiene para el

investigador el establecer si la causa en la hipótesis (exposición en estudio) fue anterior a la aparición de la enfermedad.

- El gradiente biológico o la relación dosis-respuesta atañe a la observación de que la frecuencia o la gravedad de la enfermedad aumenta con la dosificación o el nivel de la exposición crecientes; su observación apoya generalmente una interpretación causal. Sin embargo, la ausencia de una relación dosis-respuesta no excluye una asociación causal.
- La plausibilidad se refiere a la admisibilidad biológica de la hipótesis. Si el efecto que se estudia tiene sentido en el contexto de los actuales conocimientos biológicos, es más probable que se acepte una interpretación causal, aunque pueda ser equivocada.
- Si bien las evidencias experimentales en humanos o de estudios epidemiológicos de intervención son convenientes, es raro que estén disponibles.

## Tipos de estudios epidemiológicos

En general, los estudios epidemiológicos se dividen en estudios observacionales y no observacionales. Los estudios observacionales pueden ser transversales y longitudinales. Los estudios transversales evalúan la exposición y el efecto simultáneamente. Los estudios longitudinales pueden ser prospectivos o retrospectivos. En los estudios prospectivos, las variables de la exposición y del efecto se analizan a lo largo del tiempo, a partir del momento de la exposición; el prototipo de estos estudios son los estudios de cohortes. En los estudios retrospectivos, la enfermedad identificada se estudia en relación con exposiciones o situaciones previas que pueden estar asociadas con su causa. Los estudios de casos y controles son considerados retrospectivos. El **cuadro 2** presenta tres maneras de clasificar los diversos tipos de estudios epidemiológicos.

En los estudios epidemiológicos experimentales el investigador modifica activamente las condiciones de la exposición para observar las variaciones posteriores de los efectos en las personas. Por diversas razones, los estudios experimentales en la población humana son impracticables y poco éticos y se limitan por ende a ensayos clínicos y estudios de intervención (por ejemplo, adición de fluoruro al agua potable y de yoduro a la sal).

Los estudios epidemiológicos no experimentales son el tipo de estudio más común en epidemiología. A su vez se dividen en dos categorías principales: los estudios descriptivos y los estudios analíticos. Los estudios descriptivos son generalmente los primeros que se emprenden cuando la información disponible sobre un problema es poca o ninguna. Hacen una evaluación inicial del problema y proporcionan información básica sobre la frecuencia y la



**Cuadro 2. Clasificaciones de los estudios epidemiológicos**

Descriptivos	Incidencia o prevalencia de las enfermedades, mortalidad Ecológicos De prevalencia Transversales	
Analíticos	Casos y controles Cohortes	
No experimentales u observacionales		
Experimentales o no observacionales (estudios de intervención)		
Longitudinales	Prospectivos	Cohortes Cohortes históricas
	Retrospectivos	De casos y controles
Transversales		

distribución de la enfermedad en estudio según edad, sexo, raza, ocupación, residencia y otras clasificaciones. Se determinan así las características demográficas, sociales, espaciales y temporales de la enfermedad. Cuando están bien hechos, los estudios descriptivos proporcionan una buena imagen instantánea del problema y aportan las primeras ideas sobre las posibles asociaciones, las que en esta etapa sólo se consideran hipótesis. Los estudios descriptivos contribuyen a reconocer los problemas pero no se pueden emplear para evaluar las asociaciones causales. Los estudios analíticos producen mejor información para deducir las posibles relaciones causales entre las presuntas variables ambientales y los potenciales efectos adversos sobre la salud.

Los estudios ecológicos son un tipo específico de estudio descriptivo. Con ellos se procura correlacionar la distribución de una enfermedad en las poblaciones en función del tiempo y/o lugar, con la distribución temporal y/o espacial de algún presunto factor ambiental. En estos estudios la unidad de análisis es una población o grupos poblacionales, no el individuo. Por lo tanto, se emplean estadísticas de salud de las poblaciones (tendencias en el tiempo y distribución espacial de la morbilidad y/o mortalidad) y datos relativos a la vigilancia ambiental (tendencias en el tiempo y distribución espacial de las concentraciones del presunto factor ambiental). La calidad de los resultados de los estudios ecológicos depende de la representatividad, la integridad y la calidad de la información contenida en los registros específicos que se hayan empleado.

Los estudios analíticos tratan con individuos, investigando los antecedentes de la exposición y de la enfermedad que interesa en cada persona. En los estudios epidemiológicos analíticos, los diseños clásicos son los estudios de casos y controles y los de cohortes. Se puede estudiar la incidencia o la prevalencia de enfermos y de fallecidos. Mientras en los estudios de cohortes

se compara la frecuencia de la enfermedad en los individuos expuestos y no expuestos, en los estudios de casos y controles se compara la frecuencia de la exposición en los casos (pacientes) con la de otros individuos que no están enfermos (grupo de control). Al reunir la información sobre la enfermedad o la exposición se debe evitar en lo posible todo sesgo de observación. Hay que prevenir el sesgo de selección al incorporar a los participantes en el estudio. El sesgo de confusión se puede controlar en el momento de la selección y mediante el apareamiento de los participantes en el estudio, o con la recolección de información pertinente con fines de evaluación y control durante el análisis de los datos.

La frecuencia de la exposición en los casos o pacientes y en los controles, debe ser significativamente diferente para deducir una relación causal entre la enfermedad y la exposición previa. Esta diferencia se expresa con un indicador característico del estudio de casos y controles que se denomina razón de disparidades (RD). En los estudios de cohortes se utilizan dos medidas de asociación: el riesgo relativo (RR), que es la razón entre la incidencia de la enfermedad en los individuos expuestos y su incidencia en los individuos no expuestos, y la diferencia de riesgo, que es la incidencia o la prevalencia de la enfermedad en el grupo de individuos expuestos menos la incidencia o la prevalencia entre los individuos no expuestos.

Muchos epidemiólogos creen que los estudios de cohortes proporcionan la mejor información y, por lo tanto, la fuerza de asociación (indicada por el valor del riesgo relativo) ofrece la máxima credibilidad. Hay menos oportunidades de sesgos de observación porque el observador se asegura que la exposición se produzca primero y luego observa el efecto de esta exposición. Sin embargo, los estudios de cohortes presentan algunos inconvenientes: alto costo, la dificultad para asegurarse que los individuos no abandonen el estudio durante el período de seguimiento, la necesidad de formar grupos muy grandes cuando el efecto que se observa es de baja incidencia (por ejemplo, el cáncer), y la necesidad de observar a los individuos durante un período de 15 a 20 años, dada la prolongada latencia de la enfermedad, como ocurre también con el cáncer, lo que es generalmente imposible. Aunque los estudios de cohortes son difíciles de conducir y resultan costosos, se han efectuado y se siguen efectuando, especialmente en los países altamente industrializados.

Como consecuencia de su diseño, los estudios de casos y controles ofrecen una capacidad estadística mayor para estudiar enfermedades tan infrecuentes como el cáncer. Los estudios de casos y controles requieren de menos participantes, tienen la ventaja de costos más bajos y se pueden completar en lapsos relativamente cortos. El inconveniente de estos estudios es que, por su carácter retrospectivo, son más propensos a ciertos sesgos sistemáticos, y las exposiciones históricas producidas a menudo en un pasado distante son difíciles de determinar con exactitud. Sin embargo, un buen investigador reconoce todo

**Cuadro 3. Fuerza de la asociación en los estudios epidemiológicos**

Riesgo relativo o razón de posibilidades	Interpretación
1,0 a 1,2	No hay correlación
1,2 a 1,5	Correlación débil
1,5 a 3,0	Correlación moderada
3,0 a 10,0 ó más	Correlación fuerte

esto y toma las medidas adecuadas para asegurar que los sesgos se reduzcan al mínimo y que las exposiciones se determinen con la mejor exactitud que sea posible. La medida de la asociación, la RD, se interpreta de la misma manera que el RR, aun cuando evalúe las diferencias de exposición entre casos y controles.

Cuando el RR o la RD tienen un valor de 1, no hay asociación entre la exposición y la enfermedad que se estudia. A medida que el valor aumenta por encima de 1, la fuerza de la asociación va siendo mayor, lo que corrobora la hipótesis de una relación posiblemente causal entre las variables estudiadas. Cuando el valor disminuye a menos de 1, hay que considerar la hipótesis de que la exposición tenga un efecto protector. Además, para interpretar el valor de RR o RD hay que calcular los límites de confianza superiores e inferiores que determinan el intervalo dentro del cual el valor del RR o la RD puede variar con gran certeza si el estudio se repite muchas veces. La interpretación del valor del RR o de la RD se indica en el **cuadro 3**.

## Estudios epidemiológicos sobre cloración del agua, subproductos de la cloración y cáncer

### *Estudios ecológicos*

A mediados de la década de 1970, los estudios ecológicos condujeron a la hipótesis de una posible asociación entre el agua clorada y el cáncer (Harris, 1974; Page *et al.*, 1976). En los Estados Unidos de América se llevaron a cabo unos 20 estudios de este tipo entre 1974 y 1985. Casi todos tendieron a demostrar que el cáncer (especialmente de colon, estómago, recto y vejiga) tenía más incidencia o provocaba una mayor mortalidad en las comunidades abastecidas por suministros de agua superficial clorada. También en otros países se han hecho estudios ecológicos que han alentado la hipótesis de una asociación epidemiológica (Wigle *et al.*, 1986; Flaten, 1992; Koivusalo *et al.*, 1994). Por ejemplo, el estudio ecológico realizado en Finlandia (Koivusalo *et al.*, 1994) evaluó la exposición histórica a la actividad mutagénica del agua potable suministrada entre 1955 y 1970 (empleando modelos matemáticos basados

tanto en datos históricos sobre el tratamiento del agua en ese período como en mediciones directas en muestras de agua más recientes). Sólo se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la mutagénesis del agua y los cánceres de riñón y vejiga, pero como los RR fueron muy pequeños se complicó la interpretación de la asociación.

En la década de 1980, se registró una tendencia creciente a promover el desarrollo de estudios analíticos a fin de superar las limitaciones de los estudios descriptivos (National Research Council, 1980). Actualmente parece tener poca importancia el realizar más estudios ecológicos de la asociación entre el agua potable clorada o subproductos en el agua y el cáncer, pues ya se ha sugerido la hipótesis y la interpretación de los resultados de estos estudios se ve muy limitada (Morganstern, 1982).

### *Estudios analíticos*

Se han llevado a cabo varios estudios de casos y controles a partir del análisis de certificados de defunción (Alavanja *et al.*, 1978; Struba, 1979; Brenniman *et al.*, 1980; Young *et al.*, 1981; Gottlieb *et al.*, 1982). Esta metodología el análisis de la información sobre casos y controles obtenida sólo de certificados de defunción-, es más fácil, más rápida y menos costosa que el estudio de casos y controles convencional que incluye la entrevista a pacientes y controles o a sus cónyuges o parientes sobrevivientes. Sin embargo, la información que se puede obtener de los certificados de defunción es muy limitada e imprecisa con respecto a factores de riesgo, factores de confusión y exposición histórica a agua potable clorada o a subproductos de la cloración. Las probabilidades de que el riesgo observado se deba a alguna distorsión son muy altas con este enfoque, pues no es posible reconstruir con precisión los antecedentes de los casos y los controles con respecto a sus lugares de residencia y resulta muy difícil obtener información para evaluar adecuadamente los factores de confusión.

Con este tipo de diseño se pudo evaluar un gran número de localizaciones del cáncer: colon, esófago, estómago, hígado, mama, páncreas, recto, riñón y vejiga. En los cinco estudios antes mencionados, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para los cánceres de colon, recto y vejiga; sin embargo, los valores de la RD fueron relativamente bajos y variaban entre 1,3 y 2, 1,4 y 2,3 y 1,5 y 2 respectivamente. Debido a que estos valores de la RD reflejan una asociación débil o moderada (cuadro 3) y las limitaciones metodológicas ya señaladas, es imposible decidir de manera concluyente si las asociaciones observadas son el resultado de la exposición al agua clorada o de sesgos insuficientemente controlados.

También se han realizado estudios de casos y controles con información obtenida en entrevistas a individuos seleccionados o en otras fuentes. Los de

mayor interés se ocuparon fundamentalmente de los cánceres de colon y vejiga. Los estudios realizados en los Estados Unidos de América, tres de casos y controles en Carolina del Norte (Cragle *et al.*, 1985) y Wisconsin (Young *et al.*, 1987, 1990) y uno de cohortes llevado a cabo en Nueva York (Lawrence *et al.*, 1984) investigaron la correlación entre el cáncer de colon y el consumo de agua superficial clorada, que se supuso que contenía THM o cloroformo.

El estudio de Carolina del Norte encontró una relación positiva con la edad y el tiempo de exposición al agua clorada. En el subgrupo de personas de 50 a 90 años se observó un progresivo incremento de la RD con el aumento de la edad, tanto entre los expuestos entre uno a 15 años como entre los que tenían más de 15 años de exposición; esto podría indicar un incremento general del riesgo de cáncer a medida que aumenta el tiempo de exposición medido éste en función de la edad. También se observó que en las personas con más de 15 años de exposición, en todos los grupos de edad la RD era más alta que en las personas con menos de 15 años de exposición, aunque esta comprobación sólo fue estadísticamente significativa para los individuos de más de 60 años de edad.

Sin embargo, los dos estudios de Wisconsin y el de Nueva York no verificaron una asociación entre el cáncer de colon y la exposición estimada a los THM (Wisconsin) o el cloroformo (Nueva York). En consecuencia las pruebas epidemiológicas no fueron concluyentes para el cáncer de colon.

Con respecto al cáncer de vejiga, algunos estudios de casos y controles han encontrado evidencias de correlación entre débiles y moderadas, mientras que otros estudios no han encontrado ninguna. Esta situación conduce a la conclusión de que las evidencias de una asociación entre el cáncer de vejiga y el agua clorada o los THM pueden resultar sugestivas pero por el momento son insuficientes.

Diversos análisis de un estudio de carácter nacional realizado en los Estados Unidos de América mientras se llevaba a cabo una encuesta también nacional para evaluar el riesgo de la sacarina (Cantor *et al.*, 1985, 1987, 1990), sólo verificaron una asociación estadísticamente significativa (RD = 2,3) en los individuos que habían residido durante más de 60 años en áreas abastecidas con agua clorada y que, además, no habían sido fumadores ni habían trabajado en ocupaciones que entrañaran riesgo de cáncer de vejiga. Cuando se investigó la cantidad diaria de agua clorada consumida, el grupo con más de 60 años de residencia mostró, además, una historia de consumo de agua significativamente mayor que el promedio (RD = 3,2). Un análisis aparte de los datos de Iowa dentro de este estudio nacional (Lynch *et al.*, 1990), encontró que el riesgo de cáncer de vejiga en los individuos que habían vivido más de 40 años en zonas abastecidas con agua clorada era mayor que el de quienes habían consumido aguas subterráneas sin clorar.

Otro estudio de casos y controles, empezado en 1986 y llevado a cabo

también en Iowa (Lynch *et al.*, 1990) investigó algo más sobre la posible correlación entre el agua clorada (con análisis químicos específicos del agua potable) y los cánceres de cerebro, colon, páncreas, riñón, recto y vejiga, pero todavía no se han publicado los resultados.

En Massachusetts se efectuó un estudio de casos y controles a partir de la hipótesis de que los individuos que habían vivido en zonas abastecidas con agua superficial cloraminada tenían un riesgo menor de presentar cáncer de vejiga que los que habían vivido en áreas abastecidas con agua superficial clorada, partiendo de la premisa que la generación de THM es significativamente inferior en el agua cloraminada que en el agua que sólo está clorada (Zierler *et al.*, 1988). Se comprobó que el riesgo de mortalidad por cáncer de vejiga era significativamente mayor en las áreas abastecidas con agua clorada que en las áreas abastecidas con agua cloraminada. Entre 1990 y 1991 se llevó a cabo en Colorado un estudio de casos y controles sobre la aparición de cáncer de vejiga (McGeehin *et al.*, 1993). Se comprobó que el riesgo de cáncer de vejiga estaba asociado con el tiempo de exposición al agua superficial clorada; los valores de la RD aumentaban a medida que se prolongaba la exposición hasta llegar a un valor de 1,8.

En los Estados Unidos de América se realizó un intento adicional de integrar la información epidemiológica sobre este tema mediante la metodología del metanálisis, la cual combina los datos de varios estudios epidemiológicos para presentar una estimación global del riesgo (Morris *et al.*, 1992). Se analizaron nueve estudios de casos y controles y un estudio de cohortes, efectuados en los Estados Unidos de América entre 1978 y 1987. El metanálisis indicó un RR global de aproximadamente 1,15 (intervalo de confianza de 95% [IC 95%], 1,09-1,20) para la totalidad de los cánceres probablemente relacionados con la exposición a los subproductos de la cloración. También se encontró aumento del riesgo de cáncer de vejiga con un RR de 1,21 (IC 95% 1,09-1,34) y de cáncer rectal con un RR de 1,38 (IC 95% 1,01-1,87). Estos valores indican una asociación débil; no son muy útiles para aclarar las dudas planteadas acerca de la causalidad, pues el metanálisis no corrige las fallas metodológicas de los estudios originales. Varios de los estudios de casos y controles que se incluyeron estaban basados en el análisis de certificados de defunción.

## **Estudios epidemiológicos de otros efectos adversos**

Se han realizado algunas investigaciones epidemiológicas sobre la posible relación entre la exposición al agua clorada y variaciones de los lípidos en la sangre, especialmente el colesterol. En un estudio transversal (Zeighami *et al.*, 1990), se hizo un intento de detectar diferentes niveles de colesterol en comunidades abastecidas con agua clorada (hipotéticamente mayores) en comparación con las que recibían agua sin clorar (hipotéticamente menores).

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas. Otros estudios transversales y experimentales no han logrado confirmar la hipótesis (Riley *et al.*, 1995).

También se han efectuado estudios epidemiológicos para evaluar las posibles asociaciones entre el agua clorada y efectos adversos en el proceso de reproducción, especialmente el bajo peso al nacer y la prematuridad. En un estudio transversal (Bove *et al.*, 1995) realizado en los Estados Unidos de América (New Jersey) se evaluaron los efectos de diversos contaminantes del agua potable sobre los resultados del parto. Se encontró una correlación moderada ( $RD \geq 1,5$ ) entre los THM y el período de gestación reducido, defectos del sistema nervioso central, paladar hendido y defectos cardíacos mayores. Otro estudio transversal (Aschengrau *et al.*, 1993) encontró una correlación mayor entre alta frecuencia de mortinatos y la cloración del agua potable. Dos estudios de casos y controles, llevados a cabo en New Jersey (Bove *et al.*, 1992) e Iowa (Kramer *et al.*, 1992), verificaron una débil asociación entre la exposición a THM y bajo peso al nacer.

Las investigaciones epidemiológicas sobre el agua potable y los efectos adversos en la reproducción y el desarrollo están todavía en una primera etapa. Los estudios no han sido concluyentes por razones de diseño (varios han sido descriptivos o transversales), el pequeño número de individuos incluidos y el manejo inadecuado de los sesgos y factores de confusión; sin embargo, sugieren nuevos campos de investigación. Como ocurre en los estudios sobre el cáncer, hay aquí varios factores de confusión posibles; en particular, la exposición pasada o presente a otros agentes ambientales especialmente agentes químicos, que ejercen también efectos teratogénicos y afectan al sistema reproductivo.

## Discusión

Los estudios epidemiológicos sobre la relación entre el agua potable y el cáncer han sido, en su mayoría, ecológicos y de casos y controles. En general, los estudios han diferido notablemente en cuanto al diseño, control de sesgos, manejo de factores de confusión y evaluación de la exposición al agua clorada y los THM.

A pesar de las diferencias en diseños y control de variables, hay cierta consistencia en los resultados de los estudios. La mayor parte de los estudios ecológicos ha asociado la morbilidad o la mortalidad por cánceres de colon, recto y vejiga con el agua superficial clorada, aunque no se pueden descartar por completo los cánceres en otros órganos. En algunos estudios de casos y controles, los resultados han indicado una asociación epidemiológica débil o moderada entre los cánceres de colon y de vejiga y el agua clorada, aunque en otros los resultados no han mostrado asociación alguna. Los resultados positivos están relacionados con la exposición prolongada al agua clorada (de 30 a 40

años) y con la edad de las personas expuestas (60 años o más). Sin embargo, los estudios de casos y controles han proporcionado una base sólida para emprender nuevos estudios del riesgo que puede estar asociado con la exposición a los SPD en el agua potable.

Aunque los resultados de los estudios de casos y controles que usaron entrevistas no son del todo concluyentes, han podido superar adecuadamente las limitaciones principales de los estudios ecológicos y de los estudios de casos y controles basados en certificados de defunción: la evaluación de la exposición histórica a los THM, la completa identificación y control de los sesgos, factores de confusión y otros factores de riesgo, y la identificación y cuantificación de otras sustancias carcinogénicas que también están presentes en la exposición a los THM. Sin embargo, estas limitaciones no siempre fueron consideradas en estos estudios de casos y controles. Si los datos históricos fueran bastante completos, sería posible hacer una evaluación retrospectiva de la relación dosis-respuesta, el gradiente biológico que es uno de los criterios fundamentales de entre los criterios de causalidad ya mencionados.

En general, la metodología de los estudios analíticos relativos a esta esfera se ha perfeccionado progresivamente en cuanto al diseño, el control de sesgos y factores de confusión y la evaluación de las diversas condiciones de exposición. En consecuencia, se han reconocido las diferentes fuentes de agua destinadas al consumo humano (superficiales, subterráneas, de pozos municipales y de pozos privados, por ejemplo); se han registrado las características del proceso de tratamiento, el momento de cloración y las concentraciones pasadas y presentes (exposición histórica) de THM, especialmente del cloroformo; se han hecho análisis históricos de los procesos de tratamiento de aguas y se ha calculado el consumo del agua. Sin embargo, en los estudios no se ha establecido explícitamente ni cuantificado la presencia simultánea de otras sustancias definitiva o probablemente carcinógenas para los seres humanos. Esta deficiencia puede haber contribuido significativamente a que no se observaran resultados concluyentes y debe corregirse en los futuros estudios epidemiológicos ambientales. Las principales áreas de interés para los futuros estudios epidemiológicos de cáncer asociado con la cloración del agua deben ser: 1) el estudio de los órganos afectados con mayor frecuencia, 2) la estimación del riesgo a dosis bajas y 3) la evaluación cuantitativa de la exposición.

Es necesario ampliar los estudios a las poblaciones que durante mucho tiempo hayan estado consumiendo agua cloraminada, así como a las abastecidas con agua tratada con ozono y otros desinfectantes. Esto permitiría comparar los riesgos asociados con los diversos SPD.

Cuando los grupos que consumen agua no clorada son pequeños, sea de fuentes subterráneas o superficiales, la metodología se ve limitada. Al equiparar estos grupos con grandes poblaciones que han estado consumiendo agua clorada



durante varios decenios, es difícil detectar estadísticamente pequeñas variaciones del riesgo.

Las condiciones imperantes para realizar estudios epidemiológicos en América Latina pueden ser favorables en ciertos países porque el tamaño de las poblaciones tanto expuestas como no expuestas es generalmente grande. Algunas poblaciones que todavía no están abastecidas por servicios de agua potable posiblemente podrían incluirse en estudios de casos y controles o en programas de vigilancia a largo plazo. Dado que la esperanza de vida en muchos países es de más de 70 años, puede ocurrir que los estudios de cohortes para enfermedades como el cáncer cuya incidencia es baja resulten factibles en poblaciones que empleen agua clorada o sin clorar. Aunque se dispone de registros de la calidad del agua durante largos períodos, es preciso mejorarlos a medida que aumente el número de sistemas de provisión de agua en que se efectúe la vigilancia para detectar THM. De manera similar, los registros de cáncer existentes podrían ser útiles con este fin. Para realizar estudios de cohortes o de casos y controles en América Latina, es importante determinar correctamente los efectos adversos y cuantificar la exposición. Dado que el cáncer se está convirtiendo en un tema de interés creciente en los países más desarrollados de América Latina, es recomendable realizar estudios epidemiológicos, tomando en consideración las limitaciones metodológicas de la mayor parte de los estudios anteriores; si esta advertencia se observa estrictamente, los estudios que se hagan en América Latina pueden constituir un aporte significativo al conjunto de evidencias epidemiológicas sobre la asociación entre THM y cáncer.

A fin de mejorar la estimación de la exposición, es preciso caracterizar y diferenciar tanto las aguas superficiales como las subterráneas en lo que se refiere a la cantidad de cloro empleado en el proceso de desinfección, el momento en el proceso del tratamiento en que se aplica la cloración, las concentraciones de THM (especialmente de cloroformo) y las concentraciones de otras sustancias seleccionadas localmente para fines de vigilancia.

Un método para calcular el riesgo carcinogénico de la exposición consiste en analizar el potencial mutagénico del agua potable. Como ya se dijo, el estudio finlandés (Koivusalo *et al.*, 1994) empleó este prometedor método; sin embargo, se considera que sus conclusiones requieren todavía de validación, especialmente antes de utilizarlo ampliamente, pues en general en la mayor parte de los servicios de abastecimiento de agua no se registra la información necesaria para hacer una evaluación histórica de los niveles de mutagénesis. En Finlandia, la presencia de MX en el agua fue utilizada como indicador mutagénico. El MX es un subproducto mutagénico potente que solo ha sido detectado y evaluado en unos pocos países.

Los futuros estudios en América Latina u otras partes del mundo deben descansar más en datos de incidencia de cáncer que en los de la mortalidad.

Además, los estudios de intervención a largo plazo y bien diseñados podrían ser útiles en América Latina para observar las variaciones de la incidencia de cánceres asociados con la cloración. Estos estudios de intervención requerirían introducir sólo pequeñas modificaciones en el proceso de tratamiento del agua para reducir significativamente la concentración de THM y, en consecuencia, la exposición.

## Conclusiones

Las evidencias científicas actuales son insuficientes como para aseverar que la cloración del agua representa un riesgo significativo de cáncer. Las incertidumbres que se plantean acerca de la información toxicológica y epidemiológica disponible limitan la capacidad de evaluar los riesgos para la salud humana que están asociados al agua desinfectada.

El examen de la bibliografía epidemiológica de los últimos 20 años no proporciona razones poderosas como para recomendar la eliminación radical del cloro como desinfectante del agua. Aunque sea con pruebas insuficientes, los estudios epidemiológicos indican que la magnitud global de riesgo de cáncer como consecuencia de la exposición a THM es moderada: el riesgo relativo es del orden de 1,5 a 2. Sin embargo, incluso con estos niveles moderados de riesgo y teniendo en cuenta la magnitud de las poblaciones expuestas, se podría atribuir a los subproductos de la cloración la ocurrencia anual de al menos algunos miles de casos de varios tipos de cáncer, especialmente de colon, recto y vejiga.

Es oportuno insistir en dos puntos para elaborar soluciones a corto plazo: 1) el control de los subproductos halogenados de la cloración es de especial interés, pues hay pruebas de que con diversas medidas correctivas aplicadas al tratamiento del agua, las concentraciones de cloro y sus subproductos se pueden reducir a niveles en los cuales tanto el riesgo de cáncer como el costo involucrado en las medidas son razonablemente aceptables para la comunidad; y 2) hay que adoptar medidas específicas para reducir las descargas industriales de cloroformo, bromoformo y varios otros compuestos orgánicos reconocidos como carcinogénicos hacia aguas utilizadas posteriormente para consumo humano.

Es preciso contar con estimaciones del riesgo de cáncer que representan los suministros de agua potable con altos niveles de precursores orgánicos en el agua sin tratar y con elevadas concentraciones de THM en el agua de la red de distribución, es decir, con concentraciones por encima de los valores recomendados por la OMS. Conocer estos niveles y reducirlos (disminuyendo, en consecuencia, el riesgo) con el empleo de tecnologías sencillas y de bajo costo, constituiría un paso importante en el manejo de este problema de salud pública.

También puede ser útil efectuar análisis de costo-beneficio en el manejo del peligro para la salud asociado con la exposición a subproductos de la cloración, en comparación con el mismo tipo de análisis para los efectos en la salud pública de los agentes microbianos que la cloración controla eficazmente. Hay que establecer si esto es posible hacer, habida cuenta la escasez de datos disponibles.

Como consecuencia de las importantes limitaciones metodológicas para medir la exposición que se han encontrado en los estudios de poblaciones humanas, las futuras actividades epidemiológicas, sean estudios analíticos o programas de vigilancia, deben establecer y consolidar la rutina de monitorear y registrar en los sistemas de abastecimiento de agua potable las concentraciones de sustancias orgánicas seleccionadas potencialmente nocivas, en especial si son carcinógenas.

Además de las aportaciones epidemiológicas, la investigación toxicológica puede proporcionar información sobre los efectos que generan los subproductos volátiles y no volátiles. Aunque las investigaciones de laboratorio han proporcionado buenos indicios del potencial mutagénico y carcinogénico en animales de los THM y otros contaminantes generalmente presentes en el agua potable, todavía queda por determinar los posibles mecanismos etiológicos de esos agentes en los seres humanos.

Por último, vale la pena perseverar en el empeño por mejorar la investigación epidemiológica, especialmente en lo que se refiere al diseño de los estudios de casos y controles, para mejorar la recolección y el manejo de las variables incluidas en los factores de confusión y otros sesgos. Centrar la atención en la incidencia de cáncer y no en la mortalidad implica la necesidad de promover el establecimiento de registros de cáncer o de hacer un mejor uso de los ya existentes, con miras a una mejor evaluación de este problema de salud pública.

## Referencias

- Alavanja M, Goldstein I, Susser M (1978) Case-control study of gastrointestinal and urinary tract cancer mortality and drinking water chlorination. In Jolley RL, Gorchev H, Hamilton DH, Jr. (eds), *Water chlorination: environmental impact and health effects*, vol. 2. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI, pp 395–409
- Aschengrau A, Zierler S, Cohen A (1993) Quality of community water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch Environ Health* 48:105–113
- Bellar TA, Lichtenberg JJ, Kroner RC (1974) The occurrence of organohalides in chlorinated drinking waters. *J Am Water Works Assoc* 66:703–706
- Bove F, Fulcomer M, Klotz J, et al. (1992) Report on phase IV-B public drinking water contamination and birthweight, and selected birth defects: a case-control study population-based surveillance and etiological research of adverse

- reproductive outcomes and toxic wastes. New Jersey Department of Health Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, et al. (1995) Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 141:850–862
- Bradford-Hill A (1965). The environment and disease: association or causality. *Proc Royal Soc Med* 58:295
- Brenniman GR, Vasilomanolakis-Lagos J, Amsel J, et al. (1980) Case-control study of cancer deaths in Illinois communities served by chlorinated or nonchlorinated water. In Jolley RL, Brungs WA, Cumming RB, et al. (eds), *Water chlorination: environmental impact and health effects*, vol. 3. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI, pp 1043–1057
- Cantor KP, Hoover R, Hartge P, et al. (1985) Drinking water source and bladder cancer: a case-control study. In Jolley RL, Bull RJ, Davis WP, et al. (eds), *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*, vol. 5. Lewis Publishers, Chelsea, MI, pp 145–152
- Cantor KP, Hoover R, Hartge P, et al. (1987) Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J Nat Cancer Inst* 79:1269–1279
- Cantor KP, Hoover R, Hartge P, et al. (1990) Bladder cancer, tap water consumption, and drinking water source. In Jolley RL, Condie LW, Johnson JD, et al. (eds), *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*, vol. 6. Lewis Publishers, Chelsea, MI, pp 411–419
- Cragle DL, Shy CM, Struba RJ, Stiff EJ (1985) A case-control study of colon cancer and water chlorination in North Carolina. In Jolley RL, Bull RJ, Davis WP, et al. (eds), *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*, vol. 5. Lewis Publishers, Chelsea, MI, pp 153–159
- Flaten TP (1992) Chlorination of drinking water and cancer incidence in Norway. *Int J Epidemiol* 21:6–21
- Glaze WH, Seleh EY, Kinstley W (1980) Characterization of nonvolatile halogenated compounds formed during water chlorination. In Jolley RL (ed), *Water chlorination: environmental impact and health effects*, vol. 3. Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI, pp 99–108
- Gottlieb MS, Carr JK, Clarkson JR (1982) Drinking water and cancer in Louisiana: a retrospective mortality study. *Am J Epidemiol* 116:652–667
- Harris RH (1974) Implications of cancer-causing substances in Mississippi River water. Environmental Defense Fund, Washington, DC
- Kramer M, Lynch C, Isacson P, Hanson J (1992) The association of waterborne chloroform with intrauterine growth retardation. *Epidemiology* 5:407–413
- Kraybill HF (1981) Carcinogenesis of synthetic organic chemicals in drinking water. *J Am Water Works Assoc* 73:370–372
- Koivusalo M, Jaakkola J, Vartiainen T, et al. (1994) Drinking water mutagenicity and gastrointestinal and urinary tract cancers: an ecological study in Finland. *Am J Public Health* 84:1223–1228
- Lawrence CE, Taylor PR, Trock BJ, Reilly AA (1984) Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 72:563–568
- Lynch CF, VanLier S, Cantor KP (1990) A case-control study of multiple cancer sites and water chlorination in Iowa. In Jolley RL, Condie LW, Johnson ED, et al.

- (eds), *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*, vol. 6. Lewis Publishers, Chelsea, MI, pp 387–398
- McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Mangione EJ (1993) Case-control study of bladder cancer and water disinfection method in Colorado. *Am J Epidemiol* 138:492–501
- Morganstern H (1982) Uses of ecological analysis in epidemiological research. *Am J Public Health* 72: 1336–1344
- Morris RD, Audet AM, Angelillo IF, et al. (1992) Chlorination, chlorination by-products and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 82:955–963
- National Research Council (1980) *Drinking water and health*, vol. 3. National Academy Press, Washington, DC
- Organización Mundial de la Salud (1993) *Guías para la calidad del agua potable*, 2ª ed, vol. 1, Recomendaciones. Ginebra.
- Page NP, Saffiotti U (1976) Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. National Cancer Institute, Division of Cancer Cause and Prevention, Bethesda, MD
- Page T, Harris RH, Epstein SS (1976) Drinking water and cancer mortality in Louisiana. *Science* 193:55–57
- Riley TJ, Cauley JA, Murphy PA (1995) Water chlorination and lipo- and apolipoteins: the relationship in elderly white women of Western Pennsylvania. *Am J Public Health* 1995:570–573
- Rook JJ (1974) Formation of haloforms during chlorination of natural waters. *J Soc Water Treat Exam* 23:234–243
- Struba RJ (1979) *Cancer and drinking water quality* [thesis]. University of North Carolina, Chapel Hill, NC
- Wigle DT, Mao Y, Semenciw R, et al. (1986) Contaminants in drinking water and cancer risks in Canadian cities. *Can J Public Health* 77:335–342
- Young TB, Kanarek MS, Tsiatis AA (1981) Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. *J Nat Cancer Inst* 67:1191–1198
- Young TB, Wolf DA, Kanarek MS (1987) Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin. *Int J Epidemiol* 16:190–197
- Young TB, Kanarek MS, Wolf DA, Wilson DA (1990) Case-control study of colon cancer and volatile organics in Wisconsin municipal ground-water supplies. In Jolley RL, Condie LW, Johnson JD, et al. (eds), *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*, vol. 6. Lewis Publishers, Chelsea, MI, pp 373–386
- Zeighami EA, Watson AP, Craun GF (1990) Chlorination, water hardness and serum cholesterol in forty-six Wisconsin communities. *Int J Epidemiol* 19:49–58
- Zierler S, Feingold L, Danley RA, Craun G (1988) Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: a case-control study. *Arch Environ Health* 43:195–200