

INFLUENCIA DE LOS TRIHALOMETANOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN CLIMATOLÓGICA DE KOPPËN Y EL ÍNDICE DE LANG, SOBRE LA MORTALIDAD ASOCIADA AL CÁNCER DE ESTÓMAGO Y VEJIGA POR ÁREAS GEOGRÁFICAS EN ESPAÑA

INFLUENCE OF TRIHALOMETHANES ACCORDING TO KOPPËN CLIMATOLOGICAL CLASSIFICATION AND LANG'S INDEX, ON MORTALITY ASSOCIATED WITH STOMACH AND BLADDER CANCER BY GEOGRAPHIC AREAS IN SPAIN

Patricia Jiménez Restrepo^a, Agustín Llopis González^{a,c} y María Morales Suárez-Varela^{a,b,c}

^aDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat de València. España

^bCentro Superior de Investigación de Salud Pública. Valencia. España

^cCIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.

RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo conocer los niveles de trihalometanos (THM) en el agua potable de diferentes ciudades españolas y evaluar si la temperatura y las precipitaciones influyen sobre ellos. También, valorar la posible asociación de los THM con la mortalidad por cáncer de estómago y vejiga. Para esto, se tomaron muestras de agua de 49 ciudades en el 2002, 2005 y 2006, las cuales se analizaron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, obteniendo los niveles de THM. Se realizaron las clasificaciones climáticas según Köppén y el índice de Lang con los datos de temperatura y precipitación y, por último, las tasas de mortalidad por cáncer de estómago y vejiga fueron estandarizadas por sexo y edad. Se evidencia un descenso de los niveles de THM en España con el paso del tiempo, logrando estar por debajo de los límites establecidos por el R. D. 140/2003, excepto en tres ciudades estudiadas. Los resultados de las clasificaciones climáticas nos indican que la mayor parte del territorio español presenta un tipo de clima templado-húmedo. Sin embargo, no se encontró que las diferentes zonas climáticas presenten alguna influencia sobre los niveles de THM. Tampoco se encontró relación significativa de los niveles de THM con el cáncer de estómago y de vejiga, pero sí es significativa entre el cáncer de estómago y clasificación climática de Köppén. Es preciso continuar con estudios que incluyan otras variables permitirán esclarecer y/o reforzar estos resultados.

ABSTRACT

The present study aims to determine the levels of trihalomethanes (THMs) in drinking water from different Spanish cities, and assess whether the temperature and rainfall influence them. Also assess the possible association of THM to mortality from stomach cancer and bladder. For this we took water samples from 49 cities in 2002, 2005 and 2006, which were analyzed by gas chromatography coupled with mass spectrometry obtaining THM levels. Climatic classifications were made according Köppén Lang and index the data of temperature and precipitation, and finally death rates from cancer of the stomach and bladder were standardized by sex and age. We found a decrease in the levels of THMs in Spain over time, managing to be below the limits established by Royal Decree 140/2003, but three cities studied. The results indicate that climatic classifications most of the Spanish territory has a temperate climate type - Wet. However it was found that different climatic zones exhibit an influence on the levels of THMs. Nor was significant correlation of the levels of THM with cancer of stomach and bladder, but is significant between stomach cancer and Köppen climate classification. It should continue with studies that include other variables allow clarifying and / or strengthening these results.

Correspondencia: María Morales Suárez-Varela · Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública; Universitat de València · Av. Vicente Andrés Estellés s/n 46100 · Burjassot (Valencia) España · Tel.: 349 63 54 49 51; Fax: 349 63 54 49 51 · maria.m.morales@uv.es

PALABRAS CLAVE: trihalometanos; clasificación de Koppén; índice de Lang; cáncer de estómago; cáncer de vejiga.

KEY WORDS: trihalomethanes; Koppén classification; index of Lang; stomach cancer; bladder cancer.

INTRODUCCIÓN

El cloro es el desinfectante más empleado en el tratamiento del agua potable, debido a su alto poder oxidante y a su bajo coste. El proceso de cloración elimina agentes infecciosos causantes de enfermedades que son transmitidas por el agua, logrando así la disminución de miles de muertes a nivel mundial^{1,2}. Sin embargo, este proceso presenta el inconveniente de originar una mezcla de subproductos, entre los cuales se encuentran los THM. Su formación es un proceso complejo que depende de varios factores; entre los más importantes está la concentración del cloro, la concentración del anión bromuro, naturaleza y concentración de la materia orgánica natural (MON), el pH, la temperatura, el tiempo de contacto y sus interacciones²⁻⁵. Varios investigadores han observado que la aparición de los THM también puede variar según la ubicación geográfica y la estación del año, presentando mayores niveles durante el verano e inferiores en el invierno^{6,7}, puesto que el clima influye directamente en la temperatura del agua y también en la disponibilidad de los precursores presentes en el agua como la MON, favoreciendo así la formación de los THM.

El cuerpo humano tiene tres vías de contacto con los THM, la principal es la ingestión oral, seguida por la absorción cutánea y por inhalación^{8,9}, por lo que existe el interés sobre los THM en las aguas para uso humano y sus posibles riesgos para la salud. A partir del descubrimiento de los THM, se han realizado diversos estudios para evaluar su toxicidad; en 1999, la International Agency for Research on Cancer (IARC) los clasificó como posibles agentes carcinogénicos¹⁰, desde entonces se han publicado varios estudios epidemiológicos sobre la exposición a THM y los efectos en la salud humana¹¹. Los resultados de estos estudios evidencian que la exposición a los THM aumenta el riesgo de tumores, entre los cuales se encuentran: el cáncer de vejiga, de colon, de estómago, de recto y leucemia⁹. También se ha relacionado la exposición a los THM con los defectos del nacimiento, bajo peso al nacer y el aborto^{12,13}. Continuar con estudios más específicos permitirá esclarecer el poder carcinogénico que presentan los THM, como nos enseña un estudio reciente en España, donde investigaron la influencia combinada de la exposición a los productos de desinfección y los polimorfismos en el glitacion S-tranferasa (GSTT1, GSTZ1) y en el citocromo P450 (CYP2E1)¹⁴.

Los principales THM son el cloroformo (CHCl₃), bromodichlorometano (CHCl₂Br), dibromodichlorometano (CHBr₂Cl) y bromoformo (CHBr₃), la suma de sus concentraciones dan el nivel total de THM que está regula-

do oficialmente por la Unión Europea mediante la Directiva 98/83/CE, la cual permite una concentración máxima de THM total 100 µg/L⁻¹ en el agua potable¹⁵. En España se estableció en el Real Decreto 140/2003 un valor máximo de THM total de 100 µg/L⁻¹, siguiendo la directiva europea^{15,16}.

El objetivo de este estudio es conocer los niveles de THM en las redes de distribución de agua de consumo en diferentes ciudades españolas, y evaluar si los factores climáticos de temperatura y precipitaciones influyen sobre ellos. Y a su vez valorar la posible asociación de los THM con la mortalidad por cáncer de estómago y vejiga.

MATERIAL Y MÉTODOS

La Organización de Consumidores y Usuarios (OCU)¹⁷ con el apoyo del Instituto Nacional de Consumo (INC)¹⁸, nos facilitaron la base de datos con los resultados de concentración de los THM, siendo fruto de la toma de muestras y posterior análisis realizados por ellos mismos, empleando el método analítico Purge&Trap, cromatografía de gases de alta resolución y detección por espectroscopia de masas.

Se tomaron muestras de agua de 49 provincias españolas en el 2002, 2005 y 2006 (en 2002 no hay datos en Segovia, Albacete y Castellón). La toma de muestras se realizó de manera que las ciudades englobaran todas las comunidades autónomas de España, los puntos de muestreo se escogieron en zonas lo más representativas de cada una de las ciudades.

Se realizó una clasificación climática de las diferentes provincias españolas de acuerdo con la clasificación bioclimática de Koppén¹⁹⁻²¹, la cual define cinco grandes grupos de climas por los valores medios anuales y mensuales de temperatura y precipitación (Tabla 1). También se clasificaron las diferentes provincias mediante el índice climático de Lang (definido como el cociente entre las precipitaciones anuales y la temperatura media anual)^{21,22} y donde se considerarán zonas áridas aquellas cuyo cociente sea inferior a 25 mm/°C, zonas semiáridas aquellas cuyo cociente se encuentre entre 25 y 40 mm/°C, zonas húmedas aquellas que se encuentren entre 40 y 60 mm/°C, y muy húmedas cuando sea superior a 60 mm/°C. Estas clasificaciones se desarrollaron utilizando los datos meteorológicos de temperaturas (°C) y precipitaciones (mm), obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE)²³ para los años del estudio. En el caso de la clasificación de Koppén solo se desarrolló para el año 2002.

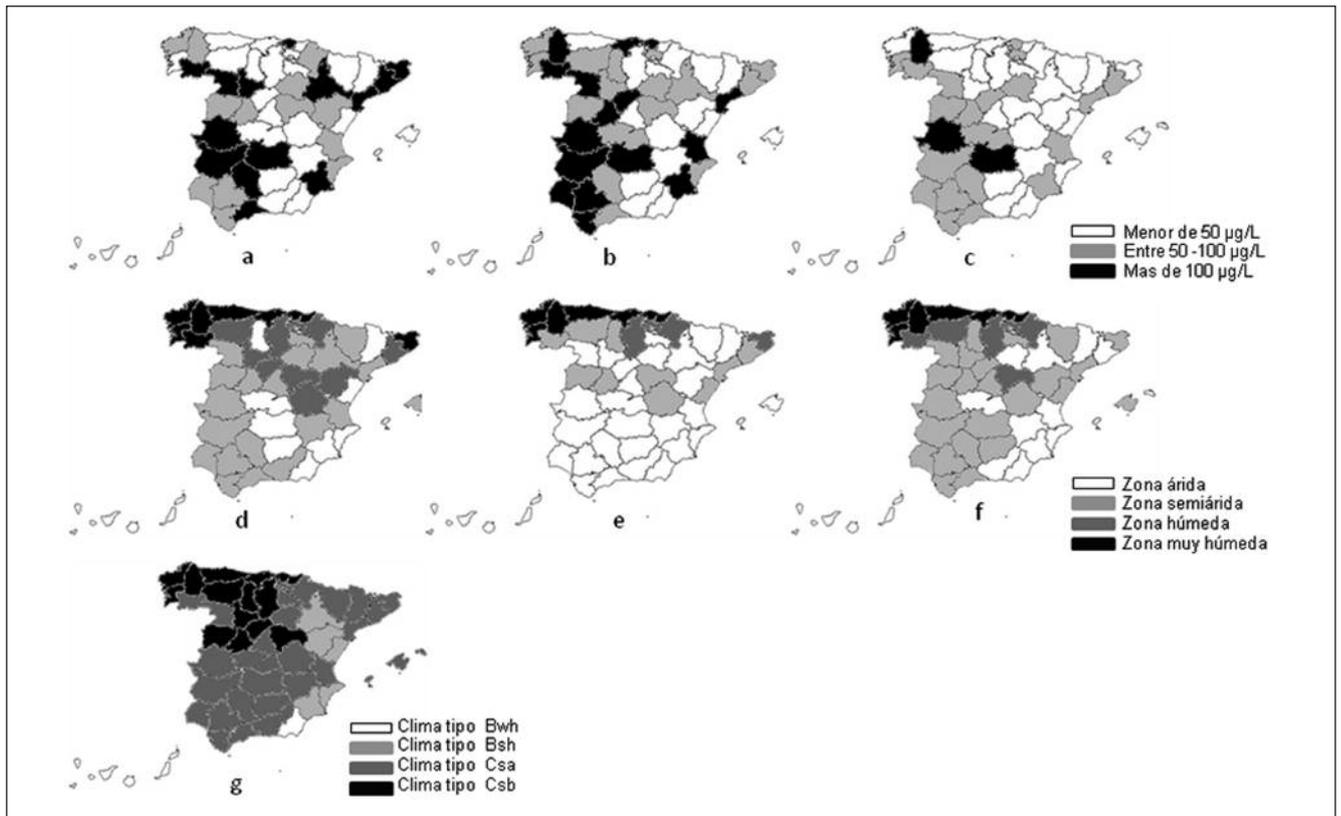


FIGURA 1. Distribución por provincias en los años 2002, 2005, 2006 de; a, b, c: Niveles de THM. d, e, f: zonas climáticas según el índice de Lang. g: zonas climáticas según clasificación de Koppën.

Los datos de mortalidad por cáncer de estómago y de vejiga se extrajeron del apartado de defunciones por causa de muerte del INE²³ para los años del estudio, seleccionando el número de defunciones de las mismas ciudades de las que disponemos datos de THM, y diferenciamos entre sexo y grupos de edad divididos en secciones de 4 años, para así obtener las tasas estandarizadas por edad y sexo de morbilidad para cada tipo de cáncer.

Los datos de THM de los tres años, se agruparon en tres niveles (menor a 50 $\mu\text{g/L}^{-1}$, entre 50-100 $\mu\text{g/L}^{-1}$ y más de 100 $\mu\text{g/L}^{-1}$). Se determinaron las diferencias entre las medias de los niveles de THM en cada año con respecto a las clasificaciones climáticas establecidas por Koppën y el índice de Lang y con las tasas de mortalidad por cáncer de estómago y vejiga, mediante el test de ANOVA, considerando significativa la diferencia con un *p-value* inferior a 0,05. Los cálculos se efectuaron en el programa estadístico SPSS v.15.

RESULTADOS

EVOLUCIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL DE LOS TRIHALOMETANOS

La figura 1: a, b y c nos muestra la distribución de los niveles de THM en los años 2002, 2005 y 2006, respecti-

vamente. Del 2002 al 2005 se presentó un aumento en los niveles de los THM, como se puede observar en el aumento del número de provincias con niveles entre 50-100 y en más de 100 $\mu\text{g/L}^{-1}$. También se presenta una marcada disminución de los niveles de THM al pasar del 2005 al 2006, exceptuando las provincias de Lugo, Cáceres y Ciudad Real, las cuales mantienen niveles por encima de 100 $\mu\text{g/L}^{-1}$. Por otro lado, se observa que 11 provincias conservan niveles de THM por debajo de 50 $\mu\text{g/L}^{-1}$ en los tres años de estudio.

CLASIFICACIÓN CLIMÁTICA

Según el índice de Lang obtenemos cuatro zonas climáticas; árida, semiárida, húmeda y muy húmeda (Figura 1: d, e y f). En el 2002 y 2006 la gran parte de las provincias poseen un clima semiárido y húmedo, y en menor proporción los climas áridos y muy húmedos. Mientras que para el 2005 se observa una mayor proporción de zonas áridas. También se puede advertir que las zonas muy húmedas se mantienen en los tres años.

Con respecto a la clasificación climática de Koppën, se encontraron cuatro tipos de clima en todo el territorio español (Figura 1g y Tabla 1), obteniéndose que la mayor parte de las provincias poseen un clima tipo Cs (templado y húmedo; con el mes más frío superior a 0 °C y menor de 18 °C, el mes más cálido con temperatura superior a 10 °C y con estación seca en el verano),

TABLA 1. Clasificación climatología de Koppén

Grupos climáticos	Precipitaciones	Temperaturas
A Clima tropical lluvioso. Todos los meses la temperatura media es superior a 18 °C. No existe estación invernal y las lluvias son abundantes.	f Lluvioso todo el año, ausencia de periodo seco. s Estación seca en verano. w Estación seca en invierno.	a Temperatura media del mes más cálido superior a 22 °C. b Temperatura media del mes más cálido inferior a 22 °C, pero con temperaturas medias de al menos cuatro meses superiores a 10 °C. c Menos de cuatro meses con temperatura media superior a 10 °C. d El mes más frío está por debajo de -38 °C. h Temperatura media anual superior a 18 °C. k Temperatura media anual inferior a 18 °C.
B Climas secos. La evaporación es superior a la precipitación. Se subdividen a su vez en áridos (BW) y semiáridos (BS).	m Precipitación de tipo monzónico.	
C Climas templados y húmedos. El mes más frío tiene una temperatura media comprendida entre 18 °C y -3 °C, y la media del mes más cálido supera los 10 °C.		
D Climas templados de invierno frío. La temperatura media del mes más frío es inferior a -3 °C y la del mes más cálido está por encima de 10 °C.		
E Climas polares. No tienen estación cálida y el promedio mensual de las temperaturas es siempre inferior a 10 °C. Se subdividen a su vez en clima de tundra (ET), cuando el verano esta sobre -0 °C y clima de hielo permanente (EF), los doce meses -0 °C.		

TABLA 2. Mortalidad de cáncer de estómago por 100.000 habitantes en relación con los niveles de THM, clasificación climática de Koppén y el índice de Lang

		THM ^a			Koppén ^b				Índice de Lang ^c			
		1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	4
2002	T	141,9	130,3	134,7	157,9*	131,7*	88,5*	116,4*	122,8	129,6	151,0	141,2
	H	180,2	170,0	173,5	200,8*	171,6*	110,5*	138,4*	156,1	168,8	193,2	176,4
	M	104,7	91,9	97,2	116,4	93,0	66,5	94,8	90,0	91,7	110,1	107,2
2005	T	118,2	132,7	127,6	147,5*	119,9*	82,0*	112,0*	118,7	133,5	153,0	129,0
	H	149,6	165,0	172,6	188,7*	152,8*	116,5*	151,0*	150,6	183,3	193,3	160,0
	M	87,4	101,2	83,8	107,1*	87,9*	49,5*	73,8*	87,4	85,4	114,3	98,4
2006	T	130,4	133,2	127,0	148,3*	128,5*	85,5*	113,8*	117,6	134,5	145,3	132,0
	H	167,4	163,3	152,0	186,5*	162,4*	104,0*	136,4*	145,3	167,4	182,5	174,0
	M	94,2	103,8	102,3	111,1	95,4	6,5	91,2	90,7	102,2	108,8	91,1

^aNiveles de THM; 1: Menor de 50 µg/L, 2: Entre 50 -100 µg/L, 3: Mayor de 100 µg/L.

^bClasificación de Koppén; 1: clima tipo Csb, 2: clima tipo Csa, 3: clima tipo Bwh, 4: clima tipo Bsh.

^cÍndice de Lang; 1: Zona árida, 2: Zona semiárida, 3: Zona húmeda, 4: Zona muy húmeda.

T: total, H: hombres, M: mujeres.

* p<0,05 según test ANOVA.

que a su vez se dividen en Csa y Csb. Solo siete provincias se ajustan a un clima más seco (La evaporación es superior a la precipitación), clima tipo B, subdividido en Bwh (Almería y Sta Cruz de Tenerife) y Bsh (Alicante, Castellón, Murcia, Teruel y Zaragoza).

También se relacionaron los niveles de THM de las provincias de España en los tres años, con la clasificación climática según Koppén y el índice de Lang, dando resultado no significativo.

MORTALIDAD POR CÁNCER DE ESTÓMAGO Y DE VEJIGA

La tabla 2 nos muestra las tasas de mortalidad por cáncer de estómago en relación a los niveles de THM, la clasificación climática según Koppén y el índice de

Lang. Como podemos observar no hay una relación significativa de la mortalidad por cáncer de estómago con los niveles de THM, ni con la clasificación climática del índice de Lang, pero sí con la clasificación climática según Koppén. Esta relación significativa entre el cáncer de estómago y la clasificación de Koppén se presenta en los tres años del estudio en los hombres, en el caso de las mujeres solo es significativo en el 2005.

Las tasas mortalidad por cáncer de vejiga en relación a los niveles de THM, la clasificación climática según Koppén y el índice de Lang, están representadas en la tabla 3. Como podemos observar no hay una relación significativa de la mortalidad por cáncer de vejiga con los niveles de THM, ni con la clasificación climática de Koppén y del índice de Lang en ninguno años del estudio.

TABLA 3. Mortalidad de cáncer de vejiga por 100.000 habitantes en relación con los niveles de THM, clasificación climática de Koppën y el índice de Lang

		THM ^a			Koppën ^b				Índice de Lang ^c			
		1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	4
2002	T	91,1	92,8	89,6	84,8	91,5	116,5	95,2	98,6	89,6	86,7	91,7
	H	152,5	156,1	155,1	144,9	156,3	196,5	155,8	167,1	155,4	143,4	153,9
	M	31,1	31,7	26,0	26,5	28,6	38,5	36,6	31,9	25,6	32,0	31,3
2005	T	88,2	89,9	87,6	86,8	87,6	95,5	95,8	90,3	83,3	96,0	84,6
	H	151,8	154,8	147,9	148,9	150,4	161,5	161,4	155,2	145,1	156,8	142,9
	M	26,2	26,9	28,8	26,5	26,6	31,0	32,2	27,3	23,3	37,0	27,7
2006	T	87,2	88,7	91,7	85,5	88,6	99,0	88,4	88,8	89,7	78,8	89,0
	H	145,3	153,4	155,0	147,7	148,9	174,0	145,2	150,2	152,6	131,8	150,9
	M	30,3	25,6	29,7	25,0	29,5	25,5	22,8	28,8	28,3	27,0	28,6

^aNiveles de THM; 1: Menor de 50 µg/L, 2: Entre 50-100 µg/L, 3: Mayor de 100 µg/L.

^bClasificación de Koppën; 1: clima tipo Csb, 2: clima tipo Csa, 3: clima tipo Bwh, 4: clima tipo Bsh.

^cÍndice de Lang; 1: Zona árida, 2: Zona semiárida, 3: Zona húmeda, 4: Zona muy húmeda.

T: total, H: hombres, M: mujeres.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio evidencian un descenso de los niveles de THM en España con el paso del tiempo, siendo este un comportamiento esperado que se puede atribuir a las mejoras en las técnicas de tratamiento y desinfección del agua para el consumo, con la finalidad de cumplir con el valor límite legal señalado en las normas europea y española. Anteriormente ya se habían reportado que los niveles de THM disminuyen con el tiempo; como es el caso del estudio realizado en la región de Castilla y León, el cual registra como los valores medios de THM pasan de 75 y 163 µg/L⁻¹ en 1999 y 2002 a 31 y 47 µg/L⁻¹ en el 2006 y 2007 respectivamente, atribuyéndose que los valores elevados de THM se deben posiblemente al elevado contenido de carbono orgánico total del agua y las altas dosis de cloro aplicadas en la plantas de tratamiento²⁴. Otro estudio que refuerza la tendencia de descenso de los niveles de THM con el paso del tiempo, se realizó en la ciudad de Valencia durante los años 1996 a 2004, en él se sugiere que la disminución de la concentración de THM se debe a una combinación de factores, como las mejoras en la infraestructura y en los sistemas de toma y análisis de muestra y, también, a que se proporciona agua homogénea⁷.

En este estudio también se pretendía evaluar la influencia de los factores climatológicos (temperatura y precipitaciones) en los niveles de THM del agua de consumo, por lo que se realizó una clasificación climática según Koppën y el índice de Lang, obteniéndose que la mayor parte del territorio español presenta un tipo de clima templado-húmedo. Sin embargo, no se encontró que las diferentes zonas climáticas presenten alguna influencia sobre los niveles de THM. Pero es probable que al introducir más datos de THM se pueda obtener un resultado más significativo, como se ha en-

contrado en diversos estudios donde los niveles de THM varían según la estación, presentando en la mayoría de casos que en los meses de verano los niveles de THM son superiores a los meses de invierno, puesto que un aumento en la temperatura acelera la reacción de formación de los THM, además en verano presenta mayor concentración de la MON, precursor principal de los THM^{6,25,26}.

Otro objetivo planteado consistió en valorar la posible asociación de los THM con la mortalidad por cáncer de estómago y vejiga. Nuestros resultados sugieren que no existe una relación significativa de los niveles de THM con estos dos tipos de cáncer, contribuyendo a las diferentes revisiones bibliográficas que niegan la asociación de dicha relación o que no son concluyentes^{27,28}, y siendo contrario a los estudios que sí evidencian la asociación⁹. Sin embargo, sugerimos tener en cuenta otros variables que habría que analizar en futuros estudios como, por ejemplo; factores de confusión, como la dieta, consumo de tabaco, entre otros; que podrían enmascarar los resultados. También, en cuanto sea posible, incluir datos de los THM por separado, para así evaluar su contribución por compuesto y, por último, aumentar el periodo de estudio, para obtener un número mayor de datos. También se analizó la posible relación entre las tasas mortalidad por cáncer de estómago y vejiga con la clasificación climática según Koppën y el índice de Lang, encontrando que solo es significativa entre el cáncer de estómago y clasificación climática de Koppën. Este resultado propone un nuevo objetivo de investigación para esclarecer dicha asociación, puesto que; no se ha reportado anteriormente esta relación con el cáncer de estómago, pero sí para el cáncer de próstata, donde se ha encontrado que la mortalidad por cáncer de próstata es significativamente superior en las zonas con menor exposición solar²⁹⁻³¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Weinberg HS, Pereira VR, Singer PC, Savitz DA. Considerations for improving the accuracy of exposure to disinfection by-products by ingestion in epidemiologic studies. *Science of the Total Environment* 2006;354:35-42.
- Chang CC, Ho SC, Wang LY, Yang CY. Bladder Cancer in Taiwan: Relation ship to Trihalomethane Concentrations Present in Drinking-Water Supplies. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2007;70 Part A:1752-7.
- Rodríguez PM, Esteves da Silva JC, Antunes MC. Factorial analysis of the trihalomethanes formation in water disinfection using chlorine. *Analytica Chimica Acta* 2007;595:266-74.
- Miltner RJ, Speth TF, Richardson SD, Krasner SW, Weinberg HS, Simmons JE. Integrated Disinfection By-Products Mixtures Research: Disinfection of Drinking Waters by Chlorination and Ozonation/Postchlorination Treatment Scenarios. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2008; 71 Part A:1133-48.
- Richardson SD, Thruston AD, Krasner SW, Weinberg HS., Miltner RJ, Schenken SK, Narotsky MG, McKague AB, Simmons JE. Integrated Disinfection By-Products Mixtures Research: Comprehensive Characterization of Water Concentrates Prepared from Chlorinated and Ozonated/Postchlorinated Drinking Water. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2008; 71 Part A:1165-86.
- Toroz I, Uyak V. Seasonal variations of trihalomethanes (THM) in water distribution networks of Istanbul City. *Desalination* 2005;176:127-41.
- Llopis-González A, Morales-Suárez-Varela M, Sagrado-Vives S, Gimeno-Clemente N, Yusà-Pelecha V, Martí-Requena P, Monforte-Monleón L. Long-term characterization of trihalomethane levels in drinking water. *Toxicological and Environmental Chemistry* 2010;92:683-96.
- Semerjian L, Dennis J. Multipathway risk assessment of trihalomethane exposure in drinking water of Lebanon. *Journal of Water and Health* 2007;05.4:511-22.
- Pardakhti AR, Bidhendi GRN, Torabian A, Karbassi A, Yunesian M. Comparative cancer risk assessment of THM in drinking water from well water sources and surface water sources. *Environ Monit Assess* 2011;179:499-507.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Chlorinated Drinking-water; Chlorination By-products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds. Vol 52: 1991.
- Costet N, Villanueva CM, Jaakkola JJK, Kogevinas M, Cantor KP, King WD, Lynch CF, Nieuwenhuijsen MJ, Cordier S. Water disinfection by-products and bladder cancer: is there a European specificity? A pooled and meta-analysis of European casecontrol studies. *Occup Environ Med* 2011;68(5):379-85.
- Nieuwenhuijsen MJ, Martínez D, Grellier J, Bennett J, Best N, Iszatt N, Vrijheid M, Toledano MB. Chlorination disinfection by-products in drinking water and congenital anomalies: review and meta-analyses. *Environ Health Perspect* 2009;117(10):1486-93.
- Grellier J, Bennett J, Patelarou E, Smith RB, Toledano MB, Rushton L, Briggs DJ, Nieuwenhuijsen MJ. Exposure to Disinfection By-products, Fetal Growth, and Prematurity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology* 2010;21(3):300-13.
- Cantor KP, Villanueva CM, Silverman DT, Figueroa JD, Real FX, García-Closas M, Malats N, Chanock S, Yeager M, Tardon A, García-Closas R, Serra C, Carrato A, Castañó-Vinyals G, Samanic C, Rothman N, Kogevinas M. Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, disinfection by-products, and risk of bladder cancer in Spain. *Environmental Health Perspectives* 2010;118 (11):1545-50.
- Direciva de la Comunidad Europea relativa a la calidad de las aguas destinadas al consumo humano. No 98/83/CE. 3 de noviembre.
- Real Decreto 140/2003, del 7 de febrero, por el que se establecen los criterios sanitarios de la calidad del agua de consumo humano. BOE núm 45, de 21 de febrero.
- Organización de Consumidores y Usuarios. <http://www.ocu.org/>.
- Instituto Nacional de Consumo. <http://www.consumo-inc.es/>.
- Atlas Nacional de España, Sección II, Grupo 9: Climatología. Segunda edición. Instituto Geográfico Nacional de España; 2005.
- Atlas climático ibérico. Temperatura del aire y precipitación (1971-2000). Agencia Estatal de Meteorología de España e Instituto de Meteorología de Portugal; 2011.
- Jansá Guardiola JM. Curso de climatología. Instituto Nacional de Meteorología; 1982. 281-97.
- Capel Molina JJ. La aridez en la península ibérica. Algunos índices bioclimáticos. En: Homenaje almeriense al botánico Rufino Sagredo. Instituto de Estudios Almerienses; 1982. p. 11-22.
- Instituto Nacional de Estadística. <http://www.ine.es>.
- García-Villanova RJ, Mera BB, González Paramás AM, Hernández Hierro JM, Ardanuy Albajar R, Toruño Fonseca IM. A multi-year survey of organic disinfection by-products in drinking waters of Castilla y León, Spain. The need and difficulty to comply with the legal limit of 2009. *Journal of Environmental Monitorin* 2010;12:200-7.
- Wei J, Ye B, Wang W, Yang L, Tao J, Hang Z. Spatial and temporal evaluation of disinfection by-products in drinking water distribution systems in Beijing, China. *Science of the Total Environment*. 2010; 408: 4600-4606.
- Summerhayes RJ, Morgan GG, Lincoln D, Edwards HP, Earnest A, Bayzidur Rahman Md, Byleveld P, Cowie CT, Beard JR. Spatio-temporal variation in trihalomethanes in New South Wales. *Water Research*. 2011;45:5715-26.
- Cantor KP. Drinking water and cancer. *Cancer Causes control* 1997;8:292-308.
- Vinceti M, Fantuzzi G, Monici L, Cassinadri M, Predieri G, Aggazzotti G. A retrospective cohort study of trihalomethane exposure through drinking water and cancer mortality in northern Italy. *Sci. Total Environ* 2004;330:47-53.
- Santos Arrontes D, García González JJ., Martín Muñoz MP, Castro Pita M, Mañas Pelillo M, Paniagua Andrés P. ¿Afectará el cambio climático a la mortalidad por cáncer de prostata? *Arch Esp Urol* 2007;60(2):119-26.
- St-Hilaire S, Mannel S, Commendador A, Mandal R, Derryberry D. Corelations between meteorological parameters and prostate cancer. *Int J Health Geogr* 2010;21:9:19.
- Loke TW, Sevfí D, Khadra M. Prostate cancer incidence in Australia correlates inversely with solar radiation. *BJU Int* 2011;108:66-70.