

TRABAJO PRÁCTICO

Diplomado en Salud Pública 2017

**ENFERMEDADES ASOCIADAS AL CONSUMO DE AGUA POTABLE
COMO INDICADOR EN CONTROL OFICIAL**

Antonio Gabriel Serrano Peláez

1.- Resumen

Durante las acciones de control oficial englobadas en campañas de salud pública o programas de sanidad ambiental, la etapa de verificación es apoyada en forma de criterio paramétrico establecido desde un marco legislativo. Los resultados se extraen de la toma de muestras indicativas reglamentarias o son los propios del autocontrol que aportados por el gestor del abastecimiento de agua potable. El incumplimiento de estos niveles guía pueden llevar asociado como consecuencia la aparición de enfermedades en la población que consume el agua.

2.- Objetivo general

Obtener indicadores de riesgo necesarios para la elaboración y seguimiento de determinados programas y estrategias de salud, partiendo de registros de análisis de agua y de bases de datos con enfermedades codificadas.

Los objetivos específicos que se pretenden conseguir son:

- Diseñar un plan de screening sobre incumplimientos paramétricos en aguas de consumo humano de manera que sus resultados sean medibles para poder mejorarlos y en concreto, poder asociarlos con su impacto para caracterizar y clasificar los abastecimientos de agua.
- Producir información sobre morbilidad relacionada con factores ambientales que permita elaborar estudios epidemiológicos más específicos.
- Armonización y transferencia en la explotación de datos proporcionados por el sistema.

3.- Material y métodos

Diseño poblacional multigrupal, descriptivo por muestreo aleatorio y estratificado en áreas de salud de Extremadura, obteniéndose un tamaño muestral de 1.104.004 personas. El estudio ecológico experimental se realizó por género, edad, incidencia de diagnóstico principal al alta hospitalaria CIE-9, razón cruda de mortalidad CIE-10, razón estandarizada de mortalidad CIE-10, tasas de enfermedad por 1000 habitantes y prevalencia en el periodo 2010-2016. Se seleccionan abastecimientos de agua con más de 20 incumplimientos en el mismo parámetro o confirmados

dos veces consecutivas por el autocontrol del propio gestor, y que además se encuentren en soporte digital. Se incluyen los del Laboratorio de Salud Pública de Badajoz, descartando por inconsistencia los del Laboratorio de Salud Pública y Agroalimentario de Cáceres. Se obtiene del CMBD autonómico enfermedades seleccionadas por CIE-9 o su equivalencia en CIE-10. Se comparan los códigos postales con mayor tasa de aparición de enfermedades o que estén por encima de la media de la tasa de mortalidad específica por áreas de salud, extraídas de La Evolución Histórica de las Mortalidades en Extremadura 1990-2003, y la Mortalidad Registrada en Extremadura y sus Áreas de Salud desde 2002 a 2007(1). Se excluyen datos de solicitudes de análisis de aguas sin procedencia certificada, peticiones privadas de análisis y enfermedades que no están recogidas en el catálogo.

4.- Resultados

En la correlación ecológica el análisis se centra en estudiar los códigos postales de los pacientes y el grado de exposición atendiendo a la distribución por zonas de los incumplimientos paramétricos en aguas de consumo. Cada parámetro químico obtiene un peso específico en el protocolo de recogida de datos, seleccionando aquellos que cuentan con mejor evidencia documentada. Se han detectado abastecimientos de poblaciones concretas con un número muy elevado de incumplimientos reiterados a lo largo del tiempo en los parámetros: aluminio y , trihalometanos. Se observan en códigos postales definidos tasas muy elevadas con respecto a la media autonómica de: neoplasias malignas de colon, cáncer de vejiga, bajo peso al nacer y abortos.

5.- Discusión y Conclusiones

Se encuentra documentado en la Guía de Protección Ambiental(2) la existencia de un Catálogo de sustancias que constituyen una amenaza para el agua (1987), que venía a ampliar la Directiva 76/464/CEE (1982) de la CE sobre la contaminación del medio acuático la necesidad de vigilar y monitorizar ciertos contaminantes en el agua que aparecen como subproductos de la desinfección, o como contaminantes superficiales o de acuíferos. La aparición de trihalometanos

es más frecuente en captaciones de aguas superficiales como son los embalses(3), al contar con materia orgánica abundante y precursores orgánicos, que además contribuyen a la eutrofización del agua. Las revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos que han investigado los efectos sobre la salud que tiene la cloración(4) del agua potable solo asocian uniformemente esta exposición al cáncer de vejiga. En todos los estudios se ha encontrado una asociación positiva aunque no todas sean estadísticamente significativas. Los estudios epidemiológicos revisados utilizan metodologías diferentes en la evaluación de la exposición, en su mayoría variables indirectas, que detallan la aparición de enfermedades asociadas al consumo de agua potable, cáncer de colon y cáncer de vejiga principalmente por la escasa homogeneidad en su clasificación(5). Los parámetros contaminantes frecuentes que se han tenido en cuenta en este estudio han sido: acrilamida, aluminio, arsénico, triazinas, compuestos mutágenos y genotóxicos, trihalometanos y legionella. Se han descartado pH, turbidez y contenido en nitratos debido al elevado sesgo de selección para establecer relación causa-efecto, pese a ser incumplimientos usuales en enfermedades de origen hídrico en zonas rurales con actividad agrícola y ganadera porcina en su mayoría.

- **Acrilamida.** Polielectrolito aniónico que mejora la floculación de impurezas en la fase de decantación del agua. Con la aparición de la Orden SSI/304/2013, de 19 de febrero, sobre sustancias para el tratamiento del agua destinada a la producción de agua de consumo humano su uso teórico actual queda relegado al tratamiento de fangos y lodos en las estaciones de tratamiento de aguas residuales en nuestro país. Sin embargo a nivel mundial sigue siendo en el agua de consumo humano donde encontramos su principal fuente de contaminación para el ser humano, en su forma de monómero residual(6). Este tóxico, cuya exposición a altos niveles causa daño en el sistema nervioso, ha sido clasificado como "probable carcinógeno para los humanos" (clase 2A) por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) y como cancerígeno en la categoría 2 de la Unión Europea (sustancias que deben ser tratadas como si fueran carcinógenas en humanos). En la clasificación noruega de carcinógenos (que agrupa las sustancias según su potencial para inducir tumores) la acrilamida está clasificada como carcinógeno de alta potencia. También

se clasifica como mutágeno en la categoría 2 y tóxico para la reproducción en la categoría 3 de la Unión Europea. Su exposición crónica a altos niveles o la ingesta en agua experimentada en ratas se asocia a neuropatía periférica(7) y baja fertilidad. Debido al escaso número de estudios de evaluación de riesgos que sirvan para establecer sus límites en alimentos, no hay evidencia científica de que esta sustancia sea un genotóxico precursor de los tipos cáncer más comunes. Existe una modesta asociación con el cáncer de riñón, ovarios y endometrio(8). A la espera de estudios epidemiológicos específicos, la población mas expuesta sigue siendo la infantil entre 5-14 años y la femenina(9).

- **Aluminio.** Ampliamente usado como floculante y coagulante en formas de óxido de aluminio, también aparece en la fase de filtración del agua como parte de arena volcánica de basalto o fonolita. Su acumulación en el cerebro junto a otras sustancias(10) está ligada a la aparición de la enfermedad de Parkinson(11) . El Alzheimer y su diagnóstico en base a la cantidad de aluminio en las placas amiloides del cerebro(12) es todavía discutido por algunos autores que niegan establecer taxativamente una relación causal (13). La forma química de sus sales o las presentaciones fluoroaluminadas establecen diferencias muy para establecer su solubilidad, absorción y distribución en nuestro organismo(14).
- **Arsénico.** El arsénico procedente del subsuelo aparece en al agua en su manera inorgánica y tóxica. Los síntomas cutáneos frecuentes en la arsenicosis van unidos al consumo prolongado de aguas con concentraciones de entre 300 y 3000 µg/L. Su estado orgánico mas común en los alimentos es la forma no tóxica de este metal pesado. Las alteraciones dérmicas y vasculares periféricas han sido motivo de estudio debido a factores de riesgo asociados: déficit de vitamina C, A y metionina, ya que se manifiestan con mas frecuencia en poblaciones con determinadas carencias nutricionales(15). Estudios toxicológicos y epidemiológicos(16) confirman que la ingesta crónica de arsénico en el agua de bebida genera lesiones en la piel, como la hiperpigmentación y la hiperqueratosis palmo plantar, desórdenes del sistema nervioso, diabetes mellitus, anemia, alteraciones del hígado, enfermedades vasculares periféricas consistentes en infartos del miocardio y engrosamiento arterial, cáncer de piel, pulmón y vejiga (este último sobre todo en niños), y otras

alteraciones citogenéticas(15). Las directrices de calidad en agua de bebida recomiendan a nivel mundial la prevención y control en el uso de aguas con arsénico ya que se ha comprobado en modelos de experimentación animal su toxicidad reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad(17). Actualmente modelos in vitro refuerzan la evidencia de que se puede reducir su absorción intestinal si se incluyen en la dieta curcumina, cisteína o extracto de uva, lo que podría ser la base de futuras intervenciones(18).

- **Triazinas.** Son un grupo de plaguicidas usados ampliamente como herbicidas que contaminan por lixiviación los abastecimientos de agua(19). Los que mas datos nos aportan en la aparición de casos positivos por su frecuencia son: simazina, atracina y por encima de ellos terbutilazina. Es en la epigénesis de la enfermedad de Parkinson donde encontramos mayor magnitud de asociación, ya sea entre factores de riesgo ocupacionales y medioambientales (20) o comparados con factores genéticos(21). El mayor riesgo frente a estos pesticidas lo corren las mujeres donde se ha demostrado estar implicados en la aparición de cáncer de ovarios(22).
- **Mutágenos y genotóxicos.** Los nuevos criterios de control en la calidad del agua(23), se están orientando al diseño de técnicas(24) (25) que caractericen de manera fiable el carácter mutagénico de muestras de agua clorada o con subproductos de su desinfección, sin centrarse en la procedencia del mutágeno, sean THMs o cualquier otro compuesto dependiendo de su dosis, tiempo de contacto con el agua(26) o la época del año en que se realicen las investigaciones(27). La afectación del ADN de las algas puede servir como indicador centinela(28) a la hora de medir el potencial impacto en salud. Todos los subproductos de la desinfección del agua derivados del cloro, bromo y yodo evaluados hasta hoy en España han demostrado ser genotóxicos(23).
- **Trihalometanos.** Son los compuestos que se controlan en el agua de consumo humano con mayor frecuencia(29), debido a la amplia evidencia científica que demuestra su implicación en el cáncer de vejiga(30) y otras enfermedades. Son altamente volátiles y su formación y nivel en el agua depende directamente de la temperatura y disposición de materia orgánica (31).

En vista de los resultados se observa la asociación entre una exposición a factores de riesgo medioambientales y un resultado a nivel de grupo como es la aparición de la enfermedad. Se pueden diseñar protocolos de estudio que ponderen adecuadamente los factores de confusión, para así establecer patrones geográficos específicos en base los datos obtenidos y el volumen de datos accesible. Con las limitaciones propias del tipo de estudio empleado, como es principalmente la falacia ecológica, es posible estudiar la anómala distribución de casos por falta de consistencia debido al exceso de factores confundentes(32) y sesgos de selección por ejemplo en estudios que solo muestran evidencia alta en embarazadas no fumadoras. Para ello utilizaremos series de Markov donde se define mejor el estado del sujeto: accesible, transitorio, recurrente o absorbente y, modelos lineales generalizados como regresión de Poisson para la distribución de las variables independientes. De este modo se puede ponderar el peso de cada dato en el protocolo de investigación: los casos de parto prematuro asociados al alto contenido en cloroformo de un abastecimiento no se deben tener en cuenta, o se les otorga una puntuación menor que en otros donde existe solamente bromoformo.

La OMS nos alerta de la necesidad de ejercer un control oficial mas exhaustivo y específico sobre contaminantes químicos del agua publicando directrices para priorizar nuestras actuaciones en base a la peligrosidad de los contaminantes, la frecuencia de su aparición o la facilidad en su detección(33). Otro aspecto importante a tener en cuenta son los recursos económicos disponibles para el desarrollo de programas y legislación; si un contaminante es poco propenso a aparecer en una zona, es caro detectarlo y poco fiable el método, no convendrá estudiarlo aunque sea letal en una ingestión aguda. Los nuevos contaminantes emergentes: aditivos alimentarios, hormonas esteroideas, medicamentos y restos de jabones, van a determinar en el futuro el camino y técnicas de control en el enfoque de riesgo para la vigilancia y control sanitario(34), demandando métodos de detección cada más específicos. Utilizar los datos contenidos en controles analíticos e intentar buscar asociaciones causa-efecto con una población determinada es una práctica clínica habitual en otras disciplinas sanitarias. Por tanto es posible beneficiarse de un sistema que identifique riesgos de padecer enfermedad en base a patrones geográficos que puedan generar hipótesis sobre

factores sociales, culturales, económicos, de hábitos de vida, medioambientales o incluso genéticos. Un protocolo de inspección que caracterice el peligro de una zona concreta por el tipo de incumplimientos normativos servirá para predecir el riesgo de padecer una enfermedad, y es extrapolable en otros casos como la alta prevalencia de aborto espontáneo asociado a brucelosis durante el embarazo en zonas donde el control oficial de leche o cabaña ganadera aportan datos positivos con frecuencia; o en localización de zonas recurrentes con legionella con abastecimientos privados. El aporte final de estos sistemas es poder determinar la necesidad de tomar medidas específicas en el diseño de acciones de salud pública, o sugerir cambios legislativos.

Recursos

No son previsibles necesidades de recursos informáticos añadidos a los disponibles por los investigadores actualmente. Se buscará el visto bueno del SES y la conformidad de las Gerencias y Direcciones de Salud, así como la autorización de la utilización de datos personales para elaborar los cuestionarios específicos enviados a cada UBA o EAP. Se necesita disponer de presupuesto para contratar un estadístico, con experiencia en investigación operativa, para la realización del registro informático de los datos, la elaboración de la base de datos, la verificación de la calidad de la información y el procesado y análisis de los datos, que sería responsable del soporte operativo informático y analítico, tanto en las fases de diseño y recogida y grabación de datos, como en la fase de análisis y elaboración y presentación de resultados. 12 meses x 1.500€ = 18.000€

Conclusión reflexión

El consumo de agua potable proveniente de la red de distribución puede tener efectos negativos a corto plazo como microepidemias, toxiinfecciones⁽³⁵⁾ e intoxicaciones. Puede que sean fácilmente detectables solo teniendo en cuenta su olor, sabor, color, turbidez, pH y cualquier otro parámetro organoléptico, como se recogen en la mayoría de las reclamaciones de los usuarios. Existen otros casos menos esclarecedores debido a la necesidad de una exposición prolongada o efecto acumulativo necesario para la aparición de morbilidad crónica o mortalidad.

ANEXOS

Figura I. Número de analíticas recibidas en el laboratorio de Salud Pública de Badajoz con valores de aluminio superiores a los límites paramétricos legales. Periodo 2012-2015.

Figura II. Nº casos totales de carcinoma maligno de colon por código postal.

Figura III. Altas con cáncer de riñón por cada hospital.

Tabla I. Detalle de incumplimientos en aluminio por población.

Tabla II. Códigos postales y tasas de neoplasia maligna de colon destacados.

Tabla III. Códigos CIE asociados a enfermedades con evidencia contrastada.

Nº analíticas aluminio por población. Laboratorio S.P. Badajoz

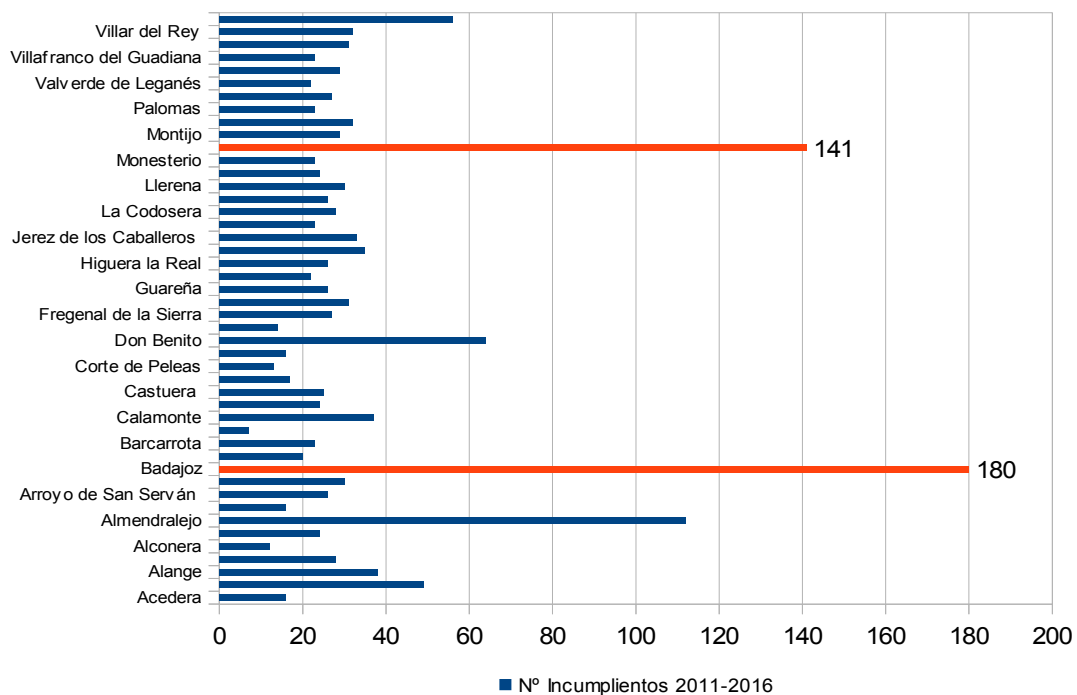


Figura I. Número de analíticas recibidas en el laboratorio de Salud Pública de Badajoz con valores de aluminio superiores a los límites paramétricos legales.

Población	Nº Incumplimientos 2011-2016
Acedera	16
ACEUCHAL	49
Alange	38
Alburquerque	28
Alconera	12
Almendral	24
Almendralejo	112
Alvarado	16
Arroyo de San Serván	26
Azuaga	30
Badajoz	180
Barbaño	20
Barcarrota	23
Brovaes	7
Calamonte	37
Campanario	24
Castuera	25
Cordobilla de Lácara	17
Corte de Peleas	13
Cristina	16
Don Benito	64
Esparragosa de Lares	14
Fregenal de la Sierra	27
Guadajira	31
Guareña	26
Gévora	22
Higuera la Real	26
Hornachos	35
Jerez de los Caballeros	33
La Albuera	23
La Codosera	28
La Guarda	26
Llerena	30
Lobón	24
Monesterio	23
Mérida	141
Montijo	29
Olivenza	32
Palomas	23
Puebla de la Calzada	27
Valverde de Leganés	22
Villafranca de los Barros	29
Villafranco del Guadiana	23
Villanueva de la Serena	31
Villar del Rey	32
Oliva de la Frontera	56

Tabla I. Incumplimientos en aluminio por población.

CIE-9: 153 Neoplasia maligna de colon

Códigos Postales	Población	Casos	Tasa/1000hab/ año 2015	Prevalencia %
6200	Almendralejo	17	0,49	0,05
6207	Aceuchal	13	2,37	0,24
6800	Mérida	44	0,73	0,07
6001	Badajoz	65	0,43	0,04

Tabla II. Códigos postales y tasas de neoplasia maligna de colon destacados.

CIE9: 153 Carcinoma maligno de colon

Año 2015

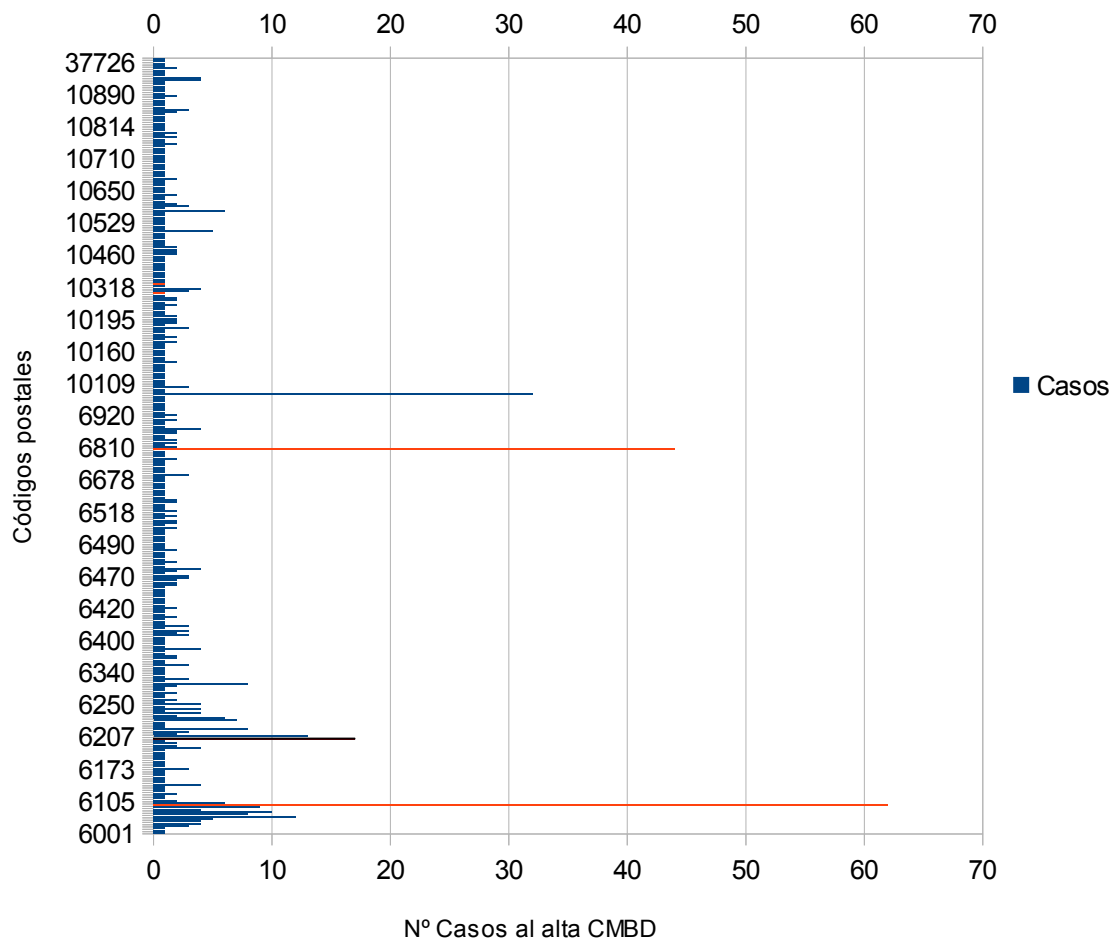


Figura II. Nº casos totales de carcinoma maligno de colon por código postal.

CIE-9: 189. Neoplasia maligna de riñón

Altas por Hospital 2015

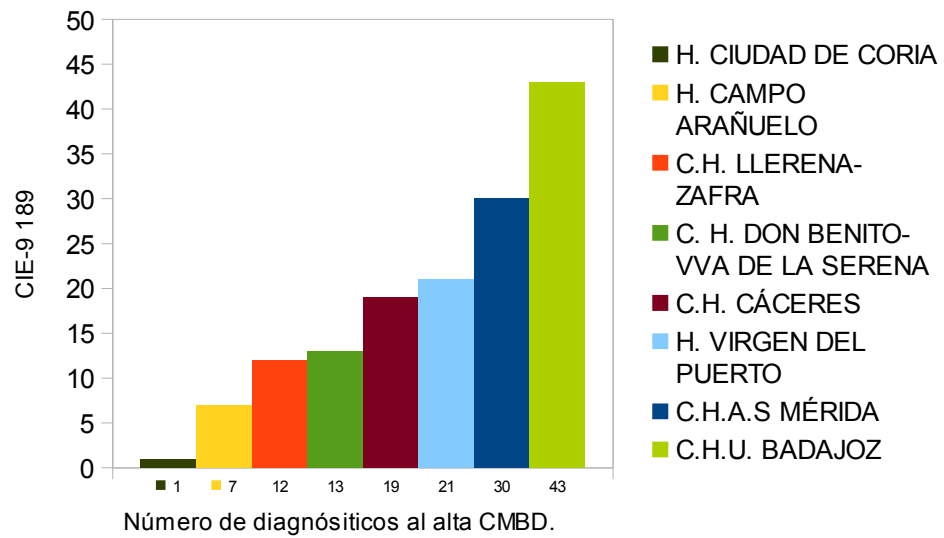


Figura III. Altas con cáncer de riñón por cada hospital.

Aluminio		Arsénico		Trihalometanos		Acrilamida		Triazinas		Genotóxicos/Mutagénicos		Legionella	
CIE-9:	CIE-10:	CIE-9:	CIE-10:	CIE-9:	CIE-10:	CIE-9:	CIE-10:	CIE-9:	CIE-10:	CIE-9:	CIE-10:	CIE-9:	CIE-10:
	M83.4: Enfermedad de los huesos por aluminio	985.1: efecto tóxico del arsénico y derivados	T57.0: Arsénico y sus compuestos, arsenismo.	188: Tumor Maligno vejiga	C67: Cáncer de vejiga (evidencia alta)	356.9: polineuropatía no especificada.	G62.9: Polineuropatía, no especificada (motora sensorial)	644.0: Parto prematuro	O60: Parto prematuro	157: Cáncer de páncreas	C25: Cáncer de páncreas	482.84: Enfermedad del legionario	A48.1: Enfermedad de los legionarios
252.02: Hiperparatiroidismo secundario, no renal.	E21.1: Hiperparatiroidismo secundario			637.9: Aborto	P96.4: Aborto	189.0: Neoplasia Maligna riñón y otro órgano urinario	C64: Tumor maligno de riñón excepto de la pelvis renal.	E863.5: env enenamiento accidental por herbicida	T60: efecto tóxico de plaguicidas.	200-204, 208: Melomas, leucemias.	C81 - C96 : Tumores [neoplasias] malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines		
332: Enfermedad de parkinson	G20: Enfermedad de Parkinson			765.1: Bajo peso al nacer	P07.3: Bajo peso al nacer	183.0: Neoplasia maligna de ovario (no fumadoras)	C56: Tumor maligno de ovario (no fumadoras)						
				153: Cáncer de colon	C18: Cáncer de colon	182: Neoplasia maligna de cuerpo del útero (no fumadoras)	C54.1: Tumor maligno de endometrio (no fumadoras)			201: Enfermedad de Hodgkin	C81: Enfermedad de Hodgkin		
				154.1: Neoplasia maligna de recto	C20: Tumor maligno del recto					202.0: Linfoma Nodular	C82: Linfoma no Hodgkin (Nodular)		
				154: Neoplasia Maligna recto y ano	C19-C21: Tumor maligno de la unión rectosigmoidea								

Tabla III. Códigos CIE asociados a enfermedades con evidencia contrastada.

Referencias bibliográficas

1. Julián Mauro Ramos Aceitero, María del Mar Álvarez Díaz, Carmen Rojas Fernández, Patricia Fernández del Valle, Pedro García Ramos. Evolución histórica de la mortalidad registrada en Extremadura y sus Áreas de Salud. Dirección General de Consumo y Salud Comunitaria. Consejería de Sanidad y Consumo. junta de Extremadura, editor. (Red de Vigilancia Epidemiológica).
2. Guía de protección ambiental [Internet]. Bundesminister für Wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. Deutschland: Ministerio Federal de Cooperación Económica y Desarrollo (BMZ); 1995. (Catálogo de estándares ambientales - 1996). Disponible en: <http://wgbis.ces.iisc.ernet.in/energy/HC270799/HDL/ENV/envsp/begin.htm>
3. Villanueva CM, Manolis K, Grimalt JO. Cloración del agua potable y efectos sobre la salud: revisión de estudios epidemiológicos. *Med Clínica Engl Ed* [Internet]. 2001;117(1):27-35. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-cloracion-del-agua-potable-efectos-S0025775301720003> ER
4. Dunnick JK, Melnick RL. Assessment of the carcinogenic potential of chlorinated water: experimental studies of chlorine, chloramine, and trihalomethanes. *J Natl Cancer Inst.* 19 de mayo de 1993;85(10):817-22.
5. Gottlieb MS, Carr JK, Clarkson JR. Drinking water and cancer in Louisiana. A retrospective mortality study. *Am J Epidemiol.* octubre de 1982;116(4):652-67.
6. Organization WH, others. Hardness in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. 2010 [citado 7 de septiembre de 2017]; Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70168/1/WHO_HSE_WSH_10.01_10_Rev1_eng.pdf
7. Moreno Navarro IM, Rubio Armendáriz C, Gutiérrez Fernández AJ, Cameán Fenández AM, Hardisson de la Torre A. La acrilamida, contaminante químico de procesado: Revisión. *Rev Toxicol* [Internet]. 2007 [citado 7 de septiembre de 2017];24(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/919/91924101/>
8. Pelucchi C, Bosetti C, Galeone C, La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: an updated meta-analysis. *Int J Cancer.* 15 de junio de 2015;136(12):2912-22.
9. Molina Pérez E, Mañes J, Manyes L. Evaluación del riesgo de exposición dietética a acrilamida en la población española y valenciana. *Rev Toxicol* [Internet]. 2016 [citado 7 de septiembre de 2017];33(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=91946517004>
10. Aurora Alvarado Pacheco. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Extremadura [Internet]. Universidad de Extremadura; 2016. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10662/4304>
11. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 25 de febrero de 1983;219(4587):979-80.
12. Organization WH, others. Hardness in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. 2010 [citado 7 de septiembre de 2017]; Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70168/1/WHO_HSE_WSH_10.01_10_Rev1_eng.pdf
13. Suay Llopis L, Ballester Díez F. Revisión de los estudios sobre exposición al aluminio y enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2002 [citado 7 de septiembre de 2017];76(6):645-658. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57272002000600002&script=sci_arttext&tlng=pt
14. Vázquez RT, Montoya VH. Riesgos a la salud por presencia del aluminio en el agua potable. *Concienc Tecnológica* [Internet]. 2004 [citado 7 de septiembre de 2017];(25). Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/944/94402508.pdf>
15. Aragonés Sanz N, Palacios Díez M, Avello de Miguel A, Gómez Rodríguez P, Martínez Cortés M, Rodríguez Bernabeu MJ. Nivel de arsénico en abastecimientos de agua de consumo de origen subterráneo en la Comunidad de Madrid. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2001 [citado 7 de septiembre de 2017];75(5):421-432. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57272001000500003&script=sci_arttext&tlng=pt
16. de Esparza MC. Presencia de arsénico en el agua de bebida en América Latina y su efecto en la salud pública. En: *International Congress Natural Arsenic in Groundwaters in Latin America* [Internet]. 2006 [citado 7 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.bvsde.ops-oms.org/bvsacd/cd51/arsenico-agua.pdf>
17. Organization WH, others. Hardness in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. 2010 [citado 7 de septiembre de 2017]; Disponible en:

18. Clemente MJ, Devesa V, Vélez D. In Vitro Reduction of Arsenic Bioavailability Using Dietary Strategies. *J Agric Food Chem*. 17 de mayo de 2017;65(19):3956-64.
19. Fraile P, Izu M, Sáiz I, Castiella J, Pérez de Ciriza JA. Análisis de residuos de herbicidas en aguas procedentes de Navarra mediante lc-ms/ms. En: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* [Internet]. SciELO Espana; 2009 [citado 7 de septiembre de 2017]. p. 327–341. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000500003
20. Lai BCL, Marion SA, Teschke K, Tsui JKC. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2002 [citado 7 de septiembre de 2017];8(5):297–309. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802001000542>
21. ane161d.pdf [Internet]. [citado 8 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2016/ane161d.pdf>
22. Organization WH, others. Molybdenum in drinking-water: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. 2003 [citado 7 de septiembre de 2017]; Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75372/1/WHO_SDE_WSH_03.04_11_eng.pdf
23. Danae Marcela Livi Muñoz. Riesgo genotóxico de los subproductos de la desinfección del agua. [Departamento de genética y microbiología]: Universidad Autónoma de Barcelona; 2010.
24. Lah B, Žinko B, Narat M, Marinšek-Logar R. Pretraživanje članaka. *Food Technol Biotechnol* [Internet]. 2005 [citado 7 de septiembre de 2017];43(2). Disponible en: <http://hrcaj.srce.hr/file/162765>
25. Lah B, Zinko B, Tisler T, Marinšek-Logara R. Genotoxicity detection in drinking water by Ames test, Zimmermann test and Comet assay. *Acta Chim Slov* [Internet]. 2005 [citado 7 de septiembre de 2017];52(3):341. Disponible en: <http://acta-arhiv.chem-soc.si/52/52-3-341.pdf>
26. Du Y, Lv X-T, Wu Q-Y, Zhang D-Y, Zhou Y-T, Peng L, et al. Formation and control of disinfection byproducts and toxicity during reclaimed water chlorination: A review. *J Environ Sci China*. agosto de 2017;58:51-63.
27. Abda A, Benouareth DE, Tabet M, Liman R, Konuk M, Khallef M, et al. Mutagenicity and genotoxicity of drinking water in Guelma region, Algeria. *Environ Monit Assess*. febrero de 2015;187(2):21.
28. Wang W, Li M, Cui Y, Gao X, Chen K, Qian X. Potential health impact and genotoxicity analysis of drinking source water from Liuxihe Reservoir (P.R. China). *Ecotoxicol Lond Engl*. mayo de 2014;23(4):647-56.
29. Villanueva CM, Kogevinas M, Grimalt JO. Cloración del agua potable en España y cáncer de vejiga. *Gac Sanit* [Internet]. 2001 [citado 7 de septiembre de 2017];15(1):48–53. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911101715178>
30. Gottlieb MS, Carr JK, Clarkson JR. Drinking water and cancer in Louisiana. A retrospective mortality study. *Am J Epidemiol*. octubre de 1982;116(4):652-67.
31. Ferrís J, Berbel O, Alonso-López J, Garcia J, Ortega JA. Factores de riesgo ambientales no ocupacionales asociados al cáncer vesical. *Actas Urol Esp* [Internet]. octubre de 2013 [citado 7 de septiembre de 2017];37(9):579-86. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210480613000600>
32. Mackey M, PERINATALES CRDE. Diseños de Investigación. Recuperado El [Internet]. 2009 [citado 8 de septiembre de 2017];15. Disponible en: http://www.gfmer.ch/Educacion_medica_Es/Pdf/Variables_confundentes_2005.pdf
33. Togola A, Coureau C, Guezennec A-G, Touzé S. A sensitive analytical procedure for monitoring acrylamide in environmental water samples by offline SPE-UPLC/MS/MS. *Environ Sci Pollut Res Int*. mayo de 2015;22(9):6407-13.
34. Aroca Á, Guzmán J. Modelo para la inspección, vigilancia y control sanitario con enfoque de riesgos en Colombia. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2017 [citado 8 de septiembre de 2017];41. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1020-49892017000100508&script=sci_abstract&tlng=pt
35. Mayo E, Manuel J, Avellón Calvo A, Cabrerizo Sanz M, Casas Flecha I, Mayo E, et al. Brotes epidémicos y situaciones de alerta sanitaria de probable etiología vírica estudiados en el Centro Nacional de Microbiología durante el período 2012-2013. *Rev Esp Salud Pública* [Internet]. 2016 [citado 3 de septiembre de 2017];90. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272016000100601&lng=es&nrm=iso&tlng=es