

# GENOTÓXICOS Y CARCINÓGENOS EN AGUAS

## GENOTOXIC AND CARCINOGENS IN WATER

Margarita Zuleta<sup>1</sup> e Iván Meléndez<sup>2</sup>

### Resumen

El gran interés de conocer los mutágenos que se toman en las aguas de consumo radica en la posible asociación entre la exposición por largo tiempo a mutágenos contenidos en el agua y el aumento del cáncer en la población consumidora de esas aguas. Es muy posible que gran parte de nuestras aguas de consumo contengan mutágenos o carcinógenos, ya que existen numerosos conductos que contribuyen a que las aguas se carguen con estos compuestos.

En este artículo se consideran las distintas vías que contribuyen a contaminar y acumular mutacarcinógenos en las aguas de consumo. Se enfatiza sobre los lixiviados con pesticidas, residuos industriales, aguas negras y cloración como las causas más relevantes de la presencia de mutágenos en el agua. Además, se revisa el efecto nocivo de los mutágenos formados en aguas cloradas en relación con su genotoxicidad, inducción de cáncer y evidencias epidemiológicas de potenciación del riesgo de cáncer en las poblaciones consumidoras de aguas cloradas.

En numerosos estudios epidemiológicos se ha encontrado que los cánceres localizados en los tractos gastrointestinal y urinario son los más frecuentemente asociados con el consumo de agua clorada. Se ha llegado a la conclusión de que el agua clorada es la responsable de hasta el 18% de los cánceres de recto y el 9% de los de vejiga, lo que equivale a 8.000 casos de cáncer de recto y 5.000 de cáncer de vejiga por año en Estados Unidos.

A pesar de estas evidencias, es improbable que el consumo de mutágenos en aguas cloradas y contaminadas sea el único responsable del cáncer en humanos. Debe tenerse en cuenta que existen múltiples factores causantes del cáncer, y por tanto la exposición a mutágenos que se toman en el agua puede ser apenas uno de estos factores.

*Palabras clave:* genotóxicos, mutacarcinógenos, aguas cloradas, aguas negras, pesticidas, residuos industriales, subproductos de cloración, aguas de consumo.

### Abstract

The great concern to detect mutagens intake from drinking water is due to the possible association between long term exposure to mutagenic compounds in drinking water and the increase of cancer incidence in the exposed population. Since there are many ways of contaminating water with mutagenic compounds, it is possible that most of drinking waters contain mutagens and/or carcinogens.

This review discusses major sources that appear to originate pollution and accumulation of high levels of genotoxic carcinogens in water resources. Emphasis is given to four sources: 1. Leaching of pesticides from agricultural wastes; 2. Industrial wastes; 3. Sewage discharges; and 4. Mutagenic by-products of drinking water chlorination. Besides we reviewed potential health effects of by products formed in chlorinated drinking water in relation with their genotoxicity, cancer induction and epidemiologic evidence for increased risk of cancer associated with consumption of chlorinated water.

Many epidemiologic evidences indicate that gastrointestinal and urinary track are the cancer sites that are most often associated with the use of chlorinated water. Through these studies they came to the conclusion that chlorinated water is responsible for 18% of rectum cancer and 9% of bladder cancer per year in the United States.

Despite these evidences, it is unlikely that intake of mutagenic compounds in chlorinated and contaminated water alone, may account for total production of cancer in humans. It has been considered that there are multiple causative factors of human cancer, therefore, exposure to mutagenic compounds intake in drinking water may be only one of these factors.

*Key words:* genotoxics, mutacarcinogens, chlorinated water, sewage, pesticides, industrial wastes, by-products from chlorinated water, drinking water.

Recibido: septiembre de 2000; aprobado para publicación: noviembre de 2000.

<sup>1</sup> Universidad de Antioquia, Departamento de Biología, Medellín, Colombia. E-mail: margaritaz@epm.net.co.

<sup>2</sup> Universidad de Antioquia, Departamento de Biología, Medellín, Colombia. E-mail: ingelvez@matematicas.udea.edu.co.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos veinte años se ha logrado un considerable progreso en la detección e identificación de los mutágenos contenidos en las aguas de consumo y el conocimiento de los riesgos que implican.

El gran interés en detectar mutágenos en las aguas de consumo radica en que la población consumidora de dichas aguas está expuesta continuamente a cantidades muy pequeñas de dichos mutágenos, del orden de partes por billón (dosis aparentemente permisibles), pero cuya exposición crónica, que no lleva a la muerte celular, sí permite la acumulación del daño genotóxico que conduce a la fijación de mutaciones (Wynder *et al.*, 1977; Ames *et al.*, 1995). Si estas mutaciones recaen en células somáticas y afectan genes in-

volucrados en la regulación del ciclo celular, o activan protooncogenes, pueden conducir a las primeras etapas del proceso de carcinogénesis. Además, las mutaciones somáticas también pueden promover envejecimiento prematuro (Chen *et al.*, 1995). Por otra parte, si las mutaciones se acumulan en células germinales, se incrementarán las enfermedades hereditarias.

Es muy posible que gran parte de nuestras aguas de consumo contengan mutacarcinógenos, ya que existen numerosos conductos que contribuyen a que las aguas se carguen con estos compuestos. A continuación se discuten las vías de contaminación o formación de mutágenos en aguas que consideramos más relevantes, tales como los pesticidas, los desechos industriales, las aguas negras y la cloración (figura 1).

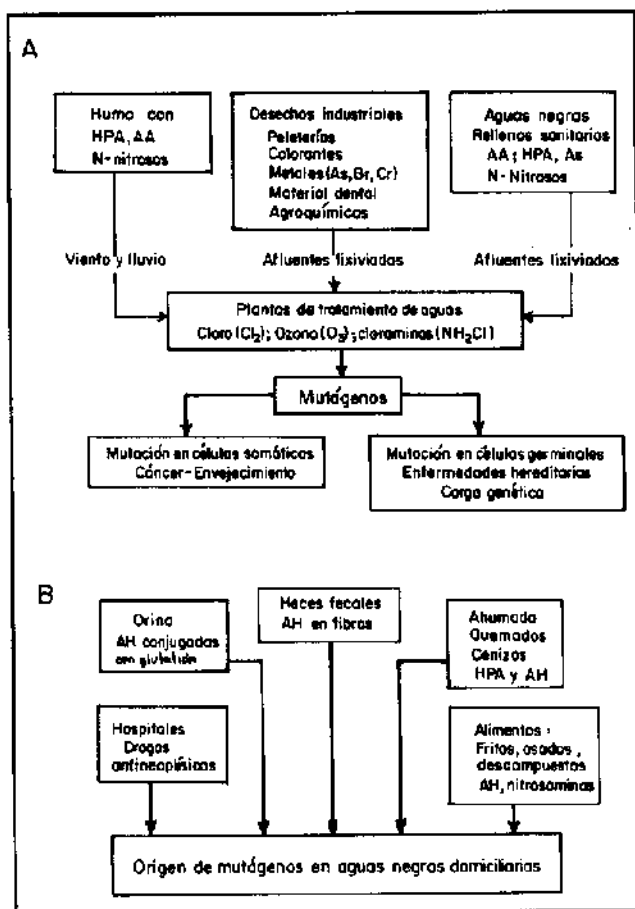


Figura 1. Origen de mutágenos. A. En aguas de consumo. B. En aguas negras domiciliarias

## Pesticidas

Estas sustancias llegan a las aguas de consumo a través de lixiviados de zonas agrícolas (Rehana *et al.*, 1996) o por su acumulación en aguas subterráneas, que luego llegan a las fuentes abastecedoras de agua potable (Porter *et al.*, 1999). La mutagenicidad y carcinogenicidad de muchos pesticidas ha sido demostrada. Por ejemplo, en estudios epidemiológicos se ha encontrado aumento del riesgo de cáncer mamario en mujeres que tenían trazas del insecticida diclorodifenil-dicloroetano (DDE) (Olaya *et al.*, 1999) y la exposición a pesticidas se ha asociado a linfoma no-Hodgkin (Cantor *et al.*, 1992).

En aguas potables de Estados Unidos se han encontrado concentraciones apreciables de los herbicidas atrazina, simazina y cianozina. Se sabe que las combinaciones de atrazina y simazina, o de atrazina y cianozina, producen daño del cariotipo en células CHO, aunque el daño causado por las anteriores combinaciones es menor que el causado por atrazina o simazina solos. En cambio, cuando se combinan los tres herbicidas, no se observa clastogenicidad (Taets *et al.*, 1998). Esto representa algún alivio en relación con el efecto genotóxico de los pesticidas que llegan mezclados a las aguas; sin embargo, otros efectos nocivos, como desórdenes endocrinos e inmunológicos, se potenciaron cuando se combinaron aldicarb, atrazine y los nitratos hallados mezclados en las aguas subterráneas (Porter *et al.*, 1999).

En estudios epidemiológicos realizados con hombres expuestos a pesticidas, se ha encontrado aumento del riesgo de cáncer de riñón y cerebro y leucemia aguda en la descendencia. De 5.270 hijos muertos en el periodo en el cual se realizó el estudio, 449 se debieron a cáncer (Feart *et al.*, 1998).

Por el mismo tipo de estudios también se han relacionado los herbicidas con el aumento de sarcomas y linfomas malignos; los insecticidas, con sarcomas, linfomas y leucemias y, con menor

severidad, cáncer de pulmón y cerebro; y los pesticidas organoclorados, con linfomas y leucemias (Dich *et al.*, 1997).

El metabolito del fungicida etilene-bisditiocarbamato produce cáncer de tiroides en ratas. (Schrcinemachers *et al.*, 1999). Los pesticidas glifosato y maneb-80, ampliamente usados en Colombia, también producen mutagenicidad *in vivo* (Zuleta *et al.*, 2001, en proceso de publicación) e *in vitro* (Zuleta *et al.*, 1990). Y el insecticida organofosforado miral, muy usado por agricultores colombianos, muestra un efecto genotóxico *in vitro* e *in vivo* (Sierra *et al.*, 1998).

## Contaminación con desechos industriales

Los residuos mutagénicos de las industrias son frecuentemente vertidos a las aguas de quebradas y ríos que luego son usados para surtir las plantas de tratamiento de aguas para consumo humano. Por ejemplo, residuos de la industria de material dental que son altamente mutagénicos contaminan las aguas que surten plantas de tratamiento (Meléndez *et al.*, 2001, en proceso de publicación). También se han encontrado mutacarcinógenos en residuos de la industria petroquímica (Vargas *et al.*, 1993), en la de la manufactura del cuero (Clonfero *et al.*, 1989), en la de plantas de colorantes (Fracasso *et al.*, 1992) y en la de plantas de papel (Winisberg y Van der Gaag, 1992).

## Contaminación con aguas negras

Con mucha frecuencia las aguas negras son vertidas a quebradas y ríos que luego alimentan las plantas de tratamiento usadas para purificar aguas de consumo humano. Estas aguas están cargadas de gran variedad de mutágenos y carcinógenos, tales como los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA) que se forman durante las combustiones y pirólisis de material orgánico por lo cual se encuentran en el humo de las carnes asadas (Zuleta *et al.*, 2001, en proceso de publicación en Mutation Research), del cigarrillo (Mumford *et al.*, 1990), y de la combustión de la leña y del carbón (Dipper y Bigger, 1991) y en la ceniza y

el tizne de las ollas expuestas al carbón y estufas de gas (Lawther *et al.*, 1965). Muchos de los HPA, tales como el benzo (a) pireno, el 2-nitro naftaleno, el antraceno y el 3-metil colantreno, han mostrado ser fuertes mutacarcinógenos (Dao *et al.*, 1960; McCormick *et al.*, 1965; Culp *et al.*, 1998).

Las aguas negras también contienen *nitrosaminas* que se pueden formar durante la combustión con la participación de ácidos nitrosos y óxidos de nitrógeno (Mirvish *et al.*, 1975). Por ejemplo, las nitrosaminas son abundantes en el humo del cigarrillo (Ames, 1989; IARC, 1974), en carnes ahumadas y en tocino frito (Gough *et al.*, 1976). La mayoría de las nitrosaminas estudiadas (aproximadamente 96%) han demostrado ser fuertes mutacarcinógenos. Los cánceres más comúnmente producidos por estos compuestos son el gástrico, el mamario y el de vejiga e hígado (Gullino *et al.*, 1975; Lin *et al.*, 1990).

Las aguas negras también deben contener gran cantidad de *aminas heterocíclicas* (Ohe, 1997), que se generan en alimentos ricos en proteínas y creatina cocidos a altas temperaturas, como es el caso de las carnes asadas y fritas y de la morcilla frita (Felton and Knize, 1991; Zuleta *et al.*, 1994; Koch *et al.*, 1998). Gran cantidad de estos compuestos inducen cáncer en ratas, ratones y simios en hígado, pulmón, estómago, mama, intestino, páncreas, colon y vejiga (Ohgaki *et al.*, 1991; Sugimura *et al.*, 1977, 1997). Dichas aminas heterocíclicas son excretadas en la orina y las heces fecales de personas que se alimentan con carnes y otros alimentos asados y fritos.

## Cloración

Desde 1974, Bellar *et al.* reportaron que en aguas tratadas con cloro se forman trihalometanos (THMs), como el cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ). En 1975, Rock demostró que la formación de THMs en aguas cloradas se debe a que el cloro es altamente reactivo, lo que favorece su interacción con compuestos orgánicos, especialmente con ácidos húmicos (AH), que son los mayores compuestos del material orgánico del agua (Fallon y Fliermans, 1980; Maruoka y Yamanaka, 1985).

Las sustancias húmicas son derivados de la heteropolicondensación de material orgánico (Trussel y Umphres, 1978). Parece que los ácidos húmicos son los precursores principales de la mayoría de los mutágenos presentes en aguas cloradas (Hemming *et al.*, 1986; Bernacchi *et al.*, 1996) debido a que contienen grupos funcionales tales como carboxílicos ( $\text{COOH}$ ), fenólicos ( $\text{OH}$ ), hidroxílicos ( $\text{OH}$ ), cetónicos ( $\text{C=O}$ ) y metoxi  $\text{CH}_2(\text{CO})$ . Estos grupos pueden atrapar muchos contaminantes como pesticidas e hidrocarburos policíclicos aromáticos (Senesi y Miano, 1995; Wen Li *et al.*, 1996). Además, los ácidos húmicos al reaccionar con el cloro se vuelven genotóxicos (Kleopfer *et al.*, 1976; Bull *et al.*, 1995) porque forman trihalometanos, incluyendo el cloroformo, el 1,1 dicloroetano, el 1,2 dicloroetano, las halofuranonas, los ácidos haloacéticos, los halofenoles y las halopropanonas, muchos de los cuales son mutágenos y carcinógenos reconocidos (Meier *et al.*, 1983; Ketchell *et al.*, 1995).

La formación de los THMs depende de la cantidad y calidad del material orgánico presente en el agua (Maruoka y Yamanaka, 1985), de la cantidad de cloro consumido (Babcock y Singer, 1977), del pH y de la temperatura (Rook, 1975; García-Villanova *et al.*, 1997). El bromo (probablemente en forma de  $\text{Br}_2$ ,  $\text{HOBr}$  y  $\text{OBr}^-$ ), en presencia de cloro, es oxidado a intermediarios como el  $\text{BrCl}$  y el  $\text{BrCl}_2$ , que pueden participar en la formación de THMs como el  $\text{CH}_3\text{Br}_2\text{Cl}$  y el  $\text{CH}_3\text{BrCl}_2$  (Kleopfer *et al.*, 1976).

Entre los mutágenos más potentes formados por la reacción del cloro con material orgánico están los trihalometanos MX (3-cloro-4-(diclorometil)-5-hidroxi-2[5H]-furanona), MA (3-4-(dicloro)-5-hidroxi-2[5H]-furanona) y E-MX, que es un isómero de forma abierta del MX. Varios investigadores han demostrado que el MX se forma a partir de la cloración del ácido húmico (Xu *et al.*, 1997), o por la cloración de aguas con alto contenido de ácido húmico (Hemming *et al.*, 1986; Kromberg y Vartlainen, 1988). Huixian *et al.* (1999) encontraron que entre los precursores del mutáge-

no MX están el syringaldehído, el triptofano, la tirosina, el acetosyringone, el ferulic acid, el 3-ethoxy-4-hidroxibenzaldehído, el 3,4,5 trimetoxibenzaldehído y el vanilin. Se ha observado además que la radiación con luz ultravioleta cataliza la formación de trihalometanos a partir de ácidos húmicos más cloro (Wen Li *et al.*, 1996). Según varios

autores, el MX ha mostrado ser un potente mutágeno directo en diferentes cepas con el test de Ames (cepas TA-98, TA-1535, TA-1538, TA-92, TA-97 y TA-100) (tabla 1).

En varias localidades de Estados Unidos y en provincias de China se determinó, en aguas de con-

**Tabla 1.** Genotoxicidad, mutagenicidad y otros daños producidos por aguas cloradas o por los subproductos formados por el halógeno

Compuesto	Efecto	Autor
*(DCIAN)	Pérdida del cromosoma Y en <i>Drosophila melanogaster</i>	Zimmering <i>et al.</i> , 1983
	Intercambio de cromátidas hermanas, aductos en células CHO	Pereira <i>et al.</i> , 1985
	Mutaciones letales recesivas en <i>Drosophila melanogaster</i>	Valencia <i>et al.</i> , 1985
	Mutaciones en <i>Salmonella typhimurium</i>	Mortelmans <i>et al.</i> , 1995
*(DBrAN)	Intercambio de cromátidas hermanas, aductos en células CHO	Pereira <i>et al.</i> , 1985
	Mutaciones en <i>Salmonella typhimurium</i>	Mortelmans <i>et al.</i> , 1995
*MCA	Reacciona con purinas y pirimidinas	Kromberg <i>et al.</i> , 1993
	Transiciones GC—AT en el gen <i>hisG46</i> de <i>Salmonella typhimurium</i> .	Knasmuller <i>et al.</i> , 1996
*CMCF	Transiciones GC—AT en el gen <i>hisG46</i> de <i>Salmonella typhimurium</i> .	Knasmuller <i>et al.</i> , 1996
*CHBrCl <sub>2</sub>	No induce síntesis de DNA no programada (UDS) en células CHO	Stoker <i>et al.</i> , 1997
*CHBr <sub>3</sub>	No induce síntesis de DNA no programada (UDS) en células CHO	Stoker <i>et al.</i> , 1997
*TCA	Mutaciones en células L5178y/TK+/- (-) 3.7.20	Harrington <i>et al.</i> , 1998
	Muestra actividad mutagénica en <i>Salmonella typhimurium</i>	Giller <i>et al.</i> , 1997
	Daño en el DNA de <i>E. coli</i> PQ37	Giller <i>et al.</i> , 1997
*DBrA	Muestra actividad mutagénica en <i>Salmonella typhimurium</i>	Giller <i>et al.</i> , 1997
	Daño en el DNA de <i>E. coli</i> PQ37	Giller <i>et al.</i> , 1997
*TBrA	Muestra actividad mutagénica en <i>Salmonella typhimurium</i>	Giller <i>et al.</i> , 1997
	Daño en el DNA de <i>E. coli</i> PQ37	Giller <i>et al.</i> , 1997
*CH	Débilmente mutagénico en células L5178 ITK+I- 3.7.2C	Harrington <i>et al.</i> , 1998
*DCA	Débilmente mutagénico en células L5178 ITK+I- 3.7.2C	Harrington <i>et al.</i> , 1998
	Muestra actividad mutagénica en <i>Salmonella typhimurium</i>	Giller <i>et al.</i> , 1997
*CHCl <sub>3</sub>	Deleciones en <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Brennan <i>et al.</i> , 1998
*MX	Incremento de micronúcleos dependiente de la dosis en células de polen de <i>Tradescantia</i>	Meier <i>et al.</i> , 1987 Janson <i>et al.</i> , 1994
	Daño genético (ensayo cometa) en células de peces expuestos	Tikanen <i>et al.</i> , 1990
	Transiciones GC—TA en el gen <i>hisG428</i> de <i>Salmonella typhimurium</i>	Schut <i>et al.</i> , 1991
	Induce micronúcleos en células de rata	Brunborg <i>et al.</i> , 1991
	Induce micronúcleos <i>in vivo</i> en linfocitos de ratas	Janson <i>et al.</i> , 1994
	Intercambio de cromátidas hermanas (ICH) en linfocitos de ratas y en células de riñón	Janson <i>et al.</i> , 1994 Maki <i>et al.</i> , 1994
	Daño en el DNA en el SOS chromotest usando <i>E. coli</i> PQ37	Fekadu <i>et al.</i> , 1994
	Aberraciones cromosómicas en CHO y linfocitos	Maki <i>et al.</i> , 1994
	Mutaciones por sustitución de bases en <i>Salmonella typhimurium</i>	DeMarini <i>et al.</i> , 1995
	Reparación diferencial del DNA en <i>E. coli</i> K12	Helma <i>et al.</i> , 1995

Tabla 1. (continuación)

	Mutaciones en el locus <i>Na<sup>+</sup>fK<sup>+</sup>ATPasa</i> de células CHO ouabaina resistentes	Maki <i>et al.</i> , 1995
	Intercambio de cromátidas hermanas en linfocitos y células renales de ratas	Maki <i>et al.</i> , 1995
	Induce transiciones GC—TA en el gen <i>hisG46</i> de <i>Salmonella typhimurium</i>	Munter <i>et al.</i> , 1996
	Intercambio de cromátidas hermanas e inducción de micronúcleos en células CHO	Knasmuller <i>et al.</i> , 1996
	Transiciones GC—AT en el gen <i>his46</i> de <i>Salmonella typhimurium</i>	Knasmuller <i>et al.</i> , 1996 Hytinen <i>et al.</i> , 1995
	Daño de DNA en células de hígado, pulmón, riñón y cerebro de ratones	Sasaki <i>et al.</i> , 1997
	Induce apoptosis en células HL-60	Marsteintredet <i>et al.</i> , 1997 Liu <i>et al.</i> , 1999
	Reacciona con la adenosina para formar aductos	Sasaki <i>et al.</i> , 1997
	Induce ruptura de cadena simple en células de glándulas digestivas de mejillón	Mitchelmore <i>et al.</i> , 1998
	Sitios lábiles a álcali (SSBs) en células HL-60	Holme <i>et al.</i> , 1999
	Incremento en SSBs en células testiculares, mononucleares y células LLC-PK	Holme <i>et al.</i> , 1999
	Daño de DNA en células de hígado, bazo y colon de ratones B6C33F1	Holme <i>et al.</i> , 1999
Agua de piscina	Mutaciones en las cepas TA-98 y TA-100 de <i>Salmonella typhimurium</i>	Zuleta <i>et al.</i> , 2001
Agua clorada	Mutaciones en las cepas TA-98 y TA-100 de <i>Salmonella typhimurium</i>	Meléndez <i>et al.</i> , 2001

\* DCLAN = dicloro acetónitrilo; DBrAN = dibromo acetónitrilo; MX = 3-cloro-4-(diclorometil)-5-hidroxi-2[5H]-furanona; CHBr<sub>2</sub>Cl = clorodibromometano; CHBrCl<sub>2</sub> = bromodibromometano; CHBr<sub>3</sub> = bromoformo; TCA = ácido tricloroacético; DBrA = ácido dibromoacético; TBrA = ácido tribromoacético; MCA = 3-4-dicloro-5-hidroxi-2[5H] furanona; CMCF = 3-cloro-4-(clorometil)-5-hidroxi-2[5H]-furanona; CH = hidrato de cloro; DCA = ácido dicloroacético; CHCl<sub>3</sub> = cloroformo.

sumo tratadas con cloro, una concentración media de MX equivalente a 1-2 µg/l (Meier *et al.*, 1987a; Zou Huixian *et al.*, 1997). Aunque el MX está presente sólo en trazas, usualmente de 65 ng/l, este compuesto contribuye en 15 a 57% a la actividad mutagénica del agua (Kronberg y Vartlainen, 1988; Holmbon *et al.*, 1981). Por esto se considera el mayor responsable de la carcinogenicidad del agua clorada.

Los aminoácidos y las bases del DNA procedentes de las algas, bacterias y virus pueden reaccionar con el cloro y producir nitrilos y aldehídos con acción genotóxica (Trehy *et al.*, 1986). Se ha encontrado además que los aminoácidos por sí solos, expuestos a la luz ultravioleta del sol, pueden originar genotoxinas directas (Suzuki *et al.*, 1985).

Los compuestos haloacetónitrilos, formados en aguas cloradas o con bromo, también han mostrado ser mutagénicos y carcinogénicos (tablas 1 y 2). Y en relación con la producción de cáncer,

varios estudios epidemiológicos han mostrado aumento del riesgo de cáncer asociado al consumo de agua clorada (tabla 3).

En estudios realizados en la Escuela de Salud Pública de Harvard se llegó a la conclusión de que en Estados Unidos el agua clorada es la responsable de hasta el 18% de los cánceres de recto y el 9% de los de vejiga, lo que equivale a 8.000 casos de cáncer de recto y 5.000 casos de cáncer de vejiga por año en ese país (Morris, 1995).

Teniendo en cuenta que los trihalometanos y los haloacetónitrilos inducen cáncer en animales y son los subproductos más comunes de la cloración del agua, se cree que dichos compuestos son los más comprometidos en la carcinogenicidad de la población humana expuesta a aguas cloradas.

A pesar de estas evidencias, es improbable que el consumo de mutágenos en aguas cloradas y

**Tabla 2.** Efectos cancerígenos de los subproductos del agua clorada

Compuesto	Efecto	Autor
* CHBr <sub>2</sub> Cl	Adenomas y carcinomas de hígado en ratas	NTP, 1985
* CHBrCl <sub>2</sub>	Tumores intestinales en ratas	NTP, 1987
* MX	Carcinomas de tiroides e hígado y adenomas foliculares, de bronquios, pulmones y páncreas en ratas	Komulainen <i>et al.</i> , 1997
	Potente carcinógeno en ratas machos y hembras	Komulainen <i>et al.</i> , 1997
TCA	Cáncer de hígado en ratas	DeAngelo <i>et al.</i> , 1997
Agua clorada	Incremento de linfomas y leucemias en ratas	Soffriti <i>et al.</i> , 1997
* CHCl <sub>3</sub>	Cáncer de hígado en ratas y ratones	Brennan <i>et al.</i> , 1998 NCI, 1976

\* Los nombres de los compuestos están anotados al final de la tabla 1

**Tabla 3.** Evidencias epidemiológicas que indican riesgo de cáncer en poblaciones humanas consumidoras de aguas cloradas

Tipo de estudio	Efecto	Autor
Casos–Controles mortalidad por cáncer	Aumento del riesgo de morir por cáncer de colon, recto y vejiga	Crump y Gues, 1982 Cantor <i>et al.</i> , 1987
Casos–Controles mortalidad por cáncer	Incremento de muerte por cáncer de colon, recto, vejiga, cerebro, páncreas, pulmón e hígado	IARC, 1991
Casos–Controles 1975-1979 (101 casos, 102 controles)	Riesgo incrementado de cáncer de páncreas	Ljsselmuiden <i>et al.</i> , 1992
Casos–Controles (655 casos, 2.434 controles)	Incremento de cáncer de recto	Bull <i>et al.</i> , 1995
Casos–Controles (13.000 casos)	18% de cáncer de recto y 9% de cáncer de vejiga atribuido al consumo de aguas cloradas en Estados Unidos	Morris <i>et al.</i> , 1995
Cohorte en 56 poblaciones de Finlandia	Incremento de cáncer de páncreas, vejiga, esófago, mama y recto	Koivusalo <i>et al.</i> , 1997
Cohorte de 28.237 mujeres de Iowa	Asociación entre exposición a subproductos de cloración y riesgo incrementado de cáncer de colon	Doyle <i>et al.</i> , 1997
Casos–Controles (1.123 casos, 1.983 controles)	Incremento de cáncer de vejiga	Cantor <i>et al.</i> , 1998
Casos–Controles (6.462 casos blancos y negros)	Los trihalometanos están débilmente relacionados a riesgo de cáncer del seno	Marcus <i>et al.</i> , 1998
Casos–Controles 1950-1987 en Finlandia (732 casos, 914 controles)	Riesgo incrementado de cáncer de riñón en hombres y de vejiga en ambos sexos	Koivusalo <i>et al.</i> , 1998
Cohorte (28.237 mujeres de 28 municipalidades de Taiwán)	Riesgo incrementado de cáncer de pulmón, recto y vejiga	Yang <i>et al.</i> , 1998
Casos–Controles (1.340 casos, 1.983 controles)	Riesgo incrementado de cáncer rectal	Hildesheim <i>et al.</i> , 1998
Casos–Controles (1.123 casos, 2.434 controles)	Incremento de cáncer de cerebro	Cantor <i>et al.</i> , 1999

contaminadas sea la única causa de producción de cáncer en humanos. Debe tenerse en cuenta que existen múltiples factores causantes del cán-

cer, por lo que la exposición a mutágenos que se toman en el agua puede ser apenas uno de estos factores.

## REFERENCIAS

- Ames BN, Gold LS, Willett WC. 1995. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:5:258.
- Ames BN. 1989. Mutagenesis and carcinogenesis: endogenous and exogenous factors. *Environ Mol Mutag* 14, 66-77.
- Babcock D, Singer P. 1977. Chlorination and coagulation of humic and fulvic acids. *Proc 97th Ann AWWA Conf*, paper 16-6.
- Bellar T, Lichtnburg J, Kroner R. 1974. The occurrence of organohalides in finished drinking waters. *Jour AWWA*, 66:703.
- Bernacchi F, Ponzanelli L, Barale R, Loprieno N. 1996. Mutagenic activity of some coal-derived humic compounds evaluated by the test of Ames. *Mutat Res* 369, 107-112.
- Brunborg G, Holme JA, Soderlund EJ, Hongso JK, Vartiainen L, Lotjonen S, Becher G. 1991. Genotoxic effect of the drinking water mutagen by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone (MX) in mammalian cells *in vitro* and in rats *in vivo*. *Mutat Res* 260(1):55-64.
- Bull RJ, Birnbaum LS, Cantor KP, Rose BJ, Butterworth BE, Pegram R, Tuomisto J. 1995. Symposium Overview. Water chlorination: essential process or cancer hazard. *Fundam Applied Toxicol* 28, 155-166.
- Brennan RJ, Schlestl RH. 1998. Chloroform and carbon tetrachloride induce intrachromosomal recombination and oxidative free radicals in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 397:2, 271-278.
- Cantor KP, Hover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R, Austin DE, Child MA, Key CR, Marret LD, Myers MH, Narayana AS, Levin LL, Sullivan JW, Swanson GM, Thomas DB, West DW. 1987. Bladder cancer drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 79 1:269-1.279.
- Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister, Brow LM, Schuman L, Dick FR. 1992. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 52:2:447-2.455.
- Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Deserneci M, Lubin J, Alavanja, Craun G. 1998. Drinking water source and chlorination by-products. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 9, 21-28.
- Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Deserneci M, Lubin J, Alavanja, Craun G. 1999. Drinking water source and chlorination by-products. III. Risk of brain cancer. *Am J Epidemiol* 150:6, 552-560.
- Chen Q, Fischer A, Reagan JD. 1995. Oxidative DNA damage and senescence of human diploid fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:4:337-4.342.
- Clonfero E, Montini R, Venier P, Levis AG. 1989. Release of mutagens from finished leather. *Mutat Res* 226. 229-233.
- Crump KS, Guess HA. 1982. Drinking water and cancer: review of recent epidemiological findings and assesment of risk. *Ann Rev Public Health* 3, 339-357.
- Culp SJ, Gaylor DW, Sheldon WG, Goldstein LS, Beland FA. 1998. A comparison of the tumors induced by coal tar and benzo(a) pyrene in a 2 year bioassay. *Carcinogenesis* 19:117-124.
- Dao TL, Bock FG, Greiner MJ. 1960. Mammary carcinogenesis by 3-methylcholanthrene. II. Inhibitory effect of pregnancy and lactation in tumor induction. *J Natl Cancer Inst* 25:991-1.003.
- DeAngelo AB, Daniel FB, Most BN, Olson GR. 1997. Failure of monochloroacetic acid trichloroacetic acid administered in drinking water to produce liver cancer in male F-344/N rats. *J Toxicol Environ Health* 52:5, 425-445.
- DeMarini DM, Abu-Shakra A, Felton CF, Patterson KS, Shelton ML. 1995. Mutation spectra in *Salmonella* of chlorinated, chloraminated, or ozonated drinking water extracts: comparison to MX. *Environ Mol Mutag* 26:270-285.
- Dich J, Zahm SH, Hamberg A, Adami HO. 1997. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 8:3, 420-443.
- Dipper A, Bigger CA. 1991. Mechanism of action of food-associated polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogens. *Mutat Res* 259:263-276.
- Doyle LJ, Zheng W, Cerhan JR, Hong CP, Sellers TA, Kushi LH, Folsom AR. 1997. The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal woman in Iowa: a prospective cohort study. *Am J Public Health* 87:7, 1.168-1.176.
- Fallon RD, Fliermans CB. 1980. Formation of nonvolatile mutagens by water chlorination: persistence and relationship the molecular weight of organic material in water. *Chemosphere* 9, 385-391.
- Feart NT, Roman E, Pannett B. 1998. Childhood cancer and paternal employment in agriculture: the rule of pesticides. *Br J Cancer* 77:5, 825-829.
- Fekadu K, Parzefall W, Kronberg L, Franzen R, Schulte-Hermann R, Knasmüller S. 1994. *Environ Mol Mutag* 24, 317-324.
- Felton JS, Knize MG. 1991. Occurrence, identification and bacterial mutagenicity of heterocyclic amines in cooked food. *Mutat Res* 259:205-219.
- Fracasso ME, Leone R, Brunelo F, Monastra C, Tezza F, Storti PB. 1992. Mutagenic activity waste water concentrates from dye plants. *Mutat Res* 298:91-95.
- García Villanova RJ, García C, Gómez A, García MP, Ardanuy R. 1997. Formation, evolution and modeling of trihalomethanes in the drinking water of a town: IY at the municipal treatment utilities. *Water Res* Vol. 31 N°. 6:1.299-1.308.
- Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin O. 1997. Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis* 12:5, 321-328.
- Gough I, Goodhead K, Walters C. 1976. Distribution of some volatile nitrosamines in cooked bacon. *J Sci Food Agric* 27:181-185.
- Gullino PM, Pettigrew HM, Grantham FH. 1975. N-nitrosomethylurea as mammary gland carcinogen in rats. *J Natl Cancer Inst* 54:401-414.
- Harrington BK, Doerr CL, More MM. 1998. Mutagenicity of three disinfection by-products: di and trichloroacetic acid and chloral hydrate in L51 78Y/TK +J- (-) 3.7.2C mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 413:3, 265-276.
- Helma C, Kronberg L, Ma TH, Knasmüller S. 1995. *Mutat Res* 346, 181-186.
- Hemming J, Holmbem B, Reunanen M, Kronberg M. 1986. Determination of the strong mutagen 3-chloro-4-



- (dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone in chlorinated drinking and humic waters. *Chemosphere* 15, 549-556.
- Hildesheim ME, Cantor KP, Lynch CF, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun G.** 1998. Drinking water source and chlorination byproducts. II. Risk of colon and rectal cancer. *Epidemiology* 1998 9:1, 29-35.
- Holmbom BR, Voss RH, Mertimer RD, Won A.** 1981. Isolation and identifications on an Ames mutagenic compound present in kraft chlorination effluents. *Tappi* 64, 172-174.
- Holme JA, Steffensen IL, Brungborg G, Becher G, Alexander J.** 1999. Chlorination of drinking water-possible cancer risk from a by-product. *Tidsskr Nor Laegeforen* 119:17, 2.528-2.530.
- Holme JA, Haddeland U, Haug K, Brunborg G.** 1999. DNA damage induced by the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone (MX). In mammalian cells *in vitro* and in mice. *Mutat Res* 441:1, 145-153.
- Huxian Z, Junhe L, Zhuo C, Chengyong Y, Jinqi Z, Wen Z.** 1999. Screening the precursors of strong mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone (MX) from chlorinated water. *Water Res* No 1 pp. 225-229.
- Hyttinen JM, Jansson K.** 1995. PM2 DNA damage induced by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone (MX). *Mutat Res* 348(4):183-186.
- International Agency for Research in Cancer (IARC).** 1991. IARC monographs in the evaluation of carcinogens risk the humans. Chlorinated drinking-water; chlorination by-products; some other halogenated compounds; *cobal* and *cobal* compounds, Vol. 52. Lyon, IARC.
- International Agency for Research en Cancer (IARC).** 1974. Monographs in the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. "Some anti-thyroid and related substance nitrofurans and industrial chemicals", Vol. 7. Lyon, France: *Int Agency Res Cancer* 111-140.
- Itah S, Matsuoka Y.** 1996. Contribution of desinfection by-products to activity inducing chromosomal aberrations of drinking water. *Water Res* Vol. 30 N° 6, 1.403-1.410.
- Jansson K, Maki JP, Vaittinen SL, Vartiainen T, Keulainen H, Tuomisto.** 1994. Cytogenetic effects of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone (MX) in rat peripheral lymphocytes *in vitro* and *in vivo*. *Mutat Res* 299, 25-28.
- Janson K, Hyttinen JM.** 1994. Induction of gene mutation in mammalian by of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone (MX) a chlorine desinfection byproduct in drinking water. *Mutat Res* 322, 120-132.
- Ketchell J, Peterson GH, Christofi N.** 1995. Desinfection by-products formation after biologically assisted gac treatment of water supplies whit different bromide and DOC content. *Water Res* Vol. 12 pp. 2.635-2.642.
- Kleopfer R.** 1976. Analysis of drinking water for organic compounds. Identification and analysis of organic pollutants in water (L Leith, ed.). *Ann Arbor Sci Ann Arbor* 339 p.
- Koch W, Wu R, Cebula T, Felton J.** 1998. Specificity of base substitution mutations induced by the dietary carcinogens 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4, 5b] pyridina (PhIP) and 2-amine-3-methylimidazo[4, 5-f] quinolina (IQ) in *Salmonella*. *Environ Mol Mut* 31:327-332.
- Koivusalo M, Pukkala E, Vartiainen L, Jaakkola JJ, Hakulinen L.** 1997. Drinking water chlorination and cancer a historical cohort study in Finland. *Cancer Causes Control* 8:2, 192-200.
- Koivusalo M, Hakulinrnen T, Vartiainen L, Pukkala E, Jaakkola JJ, Tuomisto J.** 1998. Drinking water mutagenicity and urinary tract cancers: a population-based case-control study in Finlandia. *Am J Epidemiol* 148:7, 704-712.
- Komulainen H, Kesma VM, Vaittinen SL, Vartiainen T, Kaliste-Korhonen E, Lotjonen S, Touminen RK, Tuomiste J.** 1997. Carcinogenicity of the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone, in rat. *J Natl Cancer Inst* 89:12, 848-856.
- Kromberg L, Karlsson S, Sjöholm.** 1993. Formation of ethenocarbaldehyde derivatives of adenosine and cytidine interations with mucochloric acid. *Chem Res Toxicol* 6, 495-499.
- Kronberg L, Vartiainen T.** 1988. Ames mutagenicity and concentration of the strong mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone and of its geometric isomer E-2-3-chloro-3-(dichloromethyl)-4-oxo-butanoic acid in chlorine-treated tap waters. *Mutat Res* 206, 177-182.
- Knasmuller S, Zohrer E, Kronberg L, Kundi M, Franzen R, Schulte R.** 1996. Mutation spectra of *Salmonella typhimurium* revertantes indeced by chlorohydroxi furanones, by products of chlorine disinfection of drinking water. *Chem Res Toxicol* 9:374-381.
- Lawther PD, Commins BT, Waller RE.** 1965. A study of the concentration of polycyclic aromatic hydrocarbons in gas works reort houses. *Brit J Ind Med* 22, 13.
- Lin JK.** 1990. Nitrosamines as potential carcinogens in man. *Clin Biochem* 23:67-71.
- Liu Q, Jiao OC, Huang XM, Jiang JP, Gui SO, Yao GH, Jian ZR, Zhao HK, Wang NY.** 1999. Genotoxicity of drinking water from Chao lake. *Environ Res* 80:2pt 1, 127-131.
- Ljsselmuiden CB, Gaydos C, Feighner G.** 1992. Cancer of the pancreas and drinking water: a population-based case-control study in Washington county, Maryland. *Am J Epidemiol* 136, 836-842.
- Maki JP, Janson K, Vartiainen L.** 1994. Induction of mutation, sister chromatid exchange and chromosome aberration by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone in chinese hamster ovary cells. *Mutat Res* 310, 117-123.
- Marcus PM, Savitz DA, Millikan RC, Morgenstern H.** 1998. Female breast cancer and trihalomethanes levels in drinking water in North Carolina. *Epidemiology* 9:2, 156-160.
- Marsteinstredet U, Wiger R, Brunborg G, Hongslo JK, Holme JA.** 1997. Apoptosis in HL-60 cells induced by 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone (MX). *Chem Biol Interac* 106:2, 89-107.
- Maruoka S, Yamanaka S, Yamamoto Y.** 1985. Mutagenic activity in organic concentrate from Nihitakase river water in Kyoto city and its fractions separed by using liquid-liquid fractionation and thin layer chromatography. *Water Res* 19, 249-256.
- McCormick GM, Moon RC.** 1965. Effect of pregnancy and lactation on growth of mammary tumours induced by 7-12 dimethyl benzo-a-antraceno (D-MBA). *Br J Cancer* 19: 160-166.

- Meier JR, Blazakwi, Knohl RB.** 1987a. Mutagenic and clastogenic properties of 3-cloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone. A potent bacterial mutagen in drinking water. *Environ Mol Mutag* 10, 411-424.
- Meier JR, Lingg RD, Bull RJ.** 1983. Formulations of mutagens following chlorination of humic acid: a model for mutagen formations during drinking water treatment. *Mutat Res* 118, 25-41.
- Meier JR, Knohl RB, Coleman WE, Ringhand HP, Munch JW, Kaylor WH, Streicher RP, Kopfler FC.** 1987. Studies on the potent bacterial mutagen, 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone: aqueous stability, XAD recovery and analytical determination in drinking water and in chlorinated humic acid solution. *Mutat Res* 189:363-373.
- Meléndez I, Zuleta M, Marín I, Calle J, Salazar D.** 2001. Mutagenicidad de residuos de material dental e influencia del cloro en el efecto mutagénico de aguas de consumo tratadas en la planta de Villa Hermosa. (entregado para publicación en IATREA).
- Mirvish S.** 1975 Formation of N-nitroso compounds: chemistry, kinetics and *in vivo* occurrence. *Toxicol Appl Pharmacol* 31, 325-351.
- Mitchellmore OL, Birmelin C, Livingstone DR, Chipman JK.** 1998. Detection of DNA strand breaks in isolated mussel (*Mytilus edulis* L.) digestive gland cells the "Comet assay". *Ecotoxicol Environ Saf* 41:1, 51-58.
- Morris RD.** 1995. Drinking water and cancer. *Environ Health Perspectives* 103 suppl 8:225-231.
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Taoner B, Zaiger E.** 1995. *Salmonella* mutagenicity test. II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen* 8 (suppl 7)1-119.
- Mumford JL, Helmes CT, Li X, Seidenberg J, Nesnow S.** 1990. Mouse skin tumorigenicity studies in indoor coal and wood combustion emissions from homes of residents in Xuan Wei, China with high lung cancer mortality. *Carcinogenesis* 11:397-403.
- Munter T, Kronberg L, Sjöholm R.** 1996. Identification of adducts formed in reaction of adenosine with 3-chloro-4-methyl-5-hydroxi-2[5H]-furanone, a bacterial mutagen present in chlorine disinfected drinking water. *Chem Res Toxicol* 9, 703-708.
- National Cancer Institute.** 1976. Report and carcinogenesis bioassay of chloroform. Carcinogenesis Program, Div. of cancer cause and prevention, Bethesda, Md (1 march).
- National Toxicology Program (NTP).** 1985. Toxicology and carcinogenesis studies of chlorodibromomethane in F3444/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). US. Dep. of Health and Human Services. Technical Report Series Nº. 282.
- National Toxicology Program (NTP).** 1987. Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane in F3444/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). US. Dep. of Health and Human Services. Technical Report Series Nº. 321.
- Ohe T.** 1997. Quantification of mutagenic/carcinogenic heterocyclic amines, MelQx, Trip-P1, Trip-P2 and Phip contributing highly to genotoxicity of river water. *Mutat Res* 393, 73-79.
- Ohgaki H, Takayama S, Sugimura L.** 1991. Carcinogenicities of heterocyclic amines in cooked food. *Mutat Res* 259:399-410.
- Olaya CP, Rodríguez VJ, Posso VHJ, Cortez JE.** 1999. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad Saude Publica* 14: suppl 3; 125-132.
- Pereira MA, Daniel FB, Lin ELC.** 1985 Relationship between metabolism of haloacetonitriles and chloroform and their carcinogenic activity. In: RL Jolley *et al.* (eds.): *Water chlorination* Vol. 5, Chemistry, *Environmental Impact and Health Effects*, Lewis, Chelsea, MI, pp. 229-236.
- Porter WP, Jalger JW, Carlson IH.** 1999. Endocrine, immune and behavioral effects of aldicarb (carbamate), atrazine (triazine) and nitrate (fertilizer) mixtures at ground water concentrations. *Toxicol Ind Health* 15:1-2, 133-150.
- Rehana Z, Malik A, Ahmad M.** 1996. Genotoxicity of the Ganges water at Naroa (UP), India. *Mutat Res* 367, 187-193.
- Rock J.** 1975. Formation and occurrence of haloforms in drinking waters. *Proc 95th Ann AWWA Conf*, paper 32-34.
- Sasaki YF, Nishidate H, Izumiyama F, Watanabe MA, Kinai N, Matsusaka N, Tsuda S.** 1997. Detection *in vivo* genotoxicity of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone by the alkaline single cell gel electrophoresis (comet) assay in multiple mouse organs. *Mutat Res* 393, 47-53.
- Schrinemachers DM, Creason JP, Garry UE.** 1999. *Environ Health Perspectives* 107:3, 205-211.
- Schut HAJ, Cummings DA, Lin ELC, Daniel FB.** 1991. <sup>32</sup>P-postlabelling analysis of DNA adduct formation of the drinking water mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxi-2[5H]-furanone (MX). *Environ Mol Mutag* 17, 65.
- Senesi N, Milano LM.** 1995. The role of abiotic interactions with humic substances on the environmental impact of organic pollutants. In: Huang PM, Berthelin J, Bollag JM, McGill W, Page A (eds.). *Environmental impact of soil component interactions*. Vol. 1. Lewis Publishers 311-335.
- Sierra-Torres CH, Salazar NC, Hoyos LS, Zuleta M, Whorton EB, Au WW.** 1998. *In vitro* and *in vivo* genotoxic activity of miral, an organophosphorus insecticide used in Colombia. *Mutat Res* 415:59-67.
- Soffritti M, Belpoggi F, Lenzi A, Maltoni O.** 1997. Results of long-term carcinogenicity studies of chlorine in rats. *Ann NY Acad Sci* 837:1.189-1.208.
- Sugimura T.** 1997. Overview of carcinogenic heterocyclic amines. *Mutat Res* 376, 211-219.
- Sugimura T, Nagao M, Kawachi L, Honda M, Yahagi T, Seina S, Matsukura N, Matsushima M, Shirai A, Sawamura M, Matsumoto N.** 1977. Mutagen-carcinogens in food, with special reference to highly mutagenic pyrolytic products in broiled foods. In: Origins of human cancer book O (HH Hiatt, JO Watson, JA Winstein (eds.) *Cold Spring Harbor Laboratory*, Cold Spring Harbor, NY. pp. 1.561-1.576.
- Suzuki J, Ueki L, Shimizu S, Uesugi K, Suzuki S.** 1985. Formation of mutagens by photolysis of amino acids in neutral aqueous solutions containing nitrite or nitrate ion. *Chemosphere* 14, 493-500.
- Stoker KJ, Stathman J, Howar WR, Proudlock RJ.** 1997. Assessment of the potential *in vivo* genotoxicity of three

trihalomethanes: chlorodibromomethane, bromodichloromethane and bromoform. *Mutagenesis* 12:3, 169-173.

- Taets C, Aref S, Rayburn AL.** 1998. The clastogenic potential of triazine herbicide combinations found in potable water supplies. *Environ Health Perspectives* 106:4, 197-201.
- Tikanen L, Kronberg L.** 1990. Genotoxic effects of various chlorinated butanoic acids identified in chlorinated drinking water. *Mutat Res* 240, 109-116.
- Trehy ML, Yost RA, Miles CJ.** 1986. Chlorination byproducts of amino acids in natural waters. *Environ Sci Technol* 20, 1.117-1.122.
- Trussell RR, Umphers MD.** 1978. The formation of trihalomethanes. *J A M Water Word Assoc* 70, 604-612.
- Valencia R, Mason JM, Woodruff RO, Zimmering S.** 1985. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila* *litt.* Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Programs. *Environ Mutag* 7, 325-348.
- Vargas VMF, Motta VEP, Henriques JAP.** 1993. Mutagenic activity detected by the Ames test in river water under the influence of petrochemical industries. *Mutat Res* 319, 31-45.
- Wen LJ, Yu Z, Gao M, Zhang L, Cai X, Chao F.** 1996. Effect of ultraviolet irradiation on the characteristics and trihalomethanes formation potential of humic acid. *Water Res* Vol. 30 N°. 2.347-2.350.
- Wnisberg MN, Van den Gaag MA.** 1992. *In vivo* detection of genotoxicity in waste water from a wheat and rye straw paper pulp factory. *Sci Total Environ* 121:95-108.
- Wynder EL, Gori GB.** 1977. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst* 58:825.
- Xu XH, Zhang J.** 1997. Formation of strong mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-[5H]-furanone (MX) by chlorination of fractions of lake water. *Water Res* Vol. 31 N°. 5:1.021-1.026.
- Yang OY, Chiu HF, Cheng MF, Tsai S.** 1998. Chlorination of drinking of drinking water and cancer mortality in Taiwan. *Environ Res* 78:1, 1-6.
- Zimmering S.** 1983. The mei-9a test for chromosome loss in *Drosophila*: a review of assays of 21 chemicals for chromosome breakage. *Environ Mutag* 5, 907-921.
- Zou Huixian, Zhang J.** 1997. Formation of strong mutagen 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2[5H]-furanone (MX) by chlorination of fractions of lake water. *Water Res* Vol. 31 N°. 5:1.021-1.026.
- Zuleta M, Salazar J, Adelaida G.** 1990. Mutagenicidad de cinco herbicidas en *Salmonella typhimurium*. *Rev Latinoam Genet* 321-328.
- Zuleta M, Valencia C, Posada L, Muñetón CM, Arango O, Meléndez I, Calle J.** 1994. Mutagen formation in three popular Colombian cooked foods: effect of supplemental creatine and corn brand. *Environ Mol Mutag* 23:23, 77.
- Zuleta M, Orozco LY, Osorio AC.** 2001. Genotoxicidad *in vivo* del Dithane M-45, Benomil, Roundup y sus ingredientes activos. (En proceso de publicación.)
- Zuleta M, Calle J, Salazar B.** 2001. Influencia del tiempo de cloración en la actividad mutagénica del agua de la piscina de la Universidad de Antioquia. Sometido para su publicación en *Internat J Environ Poll México*.
- Zuleta M, Rendón L, Meléndez I.** Comparison *in vivo* and *in vitro* of genotoxicity of smoke produced by several foods. Effect of creatine sodium chloride and lemon on volatile mutagens formations. (En proceso de publicación en *Mutat Res*.)