

## Revisión Sistemática GRADE sobre la asociación entre los trihalometanos en el agua de bebida y los casos y mortalidad por tipos de cáncer. [Actualizada a 18-jul-2017]

Silvia Redondo Muñoz; Galo A. Sánchez Robles. *Revisión GRADE sobre la asociación entre los trihalometanos en el agua de bebida y tipos de cáncer y de mortalidad por cáncer. [Actualizada a 18-Julio-2017]*. Web [evalmed.es](http://evalmed.es), 22-oct-2017. Disponible en: <http://evalmed.es/2017/10/22/revision-grade-thm-en-el-agua-y-tipos-de-cancer/>

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos y no económicos.

**Abreviaturas:** **BRIC:** beneficios, riesgos añadidos, inconvenientes y costes; **CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos de cada paciente atendido en algún hospital de España; **DES:** diferencia estadísticamente significativa; **EEUU:** Estados Unidos de América; **GRADE** (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation): Graduación de la valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **n.i.:** en las tablas significa "no informan los autores"; **NND:** número necesario para dañar a 1 individuo más que con el control; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más que con el control; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **OR:** odds ratio; **ppb** (partes por billón): microgramos de soluto por litro de solvente; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **THMs:** trihalometanos.

### I. INTRODUCCIÓN

La mayoría de las sustancias químicas presentes en el agua de consumo son potencialmente peligrosas para la salud después de una exposición prolongada (durante años). Para reducir la posible exposición, se puede hacer un control del contaminante en el agua, por dos métodos de gestión de los peligros químicos, por los que derivan del agua de origen, que se controlan con la selección del agua y su tratamiento; y por los que derivan de los materiales y sustancias químicas utilizadas en la producción y distribución de agua de consumo, que se controlan optimizando los procesos (1).

Los subproductos de la desinfección con sustancias cloradas constituyen un grupo de contaminantes químicos del agua, siendo los trihalometanos (THMs) unos de sus representantes. Los THMs se forman en el agua de consumo principalmente como resultado de la cloración de la materia orgánica presente de forma natural en el agua bruta. La tasa y el grado de formación depende de los niveles de cloro, ácidos húmicos, temperatura, pH y la concentración del ion bromo (1). Si se utiliza hipoclorito o cloro gas existen más posibilidades de formación de THMs que si se utilizan la cloraminación como método de desinfección. Las recloraciones a lo largo de la red de distribución favorecen la formación de THMs (2).

Desde 1981, ha habido algunos estudios observacionales que encuentran una asociación débil entre la exposición a THMs y la incidencia de algunos tipos de cáncer, pero otros no observan tal asociación. Hasta hoy no ha habido ninguna revisión sistemática que arroje más luz sobre el grado de verosimilitud de esta asociación. Desde 2004 la metodología GRADE se ha convertido en un estándar para la evaluación de Beneficios, Riesgos, Inconvenientes y Costes (BRIC) de los resultados en salud que importan al usuario informado (3), como se muestra en la **tabla 1**. Esta metodología también se ha desarrollado para la evaluación de las intervenciones de salud pública (4-5), no sólo para estimar la validez de la evidencia, sino para combinar los resultados científicamente cuando no haya heterogeneidad clínica o estadística. La Organización Mundial de la Salud (OMS) es una de las Instituciones Sanitarias que se han adherido al GRADE Working Group (6), y el 31-ene-2017 ha publicado la versión 8 de la *Guía OMS para el desarrollo de las recomendaciones sobre vacunación basadas en la evidencia*, exhortando a las organizaciones sanitarias a que evalúen las vacunas mediante GRADE para graduar la validez de

la evidencia y la fuerza de las recomendaciones (7). Por estas razones hemos llevado a cabo la presente evaluación sujetándonos a esta metodología.

## II. RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN AL USUARIO AUTÓNOMO E INFORMADO A SU NIVEL DE COMPRENSIÓN.

Los resultados en salud que importan a las personas susceptibles de exponerse a los trihalometanos en aguas de bebida, que son autónomos y están informados a su nivel de comprensión, son los que mostramos en la **tabla 1**. El número ordinal de importancia que le otorgan los usuarios a cada resultado en salud es el grado de aversión al riesgo.

**Tabla 1:** Resultados en salud que importan a las personas sanas que están expuestas a trihalometanos en aguas de bebida.

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD	Cuál es el porcentaje de riesgo basal por año SIN la intervención	Cuál es el porcentaje de riesgo basal por año CON la intervención
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por todas las causas		

Aumento del riesgo basal	9	Mortalidad por cáncer de vejiga		
	8	Incidencia de cáncer de vejiga		
	9	Mortalidad por cáncer de colon, rectal y colorrectal		
	8	Incidencia de cáncer de colon, rectal y colorrectal		
	9	Mortalidad por otros tipos de cáncer		
	8	Incidencia de otros tipos e cáncer		

(\*) Puntuación ordinal 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

## III. MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** Revisión sistemática GRADE de estudios observacionales analíticos con: a) metaanálisis, cuando proceda, de los resultados de estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, o síntesis narrativa cuando no proceda; y b) síntesis narrativa de los resultados de los estudios de casos y controles.

**Criterios de inclusión de nuestra búsqueda para las variables de beneficio:** Estudios de cohortes prospectivos, estudios de cohortes retrospectivos y estudios de casos y controles que comparen distintos grados de “dosis diaria por los días de exposición a THMs”, cuyas variables primarias o secundarias analicen uno o más de los resultados en salud de la **tabla 1**; a saber: a) casos y mortalidad por cáncer de vejiga; b) casos y mortalidad por cáncer de colon, rectal o colorrectal, c) casos y mortalidad por otros tipos de cáncer; y d) mortalidad por cualquier causa.

Para localizar los ensayos clínicos en Medline, a través de PUBMED, utilizamos la siguiente estrategia de búsqueda hasta el 18-jul-2017: *(trihalomethane\*) AND (cancer OR tumor OR tumour OR neoplasm\*)*. Y sin aplicar ningún filtro se obtienen 209 estudios.

**Análisis estadístico y síntesis de los resultados:** Asumimos una significación estadística del 5% para todos los análisis. Calculamos el valor de  $p$  (dos colas) para las diferencias mediante el test  $t$  para variables cuantitativas continuas (8), y para variables cualitativas dicotómicas mediante Chi cuadrado de Pearson (9), o el test exacto de Fisher (10), cuando se incurre en las limitaciones para la aplicación del anterior.

Cuando proceda calcular las medidas del efecto de las variables cualitativas dicotómicas, utilizamos las calculadoras de la Web [evalmed.es](http://evalmed.es) para Riesgo Relativo (RR) (9) y para Odds Ratio (OR) (11).

**1)** La primera calculadora es aplicable para los estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, con la que se obtiene el Riesgo Relativo (RR) por el método de Katz, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) por el método de Newcombe, después de haber calculado los intervalos de confianza de cada incidencia por el método de Wilson, y el número necesario a tratar para evitar 1 evento más que con el control (NNT) como inverso de la RAR. Para combinar los resultados de dos o más estudios de cada una de las variables susceptible de ser metaanalizadas, utilizamos la herramienta Review Manager (*RevMan5.3*) de la Colaboración Cochrane (12). Mediante ésta calculamos su riesgo relativo (RR) combinado con los inversos de las varianzas de cada estudio, asumiendo el modelo de efectos aleatorios (y también de efectos fijos, para análisis de sensibilidad), con cálculo de la  $I^2$  para expresar el índice de heterogeneidad estadística entre los estudios. Todos los intervalos que informamos (entre paréntesis) los calculamos para una confianza del 95% (IC 95%). El RR obtenido de cada variable se lo aplicamos a la incidencia del grupo de control de la población representada en el metaanálisis, para calcular la RAR y el NNT que le corresponden por año y por el número de años combinado de todos los ensayos. Y hacemos lo mismo sobre el riesgo basal de la población española en el mismo tramo de edad representado en el metaanálisis, para obtener asimismo sus correspondientes RAR y el NNT. Cuando una variable esté afectada por heterogeneidad en los factores sociodemográficos o clínicos entre los estudios, o el RR combinado tenga muy alto índice de heterogeneidad estadística  $I^2$ , no expresamos su resultado combinado mediante metaanálisis, sino que informamos separadamente los estudios con expresión de sus frecuencias, medias o medianas, con sus intervalos de confianza o rangos respectivamente. Una variable está afectada por heterogeneidad clínica cuando hay heterogeneidad en la definición, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia (13). Una variable está afectada por una alta heterogeneidad estadística cuando la  $I^2$  es mayor del 75% (14).

**2)** La segunda calculadora es aplicable para los estudios de casos y controles, con la que se obtiene el Odds Ratio (OR) por el método de Woolf. Cuando una variable esté afectada por heterogeneidad en los factores sociodemográficos o clínicos entre los estudios, no expresamos sus resultados agrupando todos los casos y todos los controles (pooling) para obtener un OR combinado, ni aún menos mediante metaanálisis, sino que informamos separadamente los estudios con expresión de sus respectivos OR, sin poder aplicarlos a las tasas de la población española, pues los numeradores y denominadores de los OR de los casos y controles no representan ni prevalencias ni incidencias (15).

#### **IV. ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS.**

Los dos evaluadores (SRM y GSR), de forma independiente, hemos extraído y explorado los 209 artículos obtenidos, y, tras resolver las divergencias, hemos llegado al siguiente esquema:

**1) Hemos excluido 173 por:** a) no ser estudios analíticos con grupo de exposición y grupo de control; b) no medir como variables los casos y mortalidad por cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, otros tipos de cáncer, o mortalidad por cualquier causa.; o c) ser estudios en modelos de animales de laboratorio o líneas celulares.

**2) Hemos excluido** definitivamente 8 estudios, por las razones resumidas en el **cuadro 1**, que habían resultado dudosos tras la primera extracción de estudios.

**3) Hemos incluido** 28 artículos que cumplían los criterios de inclusión, que corresponden a 3 estudios retrospectivos y 25 estudios de casos y controles. Los tres estudios retrospectivos consisten en 1 es de cáncer de mama (16), 1 es de mortalidad por cáncer (17), y 1 es de cáncer colorrectal (18). Los 25 estudios de casos y controles consisten en: 8 de casos de cáncer de vejiga (19-26), 5 de casos de cáncer de colon y recto (27-31), 3 de casos de otros tipos de cáncer (32-34), y 9 de mortalidad por estos tipos de cáncer (35-43).

De todos los estudios finalmente incluidos, tras estudiar los riesgos de sesgos de selección, información y confusión en todos sus tipos, hemos graduado la validez de la evidencia de los resultados en salud de cada estudio con el sistema GRADE (44), cuyo significado es el siguiente:

**GRADOS DE LA VALIDEZ DE LA EVIDENCIA Y SU SIGNIFICADO** [GRADE Working Group grades of evidence] (44).

**ALTA:** Tenemos una alta confianza de que el efecto real se encuentra próximo a nuestra estimación del efecto.

**MODERADA:** Tenemos una moderada confianza en la estimación del efecto. Es probable que el verdadero efecto esté cerca de nuestra estimación del efecto, pero puede ser sustancialmente diferente.

**BAJA:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada. El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente a nuestra estimación.

**MUY BAJA:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente a nuestra estimación del efecto.

Siguiendo el esquema PICO (population, intervention, comparison, outcomes), en la **tabla 2 a 6** resumimos, por variable de observación, todos los estudios incluidos (por columnas), especificando resumidamente en las filas las características de la población de estudio, la exposición, la comparación y los resultados en salud que importan a los usuarios.

Para que la exposición sea considerada de fiabilidad y validez alta, es obligado conocer la cantidad total de sustancia ingerida, lo cual puede lograrse sabiendo específicamente cada día en cada usuario el volumen de líquido ingerido, y la masa de sustancia química contenida por volumen de líquido. Cada uno de los sesgos, y de las reducciones en la exactitud de estas cantidades, supondrán una reducción en la fiabilidad de las mediciones y en la validez de la estimación de la sustancia acumulada, que se traducen en el tránsito progresivo desde una fiabilidad y validez alta en la situación ideal, a moderada, baja o muy baja. Como nuestra variable de interés para poder analizar la exposición es la cantidad total de sustancia ingerida, es decir la dosis diaria por los días de exposición a THMs, las otras variables que utilizan los autores como exposición las concebimos como descriptivas. Sólo en el caso de que la variable “mg/día de THM”, que no especifica los días de exposición, fuera ajustada al menos por alguna covariable continua o dicotomizada de días de consumo, la tomaríamos para el análisis.

Del mismo modo, para que el resultado en salud sea considerado de fiabilidad y validez alta es obligado conocer la verosimilitud del diagnóstico de la presencia de la condición en cada uno de los individuos del grupo de los casos, y la ausencia en cada uno de los individuos del grupo de los controles. Cada uno de los sesgos e imprecisiones de la verosimilitud sobre la presencia y la ausencia de condición se traducen en el tránsito progresivo desde una fiabilidad y validez alta en la situación ideal, a moderada, baja o muy baja.

Además de la fiabilidad y validez de la exposición y de la enfermedad, la validez de los resultados de la comparación entre casos y controles dependerá de: a) si los controles se extraen de la misma población general, ambulatoria u hospitalaria de la que se extraen los casos; b) si

se informa de un mínimo de factores de riesgo pronósticos de la enfermedad, y que estén equilibrados; y c) el número de covariables y la relevancia de cada una de ellas, y los modelos de ajuste estadístico utilizados para obtener la medida del efecto.

## V. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

Los 3 estudios retrospectivos se realizaron en: a) Nueva Gales del Sur, Australia (Rahman 2014); b) Carolina del Norte, EEUU (Marcus 1998); y c) Guastalla, Italia (Vicenti 2004). Aparte de las diferencias en las variables estudiadas, la heterogeneidad clínica de los grupos de comparación entre los estudios, aconsejan no combinar los resultados mediante un metaanálisis, razón por la que hacemos una síntesis narrativa de cada uno individualmente.

**1º Rahman y col en 2014** publicaron un estudio retrospectivo de tipo ecológico (18), sobre registros poblacionales de Nueva Gales del Sur (NGS), Australia, para evaluar la asociación entre la exposición a los THMs del agua de bebida durante 7 años, y la incidencia de cáncer de colon y cáncer rectal, durante 6 años. Para los eventos tomaron los casos de cáncer de colon y cáncer rectal del Registro Central de Cáncer de NGS de 2001 a 2006 (validez alta). Como medición de la exposición a THMs consideraron el nivel promedio anual de cada año entre 1995 y 2001, tal como los informó cada una de las 50 áreas de suministro, y los agruparon en 4 cuartiles (fiabilidad y validez muy baja). Tomando como referencia la incidencia (que no informan) del primer cuartil 1 (Q1), no encontraron diferencia estadísticamente significativa al compararlo con la incidencia del tercer cuartil en cáncer de colon, cáncer de recto y cáncer colorrectal, en lo relativo a los THMs totales, tanto en el subgrupo de varones como en el de mujeres. Este resultado se obtuvo tras ajustar por área residencia, estatus de fumador, consumo de alcohol y fuente de agua. Contando con la fiabilidad y validez de la exposición y de los eventos, y con las demás potenciales riesgos de sesgos, consideramos BAJA la validez de los resultados, tal como resumimos en la **tabla 2**.

**2º Marcus y col en 1998** publicaron un estudio retrospectivo de tipo ecológico (16), sobre registros de la población femenina de varios municipios de Carolina del Norte, para evaluar la asociación entre la exposición a los THMs del agua de bebida y la incidencia de cáncer de mama durante 3 años. Para los eventos tomaron los casos de cáncer de mama, confirmados histológicamente, del Registro de Cáncer de Carolina del Norte (validez alta). Como medición de la exposición a THMs consideraron el nivel promedio anual de los cuatro trimestres de 1993, tal como los informó cada una de las 71 áreas de suministro, y los agruparon en cuatro niveles: >40; 40 a <60; 60 a <80; y ≥80 ppb (fiabilidad y validez muy baja). Tomando como referencia el 0,21% de incidencia de cáncer de mama en 3 años (1990-92), no encontraron diferencias estadísticamente significativas frente al 0,23%, 0,23% y 0,21% de los respectivos segundo, tercero y cuarto niveles, tras un ajuste por edad, tamaño de población residencia, nivel de estudios, ingresos, y porcentaje de raza negra. Contando con la fiabilidad y validez de la exposición y de los eventos, y con las demás potenciales riesgos de sesgos estimamos una validez BAJA, tal como resumimos en la **tabla 2**.

**3º Vicenti y col en 2004** publicaron un estudio retrospectivo de tipo ecológico (17), sobre registros poblacionales de dos poblaciones de la provincia Reggio Emilia (Italia), para evaluar la asociación entre la exposición a los THMs del agua de bebida durante 23 años (1966-87) y la mortalidad por 15 tipos de cáncer y la mortalidad total durante los 12 años subsiguientes (1987-99). Para los eventos tomaron las tasas de mortalidad citadas del Departamento de Salud Pública de Reggio Emilia de 1987 a 1999 (validez alta). Como medición de la exposición a THM consideraron el nivel bajo obtenido de 0,2 ppb en una encuesta de 1981 en los municipios de la

provincia Reggio Emilia, y el nivel de 70 ppb obtenido en una encuesta de 1984 en el municipio de Guastalla, que se abasteció de tres pozos desde 1966 a 1987, año desde el que se abasteció de la capital de la región, situada a 30 Km (fiabilidad y validez baja). Tomando como referencia todas las respectivas tasas de mortalidad por los 15 tipos de cáncer, y mortalidad total, de la capital Reggio Emilia entre 1987 y 1999, al compararlas con las correspondientes tasas de Guastalla no encontraron, tanto en varones como en mujeres, diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad total, ni en la mortalidad por cáncer de vejiga, de colon, mama, páncreas, melanoma, hígado, pulmón, ovario, renal, cerebral, linfoma No-Hodgkin ni leucemia linfática. Encontraron un estadísticamente significativo efecto protector en mortalidad por cáncer de recto en varones, y nocivo en mortalidad por cáncer de estómago en varones. Estos resultados fueron crudos, pues se obtuvieron sin ningún ajuste. Contando con la fiabilidad y validez de la exposición y de los eventos, y con los demás potenciales riesgos de sesgos, consideramos BAJA la validez de los resultados, tal como resumimos en la **tabla 2**.

## VI. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Los 25 estudios de casos y controles contaron con un total de 13165 casos y 24590 controles. Por variable de interés buscada, se distribuyeron en: a) cáncer vejiga (7867 / 11077); b) cáncer colon y/o rectal (3940 / 6934); c) otros cánceres (1358 / 6579); y d) mortalidad total por cáncer o mortalidad por tipos de cáncer (14565 / 14565). Sus edades oscilaron entre 20 y 90 años, procedentes de Estados Unidos, China, Finlandia, Francia, España y Canadá.

### A) CASOS DE CÁNCER DE VEJIGA.

**1º Exposición.** Hemos estimado una fiabilidad y validez baja para la medición y verosimilitud de la dosis diaria por los días de exposición a los THMs de todos los estudios, salvo el de King 1996 (25) y una parte de Costet 2011 (20), que hemos estimado muy baja porque además éstos no realizan ninguna medición directa del nivel de THMs.

**2º Con evento (casos).** En todos los estudios, la información de selección proviene de los registros de cáncer estatales o del hospital, y todos se confirmaron en anatomía patológica, por lo que hemos estimado una validez de la evidencia de los casos alta.

**3º Sin evento (controles).** Para el emparejamiento con los casos, seleccionan los controles de la población general, excepto en los que interviene Villanueva, que los selecciona del hospital [Costet 2011 (20), Michaud 2007 (21) y Villanueva 2007 (22)]. La mayoría de los estudios emparejan por edad, sexo, y área de residencia. Ninguno informa de haber verificado en los controles la ausencia del evento que está presente en los casos.

**4º Características sociodemográficas y clínicas.** Aunque se han realizado encuestas postales y telefónicas, la mayoría han sido en persona, y su grado de participación ha sido mayor al 65%, y similar en casos y controles. Informan del estatus de fumador todos los estudios, de la ingesta de alcohol dos estudios y de los estilos de vida (dieta y gasto de energía) varios estudios. La mayoría tienen en cuenta la ocupación de riesgo y/o el nivel de estudios.

**5º Asociación entre la dosis diaria por los días de exposición a los THMs y los casos de cáncer de vejiga.** La heterogeneidad clínica de los casos y controles entre estudios aconseja no agrupar los resultados, razón por la que hacemos una síntesis narrativa de la asociación encontrada por cada uno de los autores.

Sólo tres artículos la informan, cuyos ajustes pueden verse en la **tabla 3**. Cada uno de los autores, siguiendo su criterio, establece tres o más niveles de exposición, y compara la ratio de casos y controles de su primer nivel (que se constituye en el de referencia) con las respectivas

ratios de cada uno de los demás niveles, obteniendo las correspondientes OR con sus intervalos de confianza al 95% como medidas de asociación, obteniendo los siguientes resultados:

a) Beane 2017 (19) no encuentra ninguna diferencia estadísticamente significativa (DES).

b) Costet 2011 (20) no encuentra ninguna DES en el subgrupo de varones, y encuentra un efecto protector estadísticamente significativo en el subgrupo de mujeres en el nivel de > 1000 mg, OR 0,39 (0,19-0,83), si bien este efecto no es consistente porque para la tendencia la  $p=0,07$ .

Costet 2011 (20): Estudio de casos y controles, asociación de cáncer de vejiga e ingesta acumulada THMs en aguas de bebida.						
Ingesta acumulada THM (mg)	Casos / Controles		Hombres	Casos / Controles		Mujeres
	Con/ sin evento		OR (95% CI)	Con/ sin evento		OR (95% CI)
0	300	484	1,0	84	203	1,0
> 0 - 100	236	289	0,98 (0,73 - 1,33)	39	162	0,88 (0,44 - 1,57)
> 100 - 500	333	356	1,16 (0,88 - 1,52)	62	111	0,80 (0,48 - 1,33)
> 500 - 1000	177	188	1,14 (0,84 - 1,56)	44	104	1,41 (0,80 - 2,49)
> 1000	106	115	1,19 (0,79 - 1,79)	19	35	0,93 (0,19 - 0,83)
Valor de p para la tendencia			0,18			0,07

c) Cantor 1998 (24) no encuentra ninguna DES en el subgrupo de mujeres, y encuentra un efecto nocivo estadísticamente significativo en el subgrupo de varones en los niveles 50-120 mg, OR 1,3 (1,0-1,7), y en el nivel de >2420 mg, OR 1,8 (1,2-2,7), pero no en los tres intermedios, si bien esta evidencia está al límite de la consistencia porque para la tendencia la  $p=0,05$ . En el total de hombres y mujeres la  $p$  para la tendencia no estadísticamente significativa ( $p=0,08$ ).

Cantor 1998 (24): Estudio de casos y controles, asociación de cáncer de vejiga e ingesta acumulada de THMs en aguas de bebida.							
Ingesta acumulada THM (mg)	Casos / Controles		Hombres	Casos / Controles		Mujeres	Total
	Con/ sin evento		OR (95% CI)	Con/ sin evento		OR (95% CI)	OR (95% CI)
< 40	257	478	1,0	67	203	1,0	1,0
50 - 120	234	323	1,3 (1,0 - 1,7)	66	162	1,2 (0,8 - 1,8)	1,3 (1,0 - 1,6)
130 - 340	115	181	1,1 (0,8 - 1,5)	44	111	0,9 (0,6 - 1,6)	1,1 (0,9 - 1,4)
350 - 1480	133	187	1,2 (0,9 - 1,6)	41	104	1,0 (0,6 - 1,7)	1,1 (0,9 - 1,4)
1490 - 2410	43	62	1,3 (0,8 - 2,0)	12	35	0,9 (0,9 - 2,0)	1,2 (0,8 - 1,7)
> 2420	60	56	1,8 (1,2 - 2,7)	10	41	0,6 (0,3 - 1,4)	1,3 (0,9 - 2,0)
Valor de p para la tendencia			0,05			0,54	0,08

**6º Asociación entre la exposición a “THM en mg/día (sin especificación de la cantidad de días de exposición)” y los casos de cáncer de vejiga.** Como puede observarse en la **tabla 3**, ningún autor ajusta por días de consumo (continua o dicotomizada), por lo que no podemos extraer resultados para la asociación entre cantidad de exposición y enfermedad.

## B) CASOS DE CÁNCER DE COLON, RECTAL Y COLORRECTAL.

**1º Exposición.** Hemos estimado una fiabilidad y validez baja para la medición y verosimilitud de la dosis diaria por los días de exposición a los THMs de todos los estudios, salvo el de King 2000 (25) y el de Young 1987 (21), que hemos estimado muy baja, porque no hay medición directa de THM en el primero, y no se encuesta a los participantes en el segundo.

**2º Con evento (casos).** En todos los estudios, la información de selección proviene de los registros de cáncer estatales o del hospital, y todos se confirmaron en anatomía patológica, por lo que hemos estimado una validez de la evidencia de los casos alta.

**3º Sin evento (controles).** Para el emparejamiento con los casos, seleccionan los controles de la población general, excepto Villanueva 2017 (27), Hildesheim 1998 (30) y Young 1997 (21), que los selecciona del hospital. La mayoría de los estudios emparejan por edad, sexo y área de residencia. Ninguno informa de haber verificado en los controles la ausencia del evento que está presente en los casos.

**4º Características sociodemográficas y clínicas.** Informa del estatus de fumador sólo Villanueva 2017 (19), de la ingesta de alcohol dos estudios y de ejercicio uno. Villanueva 2017 (19) y Hildesheim 1998 (22) registran la historia familiar de antecedentes de cáncer.

**5º Asociación entre la dosis diaria por los días de exposición a los THMs y los casos de cáncer de colon, rectal o colorrectal.** Sólo un artículo, Hildesheim 1998 (22), la informa, cuyos ajustes pueden verse en la **tabla 4**. El autor, siguiendo su criterio, establece tres o más niveles de exposición, y compara la ratio de casos y controles de su primer nivel (que se constituye en el de referencia) con las respectivas ratios de cada uno de los demás niveles, obteniendo las correspondientes Odds Ratio con sus intervalos de confianza al 95% como medidas de asociación, obteniendo los siguientes resultados: a) en cáncer de colon, encuentra un efecto protector estadísticamente significativo en el nivel de 1490 a 2410 mg, OR 0,52 (0,30-0,90), si bien este efecto no es consistente porque para la tendencia la  $p= 0,54$ , y b) en cáncer rectal, encuentra un efecto nocivo estadísticamente significativo en los niveles 50-120 mg, 350-1480 mg, 1490-2410 mg y >2420 mg, si bien el efecto no es consistente porque para la tendencia la  $p= 0,08$ .

<b>Hildesheim 1998 (30): Estudio de casos y controles, asociación de cáncer de colon y rectal e ingesta acumulada THMs en aguas de bebida.</b>					
Ingesta acumulada THM (mg)	Controles para ambos	Casos Cáncer colon	OR (95% CI) Con cáncer de colon / Sin cáncer de colon	Casos Cáncer rectal	OR (95% CI) Con cáncer rectal / Sin cáncer rectal
< 40	681	179	1,0	153	1,0
50 -120	485	127	0,96 (0,7 - 1,2)	125	1,25 (1,0 - 1,6)
130 - 340	292	70	0,86 (0,6 - 1,2)	76	1,28 (0,9 - 1,8)
350 - 1480	291	94	1,19 (0,9 - 1,6)	87	1,52 (1,1 - 2,1)
1490 - 2410	97	14	0,52 (0,3 - 0,9)	33	1,87 (1,2 - 3,0)
> 2420	97	31	1,13 (0,7 - 1,8)	30	1,64 (1,0 - 2,6)
Valor de p para la tendencia			0,54		0,08

**6º Asociación entre la exposición a “THM en mg/día (sin especificación de la cantidad de días de exposición)” y los casos de cáncer de colon, rectal o colorrectal.** Como puede observarse en la **tabla 4**, ningún autor ajusta por días de consumo (continua o dicotomizada), por lo que no podemos extraer resultados para la asociación entre cantidad de exposición y enfermedad.

### C) CASOS DE OTROS TIPOS DE CÁNCER.

**1º Exposición.** En su artículo, Do 2005 (32) informa sobre cáncer de páncreas, Infante 2001 (33) sobre leucemia infantil, y Cantor 1999 (34) sobre cáncer cerebral. Hemos estimado fiabilidad y validez baja para la medición y verosimilitud de la dosis diaria por los días de exposición a los THMs en el caso de cáncer cerebral y leucemia, y muy baja en el caso de cáncer de páncreas, ya que no hay ninguna medición de THMs.

**2º Con evento (casos).** En la selección del evento se han utilizado fuentes similares a nuestro CMBD, y han sido confirmados en anatomía patológica en los casos de leucemia y cáncer cerebral, por lo que hemos estimado una validez de la evidencia de los casos alta.



**3º Sin eventos (controles).** Se ha realizado la selección de la población general, y en el estudio de cáncer cerebral, se ha añadido un grupo de control, seleccionado de registro de cáncer de vejiga. Los estudios han sido emparejados por sexo, y edad, y en el estudio sobre leucemia también se ha tenido en cuenta el área de residencia. Ninguno informa de haber verificado en los controles la ausencia del evento que está presente en los casos.

**4º Características sociodemográficas y clínicas.** Se ha recopilado la información por encuestas postales o telefónicas. Los grados de participación en general son altos, con una diferencia en el porcentaje de participación en el estudio de cáncer cerebral entre casos (91%) y controles (81%). En el estudio de leucemia infantil, en función de la exposición de la madre gestante, toda la encuesta la contesta la madre. En el caso de cáncer cerebral, no se pregunta el estatus de fumador.

**5º Asociación entre la dosis diaria por los días de exposición a los THMs y los casos de otros tipos de cáncer.** Como puede observarse en la **tabla 5** ningún artículo lo informa.

**6º Asociación entre la exposición a “THM en mg/día (sin especificación de la cantidad de días de exposición)” y los casos de otros tipos de cáncer.** Como puede observarse en la **tabla 5** ningún artículo lo informa.

#### **D) MORTALIDAD POR CUALQUIER TIPO DE CÁNCER.**

**1º Exposición.** En los estudios encontrados hay dos tipos de exposición por un lado, los que se han llevado a cabo en Taiwan, donde si se ha realizado media de THMs trimestralmente, durante dos años, y el resto del tiempo se realiza un promedio de dicho nivel, y los realizados en EEUU (más antiguos) en los que a través de un modelo estadístico, se estima la exposición, según el tipo de tratamiento que se realiza al agua y las características del agua. No se realiza encuesta para recoger datos de ingesta de agua, y el tipo de agua que se ingiere se extrapola del lugar de residencia que aparece en el censo demográfico. Para todos los estudios hemos estimado fiabilidad y validez muy baja para la medición y verosimilitud de la dosis diaria por los días de exposición a los THMs.

**2º Con evento (casos).** En los artículos seleccionados se encuentra que estudian mortalidad por cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer rectal, cáncer de colon, cáncer de vejiga y otros donde se estudia la mortalidad por tipos de cáncer. Los datos se obtienen del registro de defunciones, por lo que hemos estimado una validez de la evidencia de los casos alta.

**3º Sin eventos (controles).** Se extraen del registro de defunciones, y son otras muertes diferentes a los casos. En los estudios de Taiwan se excluyen ciertos tipos de cáncer o enfermedades que pueden tener relación con la cloración. Se emparejan por edad, año de muerte, y en ocasiones por sexo, área de residencia y municipio de muerte.

**4º Características sociodemográficas y clínicas.** En general hay pocos datos, porque no se puede realizar encuesta, y lo que se conoce se extrae del censo demográfico: tamaño población de residencia, estado civil. En los estudios de EEUU también se conoce ocupación de riesgo y/o nivel de estudios, y todas las participantes son mujeres de raza blanca.

**5º Asociación entre la dosis diaria por los días de exposición a los THMs y la mortalidad por cualquier tipo de cáncer.** Como puede observarse en la **tabla 6** ningún artículo lo informa.

**6º Asociación entre la exposición a “THM en mg/día (sin especificación de la cantidad de días de exposición)” y la mortalidad por cualquier tipo de cáncer.** Como puede observarse en la **tabla 6** ningún artículo lo informa.

## VII. DISCUSIÓN

La validez de la evidencia de la “asociación entre la dosis diaria por los días de exposición a los THMs y todos los eventos estudiados” de nuestra revisión es BAJA, porque los resultados obtenidos en todos los estudios tienen una validez BAJA, mostrando además una inconsistencia en la dirección del efecto (pequeña magnitud de efecto nocivo y pequeña magnitud de efecto protector), si bien mayoritariamente se encuentra ausencia de efecto (intervalo de confianza o valor de  $p$  no estadísticamente significativos). La validez de la evidencia no permite hacer ninguna recomendación GRADE (45).

Si bien hemos estimado que la verosimilitud de los eventos tiene una validez alta, la exposición oscila entre baja y muy baja, cuyo mejor escenario es la baja fiabilidad de la medición de la dosis diaria por los días de exposición a los THMs, y cuyo peor escenario es tomar como subrogada la media anual de la concentración de THMs en el agua del depósito o tuberías del suministro.

Los estudios de casos y controles son rápidos y baratos, y su utilidad reside en generar una hipótesis de asociación entre un evento grave y una exposición. Sin embargo, son los de menor validez de evidencia a causa de sesgos que no puedan descartarse (de verificación, del asesor, de confusión, de recuerdo o memoria, de respuesta, de selección) (15). Por lo general, si no es imposible, una vez encontrada una asociación estadísticamente significativa entre un evento grave y la exposición a un agente, debe hacerse un estudio observacional retrospectivo que aspire al menos a validez moderada, y, si quiere averiguarse la magnitud del efecto, debe comenzarse simultáneamente un estudio de cohortes prospectivo, que aspire al menos a validez moderada. Y esto fue lo que hicieron Doll y Hill.

En 1950 Doll y Hill realizaron un estudio de 1357 casos y 1357 controles, donde los casos eran los pacientes que ingresaban en ciertos hospitales con diagnóstico de cáncer de pulmón, mientras que los controles eran pacientes cuyo ingreso se debía a otras causas. A ambos tipos de pacientes se les interrogaba sobre sus hábitos tabáquicos, inhalación de otros gases, y otros posibles agentes etiológicos diferentes. Las encuestas fueron efectuadas por personal “ciego”, en el sentido de que desconocían el propósito del trabajo. El resultado fue que los casos y controles parecían tener una exposición similar a todos los posibles factores de riesgo, salvo el tabaco, encontrando un OR de 9,1 para la asociación. Si  $OR = 9,1/1 \Rightarrow$  Por cada 1 sin enfermedad cáncer de pulmón (en el denominador) que está expuesto al Factor de Riesgo Tabaco, 9,1 con enfermedad cáncer de pulmón (en el numerador) están expuestos al Factor de Riesgo Tabaco. Como las críticas a la imposibilidad de descartar los sesgos de este diseño no convencieron a los expertos, comenzaron en 1951 el más importante estudio de cohortes prospectivo hasta la actualidad, de los que publicaron cortes a los 29 meses (46), 10 años (47) y 20 años (48), que alcanzó una validez de evidencia moderada-alta en la asociación entre la exposición al tabaco y el cáncer de pulmón.

En 1981 se publicaron los primeros estudios de casos y controles para estudiar la asociación entre tipos de cáncer y la exposición a los subproductos de la desinfección de las aguas de bebida. Desde entonces se han publicado al menos dos estudios prospectivos, pero que se ocupan del origen (subterráneo o superficial) y/o cloración de las aguas de bebidas, pero sin medir ni cuantificar la exposición a THMs (49,50). Los demás observacionales con la variable de interés son los estudios retrospectivos que nosotros hemos incluido en nuestra revisión, cuyo diseño ecológico sitúa su validez de evidencia en baja. Sorprende que se haya insistido desde 1981 a 2017 en el mismo diseño de casos y controles, cuando su resultado, en el caso de ser consistente, difícilmente podría elevarse a validez moderada en la dirección del evento, y del mismo es imposible estimar la relevancia (en forma de NND por año) porque los casos y controles no contienen la prevalencia y aún menos la incidencia.

El cáncer de vejiga, el colorrectal y los otros tipos de cáncer pueden asociarse, incluso en una magnitud mayor que los THMs en las aguas de bebida, a otros factores, pues hasta que demuestre lo contrario, son multifactoriales, con múltiples e impredecibles interacciones entre sí. La ocupación laboral, por ejemplo, puede ser tan o más explicativa de algunos tipos de cáncer como muestra un estudio de casos y controles de Cordier sobre trabajadores que se exponen a hidrocarburos aromáticos policíclicos u otros productos químicos (51), o el estudio retrospectivo de Floderus (52) sobre trabajadores que se exponen a campos magnéticos. Y la asociación entre tabaco y varios tipos de cáncer alcanza una validez moderada-alta en el estudio de cohortes prospectivo de Carter, en el que, por ejemplo, el cáncer de vejiga en 11 años se asocia a fumar frente a no fumar, con un RR 3,9 (3-5,1) en varones y RR 3,9 (2,8-5,5) en mujeres (53). Este último diseño constituye un modelo para comenzar una investigación en España consistente en, al menos, un estudio observacional retrospectivo y un estudio observacional prospectivo, ambos de base poblacional, en lugar de continuar con estudios de casos y controles.

Es pertinente porque sin este conocimiento no se dispone de la premisa principal del razonamiento teórico para obtener una conclusión teórica verdadera de tipo probabilístico. Tal conclusión teórica verdadera constituye una de las premisas del subsiguiente razonamiento práctico, cuya premisa principal es el fin último (*telos*) que debe motivar las intervenciones y acciones sanitarias. El fin último (*telos*) de las intervenciones de salud pública, que por primera vez ha sido recogido en la exposición de motivos y articulado de la Ley 33-2011, de Salud Pública, es disminuir en una magnitud relevante los riesgos basales graves y moderados de un individuo que forma parte de una comunidad de individuos interdependientes que interaccionan con el ambiente, sin que tal intervención añada riesgos que iguallen o superen los de la situación inicial. El resultado del balance entre los beneficios (riesgos evitados) y los riesgos añadidos además debe justificar los inconvenientes y los costes en el marco de los valores y preferencias del individuo autónomo, e informado hasta garantizar su comprensión, de modo que como razonador práctico pueda tomar la mejor decisión para sí y para su comunidad (54).

La legislación, base para las actuaciones de la Administración Sanitaria, debe informar del Valor Predictivo obtenido mediante pruebas experimentales u observacionales, para que los individuos autónomos de la población estén informados sobre la probabilidad y grado de certidumbre de un evento asociado con la exposición. Si hay algún conocimiento, pero afectado por incertidumbre de probabilidad, ambigüedad o complejidad, o no hay conocimiento de los datos, entonces debe utilizarse el “uso racional del principio de precaución” (55), pues de lo contrario: a) se incurre en arbitrariedad, con imposición de obligaciones y sanciones aun careciéndose de premisa principal; b) se violan los principios éticos (56); y c) se causa inexorablemente, al menos, un daño de coste de oportunidad (57).

## VIII. CONCLUSIONES

Resulta BAJA la validez de la evidencia resultante de nuestra revisión sobre la **“asociación entre la dosis diaria por los días de exposición a los THMs en aguas de bebida y los eventos estudiados”**, porque los resultados obtenidos en todos los estudios tienen una validez BAJA, mostrando además una inconsistencia en la dirección del efecto (pequeña magnitud de efecto nocivo y pequeña magnitud de efecto protector), si bien mayoritariamente se encuentra ausencia de efecto (intervalo de confianza o valor de  $p$  no estadísticamente significativos). La validez BAJA de la evidencia y la inconsistencia de los resultados no permiten hacer ninguna recomendación GRADE.

Dado que actualmente sigue sin conocerse la consistencia del efecto, y aún menos su magnitud, es imperativo comenzar simultáneamente, al menos, un estudio observacional

retrospectivo y un estudio observacional prospectivo, ambos de base poblacional, en lugar de continuar con estudios de casos y controles.

## IX. REFERENCIAS

1. OMS. Aspectos químicos del agua de consumo. Guías para el manejo del agua. 2007;127–72. Disponible en: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/gdwq3rev/es/%5Cnhttp://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/gdwq3\\_es\\_fulll\\_lowsres.pdf?ua=1](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/es/%5Cnhttp://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3_es_fulll_lowsres.pdf?ua=1)
2. Ministerio de Sanidad SS e I. Calidad del agua de consumo año 2015. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/2015\\_Inf\\_AC\\_01.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/2015_Inf_AC_01.pdf) [Consultado 24-ago-2017].
3. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M on behalf of the GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
4. Durrheim DN, Reingold A. Modifying the GRADE framework could benefit public health. *J Epidemiol Community Health*. 2010 May;64(5):387.
5. Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health* 2011 May;65(5):392-5
6. The GRADE Working Group. GRADE. 2017. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/> [Consultado 24-ago-2017]
7. Web World Health Organization. Guidance for the development of evidence-based vaccination-related recommendations. Versión 8, 31 January 2017. [Consultado 24-ago-2017]. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines\\_development\\_recommendations](http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations).
8. Evalmed. Herramientas. Calculadora para diferencia de medias entre 2 grupos independientes (variables continuas). 2017 [Consultado 24-ago-2017]. Disponible en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/cálculadora\\_rr\\_rar\\_y\\_nnt.xlsx](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/cálculadora_rr_rar_y_nnt.xlsx)
9. Evalmed. Herramientas. Calculadora para las medidas del efecto de resultados en salud (variables dicotómicas). 2017. Disponible en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/diferencia\\_de\\_medias\\_\[ic\\_95\\_\]\\_entre\\_2\\_grupos\\_independientes.xlsx](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/diferencia_de_medias_[ic_95_]_entre_2_grupos_independientes.xlsx) [Consultado 24-ago-2017]
10. GraphPad Software. Quickcalcs. 2017. Disponible en: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>
11. Web evalmed. Herramientas. Calculo de la odds ratio (OR) con sus IC: a) cuando es para casos y controles. Disponible en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/cálculo\\_or\\_y\\_tranformación\\_en\\_rr.xlsx](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/cálculo_or_y_tranformación_en_rr.xlsx) [Consultado 24-ago-2017]
12. The Cochrane Collaboration. Cochrane Community. 2017 [Consultado 24-ago-2017]. Disponible en: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
13. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557–60.
14. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539–58.
15. Sedgwick P. Bias in observational study designs: case-control studies. *BMJ*. 2015;350(jan30 4):h560–h560.
16. Marcus PM, Savitz DA, Millikan RC, Morgenstern H. Female breast cancer and trihalomethane levels in drinking water in North Carolina. *Epidemiology*. 1998 Mar;9(2):156-60.
17. 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 Sep 1;330(1-3):47-53.
18. Rahman MB, Cowie C, Driscoll T, Summerhayes RJ, et al. Colon and rectal cancer incidence and water trihalomethane concentrations in New South Wales, Australia. *BMC Cancer*. 2014 Jun 17;14:445.
19. Beane Freeman LE, Cantor KP, Baris D, Nuckols JR, et al. Bladder Cancer and Water Disinfection By-product Exposures through Multiple Routes: A Population-Based Case-Control Study (New England, USA). *Environ Health Perspect*. 2017 Jun 21;125(6):067010.
20. Costet N, Villanueva CM, Jaakkola JJ, 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 case-control studies. *Occup Environ Med*. 2011 May;68(5):379-85.

21. Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP, Villanueva CM, et al. Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect.* 2007 Nov;115(11):1569-72.
22. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, et al. Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol.* 2007 Jan 15;165(2):148-56.
23. Bove GE Jr, Rogerson PA, Vena JE. Case-control study of the effects of trihalomethanes on urinary bladder cancer risk. *Arch Environ Occup Health.* 2007 Spring;62(1):39-47.
24. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun G. Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology.* 1998 Jan;9(1):21-8.
25. King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control.* 1996 Nov;7(6):596-604.
26. McGeehin MA, Reif JS, Becher JC, Mangione EJ. Case-control study of bladder cancer and water disinfection methods in Colorado. *Am J Epidemiol.* 1993 Oct 1;138(7):492-501.
27. Villanueva CM, Gracia-Lavedan E, Bosetti C, Righi E, et al. Colorectal Cancer and Long-Term Exposure to Trihalomethanes in Drinking Water: A Multicenter Case-Control Study in Spain and Italy. *Environ Health Perspect.* 2017 Jan;125(1):56-65.
28. Bove GE Jr, Rogerson PA, Vena JE. Case control study of the geographic variability of exposure to disinfectant byproducts and risk for rectal cancer. *Int J Health Geogr.* 2007 May 29;6:18.
29. King WD, Marrett LD, Woolcott CG. Case-control study of colon and rectal cancers and chlorination by-products in treated water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Aug;9(8):813-8.
30. Hildesheim ME, Cantor KP, Lynch CF, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun G. Drinking water source and chlorination byproducts. II. Risk of colon and rectal cancers. *Epidemiology.* 1998 Jan;9(1):29-35.
31. Young TB, Wolf DA, Kanarek MS. Case-control study of colon cancer and drinking water trihalomethanes in Wisconsin. *Int J Epidemiol.* 1987 Jun;16(2):190-7.
32. Do MT, Birkett NJ, Johnson KC, Krewski D, Villeneuve P; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Chlorination disinfection by-products and pancreatic cancer risk. *Environ Health Perspect.* 2005 Apr;113(4):418-24.
33. Infante-Rivard C, Olson E, Jacques L, Ayotte P. Drinking water contaminants and childhood leukemia. *Epidemiology.* 2001 Jan;12(1):13-9.
34. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, Craun G. Drinking water source and chlorination byproducts in Iowa. III. Risk of brain cancer. *Am J Epidemiol.* 1999 Sep 15;150(6):552-60.
35. Tsai SS, Chiu HF, Yang CY. Trihalomethanes in drinking water and the risk of death from esophageal cancer: does hardness in drinking water matter? *J Toxicol Environ Health A.* 2013;76(2):120-30.
36. Chiu HF, Tsai SS, Wu TN, Yang CY. Effect modification of the association between trihalomethanes and pancreatic cancer by drinking water hardness: evidence from an ecological study. *Environ Res.* 2010 Jul;110(5):513-8.
37. Liao YH, Chen CC, Chang CC, Peng CY, Chiu HF, Wu TN, Yang CY. Trihalomethanes in drinking water and the risk of death from kidney cancer: does hardness in drinking water matter? *J Toxicol Environ Health A.* 2012;75(6):340-50.
38. Chang CC, Ho SC, Wang LY, Yang CY. Bladder cancer in Taiwan: relationship to trihalomethane concentrations present in drinking-water supplies. *J Toxicol Environ Health A.* 2007 Oct;70(20):1752-7.
39. Kuo HW, Chen PS, Ho SC, Wang LY, Yang CY. Trihalomethanes in drinking water and the risk of death from rectal cancer: does hardness in drinking water matter? *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73(12):807-18.
40. Kuo HW, Tiao MM, Wu TN, Yang CY. Trihalomethanes in drinking water and the risk of death from colon cancer in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(20):1217-22.
41. Lawrence CE, Taylor PR, Trock BJ, Reilly AA. Trihalomethanes in drinking water and human colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1984 Mar;72(3):563-8.
42. Young TB, Kanarek MS, Tsiatis AA. Epidemiologic study of drinking water chlorination and Wisconsin female cancer mortality. *J Natl Cancer Inst.* 1981 Dec;67(6):1191-8.
43. Kanarek MS, Young TB. Drinking water treatment and risk of cancer death in Wisconsin. *Environ Health Perspect.* 1982 Dec;46:179-86.

44. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8.
45. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, Nasser M, Meerpohl J, Post PN, Kunz R, Brozek J, Vist G, Rind D, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719-25
46. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J*. 1954 Jun 26;1(4877):1451-5.
47. Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: Ten years' observations of british doctors. *Br Med J*. 1964 May 30;1(5395):1399-410.
48. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976 Dec 25;2(6051):1525-36.
49. Wilkins J 3rd, Comstock G. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington County Maryland. *Am J Epidemiol*. 1981 Aug;114(2):178-90.
50. Doyle TJ, Zheng W, Cerhan JR, Hong CP, Sellers TA, Kushi LH, Folsom AR. The association of drinking water source and chlorination by-products with cancer incidence among postmenopausal women in Iowa: a prospective cohort study. *Am J Public Health*. 1997 Jul;87(7):1168-76.
51. Cordier S, Clavel J, Limasset JC, Boccon-Gibod L, Le Moual N, Mandereau L, Hemon D. Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study. *Int J Epidemiol*. 1993 Jun;22(3):403-11.
52. Floderus B, Stenlund C, Persson T. Occupational magnetic field exposure and site-specific cancer incidence: a Swedish cohort study. *Cancer Causes Control*. 1999 Oct;10(5):323-32.
53. Carter JL, Coletti RJ, Harris RP. Quantifying and monitoring overdiagnosis in cancer screening: a systematic review of methods. *BMJ*. 2015 Jan 7;350:g7773.
54. Grupo evalmed-GRADE. Apuntes de ética para navegantes sanitarios [versión reducida]. Web [evalmed.es](http://evalmed.es) 3-nov-2014. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/vari0s/apuntes-de-etica-para-navegantes-sanitarios-version-reducida> [Consultado 24-ago-2017].
55. Palomo Cobos L. La utilización racional del principio de precaución en la clínica y la salud pública. Web [evalmed.es](http://evalmed.es) 18-7-2014. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/vari0s/utilizacion-racional-del-principio-de-precaucion-en-clinica-y-en-salud-publica-luis-palomo-cobos> [Consultado 24-ago-2017].
56. Skrabanek P. Why is preventive medicine exempted from ethical constraints? *J Med Ethics*. 1990 Dec;16(4):187-90.
57. Lorenc T, Oliver K. Adverse effects of public health interventions: a conceptual framework. *J Epidemiol Community Health*. 2014 Mar 1;68(3):288-90.

**Cuadro 1: Motivos de la exclusión de estudios que resultaron dudosos tras la primera criba de estudios, que definitivamente no cumplían los criterios de inclusión.**

**Estudios que no tienen grupo de control.**

**- 19781031-Correl entre tipos MortCa y THM. Cantor**

Cantor KP, Hoover R, Mason TJ, McCabe LJ. Associations of cancer mortality with halomethanes in drinking water. J Natl Cancer Inst. 1978 Oct;61(4):979-85.

**- 19800531-EstLongRet USA 3y, de 4255 Ca sólo CaPáncr asoc a THM. Carlo**

Carlo GL, Mettlin CJ. Cancer incidence and trihalomethane concentrations in a public drinking water system. Am J Public Health. 1980 May;70(5):523-5.

**- 20090731-EstTra INDI, ETAP THM [+ vs - ó no], =1,2pc Cánceres. Sharma**

Sharma RN, Goel S. Chlorinated drinking water, cancers and adverse health outcomes in Gangtok, Sikkim, India. J Environ Sci Eng. 2007 Oct;49(4):247-54. [Erratum in: J Environ Sci Eng. 2009 Jul;51(3):3 p following 232.]

**- 201500331-Nar Efect en salud asoc desinfecc aguas. Villanueva**

Villanueva CM, Cordier S, Font-Ribera L, Salas LA, Levallois P. Overview of Disinfection By-products and Associated Health Effects. Curr Environ Health Rep. 2015 Mar;2(1):107-15.

**Duplicación de estudios ya incluidos.**

**- 20060415-Pool 6CasCon, CaVeg, =si Muj, +si Var +litros +litros grifo +café. Villanueva**

Villanueva CM, Cantor KP, King WD, Jaakkola JJ, et al Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. Int J Cancer. 2006 Apr 15;118(8):2040-7.

**Extrapolación teórica de los daños desde un modelo que no aporta la fiabilidad ni la validez, como por ejemplo los de la USEPA.**

**- 20150331-Aplicac OR USEPA 2002 a THM y Cáncer India. Kumari**

Kumari M, Gupta SK, Mishra BK. Multi-exposure cancer and non-cancer risk assessment of trihalomethanes in drinking water supplies - A case study of Eastern region of India. Ecotoxicol Environ Saf. 2015 Mar;113:433-8.

**- 20151107-Aplicac OR Villanueva 2005 a THM y CáVej USA. Regli**

Regli S, Chen J, Messner M, Elovitz MS, et al Estimating Potential Increased Bladder Cancer Risk Due to Increased Bromide Concentrations in Sources of Disinfected Drinking Waters. Environ Sci Technol. 2015 Nov 17;49(22):13094-102.

**Estudios en perros.**

**-20080601-CasCon PERROS, ETAP THM [baj vs alt], =CaVej. Backer**

Backer LC, Coss AM, Wolkin AF, Flanders WD, Reif JS. Evaluation of associations between lifetime exposure to drinking water disinfection by-products and bladder cancer in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2008 Jun 1;232(11):1663-8.

**Tabla 2.** Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios retrospectivos ecológicos, población con evento frente a sin evento.

		Rahman 2014 (18)	Marcus 1998 (16)	Vicenti 2004 (17)
Población	Edad en años	> 35	35-84	Todas las edades
	Residencia	Nueva Gales del Sur (Australia)	Carolina del Norte (EEUU)	Guastalla (Italia)
Exposición	Tiempo de exposición años	7	3	23
	Media anual informada por la empresa de suministro para toda el área suministrada	Sí	Sí	Sí
	Promedio de todas las mediciones disponibles en el área porque no hay dato anual	10-20% año 1995-1999; <10% año 2000-2001	-	-
	<b>Validez de la evidencia de la exposición</b>	<b>MUY BAJA</b>	<b>MUY BAJA</b>	<b>MUY BAJA</b>
Evento	Variable, incidencia	Cáncer colorectal	Cáncer mama	Mortalidad total, Mortalidad por tipos de cáncer
	Tiempo observación, años	6	3	13
	Registro del caso	Registro cáncer	Registro cáncer Carolina del Norte	Registro cáncer
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	Habla de 70% de acuerdo entre Registro y Médicos que tratan	n.i.	n.i.
	<b>Validez de la evidencia del caso</b>	<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>
Características sociodemográficas y clínicas	Epígrafes	Dado que el tipo de estudio retrospectivo es ecológico, no se informa de las características individuales, salvo alguna a criterio de los autores para los ajustes a los que pueden acceder		
	Ajustado por	Área residencia, estatus de fumador, consumo alcohol, fuente de agua, año incidencia	Edad, tamaño población residencia, nivel de estudios, ingresos, % raza negra	No ajusta; son datos crudos
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>		<b>BAJA</b>	<b>BAJA</b>	<b>BAJA</b>



<b>Tabla 3 (parte superior). Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de cáncer de vejiga y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.</b>											
		<b>Beane 2017 (19)</b>	<b>Costet 2011 (20)</b>			<b>Michaud 2007 (21)</b>	<b>Villanueva 2007 (22)</b>	<b>Bove 200706 (23)</b>	<b>Cantor 1998 (24)</b>	<b>King 1996 (25)</b>	<b>McGeehin 1993 (26)</b>
<b>Población</b>	<b>Edad, años</b>	30-79	30-80			20-80		35-90	45-85	25-74	21-84
	<b>Residencia</b>	Nueva Inglaterra (EEUU)	Finlandia	Francia	España	España		Nueva York (EEUU)	Iowa (EEUU)	Ontario (Canada)	Colorado (EEUU)
<b>Exposición (Casos y Controles)</b>	<b>Tiempo de exposición, años</b>	toda la vida	40 (para 70% participantes)		desde edad 15 años	desde edad 15 años (1920)		> 20	> 60	> 41	20
	<b>Media anual informada por la empresa de suministro para toda el área suministrada</b>	Empresa pública suministro (13,5% año concreto medida directa)	-		de 1998-2001 (6 medidas)	78,5% año-persona (1999)		Departamento salud (80% ubicaciones, 5-10 año)	Cada empresa suministro (1 ó 2 medidas 1987)	-	Departamento salud (1989)
	<b>Media informada por las cercanas que más se parecen</b>	Empresa pública suministros 64,6%	-			-		Sí	Sí	-	-
	<b>Media de todas suministradoras más parecidas del estado</b>	21,90%	-			-		Sí	-	-	-
	<b>La de ahora mismo arrastrada todo el período porque no hay datos históricos</b>	-	-			-		-	Sí	-	Sí
	<b>Promedio de todas las mediciones disponibles en el área porque no hay dato anual</b>	-	-		Sí	Sí		Sí	Sí	-	Sí
	<b>Para cada apartado se calcula la media anual ponderada</b>	Sí	-		Sí	Sí		-	Sí	-	Sí
	<b>Al no medirlo directamente, se estima por modelo estadístico según tipo de tratamiento, y características del agua</b>	-		Sí		Sí (año sin medida THM)		-	Sí	Sí	Sí
	<b>Los participantes informan en una encuesta de la procedencia del agua de bebida (pozo/abastec/embotellada)</b>	Sí		Sí, o pariente	Sí	Sí	Sí, alguna encuesta corta	Sí	Caso: Sí (89%), o pariente (11%); Controles: Sí (100%)	Sí	Sí
	<b>Los participantes informan en una única encuesta de las cantidades que beben cada día</b>	Sí		Sí, o pariente	Sí	Sí	Sí, alguna encuesta corta	Sí	Casos: Sí (89%), o pariente (11%); Controles: Sí (100%)	Sí	Sí
<b>Con estos datos estiman la cantidad diaria y la cantidad acumulada</b>	Sí		Sí		Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	
<b>VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN</b>	<b>BAJA</b>		<b>MUY BAJA</b>	<b>BAJA</b>	<b>BAJA</b>		<b>BAJA</b>	<b>BAJA</b>	<b>MUY BAJA</b>	<b>BAJA</b>	
<b>Con el evento de análisis (casos)</b>	<b>Variable de análisis</b>	Casos cáncer vejiga	Casos cáncer vejiga			Casos cáncer vejiga		Casos cáncer vejiga	Casos cáncer vejiga	Casos cáncer vejiga	Casos cáncer vejiga
	<b>Registro del caso</b>	Registro hospital patología (anat. pat.)	Registro cáncer hospital o similar (anat. pat. 95% Francia; 91% España)			Servicio urología CMBD CIE 10 (anat. pat.)		Registro hospital anat. pat.	Registro estatal salud Iowa (anat. pat.)	Registro cáncer Ontario CIE 9 (anat. pat.)	Registro cáncer Colorado CMBD ó similar (anat. pat.)
	<b>Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado</b>	n.i.	n.i.			n.i.		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
	<b>VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO</b>	<b>ALTA</b>		<b>ALTA</b>		<b>ALTA</b>		<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>

Tabla 3 (parte intermedia). Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de cáncer de vejiga y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.											
		Beane 2017 (19)	Costet 2011 (20)		Michaud 2007 (21)	Villanueva 2007 (22)	Bove 200706 (23)	Cantor 1998 (24)		King 1996 (25)	McGeehin 1993 (26)
Sin el evento de análisis (controles)	Procedencia de los controles	Departamento vehículos a motor, 30-64 años. Beneficiarios servicios médicos, 65-79 años	Población general	Del área hospitalaria	Del área hospitalaria		Población general	Datos licencias conducir, < 65 años; Datos administración atención médica U.S. >65 años		Población general (censo residentes)	Registro Cáncer Colorado
	Los otros eventos buscados para seleccionar los controles	n.i.	n.i.		Ingresado otra patologías no relación estudio, no tabaquismo		n.i.	No cáncer		Azar listados telefónicos	Otro tipo cáncer (excluido: CCR y cáncer pulmón)
	Factores de los controles para el emparejamiento con los casos	Sexo, edad +5 años	Sexo, edad	Sexo, edad, área residencia	Sexo, edad diagnóstico /entrevista (+5 años), área residencia	Sexo, edad + 5 años, área residencia	Área residencia	Sexo, edad+5 años		Sexo, edad	Sexo, edad + 5 años
	Nº casos / Nº controles	1213 / 1418	759 / 1292	567 / 666	1055 / 1128	397 / 664	1219 / 1271	182 / 385	1123 / 1983	329 / 451	696 / 1545
Características sociodemográficas y clínicas	Registradas mediante encuesta	Personal	Postal	Personal	Personal		Personal	Postal / telefónica		Telefónica	Personal
	Grado participación encuesta casos / controles	65% / 65%	n.i.		n.i.	84% / 87%	n.i.	85% / 81%		n.i.	n.i.
	Edad casos / controles, años (DE)	65 (DE n.i.) / 64 (DE n.i.)	66 (DE 10) / 65 (DE 10)		64 / 64	61 / 61	66 / 65	69 / 69	67 / 68	64 / 61	n.i.
	% varones casos / controles	76% / 73%	84% / 78%		85% / 88%	88% / 87%	100% / 100%	78% / 66%	79% / 65%	76% / 63%	n.i.
	Tamaño población residencia	No	No		No	Sí	No	No		No	No
	Raza blanca casos / controles	94% / 94%	n.i.		n.i.		100% / 100%	n.i.		n.i.	100% / 100%
	Estado civil	Sí	n.i.		n.i.		n.i.	n.i.		n.i.	n.i.
	Fumadores actuales casos / control	32% / 15%	43% / 27%		42% / 23%	41% / 23%	n.i.	36% / 18%	39% / 23%	40% / 24%	82% / 52%
	Exfumadores casos / control	51% / 47%	38% / 35%		36% / 37%	41% / 41%	n.i.	39% / 35%	43% / 39%	n.i.	n.i.
	Nunca fumadores casos / control	2% / 3%	19% / 38%		20% / 36%	18% / 37%	n.i.	24% / 47%	19% / 38%	60% / 24%	18% / 48%
	Cigarrillos por día o paquete tabaco por año casos / controles	n.i.	n.i.		n.i.		32p / 30p	29c / 27c	31c / 26c	48p / 40p	n.i.
	Estilos de vida (ejerc, dieta, alcohol, IMC)	n.i.	n.i.		n.i. / Sí / Sí / n.i.	n.i.	n.i. / Sí / Sí / n.i.	Sí		Sí / Sí / n.i. / n.i.	n.i.
	Ocupación de riesgo / nivel de estudios	Sí / No	Sí / Sí		Sí / Sí	No / Sí	No / Sí	Sí / Sí		No / Sí	Sí / No
Historia clínica / medicación	n.i. / n.i.	n.i. / n.i.		Historia familiar CCR / n.i.		n.i. / n.i.	Sí / n.i.		n.i. / n.i.	Sí / n.i.	
Café o te como solutos	n.i.	Sí		n.i.		n.i.	Sí		n.i.	Sí	

<b>Tabla 3 (parte inferior).</b> Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de cáncer de vejiga y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.											
		Beane 2017 (19)	Costet 2011 (20)		Michaud 2007 (21)	Villanueva 2007 (22)	Bove 200706 (23)	Cantor 1998 (24)	King 1996 (25)	McGeehin 1993 (26)	
Cálculos para esta variable	Ingesta acumulada THMs (mg)	Diferencia N.E.S. entre niveles	Varones: No DES entre niveles.	Mujeres: de 0-100 mg vs >1000 mg, OR 0,39 (0,19-0,83), con inconsistencia	n.i.		n.i.	Varones: de 50-120 mg vs >2.420 mg, OR 1,8 (1,2-2,7)	Mujeres: No DES entre niveles	n.i.	n.i.
	Valor de <i>p</i> para la tendencia	0,13	0,18	0,07	-		-	0,05	0,54	-	-
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Edad, sexo, área residencia, estatus de fumador, ocupación de riesgo	Edad, área residencia, estatus de fumador, ocupación de riesgo		-	-	-	Edad, sexo, cigarros fuman, ocupación de riesgo		-	-
		etnia, raza	Nivel de estudios, café diario		-	-	-	Nivel de estudios, periodo de estudio		-	-
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>		<b>BAJA</b>	<b>BAJA</b>		-	-	-	<b>BAJA</b>	-	-	
Cálculos para esta variable	THM en mg/día (sin especificación de la cantidad de días de exposición)				n.i.	Sí	n.i.		n.i.	n.i.	
	Valor de <i>p</i> para la tendencia										
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables					-	Edad, sexo, área residencia, estatus de fumador	-		-	-
					-	Nivel de estudios, urbanidad, calidad entrevista	-		-	-	
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>					-	<b>BAJA</b>	-		-	-	

**Tabla 4 (parte superior).** Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de cáncer de colon, de recto y colorrectal y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.

		Villanueva 2017 (27)		Bove 2007 (28)	King 2000 (29)	Hildesheim 1998 (30)	Young 1987 (31)
Población	Edad, años	20-85		35-91	30-74	40-85	35-90
	Residencia	España	Italia	Nueva York (EEUU)	Ontario (Canada)	Iowa (EEUU)	Wisconsin (EEUU)
Exposición (Casos y Controles)	Tiempo de exposición, años	desde 18 años		> 20	> 40	> 60	> 40
	Media anual informada por la empresa de suministro para toda el área suministrada	SINAC 2004-2010 (83% años-persona)	Organismos administrativos medio ambiente	Departamento salud (80% ubicaciones, 5-10 año)	-	Cada empresa suministro (1 ó 2 medidas 1987)	Años concretos (51, 61, 71, 81)
	Media informada por las cercanas que más se parecen	-	-	Sí	-	Sí	-
	Media de todas suministradoras más parecidas del estado	-	-	Sí	-	-	-
	La de ahora mismo arrastrada todo el período porque no hay datos históricos	-	-	-	-	Sí	Sí
	Promedio de todas las mediciones disponibles en el área porque no hay dato anual	Sí	-	-	-	Sí	Sí
	Para cada apartado se calcula la media anual ponderada	Sí	-	-	-	Sí	Sí
	Al no medirlo directamente, se estima por modelo estadístico según tipo de tratamiento, y características del agua	-	-	-	Sí	Sí	Sí
	Los participantes informan en una encuesta de la procedencia del agua de bebida (pozo / abastec / embotellada)	Sí	-	Sí	Sí	Casos: Sí (66%), o a parientes (24%); Controles: Sí (100%)	No
	Los participantes informan en una única encuesta de las cantidades que beben cada día	Sí	-	Sí	Sí	Casos: Sí (66%), o a parientes (24%); Controles: Sí (100%)	No
	Con estos datos estiman la cantidad diaria y la cantidad acumulada	Sí	-	Sí	Sí	Sí	No
	<b>VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN</b>	<b>BAJA</b>		<b>BAJA</b>	<b>MUY BAJA</b>	<b>BAJA</b>	<b>MUY BAJA</b>
Con el evento de análisis (Casos)	Variable de análisis	Casos cáncer colon-rectal		Casos cáncer rectal	Casos cáncer colon+rectal	Casos cáncer colon + rectal	Casos cáncer colon
	Registro del caso	CMBD CIE 10 (anat. pat.)		Registro hospitalario patología	Registro Cáncer Ontario CIE 9 (anat. pat.)	Registro estatal salud Iowa (anat. pat.)	Registro Cáncer Colorado CMBD o similar CIE (anat. pat.): 93%
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	n.i.		n.i.	n.i.	n.i.	n.i.
	<b>VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO</b>	<b>ALTA</b>		<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>

**Tabla 4 (parte intermedia).** Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de cáncer de colon, de recto y colorrectal y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.

		Villanueva 2017 (27)	Bove 2007 (28)	King 2000 (29)	Hildesheim 1998 (30)	Young 1987 (31)			
Sin el evento de análisis (Controles)	Procedencia de los controles	Del área hospitalaria		Población general	Población general (censo residentes)	Datos licencia conducir (23%, 40-64 años); Datos Servicio médico U.C. (28%)	Registro estatal salud Iowa (anat. pat.) (39%)	Registro cáncer	Población general
	Los otros eventos buscados para seleccionar los controles	n.i.	Agudo no neoplásico, ni relacionado con tabaco y alcohol	n.i.	Azar listados telefónicos	No Cáncer (61%)	CaVej 2 año (39%)	Cáncer, no gastrointestinal y urogenario. No muerte	Datos licencia conducir
	Factores de los controles para el emparejamiento con los casos	Sexo, edad +5 años, área residencia		Área residencia	Sexo, edad	Sexo, edad+5 años		n.i.	
	Nº casos / Nº controles	2047 / 3718		128 / 253	752 + 647 / 1524	685+655 / 2434		366 / 785	366 / 654
Características sociodemográficas y clínicas	Registradas mediante encuesta	Personal		Personal	Telefónica	Postal / telefónica		Postal	
	Grado participación en la encuesta casos / controles	68% / 53%	95% / 95%	n.i.	n.i.	86% / 80%		65%	
	Edad casos / controles, años (DE)	67 (DE 10) / 64 (DE 11)		64 (DE 9) / 64 (DE 10)	61 (DE 10) / 64 (DE 9)	n.i.		68 / 61	68 / 66
	% varones casos / controles	64% / 52%		100%/100%	63% / 58%	n.i.		46% / 35%	46% / 46%
	Tamaño población residencia	No		No	No	Sí		Sí	
	Raza blanca casos / controles	n.i.		100% / 100%	n.i.	n.i.		n.i.	
	Estado civil	n.i.		n.i.	n.i.	n.i.		n.i.	
	Fumadores actuales casos / control	18% / 21%		n.i.	n.i.	n.i.		n.i.	
	Exfumadores	40% / 35%		n.i.	n.i.	n.i.		n.i.	
	Nunca fumadores	41% / 44%		n.i.	n.i.	n.i.		n.i.	
	Cigarrillos por día o paquete tabaco por año casos / controles	n.i.		n.i.	n.i.	n.i.		n.i.	
	Estilos de vida (ejerc, dieta, alcohol, IMC)	Sí / Sí / Sí / Sí		n.i. / Sí / Sí / n.i.	n.i. / Sí / n.i. / n.i.	n.i.		n.i.	
	Ocupación de riesgo / nivel de estudios	No / Sí		No / Sí	No / Sí	Sí / No		n.i.	
	Historia clínica / medicación	Historia familiar CCR / AINE		n.i / n.i.	Cond. previas (Colesterol, Calcio) / Cond Previas	Sí (Historia familiar) / n.i.		n.i. / n.i.	
	Café o te como solutos	n.i.		n.i.	Sí	n.i.		n.i.	

**Tabla 4 (parte inferior).** Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de cáncer de colon, de recto y colorrectal y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.

		Villanueva 2017 (27)	Bove 2007 (28)	King 2000 (29)	Hildesheim 1998 (30)	Young 1987 (31)
Cálculos para esta variable	Ingesta acumulada THMs (mg)	n.i.	n.i.	n.i.	Cáncer colon: de 40 mg vs > 2420 mg, OR 0,52 (0,3-0,9), con inconsistencia Cáncer rectal: de 40 mg vs > 2420 mg OR 1,64 (1,0-2,6), con inconsistencia	n.i.
	Valor de p para la tendencia	-	-	-	0,54	0,08
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	-	-	-	Edad, sexo	
		-	-	-	Tamaño población residencia en cáncer rectal.	
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>		-	-	-	<b>BAJA</b>	
Cálculos para esta variable	THM en mg/día (sin especificación de la cantidad de días de exposición)	Sí	n.i.	n.i.		n.i.
	Valor de p para la tendencia	-	-	-		
	Ajustado estadísticamente por las siguientes covariables	Edad, sexo, área residencia, estatus de fumador		-	-	
Nivel de estudios, actividad física, historia familiar cáncer, consumo AINE			-	-		-
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>		<b>BAJA</b>	-	-		-

**Tabla 5 (parte superior).** Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de otros tipos de cáncer y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.

		Do 2005 (32)	Infante 2001 (33)	Cantor 1999 (34)
Población	Edad, años	30-75	0-9	40-85
	Residencia	Canada	Quebec (Canada)	Iowa (EEUU)
Exposición (Casos y Controles)	Tiempo de exposición, años	30	desde edad prenatal	> 40
	Media anual informada por la empresa de suministro para toda el área suministrada	Organismos administrativos medio ambiente y de	Organismos administrativos medio ambiente (1 ó 2 medida año o más,	Cada empresa suministro (1 ó 2 medidas 1987)
	Media informada por las cercanas que más se parecen	-	Sí	Sí
	Media de todas suministradoras más parecidas del estado	-	Sí	-
	La de ahora mismo arrastrada todo el período porque no hay datos históricos	-	-	Sí
	Promedio de todas las mediciones disponibles en el área porque no hay dato anual.	-	Sí	Sí
	Para cada apartado se calcula la media anual ponderada	-	Sí	Sí
	Al no medirlo directamente, se estima por modelo estadístico según tipo de tratamiento, y características del agua	Sí	-	Sí
	Los participantes informan en una encuesta de la procedencia del agua de bebida (pozo / abastec / embotellada)	Sí, o pariente si muerto o no puede hacerlo (25%)	Sí, madre.	Casos: Sí (28%), o pariente (72%); Controles: Sí (100%)
	Los participantes informan en una única encuesta de las cantidades que beben cada día	Sí, o pariente si muerto o no puede hacerlo (25%)	Sí, madre.	Casos: Sí (28%), o pariente (72%); Controles: Sí (100%)
	Con estos datos estiman la cantidad diaria y la cantidad acumulada	Sí	Sí	Sí
<b>VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN</b>		<b>MUY BAJA</b>	<b>BAJA</b>	<b>BAJA</b>
Con el evento de análisis (Casos)	Variable de análisis	Casos cáncer páncreas	Casos leucemia	Casos cáncer cerebral
	Registro del caso	CMBD ó similar CIE 9 o C25	Servicio oncología CMBD ó similar CIE 9 (anat. pat.)	Registro estatal salud Iowa (anat. pat.)
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	n.i.	n.i.	n.i.
	<b>VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO</b>		<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>

**Tabla 5 (parte intermedia).** Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de otros tipos de cáncer y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.

		Do 2005 (32)	Infante 2001 (33)	Cantor 1999 (34)	
Sin el evento de análisis (Controles)	Procedencia de los controles	Población general (seguro salud provincial, y otros)	Población general (registro subsidiario familiar)	Datos licencias conducir, <65 años; Datos	Registro estatal salud Iowa (anat.
	Los otros eventos buscados para seleccionar los controles	n.i.	n.i.	No Cáncer (62%)	CaVeJ 2 año (38%)
	Factores de los controles para el emparejamiento con los casos	Sexo, edad +- 5 años	Sexo, edad, residencia	Sexo, edad+-5 años	
	Nº casos / Nº controles	576 / 4105	491 / 491	291 / 1983	
Características sociodemográficas y clínicas	Registradas mediante encuesta	Postal	Telefónica	Postal / telefónica	
	Grado participación en la encuesta casos / controles	70% / 65%	99% / 98%	91% / 81%	
	Edad casos / controles, años (DE)	62 / 48	Edad padres nace el hijo	63 / 69	
	% varones casos / controles	56% / 50%	56% / 56%	53% / 66%	
	Tamaño población residencia	Sí	n.i.	Sí	
	Raza blanca casos / controles	n.i.	97% / 95%	n.i.	
	Estado civil	n.i.	n.i.	n.i.	
	Fumadores actuales casos / control	68% / 62%	36% / 38%	n.i.	
	Exfumadores	n.i.	n.i.	n.i.	
	Nunca fumadores	32% / 38%	64% / 62% (madre 1º trimestre embarazo)	n.i.	
	Cigarrillos por día o paquete tabaco por año casos / controles	23p / 19p	16c / 16c (madre 1º trimestre embarazo)	n.i.	
	Estilos de vida (ejerc, dieta, alcohol, IMC)	Sí / Sí / Sí / Sí	n.i.	n.i.	
	Ocupación de riesgo / nivel de estudios	No / Sí	No / Sí (madre)	No / No	
	Historia clínica / medicación	n.i. / n.i.	n.i. / n.i.	n.i. / n.i.	
Café o te como solutos	Sí	n.i.	n.i.		



**Tabla 5 (parte inferior).** Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Casos de otros tipos de cáncer y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.

		Do 2005 (32)	Infante 2001 (33)	Cantor 1999 (34)
Cálculos para esta variable	Ingesta acumulada THMs (mg)	n. i.	n. i.	n. i.
	Valor de $p$ para la tendencia	-	-	-
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>		<b>NO PROCEDE</b>	<b>NO PROCEDE</b>	<b>NO PROCEDE</b>
Cálculos para esta variable	THM en mg/día (sin especificación de la cantidad de días de exposición)	n. i.	n. i.	n. i.
	Valor de $p$ para la tendencia	-	-	-
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>		<b>NO PROCEDE</b>	<b>NO PROCEDE</b>	<b>NO PROCEDE</b>

<b>Tabla 6 (parte superior). Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Mortalidad por tipos de cáncer y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.</b>										
		Tsai 2013 (35)	Chiu 2010 (36)	Liao 2012 (37)	Chang 2007 (38)	Kuo 2010 (39)	Kuo 2009 (40)	Lawrece 1984 (41)	Young 1981 y Kanarek 1982 (42,43)	
Población	Edad, años	50-69						todas las edades	todas las edades	
	Residencia	Taiwan (China)						Nueva York (EEUU)	Wisconsin (EEUU)	
Exposición (Casos y Controles)	Tiempo de exposición, años	5	10				20	15-20		
	Media anual informada por la empresa de suministro para toda el	Organismos administrativos medio ambiente 2000-2002 (trimestral)							-	-
	Media informada por las cercanas que más se parecen	-							-	-
	Media de todas suministradoras más parecidas del estado	-							-	-
	La de ahora mismo arrastrada todo el período porque no hay datos	-							-	-
	Promedio de todas las mediciones disponibles en el área porque no hay	Sí, fuera período medición 2000-2002							-	-
	Para cada apartado se calcula la media anual ponderada	-							-	-
	Al no medirlo directamente, se estima por modelo estadístico según	-							Sí	Sí
	Los participantes informan en una encuesta de la procedencia del agua	No. Según datos demográficos lugar de residencia, asimilan ese nivel de THM en ese municipio a la exposición de esa personal al vivir allí.						No. Según datos demográficos lugar residencia.		
	Los participantes informan en una única encuesta de las cantidades que	No						No	No	
	Con estos datos estiman la cantidad diaria y la cantidad acumulada	No						No	No	
VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DE LA EXPOSICIÓN	<b>MUY BAJA</b>						<b>MUY BAJA</b>	<b>MUY BAJA</b>		
Con el evento de análisis (Casos)	Variable de análisis	Mortalidad cáncer esófago	Mortalidad cáncer pancreas	Mortalidad cáncer renal	Mortalidad cáncer vejiga	Mortalidad cáncer rectal	Mortalidad cáncer colon	Mortalidad cáncer colon + rectal	Mortalidad por tipos de cáncer	
	Registro del caso	Departamento Salud CIE 9 (registro defunción)						CIE 8 (84% hist.) (registro defunción)	Servicios estadísticas salud o similar (registro defunción)	
	Algún método de validación de los registros vs diagnóstico certificado	n.i.						n.i.	n.i.	
	VALIDEZ DE LA EVIDENCIA DEL CASO	<b>ALTA</b>						<b>ALTA</b>	<b>ALTA</b>	

<b>Tabla 6 (parte intermedia). Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Mortalidad por tipos de cáncer y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.</b>									
		Tsai 2013 (35)	Chiu 2010 (36)	Liao 2012 (37)	Chang 2007 (38)	Kuo 2010 (39)	Kuo 2009 (40)	Lawrece 1984 (41)	Young 1981 y Kanarek 1982 (42,43)
<b>Sin el evento de análisis (Controles)</b>	<b>Procedencia de los controles</b>	Registro defunciones					Registro defunciones		Registro defunción
	<b>Los otros eventos buscados para seleccionar los controles</b>	Otra muerte (excluidas: neoplásica; asociada enf. digestiva)	Otra muerte (excluidas: enf. sist. digestivo; cáncer vejiga; cáncer renal; cáncer pulmón)	Otra muerte (excluidas: enf. genitourinaria; cáncer colon; cáncer rectal; cáncer páncreas; cáncer esófago; cáncer pulmón)	Otra muerte (excluidas: enf. gastrointestinal (neoplasias, úlceras, hemorragias); cáncer vejiga; cáncer renal; cáncer páncreas; cáncer pulmón; cáncer esófago)	Otra muerte		Otra muerte	
	<b>Factores de los controles para el emparejamiento con los casos</b>	Sexo, año nacimiento, año muerte, municipio muerte, área residencia.					edad, año muerte +2 años		edad, año nacimiento, año muerte, área residencia
	<b>Nº casos / Nº controles</b>	881 / 881	1056 / 1056	500 / 500	403 / 403	1106 / 1106	2195 / 2195	319 + 76 / 395	8029 / 8029
<b>Características sociodemográficas y clínicas</b>	<b>Registradas mediante encuesta</b>	Datos demograficos registro defunción					Datos demograficos registro defunción		Datos demograficos registro defunción
	<b>Grado participación en la encuesta casos / controles</b>	No encuesta					No encuesta		No encuesta
	<b>Edad casos / controles, años (DE)</b>	59 / 59	61 / 61	62 / 62	62 (DE 6)/62 (DE 6)	61 / 61	61 / 61	70 (DE12)/70 (DE12)	n.i.
	<b>% varones casos / controles</b>	94% / 94%	56% / 56%	60% / 60%	70% / 70%	61% / 61%	57% / 57%	0% / 0%	0% / 0%
	<b>Tamaño población residencia</b>	Sí					n.i.		Sí
	<b>Raza blanca casos / controles</b>	n.i.					100% / 100%		100% / 100%
	<b>Estado civil</b>	Sí			n.i.	Sí		Sí	Sí
	<b>Fumadores actuales casos / control</b>	n.i.					n.i.		n.i.
	<b>Exfumadores</b>	n.i.					n.i.		n.i.
	<b>Nunca fumadores</b>	n.i.					n.i.		n.i.
	<b>Cigarrillos por día o paquete tabaco por año casos / controles</b>	n.i.					n.i.		n.i.
	<b>Estilos de vida (ejerc, dieta, alcohol, IMC)</b>	n.i.					n.i.		n.i.
	<b>Ocupación de riesgo / nivel de estudios</b>	n.i. / n.i.					No / Sí		Sí / No
	<b>Historia clínica / medicación</b>	n.i. / n.i.					n.i. / n.i.		n.i. / n.i.
<b>Café o te como solutos</b>	n.i.					n.i.		n.i.	

<b>Tabla 6 (parte inferior).</b> Validez de la evidencia de la exposición, de los eventos y de la asociación entre ambos. Estudios de casos y controles. Mortalidad por tipos de cáncer y su asociación con exposición a THMs alta frente a exposición baja o nula.									
		Tsai 2013 (35)	Chiu 2010 (36)	Liao 2012 (37)	Chang 2007 (38)	Kuo 2010 (39)	Kuo 2009 (40)	Lawrece 1984 (41)	Young 1981 y Kanarek 1982 (42,43)
Cálculos para esta variable	Ingesta acumulada THMs (mg)	n. i.					n. i.	n. i.	
	Valor de <i>p</i> para la tendencia	-					-	-	
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>		<b>NO PROCEDE</b>					<b>NO PROCEDE</b>	<b>NO PROCEDE</b>	
Cálculos para esta variable	THM en mg/día (sin especificación de la cantidad de días de exposición)	n. i.					n. i.	n. i.	
	Valor de <i>p</i> para la tendencia	-					-	-	
<b>Validez de la evidencia de la asociación entre exposición y evento</b>		<b>NO PROCEDE</b>					<b>NO PROCEDE</b>	<b>NO PROCEDE</b>	