

Radiaciones de Radiofrecuencias y Cáncer.*

John E. Moulder.

Professor of Radiation Oncology, Radiology and Pharmacology/Toxicology. Medical College of Wisconsin. 8701 Watertown Plank Rd. Milwaukee, Wisconsin, USA.

Resumen y Conclusiones

Se ha alegado, en los medios de comunicación y en los juzgados, que los teléfonos móviles provocan cáncer, y también ha habido numerosas objeciones por parte del público a los emplazamientos de sistemas de transmisión para telefonía móvil debido al temor al cáncer. Algunos estudios que sugieren que la exposición a radiofrecuencias (RF) provoca linfoma en ratones o roturas en la cadena de ADN de células cerebrales de rata, han contribuido a esta controversia. Este artículo proporciona una revisión general de la biofísica, la biología y la epidemiología relevantes para evaluar la posibilidad de que las radiaciones RF empleadas en radiocomunicación pudieran provocar o contribuir al desarrollo de cánceres humanos. La revisión de la biofísica indica que hay pocas expectativas de que las radiaciones RF tengan una acción biológica a niveles de potencia sub-térmicos. La evidencia epidemiológica actual sobre una asociación causal entre cáncer y exposición a radiaciones RF es débil o inexistente. Los numerosos estudios realizados hasta hoy en animales no proporcionan evidencia consistente de que la exposición a radiaciones RF de intensidades no térmicas provoque o promueva el desarrollo de cánceres; y la exposición de células a radiaciones RF con una intensidad que no eleve la temperatura no produce ninguna actividad genotóxica o epigenética consistente. Una valoración general del peso de la evidencia indica que la evidencia de una asociación causal entre exposición a radiaciones RF y cáncer queda en el rango entre débil e inexistente.

* Texto original en Inglés. Traducido al Castellano por el Dr. Alejandro Úbeda Maeso.

1) Breve Historia del Debate Sobre Radiaciones de Radiofrecuencias y Cáncer

El interés del público sobre si las radiaciones de radiofrecuencias (RF) podrían causar cáncer comenzó en 1993 con la cobertura por parte de los medios de comunicación de un pleito estadounidense, en el que un hombre de Florida alegó que su esposa había muerto de cáncer cerebral causado por la radiación RF de un teléfono móvil (1, 2). Sin embargo, la preocupación del gran público sobre las radiaciones RF data de mucho antes, como lo atestigua el debate sobre los presuntos peligros para la salud de los hornos de microondas, que tuvieron lugar en los años 1970 (3).

Resulta tentador establecer un paralelismo entre la controversia "teléfono móvil - cáncer cerebral" y "líneas de conducción eléctrica - leucemia en niños", sin embargo, existen diferencias fundamentales. La preocupación sobre líneas de conducción eléctrica y leucemia ha estado basada en la epidemiología, mientras que la controversia sobre teléfonos móviles nunca ha tenido ningún apoyo epidemiológico sustancial. Por otra parte, mientras que tanto los estudios de laboratorio (4, 5) como el análisis biofísico (6) indican que la intensidad de exposición en el caso de las líneas de conducción eléctrica es demasiado bajo, en muchos órdenes de magnitud, para causar efectos biológicos, la energía depositada en una pequeña región de la cabeza por un teléfono móvil está dentro de un orden de magnitud que podría producir efectos biológicos (7-10). Finalmente, la controversia de las líneas de conducción eléctrica es una cuestión de salud pública ya que la exposición es en gran parte involuntaria, mientras que la exposición a la radiación RF de los teléfonos móviles es casi completamente voluntaria.

El interés público sobre los teléfonos móviles ha conducido a una ola de investigación a finales de los años 1990. Esta investigación no ha proporcionado ninguna evidencia consistente de que la radiación RF en las intensidades asociadas a las comunicaciones inalámbricas tenga actividad biológica alguna, y menos aún tipos de actividad biológica que sugiriesen que estas RF pudieran causar o contribuir al desarrollo del cáncer (1, 9). Dos hallazgos experimentales han dominado la discusión pública: un informe de Lai y Singh (11, 12) que mostraba que la exposición de ratas a radiaciones RF causa

daños en el ADN de células cerebrales; y un informe de Repacholi et al. (13) que mostraba que la exposición a RF aumentaba la incidencia de linfoma en ratones propensos a desarrollar este tipo de cáncer. El estudio de Lai y Singh (11, 12) no ha podido ser confirmado tras diversas tentativas de réplica (14-19). El estudio de Repacholi et al. (13) aún no ha estado sujeto a ninguna tentativa de confirmación. Lo más que puede decirse en la actualidad sobre la cuestión de inducción de linfoma por parte de las radiaciones RF es que no parece darse en ratas normales (es decir no propensas a desarrollar linfoma) (20-23) o en ratones normales (24-27).

Desde el verano de 2001, ninguno de los pleitos estadounidenses que alegan que la radiación RF de los teléfonos móviles es una causa de cáncer cerebral ha tenido éxito. El caso citado de Florida fue rechazado por los tribunales argumentando que no se ha probado una relación causal RF-cáncer (2). El conjunto de los estudios celulares y de mecanismos sigue indicando que es improbable que la radiación RF actúe como un cancerígeno (1, 9), múltiples estudios en roedores han sido incapaces de mostrar evidencia alguna de que la radiación RF cause cáncer cerebral (21-23), y tampoco los estudios epidemiológicos en usuarios de teléfono móvil muestran ninguna evidencia consistente de asociación entre el empleo del teléfono móvil y cualquier clase de cáncer (28-32)

La noción de que los teléfonos móviles causan cáncer cerebral puede ser muy difícil de demostrar o refutar (1). Por un lado, no existe ningún estudio de laboratorio o epidemiológico que sugiera realmente que la radiación RF causa cáncer cerebral, de forma que carecemos de estudios que confirmar o refutar. Por otra parte, no es posible realizar un estudio epidemiológico "definitivo" sobre cáncer cerebral en usuarios de teléfono móvil, en parte debido a la dificultad de llevar a cabo una dosimetría retroactiva, también porque la elevada tasa de uso del teléfono móvil dificulta enormemente la correcta comparación de grupos expuestos (usuarios de teléfono) con sus controles (los no usuarios), y por último porque no existen modelos biológicos o biofísicos sobre los que basar tal estudio. Esta controversia puede permanecer entre nosotros durante mucho tiempo.

2) Identificación de Cancerígenos

2.1) Prueba de seguridad

La controversia sobre las radiaciones RF y el cáncer refleja las dificultades intrínsecas inherentes a la evaluación de riesgos en cáncer. Es relativamente fácil demostrar que la exposición a las radiaciones RF no está asociada a un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de tipos de cáncer específicos en condiciones de exposición específicas. Sin embargo, es intrínsecamente imposible demostrar que no existe ningún tipo de asociación entre exposición y cáncer, considerando todas las condiciones de exposición posibles y todos los tipos de cánceres. La controversia también refleja el hecho que no hay ninguna causa simple de cáncer, por lo que la identificación inequívoca de cancerígenos resulta a menudo imposible.

Lo más cerca que los científicos podrían llegar al establecimiento de que las radiaciones RF no causan cáncer sería intentar demostrar repetidamente que tales radiaciones provocan cáncer, y fracasar en cada uno de los intentos. Esto conlleva al menos dos problemas. Primero, no existe ningún punto final predefinido para tal proceso. Si se realizasen diez pruebas de potencial cancerígeno y fuesen negativas, los científicos siempre podrían hacer veinte pruebas adicionales. Segundo, si se realiza un número suficiente de pruebas, la naturaleza de la estadística y la arbitrariedad de las probabilidades determinan que algunas pruebas mostrarán un potencial cancerígeno, incluso aunque en realidad la radiación RF no tuviera ninguna actividad cancerígena en absoluto. Por lo tanto, la cuestión científica no es "¿provocan cáncer las radiaciones RF?", ya que esa pregunta nunca podrá recibir una respuesta negativa. Las preguntas correctas serían más bien las siguientes:

- ¿Cuánto esfuerzo científico se ha puesto en la búsqueda de la evidencia sobre las radiaciones RF como agente causal del cáncer?
- ¿Se han considerado todos los enfoques posibles en la evaluación del potencial cancerígeno de las radiaciones RF?

-¿Cuán robusto es el bloque de evidencia que conecta las radiaciones RF al cáncer?

La respuesta a estas preguntas necesita del examen de un conjunto diverso de datos obtenidos en disciplinas que van desde la biofísica a la epidemiología, donde probablemente ningún resultado aislado va a resultar definitivo. Además, puesto que no existe ninguna regla exacta para determinar cuánta investigación es "suficiente", las respuestas siempre estarán sujetas a discusión. De hecho, puede argumentarse que la evaluación de riesgos en cáncer no es en absoluto una ciencia, sino una forma de análisis que requiere un alto nivel de aporte científico (1, 33, 34). En semejante escenario pueden darse disputas sobre riesgos sutiles que en lugar de fundamentarse en un consenso científico, estén mediadas por intereses políticos.

2.2) El establecimiento del potencial cancerígeno

La epidemiología proporciona la mayor parte de la evidencia directa sobre el potencial cancerígeno de un agente en humanos, pero los mecanismos de carcinogénesis están lo suficientemente bien establecidos para que los estudios de laboratorio también puedan proporcionar información relevante para valorar si las radiaciones RF tienen capacidad de inducir cáncer o de contribuir al desarrollo de éste (Tabla I).

Cuando la evidencia epidemiológica de asociación entre un agente físico y el cáncer es débil y/o la relación es biofísicamente inverosímil, los estudios de laboratorio resultan críticos para la evaluación del riesgo (4, 33, 35, 36). Si existe una evidencia celular (*in vitro*) y/o animal (*in vivo*) robusta de que un agente es cancerígeno, esto puede hacer que una evidencia epidemiológica de asociación, aunque sea débil, resulte plausible. A la inversa, si se llevan a cabo estudios de laboratorio apropiados, y tales estudios no logran revelar una evidencia consistente de actividad cancerígena, entonces tendemos a conceder escaso valor a una evidencia epidemiológica débil, en particular si la asociación es poco verosímil desde el punto de vista biofísico.

Nuestros presentes conocimientos sobre el cáncer nos dicen que el proceso canceroso es iniciado por un daño en la información genética (el ADN) de una célula, y los agentes causantes de ese daño se denominan genotoxinas o genotóxicos. Es extremadamente improbable que un daño genético aislado en una célula desemboque en un cáncer; más bien parece que se requiere una serie de daños genéticos muy específicos (33, 37, 38). De hecho, el daño genotóxico en las células ocurre constantemente debido a errores arbitrarios durante la división celular, y a causa de la exposición diaria a genotoxinas naturales y artificiales. La mayor parte de estos daños genéticos no tienen ningún efecto deletéreo sobre las células afectadas, y muchos otros daños genéticos conducen a la muerte celular. Sólo una fracción muy pequeña de los daños genéticos que tienen lugar conduce a las células a lo largo del proceso canceroso.

Asimismo, sabemos que también algunos agentes no genotóxicos pueden contribuir al desarrollo del cáncer, aun cuando estos agentes no son capaces de dañar al ADN o de causar el cáncer por sí mismos. Los cancerígenos epigenéticos (no genotóxicos) afectan a la carcinogénesis incrementando la probabilidad de que otros agentes provoquen el daño genotóxico, o de que el daño genotóxico causado por otros agentes conduzca al desarrollo de un cáncer (33, 37-40). Las acciones de los agentes epigenéticos pueden ser específicas de tejido o de especie, y tales acciones pueden presentar umbrales de efecto. Por ello, la evidencia sobre la posible capacidad epigenética de un agente determinado debe ser evaluada cuidadosamente a la hora de determinar su relevancia como cancerígeno humano en condiciones reales de exposición.

Tabla I: Evaluación de la Evidencia sobre el Potencial Cancerígeno de un Agente

Epidemiología

- ¿Existen estudios independientes que muestren una asociación entre exposición y cáncer?
- ¿Existe una asociación fuerte entre exposición y cáncer?
- ¿Los datos de asociación con cáncer son consistentes intrínseca y extrínsecamente (es decir, diferentes estudios muestran riesgos similares para los mismos tipos de cáncer)?
- ¿Incrementa la incidencia de cáncer en función de la exposición (es decir, existen relaciones de exposición-respuesta)?
- ¿Se han eliminado posibles fuentes de sesgo y confusión?
- ¿Causa la exposición daño cromosómico en humanos¹?

Estudios en animales (*in vivo*)

- ¿La exposición crónica provoca cáncer en roedores?
- ¿La exposición provoca daño cromosómico¹ o mutaciones² en roedores, insectos o plantas?
- ¿La exposición incrementa en roedores la probabilidad de que los animales desarrollen cáncer en respuesta a un cancerígeno conocido (es decir, actúa el agente como un "promotor")?

Estudios en células (*in vitro*)

- ¿La exposición provoca daño cromosómico¹, mutaciones² o transformación celular³ en bacterias, levaduras, plantas o células de mamíferos?
- ¿La exposición inhibe la reparación del ADN en bacterias, levaduras, plantas o células de mamíferos?
- ¿La exposición incrementa en células de mamíferos la probabilidad de que el tratamiento con un carcinógeno conocido provoque daño cromosómico¹, mutaciones² o transformación celular³?

Estudios biofísicos/bioquímicos

- ¿Existen mecanismos biofísicos y/o bioquímicos capaces de explicar cómo podría el agente provocar efectos biológicos?
- ¿Existen mecanismos biofísicos y/o bioquímicos capaces de explicar cómo podría el agente provocar efectos cancerígenos?

¹La mayoría de los agentes capaces de dañar los cromosomas son carcinógenos, aunque no todos los agentes causantes de cáncer provocan daño cromosómico. Las formas de detección de daño cromosómico incluyen la comprobación de aberraciones cromosómicas, de intercambio entre cromátidas hermanas (ICH) y de formación de micronúcleos.

²La mayoría de los agentes causantes de mutaciones también provocan cáncer, aunque no todos los agentes cancerígenos son mutagénicos.

³Los ensayos de transformación permiten saber si células expuestas a un agente sufren cambios que se asemejan a respuestas ante cancerígenos conocidos.

Puesto que existen múltiples mecanismos de carcinogénesis, no hay una única prueba para la identificación de cancerígenos. Y a la inversa, no existe ninguna prueba o conjunto de pruebas capaces de demostrar la ausencia de actividad cancerígena (4, 33, 37-43). En la evaluación del potencial cancerígeno de un agente físico, los científicos consideran siete líneas principales de evidencia (Tabla I):

- 1) Evidencia en poblaciones humanas (es decir, epidemiología, estudios clínicos, y registros de casos);
- 2) Estudios de exposición crónica en animales (esto es, ¿la exposición a largo plazo provoca cáncer en animales?);
- 3) Pruebas de actividad genotóxica en animales (esto es, ¿provoca la exposición mutaciones, daño en el ADN o aberraciones cromosómicas en animales?);
- 4) Pruebas celulares de actividad genotóxica (esto es, ¿provoca la exposición mutaciones, daño en el ADN o aberraciones cromosómicas en células?);
- 5) pruebas de actividad epigenética en animales (esto es, ¿la exposición incrementa, favorece o "promueve" la acción de cancerígenos conocidos?);
- 6) Pruebas de actividad epigenética en células (esto es, ¿la exposición aumenta la probabilidad de que otros agentes causen daño genotóxico, o de que el daño genotóxico causado por otros agentes conduzca al desarrollo de cáncer?);
- 7) La verosimilitud bioquímica y/o biofísica (esto es, ¿es compatible lo que conocemos sobre carcinogénesis y sobre la biofísica del agente con una conexión causal entre exposición a ese agente y cáncer?).

A falta de tests o ensayos definitivos para carcinogénesis, los científicos deben considerar todas estas líneas de evidencia, y deben considerar todos los datos relevantes (tanto positivos como negativos) en una evaluación del peso de la evidencia.

3) Biofísica de las Radiaciones de Radiofrecuencias (RF)

3.1) El espectro electromagnético

Los rayos X, la luz ultravioleta, la luz visible, la luz infrarroja, las microondas, las radiaciones de radiofrecuencias (RF o RRF), y los campos electromagnéticos de los sistemas de energía eléctrica forman parte del espectro electromagnético (Fig. 1). Las distintas partes del espectro electromagnético se caracterizan por su frecuencia (o su longitud de onda), y diferentes frecuencias electromagnéticas provocan fundamentalmente diferentes efectos físicos y biológicos. Por lo general hablamos sobre fuentes electromagnéticas como si estas produjesen las ondas de energía. Sin embargo, la energía electromagnética también puede actuar como partículas, sobre todo a las frecuencias más altas; y la energía de estas partículas (fotones) aumenta al incrementar la frecuencia. La naturaleza de "partícula" en la energía electromagnética es importante porque la energía por partícula (la energía de fotón) es un determinante fundamental de los efectos biológicos que provocará una frecuencia concreta de energía electromagnética (4, 6, 7).

A las frecuencias muy altas características de los rayos X, las partículas electromagnéticas (fotones) tienen la energía suficiente de romper uniones químicas. Esta rotura de uniones es la denominada ionización, y esta parte del espectro electromagnético se llama ionizante. Los peligros de las radiaciones ionizantes, como los rayos X, son bien conocidos y se deben a la rotura de uniones químicas en el material genético de las células (el ADN). A frecuencias inferiores, como la propia de la luz visible, la radiación RF y las microondas, la energía de un fotón es muy inferior a la necesaria para romper uniones químicas, y esta parte del espectro electromagnético se denomina no-ionizante (Fig. 1).

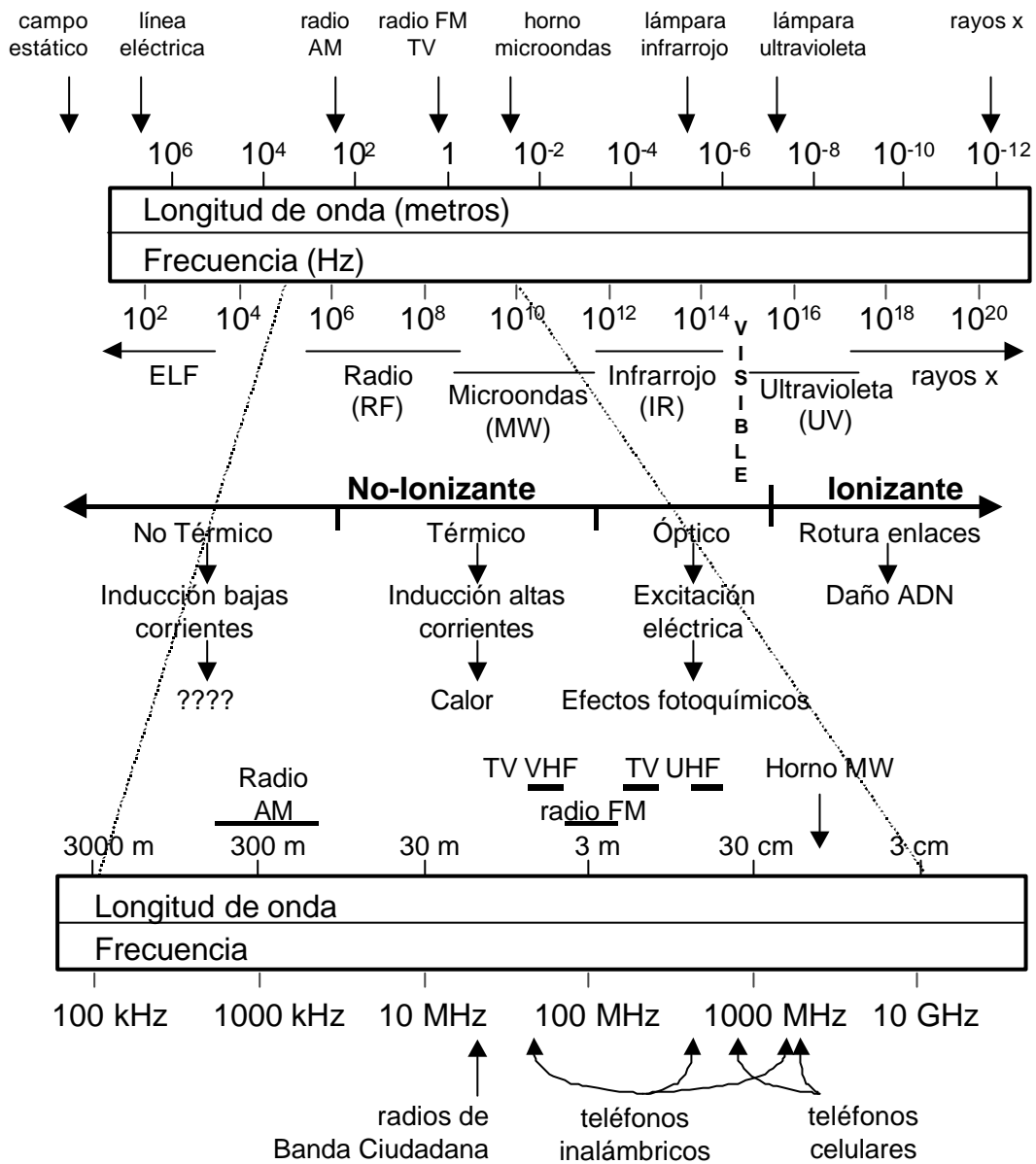


Figura 1: Diagrama del espectro electromagnético mostrando la frecuencia (en Hz), la longitud de onda (en metros), los nombres y las utilidades de distintos tramos del espectro, y los tipos de efectos biológicos que se dan a diferentes frecuencias. Adaptado a partir de Moulder (4).

Las radiaciones y los campos electromagnéticos pueden provocar efectos biológicos. Muchos de los efectos biológicos de la luz ultravioleta no ionizante, de la luz visible y de la infrarroja también dependen de la energía de fotón; pero estos efectos no implican la ionización, sino la excitación electrónica, y no se dan a frecuencias inferiores a la de la luz infrarroja (por debajo de 300000 MHz). Las radiaciones RF y las microondas pueden causar efectos por inducción de corrientes eléctricas en los tejidos e incremento del movimiento molecular; ambos fenómenos producen calentamiento. La eficacia con la cual la radiación electromagnética no ionizante provoca calor depende de la frecuencia de la fuente, y del tamaño y orientación del objeto calentado. En frecuencias inferiores a las utilizadas para la radiodifusión AM (aproximadamente 1 MHz), los campos electromagnéticos no son bien absorbidos por humanos y animales, por lo que son muy ineficaces (muy poco efectivos) como generadores de calor (4, 7, 44-46).

Así, en términos de potenciales efectos biológicos, el espectro electromagnético puede ser dividido en cuatro partes (Fig.1):

1. La porción de las radiaciones ionizantes, donde puede darse un daño químico directo (p. ej., rayos X).
2. La porción no ionizante del espectro, que puede ser subdividida en:
 - a. La porción de radiación óptica, donde pueden darse fenómenos de excitación de electrones (p.ej., la luz visible).
 - b. La porción en la que la longitud de onda es más corta que la longitud del cuerpo humano, por lo que pueden darse fenómenos térmicos (p.ej., microondas, teléfonos móviles, emisiones de TV, radio FM).
 - c. La porción en la que la longitud de onda es mucho mayor que el cuerpo humano, y el calentamiento raras veces se produce (p.ej., la radio AM, los campos de frecuencia industrial, los campos estáticos).

3.2) Terminología y unidades para la medición de radiaciones de radiofrecuencia (RF)

Para la radiación RF, la energía que alcanza una superficie, en vatios por metro cuadrado (W/m^2 o mW/cm^2) se denomina la "densidad de potencia". La densidad de potencia mide la "fuerza" de la radiación RF incidente y es la forma más extendida de cuantificar la exposición externa a la radiación RF, principalmente porque es relativamente fácil de medir. Sin embargo, la densidad de potencia es una medida imperfecta de las condiciones en el interior de un organismo irradiado. En su lugar, los científicos emplean una medida de exposición interna, la tasa absorción específica, SAR (en W/kg). El SAR generalmente es usado como la medida de dosis en experimentos de laboratorio, y sirve como base científica para las normas de seguridad modernas en materia de radiación RF (44-47). La relación entre densidad de potencia y SAR es compleja, y depende fuertemente de la frecuencia de la radiación RF y del tamaño del objeto expuesto (44-46, 48).

3.3) Niveles típicos de las radiaciones de radiofrecuencias (RF)

Los efectos de las radiaciones RF sobre animales pueden ser observados de forma reproducible para SAR superiores a $4.0 W/kg$ (44-46, 49, 50); y a las frecuencias comúnmente usadas para telecomunicaciones (30-3000 MHz) un SAR de $4.0 W/kg$ requiere densidades de potencia entre 15 y $250 mW/cm^2$ aproximadamente (48, 50). La mayor parte de las directrices de seguridad para radiación RF están basadas en el mantenimiento del cuerpo completo a SAR por debajo de $0.08-0.40 W/kg$ (8, 44-47, 50), lo que corresponde a densidades de potencia en la gama de $0.4-20 mW/cm^2$ a 30-3000 MHz.

En contraste con los niveles de radiación de RF requeridos para producir efectos reproducibles en animales, y en contraste con los niveles especificados en las directrices de seguridad, los niveles ambientales de radiación RF son generalmente bastante bajos (51). Por ejemplo, en las proximidades de antenas de difusión para TV, las densidades de potencia máximas están generalmente entre 0.02 y $0.24 mW/cm^2$ (51-53); y en áreas públicas próximas

a antenas de estaciones base de telefonía móvil, las densidades de potencia máximas son generalmente inferiores a 0.003 mW/cm² (51, 54-57).

3.4) Posibles mecanismos para los efectos biológicos de las radiaciones de radiofrecuencias

(RF)

Para provocar un cambio en un material biológico, la radiación RF debe depositar en él suficiente energía para cambiar significativamente alguna estructura biológica (7, 9, 10, 58, 59). Sin embargo, cada estructura biológica posee ya una energía cinética térmica, y estas estructuras chocan continuamente con otras estructuras de energía similar. Para que ocurra un cambio en el material biológico, parece que la radiación RF debería transferir energía considerablemente superior a la citada energía térmica. Puesto que la energía de fotón de las radiaciones RF es mucho menor que la energía térmica y que la energía de las uniones químicas, parecería que existen pocas posibilidades de que la irradiación con RF tenga alguna actividad biológica (por no hablar de actividad cancerígena) a niveles de potencia sub-térmicos (7, 9, 10, 44, 58, 59).

En las discusiones sobre los efectos biológicos de las radiaciones RF se hace a veces una distinción entre efectos "no-térmicos" y "térmicos" (10, 58, 59). Esto se refiere al mecanismo del efecto: los efectos no-térmicos son un resultado de una interacción directa entre la radiación y el organismo (p.ej., acontecimientos fotoquímicos como la visión y la fotosíntesis); y los efectos térmicos son resultado de un calentamiento (p.ej., con microondas o luz infrarroja). Se han descrito efectos biológicos de RF cuyos mecanismos de radiación son desconocidos, y es difícil (y no muy útil) intentar establecer distinciones entre mecanismos "térmicos" "y no-térmicos" para tales efectos.

4) La Epidemiología en las Radiaciones de Radiofrecuencias (RF)

Aunque la radiación RF haya formado parte de nuestra sociedad durante décadas, y varias actividades laborales implican una exposición evidente (51), ningún estudio epidemiológico ha mostrado claramente que la radiación RF sea cancerígena. Los límites voluntarios de exposición ocupacional y el riesgo térmico han mantenido las exposiciones relativamente bajas; y es improbable que se den exposiciones a largo plazo y a altas dosis en la población. Además, aunque se han desarrollado instrumentos sofisticados para medir la radiación RF, no existe ningún método completamente satisfactorio para la monitorización continuada de exposiciones individuales, o para estimar exposiciones retrospectivamente. Debido a los niveles relativamente bajos de exposición, al tamaño relativamente pequeño de las poblaciones expuestas (excepto para usuarios de teléfono móvil), y a la carencia de estimaciones de dosis fiables, la demostración o refutación de la existencia de efectos cancerígenos de las radiaciones RF sobre una base exclusivamente biológica, será probablemente imposible. A pesar de estas limitaciones, podemos obtener alguna información respecto a la cuestión del cáncer a partir de los estudios epidemiológicos existentes.

4.1) Estudios de *clusters* o agrupamientos de casos de cáncer y las radiaciones de radiofrecuencias (RF)

Se han descrito diversos *clusters* o "agrupamientos de casos" de cáncer relacionados con la exposición a radiaciones RF. Los principales pasos en la evaluación de datos sobre "clusters" de cáncer son: establecer un límite espacio-temporal lógico (no arbitrario) para definir la población a estudiar, determinar si en realidad se ha dado un exceso de un tipo específico de cáncer, e identificar exposiciones y características comunes (60). Estos pasos no han sido seguidos en la mayor parte de los estudios de "clusters" de cáncer y radiación RF, por lo que estos estudios proporcionan poca información sobre la causalidad.

Los ejemplos mejor conocidos de "clusters" de cáncer que implican exposición a radiaciones RF incluyen los informes de cáncer testicular entre policías que usaban radares manuales (61), los casos de leucemia en niños que vivían cerca de torres de radio en Hawai (62), y los de cáncer cerebral cerca de antenas de FM/TV en Colorado (63). Davis y Mostofi (61) encontraron un exceso de cáncer testicular en un grupo de policías de tráfico del Estado de Washington que usaban radares portátiles, sin embargo no se ha registrado ningún exceso similar entre usuarios de radar en otras áreas de los EE UU. Maskarinec et al. (62) publicaron un "cluster" de casos de leucemia en niños cerca de torres de radio en Hawai. Un estudio de seguimiento caso-control (62) encontró que el exceso no era estadísticamente significativo. Más recientemente, el Departamento de Salud Pública y Ambiente de Colorado (EE UU) (63) publicó la existencia de un "cluster" de cánceres cerebrales en adultos alrededor de las antenas de FM/TV en Lookout Mountain. Un detallado estudio epidemiológico posterior (63) encontró que el exceso no era estadísticamente significativo.

4.2) Estudios de correlación geográfica con radiaciones de radiofrecuencias (RF)

Los estudios de correlación geográfica estiman la potencia de las radiaciones RF en áreas geográficas y correlacionan estas estimaciones con tasas de enfermedad en esas áreas. Incluso si el diseño de tales estudios es óptimo, se trata de trabajos exploratorios y no son generalmente útiles para determinar causalidad. En 1996, Hocking et al. (64) publicaron un estudio que comparó áreas "cerca de torres de TV" con áreas alejadas. Las exposiciones a radiaciones RF no fueron medidas. Ninguna otra fuente de exposición a radiaciones RF fue tomada en cuenta, el estudio se basó en una sola área metropolitana, y los grupos "cerca de torres de TV" y "no cerca de torres de TV" podrían no haber tenido distribuciones similares en función de la edad o el estado socioeconómico. Los autores relataron una incidencia elevada de leucemia en niños, pero no incrementos significativos de leucemia en adultos o de cáncer cerebral.

En 1998, McKenzie et al. (53) repitieron el estudio de Hocking et al. (64). Estos autores estudiaron la misma área y en el mismo período de tiempo, pero llevaron a cabo mediciones reales de los niveles de radiación de RF en varias áreas residenciales. Encontraron un incremento de los casos de leucemia en niños que vivían en una zona próxima a las antenas de TV, pero no en otras áreas similares cerca de las mismas antenas. Tampoco encontraron ninguna correlación significativa entre la exposición a la radiación RF y la incidencia de leucemia en niños. McKenzie et al. (53) encontraron que la mayor parte del "exceso de leucemia en niños" descrito por Hocking et al. (64) se había producido antes de que las emisiones de 24 horas a alta potencia hubieran comenzado en aquella zona.

En 1997, Dolk et al. (65) investigaron y publicaron la existencia de "clusters" de leucemia y linfoma cerca una torre de difusión FM/TV de alta potencia en el Reino Unido. Encontraron que la incidencia de leucemia en adultos y de cáncer de piel era elevada dentro de un radio de 2 kilómetros de las antenas. No se detectó ninguna asociación para cáncer cerebral, linfoma o cualquier otro tipo de cáncer. A partir de este hallazgo, Dolk y sus colaboradores (66) ampliaron su estudio a las instalaciones FM/TV de alta potencia de difusión en el Reino Unido. No se encontró ningún aumento significativo en el total de cánceres, de leucemia o de cáncer cerebral en las proximidades del resto de las instalaciones de FM/TV del Reino Unido.

4.3) Estudios de exposición ocupacional y militar a radiaciones de radiofrecuencias (RF)

Hill (67) estudió la incidencia de cáncer en empleados del Instituto Tecnológico de Massachusetts que habían trabajado sobre el desarrollo del radar durante la Segunda Guerra Mundial. La exposición de cada individuo fue estimada sobre la base de su historial laboral y de las características de los sistemas contemporáneos de radar. La exposición máxima fue estimada en 2-5 mW/cm². El índice de mortalidad por cáncer cerebral, leucemia y linfoma no eran significativamente altos en estos trabajadores, no había ningún cambio en su longevidad, ni evidencia de una relación exposición-respuesta.

Desde 1953 hasta 1976, el Edificio de la embajada estadounidense en Moscú fue irradiado con radiaciones RF de baja intensidad. Lilienfeld et al. (68) siguieron la mortalidad de cáncer en empleados en la embajada, y compararon su incidencia de cáncer con la de trabajadores asignados a otras embajadas de Europa Oriental. Las mediciones en la embajada de Moscú indicaron que la exposición máxima era 0.015 mW/cm² en 500 - 9000 MHz. Lilienfeld et al. (68) no encontraron ninguna evidencia que los individuos en el grupo de Moscú experimentasen niveles más altos de mortalidad por cáncer en general, o por cualquier subtipo de cáncer. Aunque este estudio estuvo bien diseñado, el tamaño relativamente pequeño de la cohorte y el tiempo de seguimiento corto limitaron su potencia.

Robinette et al. (69) estudiaron la mortalidad por cáncer en personal de la Marina de los EE UU del que se suponía que había sido expuesto a radiaciones RF. La exposición fue estimada a partir de la ocupación, basada en la supervisión de a bordo y en exposiciones accidentales confirmadas. Las categorías de alta exposición incluyeron la probabilidad de exposiciones superiores a 10 mW/cm². En las ocupaciones de exposición alta, los índices de mortalidad por cáncer en general, por linfoma o por leucemia no resultaron ser elevados significativamente, y tampoco se detectó ninguna relación evidente entre exposición y respuesta. Garland et al. (70, 71) también estudiaron la relación entre la ocupación y linfoma o leucemia en el personal de la Marina de los EE UU, y encontraron que las ocupaciones que Robinette (69) había incluido en el grupo de alta irradiación RF presentaban tasas de linfoma y leucemia que eran inferiores a las de la población masculina en general. Grayson (72) evaluó la incidencia de tumores cerebrales en el personal masculino de las Fuerzas Aéreas con posible exposición radiaciones RF; y encontró que la incidencia de tumor cerebral era elevada para categorías de exposición "probable" y "posible" combinadas, pero no observó ninguna relación exposición-respuesta. Milham (73) consideró la posesión de la licencia de operador radioaficionado como una evidencia de exposición tanto a radiación RF como a campos de frecuencia industrial. Milham no tenía ninguna información sobre la exposición de los operadores o las horas de uso, y advirtió que los operadores aficionados podrían verse

expuestos a sustancias cancerígenas durante el mantenimiento de su equipo. La mortalidad total, así como la mortalidad por cáncer, resultó ser inferior a la de la población general, y esta disminución era estadísticamente significativa. La mortalidad por leucemia más linfoma era significativamente elevada, pero la mortalidad por cáncer cerebral no lo era.

Muchos estudios de epidemiológicos se refieren a "trabajadores eléctricos", pero en la mayoría de los estudios, la exposición a la radiación RF no está especificada. Los estudios de Tynes et al. (74), Thomas et al. (75), y Chantre et al. (76) constituyen excepciones a lo anterior. Tynes et al. (74) clasificó las "ocupaciones eléctricas" en categorías, una de las cuales era específicamente de radiación RF. El grupo cuyos empleos se asumía que conllevarían exposición a radiación RF no presentó riesgo elevado de cáncer cerebral, pero sí mostraba un riesgo aumentado de leucemia. En un estudio restringido a cáncer cerebral, Thomas et al. (75) clasificaron las "ocupaciones eléctricas" en categorías con supuesta exposición a campos de frecuencia industrial y/o a radiación RF. Los trabajadores supuestamente expuestos a la radiación RF sola no mostraron un incremento en el riesgo de tumores cerebrales. Cantor et al. (76) estudiaron la incidencia de cáncer de mama en mujeres dentro de una amplia variedad de ocupaciones, incluyendo ocupaciones con exposición posible a radiación RF. Estos autores encontraron que la exposición a radiación RF estaba "débilmente vinculada a la mortalidad de cáncer de mama", pero no existía evidencia de ninguna relación exposición-respuesta. Szmigielski (77) estudió el cáncer en militares polacos, algunos de los cuales habían trabajado con dispositivos que producían radiación RF. La exposición fue determinada a partir de evaluaciones de niveles de radiación RF en varios puestos de servicio, pero no se tomó en consideración el tiempo pasado en el puesto o el tipo de trabajo realizado en él. El estudio no ha sido publicado en la literatura epidemiológica, y los métodos de recolección y análisis de datos no han sido descritos adecuadamente. No se empleó la metodología epidemiológica apropiada para el estudio de una población a través del tiempo, no existe evidencia de que se efectuase un ajuste en función de la edad, y tampoco se conocen ni el número real de casos ni el tamaño total del grupo de personal sometido a riesgo. El cáncer en general, incluyendo

todos los tipos de cáncer, el cáncer cerebral, y el cáncer linfático y de órganos hematopoyéticos, eran más frecuentes en el personal expuesto. Sin embargo, la falta de información sobre el diseño y la carencia de datos básicos como los números de casos observados y esperados, hacen que el estudio no cumpla los criterios epidemiológicos básicos necesarios para su aceptación. Además, Elwood (78) indica que se obtuvo más información sobre la posible irradiación RF para los casos que para los controles, y que: "Esto abre la posibilidad de un sesgo sistemático; y sería de esperar que semejante sesgo produjera un incremento del riesgo relativo para todos los tipos de cáncer."

Lagorio et al. (79) estudiaron la mortalidad por cáncer en operarios de sistemas de sellado térmico por RF. La evaluación de la exposición se basó en el tiempo asignado a empleos en el uso de las termoselladoras RF. Las estimaciones de exposición se basaron en un estudio exploratorio que indicó que la densidad de potencias a veces excedía 1 mW/cm². Entre los operadores de termoselladoras de esta pequeña cohorte había una tasa más alta que la esperada del total de muertes por cáncer. Sin embargo, los seis casos de cánceres encontrados en el grupo expuesto pertenecían a tipos de cáncer diferentes entre sí, lo cual no constituye un apoyo firme a la posibilidad de que esos cánceres tuviesen una causa común. Los autores indican que el área de trabajo también incluía la exposición a sustancias químicas asociadas con cáncer.

Incitado por un informe de un caso de leucemia, Muhm (80) investigó la mortalidad de cáncer en un periodo de 11 años entre trabajadores de un programa militar de ensayo de pulso electromagnético. Los trabajadores estaban expuestos a pulsos electromagnéticos de alta intensidad que incluían radiación RF de 0.01 a 100 MHz. No se observó ningún aumento en la tasa total de cánceres, y el exceso de leucemia no era estadísticamente significativo.

Morgan y colaboradores (81) estudiaron las principales causas de mortalidad (haciendo énfasis en cáncer cerebral, linfoma y leucemia) en los empleados de Motorola, un fabricante de productos de comunicación inalámbricos. A partir de su categoría ocupacional, los trabajadores fueron clasificados en grupos en función de su exposición a

radiación RF. Los trabajadores del grupo de más alta exposición a radiación RF no mostraron incidencia elevada de cáncer cerebral, leucemia o linfoma. No se conocen los niveles máximos y/o promedios reales de irradiación RF.

4.4) Estudios sobre usuarios de teléfonos móviles.

En 1996, Rothman et al. (82) revisaron los registros de salud de más de 250.000 usuarios de teléfono móvil. Estos autores no encontraron ninguna diferencia de mortalidad entre los usuarios de teléfonos manuales (en los que la antena es colocada cerca de la cabeza) y los de teléfonos instalados en automóviles (en los que la antena está montada sobre el vehículo). En un estudio complementario publicado en 1999 (28), el mismo grupo examinó las causas específicas de muerte entre los usuarios de teléfono móvil. Los investigadores no encontraron ninguna diferencia para las tasas de cáncer en general, tasas de leucemia, o tasas de cáncer cerebral entre los usuarios de teléfonos móviles manuales y los usuarios de teléfonos montados en vehículos. La única causa específica de muerte que tuvo correlación con el empleo de teléfonos móviles manuales era la muerte por colisión de vehículos.

En 1999-2001, tres estudios de tipo caso-control evaluaron la incidencia de cáncer cerebral entre usuarios de teléfonos móviles manuales (29-31). Ninguno de estos estudios encontró asociaciones significativas entre el empleo del teléfono móvil y el cáncer cerebral, y ninguno encontró una correlación exposición-respuesta (Fig. 2). En general, el lóbulo temporal del cerebro recibe la irradiación RF más alta en los usuarios de teléfonos móviles manuales; Hardell et al. (29) dieron cuenta de un exceso no significativo de tumores de lóbulo temporal, sin embargo Muscat et al. (30) e Inskip et al. (31) encontraron disminuciones, no significativas estadísticamente, en la frecuencia de esos tumores (Fig. 2). Hardell et al. (29) encontraron un exceso no significativo de tumores en el lado de la cabeza donde los pacientes dijeron aplicar sus teléfonos, pero Muscat et al. (30) e Inskip et al. (31) observaron tendencias en el sentido opuesto.

Hardell et al. (29) analizaron el uso del teléfono móvil en 233 pacientes de tumor cerebral, algunos de los cuales habían usado teléfonos móviles durante no menos que 10 años. Estos trabajos formaban parte de un estudio más extenso sobre las posibles causas de cáncer cerebral (tales causas potenciales incluían la exposición a radiaciones aplicadas en diagnóstico y terapia, así como una amplia variedad de sustancias químicas). La exposición fue evaluada mediante cuestionarios, y los análisis se basaron en el tiempo de uso de los teléfonos móviles (el uso de dispositivos "manos libres" y el empleo de teléfonos con antena fija instalada en un vehículo no fueron considerados). No se encontró ninguna elevación de la incidencia de tumor cerebral en los usuarios de los teléfonos, y tampoco se observó ninguna correlación exposición-respuesta (Fig. 2). Cuando el análisis se restringió a tumores de lóbulo temporal (o temporal, occipital y temporo-parietal) localizados en el mismo lado del cerebro en el que los usuarios decían aplicarse el teléfono, se encontró una incidencia elevada, no significativa (Fig. 2).

En 2000, Muscat et al. (30) publicaron un estudio de diseño similar realizado en EE UU sobre 469 pacientes con tumor cerebral, algunos de los cuales habían usado teléfonos móviles durante no menos que 4 años. La evaluación de la exposición se hizo a partir de entrevistas realizadas en el hospital. No se encontró ninguna elevación de incidencia de tumor cerebral en los usuarios de teléfonos, y tampoco se encontró ninguna correlación exposición-respuesta (Fig. 2). La incidencia de tumores de lóbulo temporal (donde la irradiación RF debería ser máxima) no resultó elevada (Fig. 2). Se encontró una tendencia no significativa a que los tumores se localizasen en el lado de la cabeza en la que los pacientes dijeron utilizar sus teléfonos; pero cuando se realizó el análisis restringiéndose a los tumores de lóbulo temporal, el número de tumores en el lado de la cabeza donde se usaba el teléfono era menor de lo esperado. Cuando Muscat et al. (30) analizaron los tumores en función del tipo histopatológico, no encontraron ningún exceso de gliomas (la forma más común y mortal de tumores cerebrales); pero había un exceso de neuroepiteliomas. Este aumento no era estadísticamente significativo. Hardell et al. (29) no analizaron este subtipo

histopatológico de tumor, pero Inskip et al. (31) encontraron una disminución en la incidencia de neuroepiteliomas.

A principios de 2001, Inskip et al. (31) publicaron un estudio sobre 782 pacientes estadounidenses de tumores cerebrales, algunos de los cuales habían usado teléfonos móviles manuales durante no menos de 5 años. No encontraron ninguna elevación en la incidencia de tumor cerebral en los usuarios de teléfonos, y no observaron ninguna correlación exposición-respuesta (Fig. 2). La incidencia de tumores de lóbulo temporal no resultó elevada (Fig. 2). Existía una tendencia no significativa a que los tumores se encontrasen en el lado de la cabeza contrario a aquel donde los pacientes decían utilizar sus teléfonos. Cuando Inskip et al. (31) analizaron los tumores según el tipo histopatológico no encontraron excesos significativos de ningún tipo de tumor cerebral, ya fuera maligno o benigno.

También a principios de 2001, Johansen et al. (32) publicaron un estudio de cohorte retrospectivo sobre todos los tipos de cáncer en ciudadanos daneses usuarios de teléfono móvil, algunos de los cuales habían usado teléfonos móviles durante no menos de 5 años. Esto incluyó a 154 pacientes con cáncer cerebral. El empleo del teléfono móvil se mostró asociado con un riesgo reducido significativamente de cánceres totales, que era atribuible en gran parte a una baja tasa de cánceres relacionados con el tabaquismo. No se encontró en los usuarios de teléfonos móviles ningún incremento en los riesgos de cáncer total o de cualquier clase específica de cáncer (incluyendo cáncer cerebral, leucemia, linfoma, cáncer ocular o melanoma). Tampoco se observó ninguna correlación exposición-respuesta entre los usuarios de teléfonos móviles, ni se registraron incrementos en el número de tumores de lóbulo temporal u occipital (Fig. 2).

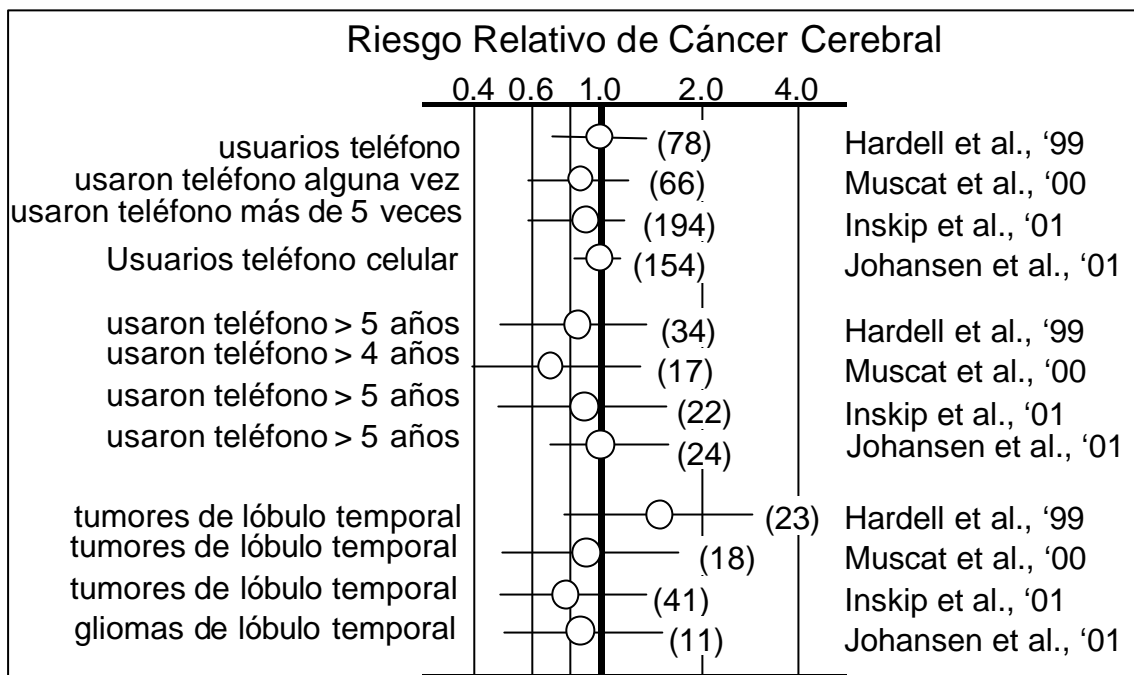


Figura 2: Riesgo de cáncer cerebral en usuarios de teléfonos móviles. Se ilustran los riesgos relativos (con intervalos de confianza del 95%) a partir de los estudios de Hardell et al. (29), Muscat et al. (30), Inskip et al. (31) y Johansen et al. (32). La sección superior muestra la menos restrictiva de las definiciones de exposición entre las empleadas por cada autor, la sección central muestra el grupo de exposición más prolongada entre los estudiados por cada autor, y la sección inferior muestra el riesgo de tumores en el lóbulo temporal (allí donde la exposición a la radiación RF sería mayor para los usuarios de los teléfonos). El número de casos en cada análisis se muestra entre paréntesis.

También en 2001, Stang et al. (83) publicaron que el empleo de "radioteléfonos, teléfonos móviles, o dispositivos similares en el lugar de trabajo durante al menos varias horas al día" estaba asociado con melanoma de úvea (intraocular). De 118 individuos con el melanoma intraocular, 6 (el 5.1 %) afirmaron que era "probable o seguro" que "se hubieran visto expuestos alguna vez" a teléfonos móviles en el trabajo. Según los autores, esta exposición ocupacional al teléfono móvil es 4 veces superior a la esperada. El empleo del teléfono móvil fuera del trabajo no fue evaluado, y tampoco lo fueron otros factores de riesgo (p.ej., la exposición UV y el color claro de la piel). En el único estudio comparable,

Johansen et al. (32) encontraron en los usuarios de teléfonos móviles menos melanoma y cáncer ocular de lo esperado.

4.5) Estudios de genotoxicidad en exposiciones ocupacionales.

Varios estudios han examinado los linfocitos de trabajadores con exposición ocupacional a radiación RF de instalaciones de telecomunicaciones. Garaj-Vrhovac et al. (84) encontraron un aumento en la incidencia de anomalías cromosómicas y de micronúcleos en trabajadores expuestos, pero Garson et al. (85) y Maes et al. (86) no encontraron ninguna evidencia de tal efecto.

4.6) Resumen de la epidemiología de las radiaciones de radiofrecuencia (RF)

En general, cuanto mayor es la calidad de la evaluación de exposición, mayor confianza puede otorgarse a los resultados de un estudio epidemiológico. Lamentablemente, en la mayoría de los estudios sobre radiaciones RF, la exposición real en realidad no fue medida, de forma que la ocupación, la categoría profesional, o el manejo de dispositivos generadores de radiación RF fueron usados como una medida sustitutiva de la exposición. Aunque algunos estudios proporcionaban alguna información general sobre la exposición, ninguno incluyó mediciones sistemáticas de las exposiciones recibidas por los individuos.

La mayor solidez podría concedérseles a los cuatro estudios epidemiológicos (Hill (67), Robinette et al. (69), Milham (73), Morgan et al. (81)) con diseño y análisis aceptables, con mayor tamaño de muestra, y tiempo de seguimiento más largo. Otros ocho estudios (Lilienfeld et al. (68), Tynes et al. (74), Thomas et al. (75), Dreyer et al. (28), Hardell et al. (29), Moscatel et al. (30), Inskip et al. (31), Johansen et al. (32)) emplearon diseños aceptables, pero presentaban limitaciones significativas en la evaluación de la exposición y/o en el seguimiento. Estos 12 estudios no muestran ninguna asociación consistente y

estadísticamente significativa entre la exposición a radiaciones RF y cáncer en general o algún tipo específico de cáncer.

Existen criterios generales que se emplean en la evaluación de los estudios epidemiológicos sobre agentes sospechosos de causar cáncer (33, 35, 36). Los científicos evalúan la cantidad y la calidad de los estudios, la potencia y la especificidad de la asociación entre exposición y cáncer, la consistencia interna y externa de los estudios, y la evidencia de un gradiente de respuesta en función de la exposición (Tablas I y II).

- La calidad y la cantidad de la epidemiología sobre radiaciones RF entra en rango que va de “bueno” a “pobre”. Las mayores limitaciones son la carencia de una adecuada evaluación de exposición, y en algunos casos los tiempos de seguimiento demasiado cortos.
- La asociación entre radiación RF y cáncer es débil. Una asociación es fuerte cuando el riesgo relativo es 5 o más (33, 35, 87). La mayor parte de los estudios de radiación RF que muestran una asociación entre cáncer y exposición tienen riesgos relativos de menos de 3, y los estudios, tomados en su conjunto, tienen riesgos relativos entre 0.7 y 2.0.
- La consistencia entre los estudios no es fuerte. Mientras hay estudios que dan cuenta de asociaciones débiles entre tipos específicos de cáncer y la exposición a radiaciones RF, pocos estudios muestran el mismo resultado positivo, e incluso los estudios positivos son incoherentes entre sí.
- No se han observado correlaciones entre exposición y respuesta, incluso en los estudios que han hallado un aumento en la frecuencia de algún tipo de cáncer para algún nivel de exposición a radiaciones RF.

Tabla II: Valoración del Peso de la Evidencia en Radiaciones de Radiofrecuencias y Riesgo de Cáncer¹	
Criterios	Valoración para Radiaciones de Radiofrecuencias (RF)
Cantidad y calidad de los estudios epidemiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Diversos estudios de buena calidad general
Robustez de asociación en los estudios epidemiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Las asociaciones son débiles o inexistentes
Consistencia en los estudios epidemiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • No se han descrito asociaciones consistentes entre exposición y cánceres en general o algún cáncer en particular
Relación exposición-respuesta en los estudios epidemiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • No existe evidencia de relaciones exposición-respuesta
Cantidad de evidencia de laboratorio relacionada con la comprobación de genotoxicidad ²	<ul style="list-style-type: none"> • Numerosos estudios en células y animales
Robustez de la evidencia de laboratorio sobre genotoxicidad ²	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios celulares con fuerte evidencia en contra de una actividad genotóxica • Estudios en animales con evidencia moderada en contra de una actividad genotóxica
Cantidad de evidencia de laboratorio relativa a la comprobación de actividad epigenética ³	<ul style="list-style-type: none"> • Algunos estudios sobre células y animales
Robustez de la evidencia de laboratorio sobre actividad epigenética ³	<ul style="list-style-type: none"> • Alguna evidencia, no replicada, de actividad epigenética a niveles de exposición elevados (posiblemente térmicos)
Coherencia de la asociación en términos físicos y biofísicos	<ul style="list-style-type: none"> • A niveles de potencia subtérmicos es improbable que se den efectos biológicos significativos
Evidencia general	<ul style="list-style-type: none"> • No existen indicios de una asociación causal, pero la epidemiología es escasa y hay pocos estudios robustos en animales

¹Según Foster et al. (33) y Moulder et al. (9) a partir de los criterios descritos por Hill (35).

²La capacidad de un agente para dañar directamente el material genético (el ADN).

³La capacidad de un agente para contribuir al desarrollo de un cáncer sin dañar directamente al ADN. Los agentes epigenéticos pueden incrementar la probabilidad de que otros agentes provoquen daño genotóxico, o de que el daño genético provocado por otros agentes evolucione hacia cáncer.

En resumen, la evidencia epidemiológica de asociación causal entre el cáncer y la exposición a radiaciones RF está en el rango que va desde "débil" a "inexistente". Otros autores han llegado recientemente a conclusiones similares. En una revisión de 1999 Elwood (78) concluyó que:

"Se han descrito varias asociaciones positivas que sugieren incrementos de riesgo para algunos tipos de cáncer en sujetos que podrían haber recibido una elevada exposición a emisiones RF. Sin embargo, los resultados son incoherentes: no existe ningún tipo de cáncer que haya sido asociado consistentemente con exposiciones a RF. La evidencia epidemiológica carece de la potencia y consistencia necesarias para alcanzar una conclusión razonable que las emisiones RF son una causa probable para uno o más tipos de cáncer humano. La evidencia es débil en lo que se refiere a su inconsistencia, al diseño de los estudios, a la carencia de detalles sobre los niveles reales de exposición, y a las limitaciones de los estudios en su capacidad de valorar otros factores potencialmente relevantes. En algunos estudios los datos usados pueden estar sesgados."

En una revisión de 2000 Rothman (88) concluía que:

"Sobre la base de la evidencia epidemiológica disponible en el presente, la principal causa de preocupación en materia de salud pública son claramente las colisiones en automóvil, un efecto conductual más que un efecto de la exposición RF en sí. Ni los diferentes estudios sobre exposición ocupacional a RF ni los pocos trabajos sobre usuarios de teléfonos celulares ofrecen ninguna evidencia clara de una asociación con tumores cerebrales u otra enfermedad. Incluso si los estudios en curso encontrasen efectos relativos grandes para el cáncer cerebral, el aumento absoluto del riesgo probablemente sería más pequeño que el riesgo que se deriva de colisiones de automóvil."

5) Estudios de Carcinogénesis y Radiaciones de Radiofrecuencia (RF)

No se ha realizado ningún estudio en animales expuestos a radiaciones RF que reúnan los criterios óptimos para estudios en carcinogénesis (esto es, animales normales,

niveles de exposición múltiples y exposición de por vida), sin embargo, se han publicado numerosos estudios animales que son sumamente relevantes para dilucidar si las radiaciones RF poseen un potencial cancerígeno. Se han realizado estudios de cuatro tipos:

- 1) Exposición de roedores normales a radiaciones RF (20-23, 89-91);
- 2) Exposición a radiaciones RF en roedores propensos a desarrollar cáncer (13, 24-27);
- 3) Roedores tratados con cancerígenos químicos más exposición a radiaciones RF (21-23, 92-96);
- 4) Roedores con cáncer que posteriormente fueron expuestos a radiaciones RF (97, 98).

5.1) Carcinogénesis en animales normales tratados con radiaciones de radiofrecuencias (RF)

Prausnitz y Susskind (89) expusieron ratones a radiaciones RF de 9270 MHz y 100 mW/cm² durante 59 semanas. El SAR fue estimado posteriormente en 40-50 W/kilogramo (el equivalente a la mitad, aproximadamente, de la dosis mortal para un ratón (99)), y la exposición provocó un incremento de la temperatura corporal de 2-5 °C. Los autores describieron la presencia de un trastorno que ellos llamaron "leucosis" en los animales expuestos, pero los animales expuestos a la radiación RF tenían una vida media más larga que el grupo de control. Numerosos defectos en este estudio, como han indicado Roberts y Michaelson (99), reducen seriamente su valor para una evaluación del potencial cancerígeno de las radiaciones RF. Entre los defectos identificados hay que citar: el estrés térmico inherente al procedimiento de exposición, la carencia de análisis estadístico, la carencia de caracterización histopatológica de la "leucosis", y la presencia de una epidemia de pulmonía durante el estudio.

Spalding et al. (90) expusieron ratones a radiaciones RF de 800 MHz y 43 mW/cm² durante 35 semanas (SAR estimado, 13 W/kilogramo). No se investigó la incidencia de cáncer, pero la vida media del grupo expuesto a RF no era significativamente diferente de la del grupo control, sometido a simulacro de exposición. No se encontró ninguna diferencia

significativa entre los grupos expuesto y control para parámetros hematológicos o para peso corporal.

Chou et al. (20) expusieron ratas a radiaciones RF de 2450 MHz con un SAR de 0.15 a 0.4 W/kilogramo durante 25 meses. Encontraron un exceso del total de tumores malignos en los animales expuestos, pero no había ninguna diferencia entre los animales expuestos a RF y los pseudo-expuestos (controles) para ningún tipo específico de tumor, ya fueran malignos o benignos. La vida media del grupo expuesto a RF no era estadísticamente diferente de la del grupo control. Puesto que la incidencia total de tumores malignos era solamente uno de los 155 parámetros investigados en el estudio, el incremento de tumores malignos totales no fue considerado estadísticamente significativo.

Liddle et al. (91) expusieron ratones a radiaciones RF de 2450 MHz y 3 ó 10 mW/cm² (SAR de 2 y 6,8 W/kg) durante toda la vida de los animales. La vida media de los ratones expuestos a 10 mW/cm² se vio reducida significativamente, sin embargo, los animales expuestos a 3 mW/cm² vivieron un poco más que el grupo control (con exposición simulada). Los autores indicaron que el calentamiento por exposición a 10 mW/cm² podría haber sido lo suficientemente estresante como para reducir la longevidad de los animales.

Adey et al. expusieron ratas a radiaciones RF de 837 MHz, pulsadas (21) o no pulsadas (22). La exposición se inició con irradiación de cuerpo completo en ratas preñadas, y continuó con exposición de cuerpo completo de la camada hasta el destete. A partir de las siete semanas de edad, las ratas recibieron radiación RF en la cabeza, que se mantuvo durante 22 meses. Los SAR para el cerebro estaban en el rango entre 0,7 y 2,3 W/kg, y para el cuerpo completo, entre 0,2 y 0,7 W/kg. Los autores describieron que el número de tumores cerebrales mostró un descenso no significativo en los animales expuestos a las radiaciones pulsadas (21), y no se mostró afectado en los sujetos expuestos a las radiaciones no pulsadas (22).

En 2001, Zook y Simmens (23) describieron una ausencia de efectos en la incidencia de tumores cerebrales en ratas expuestas a radiaciones RF de 860 MHz y 1 W/kg, de onda

continua o pulsada. La exposición era de 6h/día, 5 días/semana durante 22 meses, a partir de los 2 meses de edad. No se encontraron incrementos estadísticamente significativos sobre la tasa general de cáncer o sobre cualquier tipo específico de cáncer (incluyendo linfoma) en los animales expuestos a las radiaciones RF.

5.2) Carcinogénesis en animales propensos al desarrollo de cáncer expuestos a radiaciones de radiofrecuencias (RF)

Toler et al. (24) y Frei et al. (25, 26) investigaron el efecto de la exposición a radiaciones RF en ratones propensos al desarrollo de tumores mamarios. En este modelo animal, los tumores mamarios inducidos mediante virus se desarrollan en aproximadamente el 50 % de los sujetos. Toler et al. (24) expusieron los ratones durante 20 meses a una radiación RF de 435 MHz con una densidad de potencia de 1 mW/cm² (SAR de 0,32 W/kg). No hubo diferencia en la incidencia de tumores mamarios entre los ratones expuestos a la radiación RF y sus controles; y tampoco hubo diferencias entre los grupos para el número de tumores malignos, metastáticos o benignos. Y no hubo diferencias en la supervivencia de ambos grupos. Frei et al. (25, 26) utilizaron un diseño experimental similar, pero los ratones propensos a tumores mamarios fueron expuestos durante 18 meses a 2450 MHz con 0,3 W/kg (26) o 1,0 W/kg (25). De nuevo, no se encontraron diferencias significativas en las incidencias de tumores mamarios o en el número de tumores malignos, metastáticos o benignos; y tampoco el análisis de supervivencia reveló diferencias entre los dos grupos.

Repacholi et al. (13) estudiaron la posibilidad de que la exposición a radiaciones RF incrementase la incidencia de linfomas en ratones genéticamente diseñados para desarrollar linfomas. Los animales fueron expuestos a radiación RF de 900 MHz durante 18 meses. Dependiendo de la talla de los animales y de su orientación en el campo, la densidad de potencia estaba entre 0,26 y 1,3 mW/cm² (SAR entre 0,008 y 4,2 W/cm²). La incidencia de linfoma en ratones expuestos a las radiaciones RF fue significativamente mayor que en sus controles. No se han encontrado incrementos similares de linfoma en

aquellos estudios de exposición crónica que no han empleado animales propensos al desarrollo de linfoma [es decir, Chou et al. (20), Toler et al. (24), Frei et al. (25, 26), Adey et al. (21, 22), Zook y Simmens (23), o Jauchem et al. (27)]. Una importante incertidumbre en la interpretación de estudios sobre carcinogénesis en animales modificados genéticamente (“transgénicos”) estriba en el hecho de que estos animales pueden no ser detectores fiables de la actividad cancerígena (100, 101).

Jauchem et al. (27) no encontraron efectos significativos sobre el desarrollo de tumores mamarios ni sobre la supervivencia de los animales en ratones propensos al desarrollo de tumores expuestos a pulsos compuestos de una banda de frecuencias ultra-ancha (UWB), que incluía radiaciones RF. La exposición a UWB no tuvo efectos significativos sobre el número de neoplasias en ninguno de los tejidos estudiados (incluidos linfomas y tumores cerebrales).

5.3 Cáncer en animales tratados con carcinógenos químicos más radiaciones de radiofrecuencias (RF)

Szmigielski et al. (92) expusieron ratones a radiaciones RF de 245 MHz durante periodos de hasta 10 meses, con objeto de estudiar si las radiaciones RF podrían “promover” (facilitar o acelerar) el desarrollo de varios tipos de cáncer. Las exposiciones fueron de 5 ó 15 mW/cm² (SAR de 23 y 6-8 W/kg). Los controles incluían tanto animales normales como animales sometidos a “estrés por confinamiento”. En un estudio de promoción de tumores cutáneos, un cancerígeno (el benzopireno) se empleó para “pintar” los lomos de los ratones, y los animales fueron posteriormente sometidos a radiaciones RF (Szudzinnski et al. (102) parece ser una publicación del mismo estudio). Tanto la exposición a la radiación RF como el estrés por confinamiento aceleraron significativamente la aparición de los tumores epiteliales inducidos químicamente. En un estudio en ratones propensos al desarrollo de tumores mamarios, tanto la exposición a radiaciones RF como el estrés por confinamiento aceleraron significativamente la aparición de tumores. Finalmente, los investigadores

inyectaron células tumorales en ratones y estudiaron el desarrollo de metástasis pulmonares, y de nuevo tanto la exposición a radiaciones RF como el estrés por confinamiento incrementaron significativamente el número de metástasis.

Las implicaciones del estudio de Szmigielski et al. (92) no están claras, y los estudios sobre promoción de cáncer de mama son contradictorios con los de Toler et al. (24), Frei et al. (25, 26), y Jauchem et al. (27). Las similitudes entre el grupo expuesto a 5 mW/cm² y el grupo sometido a estrés por confinamiento sugieren que los cambios en la latencia tumoral y en las metástasis de pulmón podrían haberse debido al estrés, más que a la exposición a la radiación RF. Tales efectos por estrés no resultan inesperados (103). Se ha mostrado que el estrés reduce la latencia en tumores mamarios en modelos animales (104, 105), e incrementa la tasa de metástasis pulmonares (106). La dosimetría en este estudio también es cuestionable, y parece probable que los ratones expuestos a 15 mW/cm² estuvieron sometidos a altos niveles de estrés, y sujetos a calentamiento que, cuando menos, fue localizado (9).

Wu et al. (93) investigaron la posibilidad de que la exposición a radiaciones RF actuase como un promotor para tumores de colon inducidos químicamente in ratones. Se inyectó a los animales un carcinógeno para tumor de colon (dimetilhidrazina) antes y durante la exposición a radiación RF de 2450 MHz. La exposición se mantuvo durante 5 meses a 10 mW/cm² (SAR 10-12 W/kg). El estudio no encontró diferencias en el número y tamaño de los tumores en el grupo tratado con cancerígeno comparado con el tratado con cancerígeno más radiación RF.

Imaida et al. (94, 95) estudiaron la posibilidad de que las radiaciones RF pudiesen promover cáncer hepático inducido químicamente en ratas. Las ratas fueron inyectadas con un cancerígeno para tumor hepático (dietilnitrosamina) y posteriormente expuestas a radiaciones RF durante 6 semanas. Este estudio (95) empleó radiación RF de 929 MHz con un SAR de 1,7-2,0 W/kg, y un segundo estudio (94) empleó radiaciones RF de 1439 MHz con un SAR de 0,9-1,9 W/kg. En ninguno de los estudios se encontraron diferencias estadísticamente

significativas en la frecuencia de tumores entre los animales expuestos a la radiación RF y las ratas control.

Chagnaud et al. (96) publicaron que la exposición de ratas a señales de telefonía móvil no promueve sarcomas inducidos químicamente. Las ratas fueron expuestas, a diferentes tiempos después del tratamiento con un cancerígeno químico, a una señal digital (GSM) de 900 MHz y 0,075 ó 0,27 W/kg durante 2 semanas, a razón de 2 h/día. No se constataron efectos sobre la incidencia de tumores, el crecimiento tumoral o la supervivencia de los animales.

Paralelamente a su estudio sobre animales normales (Sección 5.1), Adey et al. Expusieron ratas a radiación RF de 837 MHz, pulsada (21) o no-pulsada (22), más un cancerígeno para tumores cerebrales (etilnitrosourea). El número de tumores cerebrales no resultó incrementado ("promovido") en los grupos expuestos a cancerígeno más radiación RF, ya fuera pulsada (21) o no-pulsada (22), comparado con los sujetos tratados exclusivamente con el cancerígeno. En un estudio similar publicado por Zook y Simmens (23) en 2001, se describe que la exposición de ratas a radiación RF de 860 MHz y 1,0 W/kg, pulsada o no-pulsada, no afectó a la incidencia de cáncer cerebral inducido químicamente.

5.4) Exposición a radiaciones de radiofrecuencias (RF) en animales con tumores previos.

Salford et al. (97) estudiaron ratas en las que se habían inducido tumores cerebrales antes de exponerlas a radiaciones RF de 915 MHz durante 23 semanas (SAR de 0,01 a 1,7 W/kg). No encontraron efectos en el crecimiento de los tumores preexistentes. De forma parecida, Higashikubo et al. (98) publicaron que la exposición con radiación RF no afectó al crecimiento de tumores cerebrales preexistente en ratas. En el estudio de Higashikubo et al. (98) las ratas fueron expuestas a radiación RF de 835 MHz y onda continua, o a radiación RF pulsada de 848 MHz (SAR de 0,75 W/kg). La exposición era de 4 h/día, 5 días/semana,

comenzando 28 días antes de la implantación de los tumores y prolongándose hasta 150 días después de la implantación.

5.5) Resumen de los estudios de carcinogénesis animal con radiación de radiofrecuencias (RF)

Tomados en su conjunto, los estudios *in vivo* no presentan evidencia convincente de que la exposición a radiaciones RF sea genotóxica. La evidencia sobre la actividad epigenética de las radiaciones RF es contradictoria. Repacholi et al. (13) encontraron promoción de linfomas en ratones propensos al desarrollo de linfoma, y Szmigielski et al. (92), observaron promoción de tumores epiteliales y mamarios. Por el contrario, los estudios de Toler et al. (24), Frei et al. (25, 26) y Jauchem et al. (27) no encontraron actividad promotora para tumores mamarios inducidos por virus, Wu et al. (92) no detectaron promoción de tumores de colon inducidos químicamente, Imaida et al. (94, 95) no encontraron promoción de hepatocarcinoma inducido químicamente, Adey et al. (21, 22) y Zook y Simmens (23) no detectaron promoción de cáncer cerebral inducido químicamente, y Chagnaud et al. (96) mostraron que la exposición a radiación RF no actuó como promotor de sarcomas inducidos químicamente.

En resumen, los numerosos estudios realizados hasta ahora sobre carcinogénesis animal no proporcionan evidencia consistente de que la exposición a radiaciones RF de intensidades no térmicas actúe como inductor o promotor canceroso en animales. La exposición a radiación RF de intensidades capaces de incrementar la temperatura corporal de forma notable, puede producir efectos genotóxicos o epigenéticos; pero esto no es inesperado, ya que existe evidencia independiente de que la hipertermia de cuerpo completo ejerce una acción genotóxica (107, 108).

6) Evaluación de la Actividad Genotóxica de las Radiaciones de Radiofrecuencia (RF) *in vivo*.

Numerosos estudios han mostrado que la radiación RF no es mutagénica en la mosca de la fruta (109-113). La exposición a radiaciones RF no térmicas tampoco parece ser mutagénica en roedores (114-116). Las radiaciones RF de intensidad suficiente para elevar la temperatura corporal (o testicular) sí pueden ser mutagénicas en roedores (117), aunque también existe evidencia de lo contrario (115, 116). Las exposiciones a radiaciones RF en roedores tampoco parecen provocar aberraciones cromosómicas (118, 119) o intercambios de cromátidas hermanas (119, 120) en células de médula ósea. Para daño cromosómico en espermatozoides, los datos son contradictorios, con un grupo que encuentra incrementos de daño cromosómico (121, 122) y otro grupo que no observa efectos (114, 123).

De un total de tres estudios sobre la capacidad de las radiaciones RF para provocar roturas en la cadena de ADN en animales irradiados, dos no han encontrado evidencia de tal efecto (14, 18). El estudio positivo es de Lai y Sing (11, 12), quienes han descrito que la exposición de ratas a radiación RF de 2450 MHz a 0,6-1,2 W/kg provocó roturas en la cadena de ADN. Mayalpa et al. (18) han publicado que no pudieron replicar los resultados de Lai y Sing (11, 12), y que el método de sacrificio de los animales usado por Lai y Sing causa daño por sí mismo en la cadena de ADN. Interesa subrayar que numerosos estudios *in vitro* (15-17, 19, 124-126) tampoco han podido encontrar ninguna evidencia de que las radiaciones RF provoquen roturas en la cadena de ADN.

Vijayalaxmi et al. (127) valoraron daño cromosómico (formación de micronúcleos) en ratones expuestos crónicamente a una radiación RF de 245 MHz, con SAR de 1,0 W/kg. La incidencia de daño cromosómico en los animales expuestos resultó ligeramente elevado, pero el incremento no estaba correlacionado con una respuesta cancerígena, dado que no había evidencia de que esta radiación RF fuera cancerígena para estos animales (25, 26). En un estudio posterior, Vijayalaxmi et al. (128) no encontraron incremento de daño cromosómico en ratones normales expuestos durante 24 horas a radiación RF de 2450 MHz y 12 W/kg. Vijayalaxmi et al. (129) tampoco observaron incremento de daño cromosómico en

ratones expuestos a radiaciones RF de banda ultra-ancha, y Huuskonen et al. (130) encontraron también una ausencia de incremento de daño cromosómico en ratones expuestos a radiación RF de 0,02 MHz.

7) Estudios Celulares con Radiaciones de Radiofrecuencia (RF)

7.1) Estudios de Genotoxicidad con Radiaciones de Radiofrecuencias (RF)

De los muchos estudios realizados en sistemas microbiológicos sobre el potencial mutágeno de las radiaciones RF (113, 131-139) sólo uno muestra evidencia de actividad mutagénica. En ese estudio, Blevins et al. (134) expuso bacterias a radiación RF de 245 MHz a 5000 mW/cm² en un horno de microondas y encontró un incremento de mutaciones. Sin embargo, como las temperaturas no fueron registradas, no puede descartarse que las mutaciones fueran debidas a hipertermia. Es necesario llamar la atención sobre el hecho de que la actividad mutagénica en los sistemas bacterianos, y sobre todo en *Salmonella* (la "prueba Ames") es considerada generalmente como una de las más poderosas evidencias de potencial cancerígeno para humanos (140); y las radiaciones RF no muestran actividad mutagénica ante la prueba Ames (113, 136, 138).

En mamíferos y en plantas, las radiaciones RF no parecen ser mutágenas (141, 142), provocar intercambios en cromátidas hermanas (ICH) (17, 143-153), o provocar daño en el ADN (15-17, 19, 124-126). De particular interés son los estudios de Mayalpa et al. (15, 16) que fueron diseñados para ampliar los trabajos de Lai y Sing (11, 12). Aunque los resultados publicados por Lai y Sing (11, 12) estaban basados en exposiciones *in vivo*, los estudios *in vitro* son importantes porque permiten monitorizar y controlar con precisión el crecimiento celular, la temperatura (para evitar artefactos térmicos), la dosimetría y otras condiciones experimentales. Mayalpa et al. (15, 16) expusieron células de mamíferos a radiaciones RF de 0,6-1,9 W/kg y frecuencias de 2450 ó 836 MHz, a onda continua, o a pulso digital RF de 848 MHz; y no encontraron evidencia de daño en el ADN. También Vijayalaxmi et al. (19) han

publicado recientemente una falta de evidencia de daño inducido por radiaciones RF en el ADN.

Balcer-Kubiczek y Harrison (154, 155) encontraron que las radiaciones RF no provocan transformación celular a menos que un conocido agente epigenético (el 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, TPA) esté presente en el medio. Cain et al. (156), sin embargo, no encontraron efectos de radiaciones RF sobre la transformación celular, estuviera el TPA presente o no. Asimismo, Roti-Roti et al. (157) han publicado en 2001 que la radiación RF de telefonía móvil, analógica o digital, no inducía transformación celular neoplásica.

Cuando se emplean las aberraciones cromosómicas y la formación de micronúcleos como ensayos de actividad genotóxica, los resultados de la exposición a radiaciones RF son heterogéneos. Entre 1990 y 1996, diversos estudios mostraron evidencia de que las radiaciones RF podrían inducir aberraciones cromosómicas y micronúcleos (148, 158-162). Otros estudios similares no encontraron evidencia de tales efectos (86, 143-145, 163, 164), y tampoco los estudios publicados desde 1996 han encontrado evidencia de semejante actividad genotóxica (17, 126, 138, 151-153, 165). Algunos de los estudios que mostraron incremento de aberraciones cromosómicas y de formación de micronúcleos fueron realizados a niveles de potencia muy altos (posiblemente térmicos) (148, 158, 162).

Un estudio muy comentado, pero todavía inédito, que muestra que las radiaciones RF de SAR entre 5 y 10 W/kg pueden inducir formación de micronúcleos, contribuye a complicar la valoración de la genotoxicidad de las radiaciones RF. En octubre de 1999, la Food and Drug Administration (FDA) de los EE UU liberó el siguiente resumen del estudio inédito:

“Los investigadores llevaron a cabo una amplia batería de ensayos de laboratorio a fin de evaluar los efectos sobre el material genético producidos por la exposición a RF de telefonía móvil. Estos ensayos incluyeron tests para diversos tipos de anomalías, como mutaciones, aberraciones cromosómicas, roturas de la cadena de ADN, y cambios

estructurales en el material genético de células sanguíneas denominadas linfocitos. Ninguno de estos tests mostró ningún efecto de las RF excepto el ensayo de micronúcleos, que detecta defectos estructurales en el material genético. En este ensayo, las células mostraron cambios tras la exposición a radiación que simula la del teléfono celular, pero sólo después de 24 horas de exposición. Es posible que la exposición a la radiación durante tanto tiempo dé lugar a calentamiento de las células. Puesto que se sabe que este ensayo es sensible al calentamiento, el propio calor podría haber sido la causa de las anomalías. Los datos existentes en la literatura sobre la respuesta del ensayo de micronúcleos a las RF son contradictorios. Por lo tanto, es necesario continuar la investigación. [Tice et al.: Tests de señales de teléfono móvil sobre actividad en genotoxicidad y otros ensayos de laboratorio. En: Reunión Anual de la Sociedad de Mutagénesis Ambiental; 29 de marzo, 1999, Washington, D.C.; y comunicación personal, resultados inéditos]”

7.2) Estudios sobre el potencial epigenético de las radiaciones de radiofrecuencia (RF)

Las radiaciones RF no incrementan las mutaciones celulares inducidas por cancerígenos químicos (139, 141, 142, 164), y no inhiben la reparación de daños en el ADN (124, 136). Además, diversos estudios han mostrado que las radiaciones RF no incrementan el daño cromosómico inducido por cancerígenos químicos (17, 146, 147, 152, 153) o por radiaciones ionizantes (152, 153). Por otra parte, Scarfi et al. (162) han publicado que radiaciones RF con SAR de 70 W/kg incrementan la formación de micronúcleos inducida por un cancerígeno químico, y Maes et al. (149) observaron que radiaciones RF de 1W/kg incrementan la incidencia del daño cromosómico (SCE) inducido por un cancerígeno químico. Estudios posteriores de Maes et al. (17, 152, 153) no han conseguido confirmar sus resultados de actividad epigenética publicados en 1996 (149).

Balcer-Kubiczek y Harrison encontraron que las radiaciones RF no favorecen el transporte celular inducido por radiaciones ionizantes (154, 155, 156) o por cancerígenos químicos (166) a no ser que el TPA, un conocido agente epigenético, estuviera presente.

Pakhomova et al. (167) observaron que la exposición a una radiación RF de 61 GHz no favorecía la mutagénesis inducida por radiaciones UV, aunque sí favorecía otros efectos inducidos por UV.

7.3.) Resumen de estudios *in vitro* sobre el potencial cancerígeno de las radiaciones de radiofrecuencias (RF)

Existen más de 45 estudios *in vitro*, publicados tras su revisión y aprobación por evaluadores expertos, sobre radiaciones RF y potencial cancerígeno. Los estudios incluyen 120 tests diferentes para actividad genotóxica y epigenética. Estos trabajos muestran mayoritariamente una ausencia de evidencia de actividad genotóxica y epigenética. En los estudios positivos predominan los tests que muestran incrementos en la frecuencia de aberraciones cromosómicas y micronúcleos, tests que comportan tasas de 15-25% de falsos positivos (140, 168-170). Algunos de los resultados positivos pueden también ser debidos a hipertermia, más que a un efecto directo de la exposición a las radiaciones RF.

En conjunto, la exposición de células a radiaciones RF de intensidades que no incrementan la temperatura celular no provoca ninguna actividad genotóxica o epigenética consistente. Las exposiciones a radiaciones RF con intensidades suficientes para provocar incrementos significativos en la temperatura celular pueden producir tanto actividad epigenética como genotóxica; esto era previsible, puesto que existe evidencia independiente de que la hipertermia (calentamiento) tiene tanto actividad genotóxica (107, 108, 143, 171-174) como epigenética (174, 175).

8) Valoración General del Riesgo de Cáncer

La evaluación de la evidencia sobre una asociación causal entre exposición a radiaciones RF y cáncer precisa de la evaluación de toda la evidencia epidemiológica, animal, celular y biofísica (Tabla I). Los estudios epidemiológicos sobre radiaciones RF y

cáncer proporcionan sólo una evidencia débil de asociación causal (Sec. 4). Los estudios de exposición a largo plazo en animales no presentan evidencia convincente de que la exposición crónica a radiaciones RF sea genotóxica en esos animales (sec. 5). Sin embargo, algunos de los estudios de exposición de animales a largo plazo sugieren la posibilidad de que las radiaciones RF pudieran poseer una actividad epigenética a altos (posiblemente térmicos) niveles de exposición (Sec. 5). Los estudios de laboratorio sobre genotoxicidad han sido muy amplios, y aunque unos pocos entre ellos han sugerido la posibilidad de genotoxicidad, el peso de la evidencia indica que las radiaciones RF no son genotóxicas (Sec. 6 y 7). La comprobación del potencial epigenético de las radiaciones RF en células de mamíferos ha sido menos extensa, pero los resultados no proporcionan evidencia convincente de que dichas radiaciones posean actividad epigenética a niveles no térmicos (Sec. 7.2). Por último, la evaluación biofísica indica que es poco verosímil que las radiaciones RF ejerzan alguna actividad biológica a los niveles de potencia subtérmicos característicos de las exposiciones ambientales, de los consumidores o de la mayoría de los trabajadores (Sec. 3). Una evaluación general del peso de la evidencia (Tabla II) indica que la evidencia de una asociación causal entre exposición a radiaciones RF y cáncer es débil o inexistente.

Bibliografía

1. K. R. Foster, J. E. Moulder, Are mobile phones safe? *IEEE Spectrum* **37**, 23-28 (2000).
2. L. Grasso, Cellular telephones and the potential hazards of RF radiation: Responses to the fear and controversy. *Virg. J. Law Technol.* **3**, (1998)
<http://vjolt.student.virginia.edu/graphics/vol3/home_art2.html>.
3. J. M. Osepchuk, COMAR after 25 years: Still a challenge. *IEEE Eng. Med. Biol.* **May/June**, 120-125 (1996).
4. J. E. Moulder, Power-frequency fields and cancer. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **26**, 1-116 (1998).
5. A. Lacy-Hulbert, J. C. Metcalfe, R. Hesketh, Biological responses to electromagnetic fields. *FASEB J.* **12**, 395-420 (1998).
6. P. A. Valberg, R. Kavet, C. N. Rafferty, Can low-level 50/60-Hz electric and magnetic fields cause biological effects. *Radiat. Res.* **148**, 2-21 (1997).
7. P. A. Valberg, Radio frequency radiation (RFR): the nature of exposure and carcinogenic potential. *Cancer Causes Control* **8**, 323-332 (1997).
8. M. A. Stuchly, Biological concerns in wireless communications. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* **26**, 117-151 (1998).

9. J. E. Moulder, L. S. Erdreich, R. S. Malyapa, J. Merritt, W. F. Pickard, Vijayalaxmi, Cell phones and cancer: What is the evidence for a connection? *Radiat. Res.* **151**, 513-531 (1999).
10. K. R. Foster, The mechanism paradox: Constraints on interactions between radiofrequency fields and biological systems. In *Eleventh International Congress of Radiation Research* (M. Moriarty, C. Mothersill, C. Seymour, M. Edington, J. F. Ward, R. J. M. Fry, Eds.) pp. 222-226. Allen Press, Inc., Lawrence, KS, 2000.
11. H. Lai, N. P. Singh, Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromag.* **16**, 207-210 (1995).
12. H. Lai, N. P. Singh, Melatonin and a spin-trap compound block radiofrequency electromagnetic radiation-induced DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromag.* **18**, 446-454 (1997).
13. M. H. Repacholi, A. Basten, V. Gebiski, D. Noonan, J. Finnie, A. W. Harris, Lymphomas in *E7-Pim1* transgenic mice exposed to pulsed 900 MHz electromagnetic fields. *Radiat. Res.* **147**, 631-640 (1997).
14. L. Verschaeve, D. Slaets, U. Van Gorp, A. Maes, J. Vankerkom, In vitro and in vivo genetic effects of microwaves from mobile telephone frequencies in human and rat peripheral blood lymphocytes. In *Proceedings of Cost 244 Meetings on Mobile Communication and Extremely Low Frequency Field: Instrumentation and Measurements in Bioelectromagnetics Research [DGX111/J31/94-FR, EEC]* pp. 74-83. 1994.
15. R. S. Malyapa, E. W. Ahern, W. L. Straube, E. G. Moros, W. F. Pickard, J. L. Roti Roti, Measurement of DNA damage following exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation. *Radiat. Res.* **148**, 608-617 (1997).
16. R. S. Malyapa, E. W. Ahern, W. L. Straube, E. G. Moros, W. F. Pickard, J. L. Roti Roti, Measurement of DNA damage following exposure to electromagnetic radiation in the cellular communications frequency band (835.62 and 847.74 MHz). *Radiat. Res.* **148**, 618-627 (1997).
17. A. Maes, M. Collier, U. Van Gorp, S. Vandoninck, L. Verschaeve, Cytogenetic effects of 935.2-MHz (GSM) microwaves alone and in combination with mitomycin C. *Mutat. Res.* **393**, 151-156 (1997).
18. R. S. Malyapa, E. W. Ahern, C. Bi, W. L. Straube, M. LaRegina, W. R. Pickard, J. L. Roti Roti, DNA damage in rat brain cells after in vivo exposure to 2450 MHz electromagnetic radiation and various methods of euthanasia. *Radiat. Res.* **149**, 637-645 (1998).
19. Vijayalaxmi, B. Z. Leal, M. Szilagyi, T. J. Prihoda, M. L. Meltz, Primary DNA damage in human blood lymphocytes exposed *in vitro* to 2450 MHz radiofrequency radiation. *Radiat. Res.* **153**, 479-486 (2000).
20. C. K. Chou, A. W. Guy, L. L. Kunz, R. B. Johnson, J. J. Crowley, J. H. Krupp, Long-term, low-level microwave irradiation of rats. *Bioelectromag.* **13**, 469-496 (1992).
21. W. R. Adey, C. V. Byus, C. D. Cain, R. J. Higgins, R. A. Jones, C. J. Kean, N. Kuster, A. MacMurray, R. B. Stagg, G. Zimmerman, J. L. Phillips, N. Haggren, Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats chronically exposed to 836 MHz modulated microwaves. *Radiat. Res.* **152**, 293-302 (1999).
22. W. R. Adey, C. V. Byus, C. D. Cain, R. J. Higgins, R. A. Jones, C. J. Kean, N. Kuster, A. MacMurray, R. B. Stagg, G. Zimmerman, Spontaneous and nitrosourea-induced primary tumors of the central nervous system in Fischer 344 rats exposed to frequency-modulated microwave fields. *Cancer Res.* **60**, 1857-1863 (2000).
23. B. C. Zook, S. J. Simmens, The effects of 860 MHz radiofrequency radiation on the induction or promotion of brain tumors and other neoplasms in rats. *Radiat. Res.* **155**, 572-583 (2001).

24. J. C. Toler, W. W. Shelton, M. R. Frei, J. H. Merritt, M. A. Stedham, Long-term low-level exposure of mice prone to mammary tumors to 435 MHz radiofrequency radiation. *Radiat. Res.* **148**, 227-234 (1997).
25. M. R. Frei, R. E. Berger, S. J. Dusch, V. Guel, J. R. Jauchem, J. H. Merritt, M. A. Stedham, Chronic exposure of cancer-prone mice to low-level 2450 MHz radiofrequency radiation. *Bioelectromag.* **19**, 20-31 (1998).
26. M. R. Frei, J. R. Jauchem, S. J. Dusch, J. H. Merritt, R. E. Berger, M. A. Stedham, Chronic low-level (1.0 W/kg) exposure of mammary cancer-prone mice to 2450 MHz microwaves. *Radiat. Res.* **150**, 568-576 (1998).
27. J. R. Jauchem, K. L. Ryan, M. R. Frei, S. J. Dusch, H. M. Lehnert, R. M. Kovatch, Repeated exposure of C3H/HeJ mice to ultra-wideband electromagnetic pulses: Lack of effects on mammary tumors. *Radiat. Res.* **155**, 369-377 (2001).
28. N. A. Dreyer, J. E. Loughlin, K. J. Rothman, Cause-specific mortality in cellular telephone users. *JAMA* **282**, 1814-1816 (1999).
29. L. Hardell, A. Näsman, A. Pählson, A. Hallquist, K. H. Mild, Use of cellular telephones and the risk of brain tumors: a case-control study. *Int. J. Oncol.* **15**, 113-116 (1999).
30. J. E. Muscat, M. G. Malkin, S. Thompson, R. E. Shore, S. D. Stellman, D. McRee, A. I. Neuget, E. L. Wynder, Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* **284**, 3001-3007 (2000).
31. P. D. Inskip, R. E. Tarone, E. E. Hatch, T. C. Wilcosky, W. R. Shapiro, R. G. Selker, H. A. Fine, P. M. Black, J. S. Loeffler, M. S. Linet, Cellular-telephone use and brain tumors. *New Engl. J. Med.* **344**, 79-86 (2001).
32. C. Johansen, J. D. Boice, J. K. McLaughlin, J. H. Olsen, Cellular telephones and cancer -- a nationwide cohort study in Denmark. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**, 203-207 (2001).
33. K. R. Foster, L. S. Erdreich, J. E. Moulder, Weak electromagnetic fields and cancer in the context of risk assessment. *Proc. IEEE* **85**, 731-746 (1997).
34. K. R. Foster, P. Vecchia, M. H. Repacholi, Science and the precautionary principle. *Science* **388**, 979-981 (2000).
35. A. B. Hill, The environment and disease: Association or causation? *Proc. Royal Soc. Med.* **58**, 295-300 (1965).
36. J. J. Schlesselman, "Proof" of cause and effect in epidemiologic studies: Criteria for judgment. *Prev. Med.* **16**, 195-210 (1987).
37. B. E. Butterworth, R. B. Conolly, K. T. Morgan, A strategy for establishing mode of action of chemical carcinogens as a guide for approaches to risk assessments. *Cancer Lett.* **93**, 129-146 (1995).
38. R. Kavet, EMF and current cancer concepts. *Bioelectromag.* **17**, 339-357 (1996).
39. G. M. Williams, J. Whysner, Epigenetic carcinogens: evaluation and risk assessment. *Exp. Toxicol. Pathol.* **48**, 189-195 (1996).
40. G. M. Williams, M. Iatropoulos, J. H. Weisburger, Chemical carcinogen mechanisms of action and implications for testing methodology. *Exp. Toxicol. Pathol.* **48**, 101-111 (1996).
41. S. M. Cohen, L. B. Ellwein, Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. *Cancer. Res.* **51**, 6493-6505 (1991).
42. S. H. Moolgavkar, Biologically-motivated two-stage model for cancer risk assessment. *Toxicol. Lett.* **43**, 139-150 (1988).

43. J. McCann, L. I. Kheifets, C. N. Rafferty, Cancer risk assessment of extremely low frequency electric and magnetic fields: A critical review of methodology. *Environ. Health Perspect.* **106**, 701-717 (1998).
44. Biological effects and exposure criteria for radiofrequency electromagnetic fields. NCRP Report No. 86., National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, (1986).
45. IEEE Standards Coordinating Committee 28 on Non-Ionizing Radiation Hazards, IEEE Standard for Safety Levels with Respect to Human Exposure to Radio-Frequency Electromagnetic Fields, 3 kHz to 300 GHz (IEEE C95.1-1991), The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Inc., New York, (1992).
46. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys.* **74**, 494-522 (1998).
47. L. S. Erdreich, B. J. Klauenberg, Radio frequency radiation exposure standards: Considerations for harmonization. *Health Phys.* **80**, 430-439 (2001).
48. C. H. Durney, H. Massoudi, M. F. Iskander, Radiofrequency Radiation Dosimetry Handbook, United States Air Force School of Aerospace Medicine, Brooks Air Force Base, Texas, (1986).
49. J. A. D'Andrea, Behavioral evaluation of microwave irradiation. *Bioelectromag. Suppl.* **4**, 64-74 (1999).
50. J. M. Osepchuk, R. C. Petersen, Safety standards for exposure to RF electromagnetic fields. *IEEE Micro. Mag.* **2**, 57-69 (2001).
51. E. D. Mantiply, K. R. Pohl, S. W. Poppell, J. A. Murphy, Summary of measured radiofrequency electric and magnetic fields (10 kHz to 30 GHz) in the general and work environment. *Bioelectromag.* **18**, 563-577 (1997).
52. Final Environmental Impact Statement for the Tall Tower Project, Graef Anhalt Schloemer & Associates Inc. and ELF Incorporated, Milwaukee, (1996).
53. D. R. McKenzie, Y. Yin, S. Morrell, Childhood incidence of acute lymphoblastic leukemia and exposure to broadcast radiation in Sydney -- a second look. *Aust. N. Z. J. Pub. Health* **22**, 360-367 (1998).
54. A. Thansandote, G. B. Gajda, D. W. Lecuyer, Radiofrequency radiation in five Vancouver schools: exposure standards not exceeded. *Can. Med. Assoc. J.* **160**, 1311-1312 (1999).
55. R. C. Petersen, P. A. Testagrossa, Radio-frequency electromagnetic fields associated with cellular-radio cell-site antennas. *Bioelectromag.* **13**, 527-542 (1992).
56. R. C. Petersen, A. K. Fahy-Elwood, P. A. Testagrossa, G. H. Zeman, Wireless telecommunications: Technology and RF safety issues. In *Non-Ionizing Radiation: An Overview of the Physics and Biology* (K. A. Hardy, M. L. Meltz, R. D. Glickman, Eds.) pp. 197-226. Medical Physics Publishing, Madison, WI, 1997.
57. S. M. Mann, T. G. Cooper, S. G. Allen, R. P. Blackwell, A. J. Lowe, Exposure to Radiowaves near Mobile Phone Base Stations, National Radiological Protection Board, Chilton, (2000).
58. K. R. Foster, Thermal and nonthermal mechanisms of interaction of radiofrequency energy with biological systems. *IEEE Trans. Plasma Sci.* **28**, 17-23 (2000).
59. W. F. Pickard, E. G. Moros, Energy deposition processes in biological tissue: Nonthermal biohazards seem unlikely in the ultra-high frequency range. *Bioelectromag.* **22**, 97-105 (2001).
60. Centers for Disease Control, Guidelines for investigating clusters of health effects. *Morbid. Mortal.*

- Weekly Rep.* **39(RR-11)**, 1-23 (1990).
61. R. L. Davis, F. K. Mostofi, Cluster of testicular cancer in police officers exposed to hand-held radar. *Am. J. Ind. Med.* **24**, 231-233 (1993).
 62. G. Maskarinec, J. Cooper, L. Swygert, Investigation of increased incidence in childhood leukemia near radio towers in Hawaii: preliminary observations. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* **13**, 33-37 (1994).
 63. Colorado Department of Public Health and Environment, Cancer incidence in residents adjacent to the Lookout Mountain antenna farm, Colorado Department of Public Health and Environment, (1998).
 64. B. Hocking, I. R. Gordon, H. L. Grain, G. E. Hatfield, Cancer incidence and mortality and proximity to TV towers. *Med. J. Aust.* **165**, 601-605 (1996).
 65. H. Dolk, P. Elliott, G. Shaddick, P. Walls, B. Thakrar, Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. II. All high power transmitters. *Am. J. Epidemiol.* **145**, 10-17 (1997).
 66. H. Dolk, G. Shaddick, P. Walls, C. Grundy, B. Thakrar, I. Kleinschmidt, P. Elliott, Cancer incidence near radio and television transmitters in Great Britain. I. Sutton Coldfield Transmitter. *Am. J. Epidemiol.* **145**, 1-9 (1997).
 67. D. A. Hill, Longitudinal study of a cohort with past exposure to radar: the MIT Radiation Laboratory follow-up study, University of Michigan Dissertation Service, Ann Arbor, Michigan, (1988).
 68. A. M. Lilienfeld, J. Tonascia, S. Tonascia, C. H. Libauer, G. M. Cauthen, J. A. Markowitz, S. Weida, Foreign Service Health Status Study - Evaluation of Health Status of Foreign Service and Other Employees from Selected Eastern European Posts. Final Report, Contract No. 6025-619073, Johns Hopkins University, Baltimore, (1978).
 69. C. D. Robinette, C. Silverman, S. Jablon, Effects upon health of occupational exposure to microwave radiation. *Am. J. Epidemiol.* **112**, 39-53 (1980).
 70. F. C. Garland, E. Gorham, C. Garland, J. A. Ferns, Non-Hodgkin's lymphomas in U.S. Navy personnel. *Arch. Environ. Health* **43**, 425-429 (1988).
 71. F. C. Garland, E. Shaw, E. D. Gorham, C. F. Garland, M. R. White, P. J. Sinsheimer, Incidence of leukemia in occupations with potential electromagnetic field exposure in United States Navy personnel. *Am. J. Epidemiol.* **132**, 293-303 (1990).
 72. J. K. Grayson, Radiation exposure, socioeconomic status, and brain tumor risk in US Air Force: A nested case-control study. *Am. J. Epidemiol.* **143**, 480-486 (1996).
 73. S. Milham, Increased mortality in amateur radio operators due to lymphatic and hematopoietic malignancies. *Am. J. Epidemiol.* **127**, 50-54 (1988).
 74. T. Tynes, A. Andersen, F. Langmark, Incidence of cancer in Norwegian workers potentially exposed to electromagnetic fields. *Am. J. Epidemiol.* **136**, 81-88 (1992).
 75. T. L. Thomas, P. D. Stolley, A. Stemhagen, E. T. H. Fontham, M. L. Bleecker, P. A. Stewart, R. N. Hoover, Brain tumor mortality risk among men with electrical and electronics jobs: A case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* **79**, 233-238 (1987).
 76. K. P. Cantor, P. A. Stewart, L. A. Brintron, M. Dosemeci, Occupational exposures and female breast cancer mortality in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* **37**, 336-348 (1995).
 77. S. Szmigielski, Cancer morbidity in subjects occupationally exposed to high-frequency (radiofrequency and microwave) electromagnetic radiation. *Sci. Total Environ.* **180**, 9-17 (1996).
 78. J. M. Elwood, A critical review of epidemiologic studies of radiofrequency exposure and human

- cancers. *Environ. Health Perspect.* **107(Suppl. 1)**, 155-168 (1999).
79. S. Lagorio, P. Rossi, P. Vecchia, M. DeSantis, L. Bastianini, M. Fusilli, A. Ferrucci, E. Desideri, P. Comba, Mortality of plastic-ware workers exposed to radiofrequencies. *Bioelectromag.* **18**, 418-421 (1997).
 80. J. M. Muhm, Mortality investigation of workers in an electromagnetic pulse test program. *J. Occup. Med.* **34**, 287-292 (1992).
 81. R. W. Morgan, M. A. Kelsh, K. Zhao, K. A. Exuzides, S. Herunger, W. Negrete, Radio-frequency exposure and mortality from cancer of the brain and lymphatic/hematopoietic systems. *Epidemiology* **11**, 118-127 (2000).
 82. K. J. Rothman, J. E. Loughlin, D. P. Funch, N A. Dreyer, Overall mortality of cellular telephone customers. *Epidemiology* **7**, 303-305 (1996).
 83. A. Stang, G. Anastassiou, W. Ahrens, K. Broman, N. Bornfeld, K. H. Jöckel, The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology* **12**, 7-12 (2001).
 84. V. Garaj-Vrhovac, A. Fucic, D. Horvat, Comparison of chromosome aberration and micronucleus induction in human lymphocytes after occupational exposure to vinyl chloride monomer and microwave radiation. *Period. Biol.* **92**, 411-416 (1990).
 85. O. M. Garson, T. L. McRobert, L. J. Campbell, B. A. Hocking, I. Gordon, A chromosomal study of workers with long-term exposure to radio-frequency radiation. *Med. J. Aust.* **155**, 289-292 (1991).
 86. A. Maes, M. Collier, D. Slaets, L. Verschaeve, Cytogenetic effects of microwaves from mobile communication frequencies (954 MHz). *Elec. Mag. Biol.* **14**, 91-98 (1995).
 87. G. Taubes, Epidemiology faces its limits. *Science* **269**, 164-169 (1995).
 88. K. J. Rothman, Epidemiological evidence on health risks of cellular telephones. *Lancet* **356**, 1837-1840 (2000).
 89. S. Prausnitz, S. Süskind, Effects of chronic microwave irradiation on mice. *IRE Trans. Bio-Med. Elec.* **9**, 104-108 (1962).
 90. J. F. Spalding, R. W. Freyman, L. M. Holland, Effects of 800-MHz electromagnetic radiation on body weight, activity, hematopoiesis and life span in mice. *Health Phys.* **20**, 421-424 (1971).
 91. C. G. Liddle, J. P. Putnam, O. P. Huey, Alteration of life span of mice chronically exposed to 2.45 GHz CW microwaves. *Bioelectromag.* **15**, 177-181 (1994).
 92. S. Szmigielski, A. Szudzinski, A. Pietraszek, M. Bielec, M. Janiak, J. K. Wrembel, Accelerated development of spontaneous and benzopyrene-induced skin cancer in mice exposed to 2450 MHz microwave radiation. *Bioelectromag.* **3**, 179-191 (1982).
 93. R. Y. Wu, H. Chiang, B. J. Shao, N. G. Li, Y. D. Fu, Effects of 2.45 GHz microwave radiation and phorbol ester 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate on dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice. *Bioelectromag.* **15**, 531-538 (1994).
 94. K. Imaida, M. Taki, S. Watanabe, Y. Kamimura, T. Ito, T. Yamaguchi, N. Ito, T. Shirai, The 1.5 GHz electromagnetic near-field used for cellular phones does not promote rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay. *Jpn. J. Cancer Res.* **89**, 995-1002 (1998).
 95. K. Imaida, M. Taki, T. Yamaguchi, T. Ito, S. Watanabe, K. Wake, A. Aimoto, Y. Kamimura, N. Ito, T. Shirai, Lack of promoting effects of the electromagnetic near-field used for cellular phones (929.2 MHz) on rat liver carcinogenesis in a medium-term liver bioassay. *Carcinogenesis* **19**, 311-314 (1998).
 96. J. L. Chagnaud, J. M. Moreau, B. Veyret, No effect of short-term exposure to GSM-modulated low-

- power microwaves on benzo(a)pyrene-induced tumours in rat. *Int. J. Radiat. Biol.* **75**, 1251-1256 (1999).
97. L. G. Salford, A. Brun, B. R. R. Persson, J. Eberhardt, Experimental studies of brain tumour development during exposure to continuous and pulsed 915 MHz radiofrequency radiation. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **30**, 313-318 (1993).
 98. R. Higashikubo, V. O. Culbreth, D. R. Spitz, M. C. LaRegina, W. F. Pickard, W. L. Straube, E. G. Moros, J. L. Roti Roti, Radiofrequency electromagnetic fields have no effect on the *in vivo* proliferation of the 9L brain tumor. *Radiat. Res.* **152**, 665-671 (1999).
 99. N. J. Roberts, S. M. Michaelson, Microwaves and neoplasia in mice: analysis of a reported risk. *Health Phys.* **44**, 430-433 (1983).
 100. F. M. Johnson, Carcinogenic chemical-response "Fingerprint" for male F344 rats exposed to a series of 195 chemicals: Implications for predicting carcinogens with transgenic models. *Environ. Mol. Mutagen.* **34**, 234-245 (1999).
 101. J. R. Bucher, Update on the National Toxicology Program (NTP): assays with genetically altered or "transgenic" mice. *Environ. Health Perspect.* **106**, 619-621 (1998).
 102. A. Szudzinski, A. Pietraszek, M. Janiak, J. Wrembel, M. Kalczak, S. Szmigielski, Acceleration of the development of benzopyrene-induced skin cancer in mice by microwave radiation. *Arch. Dermatol. Res.* **274**, 303-312 (1982).
 103. R. B. Stagg, L. Hawel, K. Pastorian, C. Cain, W. R. Adey, C. V. Byus, Effect of immobilization and concurrent exposure to a pulse-modulated microwave field upon core body temperature, plasma ACTH and corticosteroid and brain ornithine decarboxylase, *c-fos*, and *c-jun* mRNA. *Radiat. Res.* **155**, 584-592 (2001).
 104. G. A. Tejwani, K. P. Gudehithlu, S. H. Hanissian, I. E. Gienapp, C. C. Whitacre, W. B. Malarkey, Facilitation of dimethylbenz[?]anthracene-induced rat mammary tumorigenesis by restraint stress: role of ?-endorphin, prolactin and naltrexone. *Carcinogenesis* **12**, 637-641 (1991).
 105. M. Freire-Garabal, M. J. Nunez, J. L. Balboa, J. A. Suarez, A. Belmonte, Effects of alprazolam on the development of MTV-induced mammary tumors in female mice under stress. *Cancer Lett.* **62**, 185-189 (1991).
 106. H. A. S. van den Brenk, M. G. Stone, H. Kelley, C. Sharpington, Facilitation of dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary tumorigenesis by restraint stress: role of beta-endorphin, prolactin and naltrexone. *Br. J. Cancer* **33**, 60-78 (1976).
 107. M. T. King, D. Wild, The mutagenic potential of hyperthermia and fever in mice. *Mutat. Res.* **111**, 219-226 (1983).
 108. S. Asanami, K. Shimono, High body temperature induces micronuclei in mouse bone marrow. *Mutat. Res.* **390**, 79-83 (1999).
 109. S. Mittler, Failure of chronic exposure to nonthermal FM radio waves to mutate *Drosophila*. *J. Hered.* **68**, 257-258 (1977).
 110. T. L. Pay, E. C. Beyer, C. F. Reichelderfer, Microwave effects on reproductive capacity and genetic transmission in *Drosophila Melanogaster*. *J. Microw. Power Electromagn. Energy* **7**, 75-82 (1972).
 111. Y. Hamnerius, H. Olofsson, Å. Rasmuson, B. Rasmuson, A negative test for mutagenic action of microwave radiation in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* **68**, 217-223 (1979).
 112. F. Marec, J. Ondráček, V. Brunnhofer, The effect of repeated microwave irradiation on the

- frequency of sex-linked recessive lethal mutations in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* **157**, 163-167 (1985).
113. Y. Hamnerius, Å. Rasmuson, B. Rasmuson, Biological effects of high-frequency electromagnetic fields on *Salmonella typhimurium* and *Drosophila melanogaster*. *Bioelectromag.* **6**, 405-414 (1985).
 114. R. D. Saunders, C. I. Kowalczyk, C. V. Beechey, R. Dunford, Studies on the induction of dominant lethals and translocations in male mice after chronic exposure to microwave radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **53**, 983-992 (1988).
 115. E. Berman, H. B. Carter, D. House, Tests of mutagenesis and reproduction in male rats exposed to 2,450-MHz (CW) microwaves. *Bioelectromag.* **1**, 65-76 (1980).
 116. R. D. Saunders, S. C. Darby, C. I. Kowalczyk, Dominant lethal studies in male mice after exposure to 2.45 GHz microwave radiation. *Mutat. Res.* **117**, 345-356 (1983).
 117. S. N. Goud, M. V. Usha Rani, P. P. Reddy, O. S. Reddi, M. S. Rao, V. K. Saxena, Genetic effects of microwave radiation in mice. *Mutat. Res.* **103**, 39-42 (1982).
 118. A. T. Huang, M. E. Engle, J. A. Elder, J. B. Kinn, T. R. Ward, The effect of microwave radiation (2450 MHz) on the morphology and chromosomes of lymphocytes. *Radio Science* **12**, 173-177 (1977).
 119. R. Banerjee, A. Goldfeder, J. Mitra, Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations induced by radiosensitizing agents in bone marrow cells of treated tumor-bearing mice. *J. Natl. Cancer Inst.* **70**, 517-521 (1983).
 120. D. I. McRee, G. MacNichols, G. K. Livingston, Incidence of sister chromatid exchange in bone marrow cells of the mouse following microwave exposure. *Radiat. Res.* **85**, 340-348 (1981).
 121. E. Manikowska-Czerska, P. Czerski, W. M. Leach, Effects of 2.45 GHz microwaves on meiotic chromosomes of male CBA/CAY mice. *J. Hered.* **76**, 71-73 (1985).
 122. E. Manikowska, J. M. Luciani, B. Servantie, P. Czerski, J. Obrenovitch, A. Stahl, Effects of 9.4 GHz microwave exposure on meiosis in mice. *Experientia* **35**, 388-390 (1979).
 123. C. V. Beechey, D. Brooker, C. I. Kowalczyk, R. D. Saunders, A. G. Searle, Cytogenetic effects of microwave irradiation on male germ cells of the mouse. *Int. J. Radiat. Biol.* **50**, 909-918 (1986).
 124. M. L. Meltz, K. A. Walker, D. N. Erwin, Radiofrequency (microwave) radiation exposure of mammalian cells during UV-induced DNA repair synthesis. *Radiat. Res.* **110**, 255-266 (1987).
 125. J. L. Phillips, O. Ivaschuk, T. Ishida-Jones, R. A. Jones, M. Campbell-Beachler, W. Haggren, DNA damage in Molt-4 T-lymphoblastoid cells exposed to cellular telephone radiofrequency fields in vitro. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **45**, 103-110 (1998).
 126. M. V. Vasquez, C. J. Clancy, D. B. Blackwell, M. D. Donner, R. T. Tice, G. H. Hook, D. M. McRee, Genotoxicity of radio frequency radiation fields generated from analog, TDMA, CDMA and PCNA in human blood cells evaluated using single gel (SCG) electrophoresis and the cytochalasin B micronucleus assay. *Environ. Mol. Mutagen.* **33 (Suppl. 30)**, 66 (1999).
 127. Vijayalaxmi, M. R. Frej, S. J. Dusch, V. Guel, M. L. Meltz, J. R. Jauchem, Frequency of micronuclei in the peripheral blood and bone marrow of cancer-prone mice chronically exposed to 2450 MHz radiofrequency radiation. *Radiat. Res.* **147**, 495-500 (1997).
 128. Vijayalaxmi, W. F. Pickard, K. S. Bisht, T. J. Prihoda, M. L. Meltz, M. C. LaRegina, J. L. Roti Roti, W. L. Straube, E. G. Moros, Micronuclei in the peripheral blood and bone marrow cells of rats exposed to 2450 MHz radiofrequency radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **77**, 1109-1115 (2001).
 129. Vijayalaxmi, R. L. Seaman, M. L. Belt, J. M. Doyle, S. P. Mathur, T. J. Prihoda, Frequency of micronuclei in the blood and bone marrow cells of mice exposed to ultra-wideband

- electromagnetic radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **75**, 115-120 (1999).
130. H. Huuskonen, J. Juutilainen, A. Julkunen, J. Mäki-Paakkanen, H. Komulainen, Effects of gestational exposure to a video display terminal-like magnetic field (20-kHz) on CBA/S mice. *Teratology* **58**, 190-196 (1998).
 131. A. J. Berteaud, M. Dardalhon, N. Rebeyrotte, D. Averbeck, [The effect of electromagnetic radiation of wavelength in the millimeter range on bacterial growth.] [French]. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D* **281**, 843-846 (1975).
 132. D. Averbeck, M. Dardalhon, A. J. Berteaud, Microwaves action in procaryotic and eucaryotic cells and a possible interaction with x-rays. *J. Microw. Power Electromagn. Energy* **11**, 143-144 (1976).
 133. S. K. Dutta, W. H. Nelson, C. F. Blackman, D. J. Brusick, Lack of microbial genetic response to 2.45-GHz CW and 8.5- to 9.6-GHz pulsed microwaves. *J. Microw. Power Electromagn. Energy* **14**, 275-280 (1979).
 134. R. D. Blevins, R. C. Crenshaw, A. E. Hougland, C. E. Clark, The effects of microwave radiation and heat on specific mutants of *Salmonella typhimurium* LT2. *Radiat. Res.* **82**, 511-517 (1980).
 135. M. Dardalhon, D. Averbeck, A. J. Berteaud, Studies on possible genetic effects of microwaves in procaryotic and eucaryotic cells. *Radiat. Environ. Biophys.* **20**, 37-51 (1981).
 136. B. Anderstam, Y. Hamnerius, S. Hussain, L. Ehrenberg, Studies of possible genetic effects in bacteria of high frequency electromagnetic fields. *Hereditas* **98**, 11-32 (1983).
 137. T. Mezykowski, J. Bal, H. Debiec, K. Kwarecki, Response of *Aspergillus nidulans* and *Physarum polycephalum* to microwave irradiation. *J. Microw. Power Electromagn. Energy* **15**, 75-80 (1980).
 138. L. P. Phillips, D. B. Blackwell, C. J. Clancy, M. D. Donner, R. T. Tice, G. H. Hook, D. M. McRee, Genotoxicity of radio frequency radiation fields generated from analog, TDMA, CDMA and PCNA technology evaluated using a three test in vitro battery. *Environ. Mol. Mutagen.* **33 (Suppl. 30)**, 49 (1999).
 139. P. Gos, B. Eicher, J. Kohli, W. D. Heyer, No mutagenic or recombinogenic effects of mobile phone fields at 900 MHz detected in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioelectromag.* **21**, 515-523 (2000).
 140. E. Zeiger, Identification of rodent carcinogens and noncarcinogens using genetic toxicity tests: premises, promises, and performance. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **28**, 85-95 (1998).
 141. M. L. Meltz, P. Eagan, D. N. Erwin, Proflavin and microwave radiation: absence of a mutagenic interaction. *Bioelectromag.* **11**, 149-157 (1990).
 142. M. L. Meltz, P. Eagan, D. N. Erwin, Absence of mutagenic interaction between microwaves and mitomycin C in mammalian cells. *Environ. Mol. Mutagen.* **13**, 294-303 (1989).
 143. D. C. Lloyd, R. D. Saunders, J. E. Moquet, C. I. Kowalczyk, Absence of chromosomal damage in human lymphocytes exposed to microwave radiation with hyperthermia. *Bioelectromag.* **7**, 235-237 (1986).
 144. S. Wolff, T. L. James, G. B. Young, A. R. Margulis, J. Bodycote, V. Afzal, Magnetic resonance imaging: Absence of *in vitro* cytogenetic damage. *Radiology* **155**, 163-165 (1985).
 145. D. C. Lloyd, R. D. Saunders, P. Finnon, C. I. Kowalczyk, No clastogenic effect from *in vitro* microwave irradiation of G₀ human lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.* **46**, 135-141 (1984).
 146. V. Garavino, M. L. Meltz, D. N. Erwin, Effects of radiofrequency radiation and simultaneous exposure with mitomycin C on the frequency of sister chromatid exchanges in Chinese hamster

- ovary cells. *Environ. Mutagen.* **9**, 393-399 (1987).
147. V. Ciaravino, M. L. Meltz, D. N. Erwin, Absence of a synergistic effect between moderate-power radio-frequency electromagnetic radiation and adriamycin on cell-cycle progression and sister-chromatid exchange. *Bioelectromag.* **12**, 289-298 (1991).
148. A. Maes, L. Verschaeve, A. Arroyo, C. De Wagter, L. Vercruyssen, In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromag.* **14**, 495-501 (1993).
149. A. Maes, M. Collier, D. Slaets, L. Verschaeve, 954 MHz microwaves enhance the mutagenic properties of mitomycin C. *Environ. Mol. Mutagen.* **28**, 26-30 (1996).
150. A. Antonopoulos, H. Eisenbrandt, G. Obe, Effects of high-frequency electromagnetic fields on human lymphocytes in vitro. *Mutat. Res.* **395**, 209-214 (1997).
151. Vijayalaxmi, N. Mohan, M. L. Meltz, M. A. Wittler, Proliferation and cytogenetic studies in human blood lymphocytes exposed in vitro to 2450-MHz radiofrequency radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **72**, 751-757 (1997).
152. A. Maes, M. Collier, L. Verschaeve, Cytogenetic investigations on microwaves emitted by a 455.7 MHz car phone. *Folia Biol. (Praha)* **46**, 175-180 (2000).
153. A. Maes, M. V. L. Collier, Cytogenetic effects of 900 MHz (GSM) microwaves on human lymphocytes. *Bioelectromag.* **22**, 91-96 (2001).
154. E. K. Balcer-Kubiczek, G. H. Harrison, Induction of neoplastic transformation in C3H/10T_{1/2} cells by 2.45-GHz microwaves and phorbol ester. *Radiat. Res.* **117**, 531-537 (1989).
155. E. K. Balcer-Kubiczek, G. H. Harrison, Neoplastic transformation of C3H/10T_{1/2} cells following exposure to 120-Hz modulated 2.45 GHz microwaves and phorbol ester tumor promoter. *Radiat. Res.* **126**, 65-72 (1991).
156. C. D. Cain, D. L. Thomas, W. R. Adey, Focus formation of C3H/10T_{1/2} cells and exposure to a 836.55 MHz modulated radiofrequency field. *Bioelectromag.* **18**, 237-243 (1997).
157. J. L. Roti Roti, R. S. Malyapa, K. S. Bisht, E. W. Ahern, E. G. Moros, W. F. Pickard, W. L. Straube, Neoplastic transformation in C3H 10T_{1/2} cells after exposure to 835.62 MHz FDMA and 847.74 MHz CDMA radiations. *Radiat. Res.* **155**, 239-247 (2001).
158. V. Garaj-Vrhovac, D. Horvat, Z. Koren, The effect of microwave radiation on the cell genome. *Mutat. Res.* **243**, 87-93 (1990).
159. V. Garaj-Vrhovac, D. Horvat, Z. Koren, The relationship between colony-forming ability, chromosome aberrations and incidence of micronuclei in V79 Chinese hamster cells exposed to microwave radiation. *Mutat. Res.* **263**, 143-149 (1991).
160. V. Garaj-Vrhovac, A. Fucic, D. Horvat, The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. *Mutat. Res.* **281**, 181-186 (1992).
161. T. Haidler, S. Knasmueller, M. Kundi, M. Haidler, Clastogenic effects of radiofrequency radiations on chromosomes of Tradescantia. *Mutat. Res.* **324**, 65-68 (1994).
162. M. R. Scarfi, M. B. Lioi, G. d'Ambrosio, R. Massa, O. Zeni, R. De Pietro, D. De Berardino, Genotoxic effects of mitomycin-C and microwave radiation on bovine lymphocytes. *Elec. Mag. Biol.* **15**, 99-107 (1996).
163. M. T. Alam, N. Barthakur, N. G. Lambert, S. S. Kasatiya, Cytological effects of microwave radiation in Chinese hamster cells *in vitro*. *Can. J. Genet. Cytol.* **20**, 23-30 (1978).
164. J. J. Kerbacher, M. L. Meltz, D. N. Erwin, Influence of radiofrequency radiation on chromosome

- aberrations in CHO cells and its interaction with DNA-damaging agents. *Radiat. Res.* **123**, 311-319 (1990).
165. Vijayalaxmi, W. F. Pickard, K. S. Bisht, B. Z. Leal, M. L. Meltz, J. L. Roti Roti, W. L. Straube, E. G. Moros, Cytogenetic studies in human blood lymphocytes exposed in vitro to radiofrequency radiation at a cellular telephone frequency (835.62 MHz, FDMA). *Radiat. Res.* **155**, 113-121 (2001).
166. E. K. Balcer-Kubiczek, G. H. Harrison, Evidence for microwave carcinogenesis *in vitro*. *Carcinogenesis* **6**, 859-864 (1985).
167. O. N. Pakhomova, A. G. Pakhomov, Y. Akyel, Effect of millimeter waves on UV-induced recombination and mutagenesis in yeast. *Bioelectrochem. Bioenerg.* **43**, 227-232 (1997).
168. D. Brusick, R. Albertini, D. McRee, D. Peterson, G. Williams, P. Hanawalt, J. Preston, Genotoxicity of radiofrequency radiation. *Environ. Mol. Mutagen.* **32**, 1-16 (1998).
169. D. J. Kirkland, S. W. Dean, On the need for confirmation of negative genotoxicity results in vitro and on the usefulness of mammalian cell mutation tests in a core battery: experiences of a contract research laboratory. *Mutagenesis* **9**, 491-501 (1994).
170. E. Zeiger, J. K. Haseman, M. D. Shelby, B. H. Margolin, R. W. Tennant, Evaluation of four in vitro genetic toxicity tests for predicting rodent carcinogenicity: confirmation of earlier results with 41 additional chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* **16**, 1-14 (1990).
171. P. E. Crossen, The effect of temperature and cell cycle length on SCE frequency in Rat-1 cells. *Mutat. Res.* **149**, 101-104 (1985).
172. B. C. Das, T. Sharma, Effects of temperature on the frequency of sister chromatid exchanges (SCEs) in peripheral blood lymphocytes of man and muntjac. *Environ. Mutagen.* **6**, 25-31 (1984).
173. J. B. Jorritsma, A. W. Konings, The occurrence of DNA strand breaks after hyperthermic treatments of mammalian cells with and without radiation. *Radiat. Res.* **98**, 198-208 (1984).
174. L. E. Hopwood, E. J. Tanel, Mutation induction by hyperthermia. *Nat. Cancer Inst. Monogr.* **61**, 61-63 (1982).
175. K. Miura, K. Morimoto, A. Koizumi, Effects of temperature on chemically induced sister-chromatid exchange in human lymphocytes. *Mutat. Res.* **174**, 15-20 (1986)

Telefonía móvil y Salud: La Perspectiva del Reino Unido.*

Sir William Stewart

Presidente del Grupo Independiente de Expertos en Telefonía Móvil del Reino Unido.

Presidente de la Real Sociedad de Edimburgo, 22-26 George Street, Edimburgo, EH2 2PQ, Reino Unido.

Introducción

El extendido uso de los teléfonos móviles es un fenómeno bastante reciente. Su uso se ha extendido en la pasada década convirtiéndose para muchos en un elemento esencial en negocios, comercios, tiempo libre y sociedad en general. En concreto, en el Reino Unido actualmente existen aproximadamente 40 millones de teléfonos móviles en circulación.

Durante este tiempo, ha habido un gran debate público sobre sus posibles efectos adversos sobre la salud humana y recientemente, el potencial impacto del sistema TETRA ha sido remarcado. La preocupación se centra en las emisiones de radiación de radiofrecuencia (RF) desde los teléfonos móviles y desde las estaciones base que reciben y emiten las señales. Aunque la población en general ha puesto mucha atención en las estaciones base (torres), los niveles de exposición debidos a los teléfonos móviles situados cerca de la cabeza o de otras partes del cuerpo son substancialmente mayores que las exposiciones totales del cuerpo debidas a las estaciones base.

* Texto original en Inglés. Traducido al Castellano por el Dr. Francisco Carricondo Orejana y revisado por el Dr. Alejandro Úbeda Maeso.