



Revisión

# La Importancia Crítica de los Biomarcadores Moleculares y el Diagnóstico por Imagen en el estudio de la Electrohipersensibilidad. Informe de Consenso Científico Internacional

Dominique Belpomme <sup>1,2,\*</sup> , George L. Carlo <sup>3</sup>, Philippe Irigaray <sup>1,2</sup>, David O. Carpenter <sup>2,4,5</sup> , Lennart Hardell <sup>2,6</sup> , Michael Kundi <sup>7</sup> , Igor Belyaev <sup>2,8</sup>, Magda Havas <sup>2,9</sup>, Franz Adlkofer <sup>10</sup>, Gunnar Heuser <sup>11</sup> , Anthony B. Miller <sup>12</sup>, Daniela Caccamo <sup>13</sup>, Chiara De Luca <sup>14</sup>, Lebrecht von Klitzing <sup>15</sup>, Martin L. Pall <sup>16</sup>, Priyanka Bandara <sup>17</sup>, Yael Stein <sup>18,19</sup>, Cindy Sage <sup>20</sup>, Morando Soffritti <sup>21,22</sup>, Devra Davis <sup>23</sup>, Joel M. Moskowitz <sup>24</sup> , S. M. J. Mortazavi <sup>25,26</sup> , Martha R. Herbert <sup>27</sup>, Hanns Moshhammer <sup>7,28</sup> , Gerard Ledoigt <sup>2</sup> , Robert Turner <sup>29,30</sup> , Anthony Tweedale <sup>31</sup>, Pilar Muñoz-Calero <sup>32</sup>, Iris Udasin <sup>33</sup>, Tarmo Koppel <sup>34</sup>, Ernesto Burgio <sup>2</sup> y André Vander Vorst <sup>2,35</sup>

- <sup>1</sup> Association for Research Against Cancer (ARTAC), 57/59 rue de la Convention, 75015 Paris, France; philippe.artac@gmail.com
- <sup>2</sup> European Cancer and Environment Research Institute (ECERI), 1000 Brussels, Belgium; dcarpenter@albany.edu (D.O.C.); lennart\_hardell@hotmail.com (L.H.); igor.believ@savba.sk (I.B.); drmagdahavas@gmail.com (M.H.); gerard.ledoigt@wanadoo.fr (G.L.); erburg@libero.it (E.B.); andre.vandervorst@uclouvain.be (A.V.V.)
- <sup>3</sup> The Science and Public Policy Institute, Washington, DC 20006, USA; glac44@aol.com
- <sup>4</sup> Institute for Health and the Environment, University at Albany, Albany, NY 12222, USA
- <sup>5</sup> Child Health Research Centre, Faculty of Medicine, The University of Queensland, South Brisbane, QLD 4101, Australia
- <sup>6</sup> The Environment and Cancer Research Foundation, SE-702 17 Örebro, Sweden
- <sup>7</sup> Center for Public Health, Department of Environmental Health, Medical University of Vienna, 1090 Vienna, Austria; michael.kundi@meduniwien.ac.at (M.K.); hanns.moshhammer@meduniwien.ac.at (H.M.)
- <sup>8</sup> Biomedical Research Center, Slovak Academy of Science, 845 05 Bratislava, Slovakia
- <sup>9</sup> Trent School of the Environment, Trent University, 1600 West Bank Drive, Peterborough, ON K9J 0G2, Canada
- <sup>10</sup> Verum-Foundation for Behaviour and Environment c/o Regus Center Josephspitalstrasse 15/IV, 80331 München, Germany; franz.adlkofer@googlemail.com
- <sup>11</sup> Formerly UCLA Medical Center, Department of Medicine, P.O. Box 5066, El Dorado Hills, Los Angeles, CA 95762, USA; toxguns@netscape.net
- <sup>12</sup> Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, ON M5S, Canada; ab.miller@sympatico.ca
- <sup>13</sup> Department of Biomedical Sciences, Dental Sciences and Morpho Functional Imaging, Polyclinic Hospital University, 98122 Messina, Italy; daniela.caccamo@unime.it
- <sup>14</sup> Department of Registration & Quality Management, Medical & Regulatory Affairs Manager, MEDENA AG, 8910 Affoltern am Albis, Switzerland; chiara.deluca@medena.ch
- <sup>15</sup> Medical Physicist, Institute of Environmental and Medical Physic, D-36466 Wiesenthal, Germany; vonklitzing@umweltphysik.com
- <sup>16</sup> School of Molecular Biosciences, Washington State University, Pullman, WA 99164, USA; martin\_pall@wsu.edu
- <sup>17</sup> Oceania Radiofrequency Scientific Advisory Association (ORSAA), P.O. Box 152, Scarborough, QLD 4020, Australia; pri.bandara@orsaa.org
- <sup>18</sup> Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem 91905, Israel; yael.stein1@mail.huji.ac.il
- <sup>19</sup> Hadassah Medical Center, Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Jerusalem 91905, Israel
- <sup>20</sup> Sage Associates, Montecito, Santa Barbara, CA 93108, USA; sage@silcom.com
- <sup>21</sup> Istituto Ramazzini, via Libia 13/A, 40138 Bologna, Italy; soffrittim@ramazzini.it
- <sup>22</sup> Collegium Ramazzini, Castello di Bentivoglio, via Saliceto, 3, 40010 Bentivoglio, Italy
- <sup>23</sup> Environmental Health Trust, P.O. Box 58, Teton Village, WY 83025, USA; ddavis@ehtrust.org
- <sup>24</sup> School of Public Health, University of California, Berkeley, CA 94720, USA; jmm@berkeley.edu
- <sup>25</sup> Medical Physics and Medical Engineering Department, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz P.O. Box 71348-14336, Iran; mortazavismj@gmail.com
- <sup>26</sup> Ionizing and Non-ionizing Radiation Protection Research Center (INIRPRC), Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz P.O. Box 71348-14336, Iran
- <sup>27</sup> A.A. Martinos Centre for Biomedical Imaging, Department of Neurology, MGH, Harvard Medical School, MGH/MIT/Harvard 149 Thirteenth Street, Charlestown, MA 02129, USA; drherbert@bodybrainresilience.com

- <sup>28</sup> Department of Hygiene, Karakalpak Medical University, Nukus 230100, Uzbekistan
- <sup>29</sup> Department of Pediatrics, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29425, USA; robertturner@networkneurology.com
- <sup>30</sup> Clinical Pediatrics and Neurology, School of Medicine, University of South Carolina, Columbia, SC 29209, USA
- <sup>31</sup> Rebutting Industry Science with Knowledge (R.I.S.K.) Consultancy, Blv. Edmond Machtens 101/34, B-1080 Brussels, Belgium; anthonytweedale@telenet.be
- <sup>32</sup> Foundation Alborada, Finca el Olivar, Carretera M-600, Km. 32,400, 28690 Brunete, Spain; pilar@fundacion-alborada.org
- <sup>33</sup> EOHSI Clinical Center, School of Public Health, Rutgers University, Piscataway, NJ 08854, USA; iu22@eohsi.rutgers.edu
- <sup>34</sup> AI Institute, University of South Carolina, Columbia, SC 29208, USA; tarmo@koppel.ee
- <sup>35</sup> European Microwave Association, Rue Louis de Geer 6, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium
- \* Correspondencia: contact.belpomme@gmail.com; Tel.: +33-14578535

**Resumen:** La investigación clínica que tiene como objetivo identificar y definir de manera objetiva las enfermedades a través de la observación clínica y los hallazgos biológicos y radiológicos es un primer paso de investigación crucial para establecer criterios de diagnóstico y tratamientos objetivos. Si no se definen primero dichos criterios de diagnóstico, la investigación sobre patogénesis y etiología puede llevar a sesgos graves que generan confusión, y a interpretaciones médicas erróneas. Este es en concreto el caso de la electrohipersensibilidad (EHS), y más específicamente de las llamadas «pruebas de provocación», que no investigan el origen causal de la EHS, sino el estado de intolerancia ambiental concreto asociado a la EHS con hipersensibilidad a los campos electromagnéticos artificiales (CEM). Sin embargo, puesto que dichas pruebas dependen de múltiples parámetros físicos y biológicos asociados a los CEM, y se han llevado a cabo en pacientes sin haber definido antes la EHS de manera objetiva o los criterios de valoración de la enfermedad de manera adecuada, actualmente no pueden considerarse métodos de investigación de patogénesis válidos. En consecuencia, los resultados negativos obtenidos en estas pruebas no excluyen el papel de la exposición a los CEM como desencadenante sintomático en los pacientes con EHS. Por otra parte, no existen pruebas de que los síntomas o la EHS en sí estén causados por efectos psicósomáticos o nocebo. Este informe de consenso internacional aboga por el reconocimiento de la EHS como una afección neuropatológica propia, y por su inclusión en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS.

**Palabras clave:** electrohipersensibilidad; prueba de provocación; campo electromagnético; radiofrecuencia; frecuencia extremadamente baja; muy baja frecuencia; criterios diagnósticos; biomarcadores; mecanismo fisiopatológico; técnicas de diagnóstico por imagen

## 1. Introducción

Dos de nosotros, a los que se hace referencia en adelante como miembros de un «equipo de investigación francés», hemos publicado recientemente evidencia científica de que la electrohipersensibilidad (EHS) es una afección neuropatológica propia, objetivamente definido, que puede diagnosticarse y tratarse mediante biomarcadores moleculares y técnicas de diagnóstico por imagen [1]. Sin embargo, posteriormente se argumentó que los biomarcadores moleculares utilizados en el estudio no se correlacionaban con la exposición a campos electromagnéticos (CEM), lo que indicaría que este estudio no probaba que la EHS estuviera causada por CEM [2].



Debido a que el objetivo de este estudio clínico era identificar y caracterizar la EHS como una afección patológica propia y no probar que los CEM pueden causar síntomas asociados a la EHS o la propia EHS, respondemos aquí a cualquier científico que pueda cuestionar el papel crítico del uso de biomarcadores moleculares y técnicas de imagen para identificar y caracterizar de forma objetiva enfermedades ambientales como la EHS y la Sensibilidad Química múltiple (SQM). Asimismo, enfatizamos que la investigación clínica es el paso de investigación inicial crucial que permite la caracterización y la definición de las enfermedades. Si no se definen previamente unos criterios de diagnóstico objetivos, los estudios que buscan patogénesis o etiologías tienen un valor limitado, ya que pueden dar lugar a sesgos de confusión y malas interpretaciones médicas. De hecho, la investigación clínica permite diagnosticar enfermedades, comprender los mecanismos moleculares fisiopatológicos y proporcionar información sobre cómo tratar a los pacientes.

En medicina existen dos paradigmas de investigación diferentes: uno es la investigación clínica, que consiste principalmente en estudios descriptivos para identificar y definir enfermedades; y el otro se denomina «investigación en salud pública», que consiste principalmente en estudios epidemiológicos comparados, además de datos tóxico-biológicos experimentales, para evaluar las causas y consecuencias de las enfermedades a nivel poblacional.

En este informe de consenso científico en primer lugar enfatizamos lo diferentes que son estos dos ámbitos de investigación médica complementarios y, en segundo lugar, explicamos por qué confundir el objetivo de estos dos enfoques de investigación diferentes conduce a afirmaciones científicamente infundadas, como es el caso que nos ocupa de las enfermedades de sensibilidad ambiental, particularmente la EHS.

## 2. Qué es la investigación clínica

Desde su fundación por Hipócrates, la investigación clínica sigue siendo la base de la medicina [3-5]. Consiste en primer lugar en describir las enfermedades, sin considerar necesariamente la causalidad. En la antigüedad, el enfoque se basaba fundamentalmente en la observación clínica. Sin embargo, tan pronto como la biología, y más concretamente la bioquímica, evolucionó con rapidez en el siglo XIX, se crearon y utilizaron pruebas biológicas para complementar la descripción de los síntomas de la enfermedad y definir las enfermedades de manera más objetiva. Más concretamente, desde 1998 el Grupo de Trabajo de Definición de Biomarcadores de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU. [16], y más recientemente el Grupo de Trabajo de Biomarcadores de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA)-NIH BEST [7], han definido los biomarcadores utilizados en la práctica e investigación clínicas como indicadores medidos y evaluados objetivamente que se pueden utilizar de forma rutinaria y repetida para caracterizar de manera objetiva las enfermedades y su desarrollo. Asimismo, se ha hecho hincapié en la necesidad de garantizar la sensibilidad, la especificidad y la reproducibilidad de las pruebas biológicas utilizadas para identificar dichos indicadores [8]. Esto es lo que ha hecho el «equipo de investigación francés» en estudios anteriores mediante la elección de pruebas biológicas adecuadas, específicamente orientadas a la investigación clínica, y certificadas por laboratorios de referencia por su sensibilidad, especificidad y reproducibilidad [9]. Los resultados obtenidos mediante el uso clínico de biomarcadores pueden correlacionarse con síntomas y tipos de enfermedades, pero generalmente no con las causas iniciales. Por lo tanto, en la práctica estas pruebas no se pueden utilizar para identificar el origen causal de enfermedades, sino solo para establecer la identificación y clasificación nosológica de la enfermedad. Un ejemplo es el cáncer, para el que se utilizan de forma rutinaria distintos biomarcadores moleculares de sangre periférica o de orina con el fin de diagnosticar diversos tipos de cáncer, evaluar la eficacia del tratamiento y permitir una adecuada toma de decisiones durante el seguimiento de los pacientes. Sin embargo, es bien sabido que el cáncer es una enfermedad multifactorial asociada a diferentes factores de riesgo; más específicamente, es



causada por diferentes agentes ambientales físicos, químicos o microbianos [10-13]. Por consiguiente, los biomarcadores definidos anteriormente no pueden usarse para evaluar el origen causal del cáncer, porque generalmente no dan testimonio de la causalidad. Esta consideración también es aplicable a muchas otras enfermedades como, por ejemplo, la diabetes tipo 2, la obesidad, los trastornos cardíacos, la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de neuropatías degenerativas, para las cuales los biomarcadores moleculares y la información por imágenes pueden reflejar las características biológicas de la enfermedad y la identificación nosológica [14-16], pero no de manera específica la causalidad inicial, ya que la etiología de muchas de estas enfermedades es multifactorial y aún no está definida con precisión [17].

En cuanto a la etiología, es importante distinguirla de la patogénesis. De hecho, la etiología, con la excepción de las enfermedades genéticas hereditarias, se refiere principalmente a causas ambientales que ocurren en huéspedes genéticamente susceptibles, mientras que la patogénesis se refiere a procesos moleculares y mecanismos fisiopatológicos involucrados desde el origen de la enfermedad hasta la presentación bioclínica final de la enfermedad. En la EHS, que se caracteriza y se define por la existencia de hipersensibilidad a los CEM artificiales (véase más abajo), esta distinción es crítica, porque al igual que para otras enfermedades, los biomarcadores pueden reflejar mecanismos fisiopatológicos intracorpóreos, pero no reflejan específicamente las causas ambientales iniciales.

Otra característica que distingue la investigación clínica de la investigación en salud pública es que la investigación clínica utiliza con mayor frecuencia estudios descriptivos para identificar y definir las enfermedades desde el punto de vista clínico y biológico, mientras que la investigación en salud pública utiliza principalmente estudios epidemiológicos comparativos, con el objetivo de determinar la etiología de la enfermedad y los factores de riesgo involucrados a nivel poblacional.

### 3. Qué es la investigación en salud pública, y en qué difiere de la investigación clínica

El objetivo de la investigación en salud pública difiere del de la investigación clínica, tal como se ha expuesto anteriormente. Consiste en evaluar las causas y consecuencias de las enfermedades en poblaciones ubicadas en zonas regionales o subregionales concretas, en países, o incluso a escala mundial, con el fin de establecer las condiciones demográficas y de vida y, más específicamente, los factores ambientales de riesgo para la salud, con objeto de centrarse en el origen causal de la enfermedad [18]. Sus principales métodos de investigación son la epidemiología descriptiva comparativa, los estudios multiparamétricos, y los análisis de dosis-respuesta. Sin embargo, esto no resulta suficiente, puesto que la epidemiología *stricto sensu* no puede probar la causalidad, sino solo la existencia de una asociación entre un posible factor causal y un efecto en la salud, independientemente del método de análisis retrospectivo o prospectivo. Por lo tanto, para la evaluación de la causalidad, aun cuando se pueda establecer un efecto dosis-respuesta en estudios epidemiológicos, la epidemiología debe complementarse con el apoyo de datos toxicológicos y biológicos experimentales *in vitro* o *in vivo*, como se propuso en los nueve criterios de Bradford Hill para demostrar la causalidad [19].

El cáncer es un buen ejemplo que demuestra cómo actúa la investigación sobre etiología y, más concretamente, cuál es el papel contribuyente de los hallazgos de laboratorio asociados. Varios estudios epidemiológicos, entre ellos los de radiación de CEM por radiofrecuencia (radiación RF) [20-26] y CEM de frecuencia extremadamente baja (FEB o ELF, por sus siglas en inglés) [23,27-29], han mostrado un vínculo asociativo entre la exposición a CEM y el cáncer o la leucemia; por este motivo, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó los CEM de muy baja frecuencia en 2001 [30] y la radiación de RF en 2011 [31] como posibles cancerígenos para los seres humanos (grupo 2B). Si bien la asociación encontrada en estos estudios epidemiológicos podría permitir una posible interpretación causal, de hecho, aún no se pueden descartar con suficiente certeza el azar, los sesgos y los factores de confusión. Por consiguiente, estos datos epidemiológicos no pudieron establecer de manera decisiva el efecto



causal carcinogénico de los CEM artificiales [32]. Además, en ese momento se consideró que no había suficientes datos toxico-biológicos globales. Sin embargo, este ya no parece ser el caso, pues dos grandes estudios independientes *in vivo* recientes, que simulan la exposición de personas a los CEM artificiales lo más fielmente posible, han documentado un aumento en el cáncer en animales de laboratorio sometidos a la exposición a radiación RF o CEM-ELF. En el primero de estos estudios, realizado por el Programa Nacional de Toxicología de EE. UU. (NTP), las ratas recibieron una exposición corporal total de radiación RF a 900 MHz, y a los ratones a 1900 MHz (a ambos tipos de exposición a radiación RF se les añadió CEM pulsados de muy baja frecuencia propios de los teléfonos móviles [33,34], mientras que en el segundo estudio, realizado por el Instituto italiano Ramazzini, las ratas fueron expuestas desde la fase prenatal hasta la muerte natural al Sistema Global de Comunicaciones Móviles (GSM) de 1,8 GHz [35]. En cuanto a las señales pulsadas de los teléfonos móviles, los estudios sobre CEM-ELF demostraron que la exposición a un campo magnético sinusoidal de 50 Hz desde la fase prenatal hasta la muerte natural aumenta significativamente los efectos cancerígenos de conocidos carcinógenos humanos [36,37]. En consecuencia, además de los resultados obtenidos de los estudios epidemiológicos, estos dos nuevos hallazgos de laboratorio independientes, así como muchos otros estudios independientes anteriores llevados a cabo en animales —incluido un estudio de las Fuerzas Aéreas de EE. UU. de 1992 [38] y otros que muestran daños genéticos en el ADN relacionados con la radiación RF y la inducción de estrés oxidativo a bajo nivel de intensidad de radiación [39-41]—, han llevado a diversos científicos a considerar que existen pruebas sólidas suficientes para reclasificar la radiación RF y los CEM-ELF como probables cancerígenos para los seres humanos dentro del grupo 2A, o incluso pertenecientes al grupo 1 [42-44].

Más allá de los criterios de riesgo carcinogénico evaluados por la IARC, la causalidad de la exposición a CEM debe también cumplir los criterios propuestos por la OMS: (a) «la existencia de efectos biológicos y de riesgos para la salud solo puede establecerse cuando los resultados de investigación son replicados en laboratorios independientes o están respaldados por estudios relacionados»; (b) «existe acuerdo con principios científicos aceptados»; (c) «se entiende el mecanismo subyacente»; (d) y finalmente, «se puede establecer una relación dosis-respuesta» [45]. En consecuencia, antes de establecer y llevar a cabo investigaciones sobre la causalidad, las afecciones patológicas deberían ser definidas de manera clara y caracterizadas objetivamente con anterioridad; por lo que la investigación sobre etiología y patogénesis, tal y como se indicó anteriormente, puede llevarse a cabo en condiciones científicas independientes y reproducibles.

No obstante, este no es aún el caso de la EHS, porque, desafortunadamente, los investigadores iniciaron la investigación de causalidad antes de que la EHS estuviera claramente identificada, totalmente descrita y reconocida de forma objetiva como una afección patológica propia. De hecho, este es un enfoque metodológico incoherente, que conducen a posibles sesgos de confusión e interpretaciones poco claras. Respecto al uso de pruebas de provocación por exposición simulada a los CEM en pacientes que indicaban sufrir EHS, sigue existiendo una confusión persistente entre etiología e investigación de la patogenia. Como se ha indicado anteriormente, es necesario distinguir entre la causa del desarrollo de síntomas clínicos en pacientes hipersensibles relacionados con los CEM, es decir, después de que la EHS ya haya aparecido (la patogénesis), y el origen causal ambiental de la propia EHS (su etiología). Por ese motivo, las pruebas de provocación utilizadas en pacientes con EHS no pueden investigar la etiología sino solo los síntomas relacionados con la hipersensibilidad. Además, tanto en los ámbitos de la etiología como de la investigación de la patogénesis, se deben establecer criterios objetivos de diagnóstico de la enfermedad con anterioridad a la preparación de cualquier investigación específica con el fin de obtener conclusiones válidas. Desafortunadamente, este no es el caso en la mayoría de los estudios de provocación realizados hasta ahora en pacientes con EHS, que a menudo se han llevado a cabo en un número limitado de pacientes, seleccionados sin utilizar criterios de inclusión objetivos relacionados con la EHS ni criterios de valoración adecuados (véase más abajo). Esto demuestra por qué la EHS debería haberse definido



previamente de forma objetiva como una afección patológica propia mediante el uso de métodos críticos y rigurosos de investigación clínica, como se había hecho anteriormente y había sido publicado por varios grupos de investigación en diferentes artículos científicos revisados por pares [1,9,46–50], en lugar de intentar buscar la causalidad relacionada con los CEM antes de definir la EHS de forma objetiva.

#### 4. El caso de la Electrohipersensibilidad

Tras su identificación seminal y la creación del concepto de «sensibilidad electromagnética» por William J. Rea en 1991 [51], la EHS ha sido reconocida como una patología emergente, tras numerosas reuniones de consenso internacional que intentaron definirla sintomáticamente. La EHS fue reconocida por la OMS en 2005 como una afección incapacitante con síntomas inespecíficos y sin diagnóstico médico ni evidencia de origen causal [52]. Después de la reunión de consenso científico patrocinada por la OMS en 2004 en Praga, esta condición de morbilidad se denominó «intolerancia ambiental idiopática» (IEI) atribuida a campos electromagnéticos (CEM) [53], lo que sugiere una intolerancia ambiental posiblemente causada por la exposición ambiental relacionada con los CEM. Sin embargo, debido a que esta patología se describió fundamentalmente desde el punto de vista de la sintomatología (similar al síndrome de las microondas descrito anteriormente [54]), varios grupos de investigación, incluido el equipo de investigación francés [1,9,48–50] y otros [46,47,50], han intentado buscar biomarcadores moleculares y criterios radiológicos para identificar y caracterizar objetivamente la EHS.

El equipo francés demostró por primera vez que la EHS está asociada con la SQM (Sensibilidad Química Múltiple) en aproximadamente el 30 % de los casos, y que la EHS y la SQM en general están asociadas con un cuadro clínico y una firma biológica similares. De este modo, pueden existir dos mecanismos causales etiopatogénicos diferentes de una afección patológica común [9]. Asimismo, basándose en el examen físico de los pacientes, este equipo demostró que no todos los síntomas son subjetivos, ya que las lesiones cutáneas en muchos de los casos, y posiblemente las anomalías físicas neurológicas, podían detectarse de manera objetiva, lo que convierte a la EHS en una afección neurológica y patológica real [1]. Este último hallazgo también ha sido observado por otros investigadores que han publicado informes de casos que muestran el papel de la exposición a la radiación RF a la hora de provocar cambios neurológicos [55,56], y en un único estudio clínico en el que la EHS se ha catalogado como un síndrome neurológico [57]. Igualmente, se ha demostrado que en pacientes con EHS, la exposición a radiación RF aumenta los niveles de glucosa plasmática [58,59] y afecta a la variabilidad del ritmo cardíaco [59], y que en pacientes con esclerosis múltiple [60] la exposición a radiación RF puede empeorar los síntomas, lo que significa que este tipo de radiación puede inducir alteraciones bioclínicas objetivas en humanos. Estos hallazgos objetivos son contrarios a lo que se ha publicado en la literatura científica utilizando cuestionarios simples o entrevistas propensas a mostrar que la EHS está relacionada con síntomas subjetivos [61–65]. De hecho, contrariamente a lo que indican estas afirmaciones infundadas, no todos los síntomas son subjetivos; la mayoría de los síntomas son de origen neurológico y con frecuencia no psiquiátricos [1,66]. El equipo francés también mostró que los biomarcadores detectados en la sangre periférica y la orina de pacientes con EHS reflejan una inflamación y estrés oxidativo/nitrosativo de bajo grado [1,9,48], algo que también demostró una publicación italiana revisada por pares [46]. Estas alteraciones son, de hecho, características biológicas inespecíficas, ya que también se encuentran en enfermedades comunes como el cáncer, la diabetes, la obesidad, la enfermedad de Alzheimer y otras patologías supuestamente relacionadas con el medio ambiente [67]. Sin embargo, dan fe de la característica somática no psicológica de la EHS, como sucede en muchas enfermedades reconocidas nosológicamente incluidas en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Asimismo, mediante el uso de diferentes técnicas de diagnóstico por imagen, incluida la tomosfigmografía cerebral ultrasónica (UCTS) [49,50], el doppler transcraneal de las arterias cerebrales medias [1] y la resonancia magnética funcional (RMf) [47], se demostró que la EHS se



asocia con una disfunción neurovascular cerebral, incluso con posibles lesiones neuronales, que afectan principalmente a los lóbulos temporales, en particular al sistema límbico y a otras partes del cerebro [47,49,50]. Estos datos, que han sido analizados recientemente en una revisión de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la EHS [68], muestran claramente el camino a seguir si queremos aprender más sobre la EHS y la SQM, comprender su firma molecular fisiopatológica y, sobre todo, si queremos determinar métodos eficaces de tratamiento y de prevención basados en datos científicos rigurosos.

## 5. Por qué las afirmaciones científicamente infundadas recientes son profundamente confusas

Desde una perspectiva científica de revisión por pares, las siguientes críticas hechas recientemente en un blog [2] no están justificadas: que hubo problemas de inclusión en las publicaciones científicas del equipo francés, que se estudiaron pacientes sin EHS en lugar de pacientes con EHS, y que se deberían haber utilizado las llamadas pruebas de provocación «psicológicas» y no el análisis de cohortes para probar que la EHS está causada por la exposición a CEM. Aunque un blog no tiene *per se* ningún valor científico, queremos responder precisamente a estas críticas infundadas, ya que los datos científicos obtenidos por el equipo francés y otros investigadores pueden fomentar una investigación más eficaz sobre la EHS.

### 5.1. Selección de pacientes de la base de datos

Contrariamente a lo que se asumió de manera incorrecta, los pacientes incluidos en la base de datos de pacientes con EHS que elaboró con carácter prospectivo desde 2009 el equipo francés no fueron seleccionados por indicar que padecían EHS, sino en función de seis criterios clínicos principales, como se informó con anterioridad [9,48]: (a) ausencia de patologías conocidas que explicaran los síntomas clínicos observados; (b) reproducibilidad de la aparición de los síntomas bajo la influencia de presuntas fuentes ambientales, cualesquiera que fueran; (c) regresión o desaparición de los síntomas en el caso de presunta evitación de la fuente ambiental; (d) evolución crónica de la incidencia de la sintomatología; (e) cuadro sintomático similar al descrito en la bibliografía científica revisada por pares para la EHS y la SQM; (f) ausencia de patologías asociadas preexistentes como aterosclerosis, diabetes, cáncer o enfermedades neurodegenerativas o psiquiátricas que habrían dificultado la interpretación de los datos clínicos y biológicos.

Hay que destacar que la mayoría de estos criterios eran similares a los utilizados para definir la SQM en la reunión de consenso internacional de 1999 [69] y en la posterior propuesta de revisión [70], y fueron adaptados a la EHS utilizando criterios básicos similares, de acuerdo con los presentados por la OMS [45]. Estamos de acuerdo en que los criterios (b) y (c) dependen de los sentimientos subjetivos del paciente. Sin embargo, tal y como se documenta en diferentes artículos publicados anteriormente [9,48,66], no se tuvo en cuenta el diagnóstico de EHS indicado por los pacientes; en cambio, todas las anamnesis disponibles y los datos previos a la inclusión relacionados con el examen clínico fueron analizados cuidadosamente antes de incluir cada caso en la base de datos. Cuando el equipo francés comenzó a registrar a estos pacientes, aún no se habían establecido criterios diagnósticos biológicos o radiológicos objetivos para la EHS. De hecho, no existían otros medios para definir esta muestra de población y, por lo tanto, no había otros criterios disponibles para incluir pacientes en la base de datos. Asimismo, se debe tener en cuenta que estos criterios de inclusión clínica eran más completos y precisos que los comúnmente usados en los llamados estudios de provocación (véase más abajo); sin embargo, si los criterios de inclusión y de valoración se definen y respetan con precisión, el uso de estudios de cohortes en la investigación clínica está plenamente justificado. A diferencia de los estudios de control de casos, los estudios prospectivos de cohortes no se ven afectados por sesgos de memoria. Finalmente, teniendo en cuenta los criterios de inclusión clínica indicados anteriormente, utilizados en estudios anteriores del equipo francés, se puede descartar la sospecha de que este equipo estudiara pacientes sin EHS o sin SQM, en lugar de pacientes con



EHS real o SQM real, ya que estos criterios de inclusión clínica y el método de análisis de cohortes utilizado fueron los recomendados por la OMS [45].

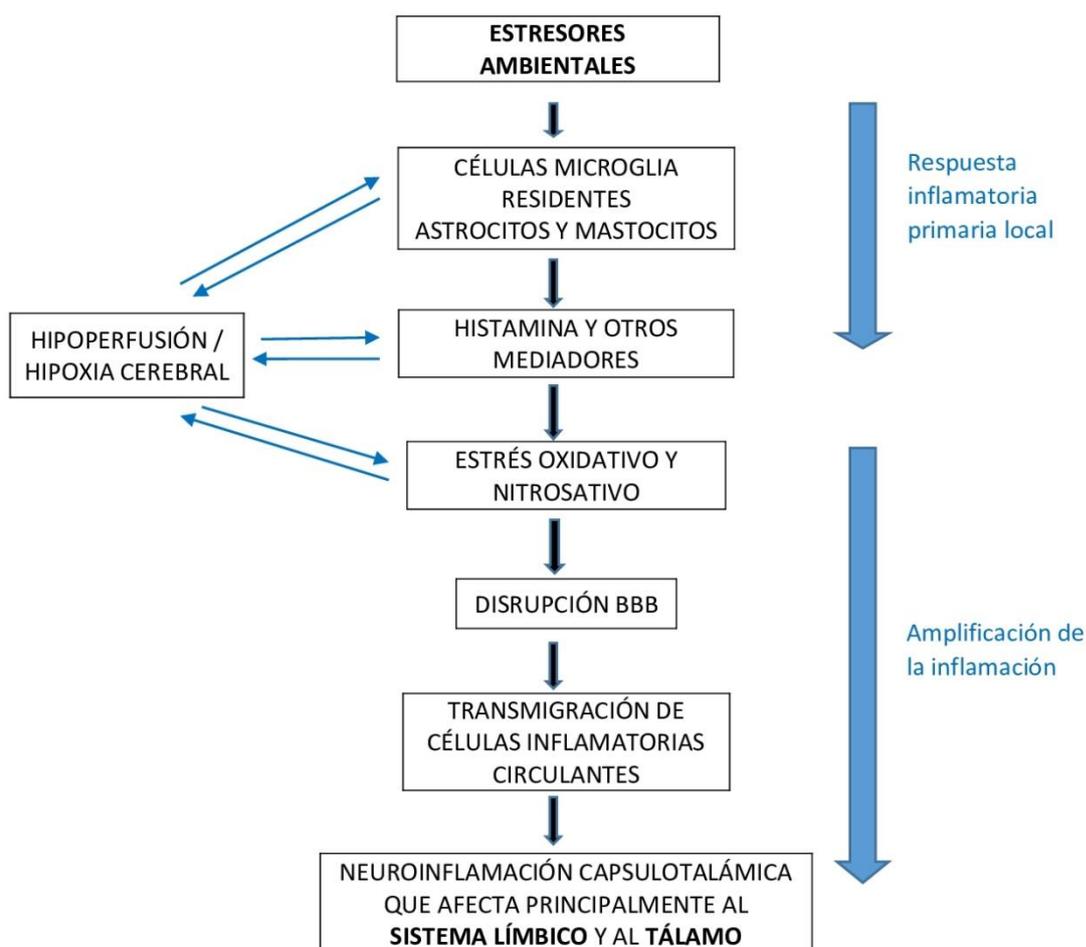
### 5.2. Expresión de biomarcadores y exposición a CEM

Como se menciona anteriormente, los biomarcadores usados en la práctica e investigación clínicas deben distinguirse de los hallazgos de laboratorio, ya que deben ser indicadores de enfermedad usados de manera rutinaria y medibles en repetidas ocasiones mediante pruebas biológicas que cumplan con una metodología sólida. Es un grave error confundir el objetivo de la investigación clínica que utiliza biomarcadores y técnicas de imagen con el de la investigación de causalidad. Como hemos enfatizado repetidamente, el objetivo de la investigación clínica que estudia la EHS no es evaluar el papel causal de CEM o sustancias químicas (u otros posibles factores de riesgo contribuyentes), ni sus presuntos efectos como desencadenantes sintomáticos, sino definir y caracterizar la EHS en sí misma desde el punto de vista clínico y biológico. De esta manera, los análisis de biomarcadores nunca se concibieron como correlación con los campos electromagnéticos o la exposición a sustancias químicas, sino para definir la EHS de manera objetiva y caracterizar sus mecanismos moleculares fisiopatológicos. En la actualidad, se ha demostrado que implican principalmente inflamación de bajo grado, estrés oxidativo/nitrosativo y, en consecuencia, apertura de la barrera hematoencefálica [1,9,49].

Es importante recordar que se ha demostrado a través de diversos estudios experimentales de laboratorio in vitro e in vivo independientes [71-73] que estas diferentes anomalías moleculares son causadas por CEM o sustancias químicas y que los niños son más vulnerables a la exposición de CEM que los adultos [74], un hallazgo que ha llevado a la hipótesis de que los CEM podrían estar implicados como agente causal en el autismo [75,76]. Entre los estudios experimentales, el hecho de que las ondas creadas por el hombre (artificiales) difieran físicamente de las de origen natural es de vital importancia [77], ya que las características físicas pulsadas y polarizadas de las ondas artificiales que emite la tecnología inalámbrica pueden explicar sus efectos tóxico-biológicos. En consecuencia, esto puede servir como guía para futuras investigaciones [78]. Asimismo, actualmente se cree que los campos electromagnéticos artificiales pueden actuar sobre las células a través de oscilaciones biológicas coherentes [79,80]. En concreto, puede haber alguna activación del canal iónico de calcio que provoque efectos biológicos y sobre la salud a niveles no térmicos, un modelo que fue desarrollado por primera vez por Dimitris J. Panagopoulos et al. [81], y que también se ha documentado más recientemente [82,83]. Además, varios experimentos anteriores intentaron estudiar de forma específica los efectos de la exposición a ondas milimétricas de baja intensidad (MMW) en tejidos nerviosos periféricos de animales y humanos. Sin embargo, estos estudios no lograron reproducir los efectos neurológicos asociados con la EHS; por el contrario, proporcionaron algunos efectos terapéuticos beneficiosos inesperados [84]. Estos distintos estudios experimentales independientes pero convergentes en general son el componente básico de la investigación clínica [58,59,70,77,80,85-94], y fueron analizados durante una reunión de consenso sobre la EHS celebrada en Bruselas en 2015 [95] y publicados en un número especial revisado por pares [96]. Al contrario que la declaración científicamente infundada de la Comisión Internacional de Protección contra las Radiaciones No Ionizantes (ICNIRP), una organización no gubernamental alemana con supuestos vínculos estrechos con la industria [97], los datos físicos y biológicos obtenidos en estos estudios experimentales sugieren fuertemente que las radiaciones no ionizantes de baja intensidad pueden causar efectos no térmicos (o microtérmicos) en la salud de animales así como de seres humanos [66]. Por consiguiente, teniendo en cuenta los datos fisiopatológicos que se han obtenido hasta el momento, se propuso una hipótesis de trabajo que sugería que la EHS y la SQM son patologías cerebrales, como indican las técnicas de diagnóstico de imagen, y que, bajo el término general de «estresores ambientales», las sustancias químicas o los campos electromagnéticos ambientales pueden estar causalmente involucrados en su patogénesis, como sugieren los datos experimentales y clínicos in vitro [1,9,48] (Figura 1). Sin embargo, esto está aún por confirmar, ya



que (en asociación con esta hipótesis del sistema nervioso central) en otras circunstancias de exposición puede darse un efecto directo de los CEM en los tejidos nerviosos periféricos (véase más abajo). No obstante, sea cual sea la validez de esta hipótesis cerebral, concluimos que mediante el uso de biomarcadores moleculares y técnicas de diagnóstico por imagen se pueden diagnosticar objetivamente la EHS y la SQM, y que los pacientes pueden ser tratados en función de los supuestos nuevos mecanismos fisiopatológicos hasta ahora individualizados, considerando no obstante que la sensibilidad y la especificidad globales del método utilizado para diagnosticar estas afecciones patológicas deberían definirse con mayor precisión en el futuro próximo.



**Figura 1.** Modelo fisiopatológico de la EHS/SQM basado en la neuroinflamación de bajo grado y la disrupción de la barrera hematoencefálica inducida por el estrés oxidativo/nitrosativo, según la Referencia [9].

La Figura 1 resume los diferentes pasos del modelo fisiopatológico que el equipo francés ha podido construir hasta el momento a partir de los datos publicados actualmente disponibles. Sobre la base de la inflamación de bajo grado, el estrés oxidativo/nitrosativo y los procesos de apertura de la barrera hematoencefálica, este modelo intenta explicar los mecanismos a través de los cuales los efectos fisiopatológicos podrían tener lugar en el cerebro de los pacientes con EHS o SQM, y cómo puede ocurrir en consecuencia la patogenia de la EHS o la SQM. Los diferentes pasos del modelo se desarrollaron teniendo en cuenta muchos datos científicos disponibles en los artículos publicados previamente por el equipo francés [1,9], en particular,

para las células de microglia, astrocitos y mastocitos [98-101], la hipoxia cerebral [102-108], la histamina [102,109-112], el estrés oxidativo/nitrosativo [48,113-117], la disrupción de la barrera hematoencefálica [103-108,112,118] y para la trans migración de células inflamatorias de la sangre periférica [119,120].

Otro intento de desacreditar el trabajo revisado por pares publicado por el equipo francés fue la alegación de que la metodología utilizada para investigar a los pacientes no era rigurosa. Por ejemplo, se alegó que en el primer estudio de este grupo de investigación [9], 489 de los 1296 pacientes fueron «excluidos» de manera artificial del estudio por razones desconocidas. Esto es incorrecto. Como indica el artículo, estos 489 pacientes fueron excluidos simplemente porque aún no se les había estudiado por completo los hallazgos clínicos, los biomarcadores y las técnicas de imagen. También se afirmó de manera infundada que, puesto que muchos de los pacientes investigados de este estudio de cohorte procedían de diferentes áreas geográficas, como Europa, EE. UU., Canadá, Australia, etc., no se podía haber garantizado una calidad fiable en la recolección de muestras, pues la medición de marcadores se habría realizado en el área geográfica donde vivían los pacientes. Sin embargo, el documento informó de que todos los pacientes investigados en este cohorte se desplazaron hasta París para visitar al equipo francés, y de que todas las pruebas biológicas realizadas sobre los pacientes se llevaron a cabo en un laboratorio biológico único de París con experiencia en investigar a pacientes en condiciones similares, mediante el uso de condiciones técnicas estandarizadas de «buenas prácticas de laboratorio».

### 5.3. Pruebas de provocación «psicológicas»

Limitar el estudio de la EHS al uso de pruebas de provocación «psicológicas» y pruebas bioquímicas en busca de marcadores «fisiológicos» es un objetivo de investigación muy restrictivo y limitado [2], ya que no incluye investigación clínica, epidemiológica, toxicológica y biológica, ni otros ámbitos de la investigación científica, y no cumple con las diferentes recomendaciones de la OMS para la evaluación de la causalidad [45]. Es más, el término «psicológico» no es una etiqueta adecuada, pues las pruebas de exposición simuladas a CEM no deben explorar el comportamiento psicológico de los pacientes con EHS. Más bien, deberían intentar probar la patogénesis, es decir, la posible función de la exposición a CEM en la inducción de intolerancia asociada a los CEM en pacientes presuntamente considerados hipersensibles a los CEM [121-126]. En consecuencia, como se ha indicado anteriormente, cuando se basan en una evaluación no objetiva, generalmente estas pruebas no pueden proporcionar datos creíbles desde el punto de vista científico sobre el papel de la exposición a CEM en la inducción de efectos relacionados con los CEM [122]. Esto puede explicar por qué muchos estudios que utilizan pruebas de provocación en pacientes con EHS han informado de resultados negativos (es decir, sobre la base de criterios de valoración subjetivos, los pacientes no distinguen la exposición simulada de la exposición a CEM). Es más, debemos considerar igualmente que en algunos casos estos resultados «negativos» pueden deberse al hecho de que no todas las fuentes de contaminación electromagnética fueron eliminadas por completo del entorno testado, por lo que una persona que sea sensible a los CEM de muy baja frecuencia o de frecuencias intermedias (p. ej. la «electricidad sucia») podría ser reactiva a frecuencias «incontroladas», en lugar de a la radiación RF que se está analizando.

Lamentablemente, estos hallazgos negativos han reforzado la especulación de los psicólogos que llevaron a cabo estudios anteriores financiados por la industria de las telecomunicaciones del Reino Unido [121] de que la EHS es una enfermedad psicológica no somática [121-124]. Sin embargo, contrariamente a lo que afirma dicha hipótesis, esto no significa que los pacientes con EHS puedan tolerar la exposición a CEM, porque, tal y como se muestra en la Tabla 1, existen muchos problemas de inclusión metodológica y de evaluación, así como errores de interpretación médica asociados al uso de estas pruebas. De hecho, debemos



recordar que para lograr una evaluación científicamente creíble (i) cualquier estudio de provocación debe utilizar criterios de inclusión objetivos basados en la caracterización somática inicial de la EHS, (ii) los procedimientos metodológicos deben basarse en parámetros objetivos adecuados y rigurosos tan cercanos como sea posible a las condiciones reales de exposición del paciente, y (iii) se debe considerar una definición clara del tipo de criterio de valoración objetivo [57]. De hecho, los criterios de valoración subjetivos deben limitarse e incluso evitarse (véase más abajo) en cualquier estudio de provocación, debido a la posible fase de retardo entre la exposición a los CEM y la aparición de los síntomas, y porque una vez que los síntomas han aparecido puede ser difícil para los pacientes distinguir entre la exposición real y la simulación (véase Tabla 1).

**Tabla 1.** Algunos defectos metodológicos que hacen que las pruebas de provocación no sean adecuadas para analizar la exposición simulada a CEM en pacientes con EHS.

1. Ausencia de criterios de inclusión precisos. Falta de criterios objetivos basados en biomarcadores moleculares y técnicas de diagnóstico por imagen.	[62,125,127,128]
2. Ausencia de consideración clara sobre la anamnesis médica y el grado de severidad de la EHS.	[125,127]
3. No considerar de una asociación con la SQM.	[9]
4. No considerar que los pacientes con EHS son intolerantes a determinadas frecuencias de onda artificiales.	[62,125,127,128]
5. Duración de la exposición demasiado.	[125,126]
6. Registro de síntomas realizado demasiado pronto.	[125,127]
7. Criterios de valoración finales dependientes de declaraciones subjetivas.	[62,122–127]
8. Posible condicionamiento psicológico asociado con la EHS debido a sufrimiento anterior.	[129]
9. Posible señal de transmisión de CEM anormal en el caso de la exposición simulada.	[130]

Claramente, no se siguieron los tres pasos indicados del procedimiento informado anteriormente en la mayoría de los estudios de provocación, lo que significa que la interpretación psicológica dogmática actual de los resultados negativos es científicamente irrelevante. Asimismo, al margen de las dependencias en la frecuencia portadora, la modulación, el genotipo, los rasgos fisiológicos y la presencia de captadores de radicales y antioxidantes — todos informados por muchos grupos de investigación— datos recientes sugieren dependencias en los efectos de la radiación RF sobre la polarización, la intermitencia y la coherencia del tiempo de exposición, así como campos electromagnéticos dispersos durante la exposición [78]. La mayoría de estos parámetros no se tuvieron en cuenta en los estudios de provocación, lo que hace que la mayoría de esos estudios no sean concluyentes.

De hecho, no todos los estudios de provocación en pacientes con EHS han arrojado resultados negativos, lo que implica que la exposición a CEM, incluida la exposición a radiación RF y CEM-ELF podría ser un desencadenante potencial de efectos biológicos y clínicos en dichos pacientes. Por ejemplo, en su revisión sistemática de 2011 de 122 estudios de provocación, Rubin et al. [124] seleccionaron arbitrariamente 29 estudios de simple o doble ciego evaluados por haber respetado el protocolo de selección de la evaluación (es decir, haber utilizado una metodología correcta), y consideraron que 5 de estos estudios [51,131-134] estaban asociados de manera fiable con efectos positivos tras la exposición a CEM versus la simulación de exposición. Esto implica que en los llamados pacientes IEI-CEM, los CEM podrían inducir diversas alteraciones fisiológicas objetivas, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial, alteración del reflejo de luz papilar, reducción de la percepción y alteración visuales, electroencefalograma (EEG) alterado durante el sueño, modificaciones de la conductancia de la piel, etc. En comparación con la exposición simulada, también se ha informado sobre la inducción de intolerancia sintomática (en un procedimiento doble ciego de un solo caso de EHS), causada por la transición de campo apagado-encendido o encendido-apagado y no por la presencia de exposición a CEM en sí misma, sin ser consciente el paciente de esta exposición. Como afirman los autores, esto significa que las reacciones somáticas a la exposición subliminal a CEM estadísticamente fiables se obtuvieron en condiciones que excluían razonablemente el efecto causal de cualquier proceso psicológico [56].

Estos datos positivos obtenidos mediante pruebas de provocación también se han expuesto de manera independiente en dos informes anteriores de casos de EHS [56,57] y, más recientemente, en dos estudios que muestran en pacientes con EHS el efecto objetivo de la radiación de microondas pulsada sobre la variabilidad del ritmo cardíaco en un estudio de provocación doble ciego [58] y, más en general, los efectos de la radiación RF en la sangre, el corazón y el sistema nervioso autónomo [59]. Dos científicos alemanes, Andreas Tuengler y Lebrecht von Klitzing, proporcionaron de forma independiente criterios de valoración objetivos similares, pues consideraron que el registro de la variabilidad del ritmo cardíaco, la microcirculación (flujo sanguíneo capilar), los potenciales eléctricos de la piel [135], y los electromiogramas (EMG) [136] eran métodos adecuados no invasivos para su uso en estudios de provocación como una evaluación objetiva final.

Por el contrario, en las denominadas pruebas de provocación «psicológicas», la presunción es que los sujetos son conscientes de que van a ser objeto de una exposición, ya sea real o simulada. Esta es una suposición errónea y no objetiva porque, como se indicó con anterioridad, puede darse un retraso significativo desde la exposición hasta la aparición de cualquier efecto perceptible, y porque el sujeto puede no ser consciente de que los efectos adversos estén realmente produciéndose, mientras que posiblemente los biomarcadores y la respuesta objetiva neurológica y cutánea indicada anteriormente (medida por la variabilidad del ritmo cardíaco, la microcirculación, los potenciales eléctricos de la piel electromiogramas alterados) indican la aparición de un efecto inducido, es decir, causal [135-137].

En consecuencia, contrariamente a las continuas afirmaciones infundadas de una etiología psicológica, estos diferentes hallazgos independientes indican con firmeza un papel causal de los CEM en la inducción de efectos bioclínicos en pacientes con EHS, como es el caso de los pacientes alérgicos, para quienes también ha aumentado la respuesta alérgica tras una exposición aguda a CEM [138,139]. Esto nos llevó a debatir seriamente los criterios de inclusión irrelevantes asociados a la EHS, así como la selección artificial llevada a cabo por Rubin et al. en su llamada revisión de estudios de provocación [124] (véase más abajo el apartado de Discusión).

Si bien la medicina de vanguardia actual debería evitar cualquier interpretación causal de etiología y patogénesis psicológica para la aparición de la EHS y el desarrollo de síntomas, esta sigue siendo, sin embargo, una cuestión abierta fundamental de primer orden. ¿Podrían estas pruebas respaldar el concepto de hipersensibilidad de los pacientes con EHS a los CEM, es decir,



que los pacientes con EHS son más sensibles a los CEM que los sujetos «sanos»? Un preámbulo a esta importante pregunta es que se ha reportado que los sujetos sanos no mostrarían ningún cambio en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la microcirculación o los potenciales eléctricos de la piel bajo exposición a CEM en comparación con un estado de no exposición, mientras que los pacientes con EHS exhiben cambios típicos en estos tres parámetros a medida que pasa el tiempo y posteriormente [135]; esta suposición debe ser seriamente debatida (véase más abajo). De hecho, demostrar la hipersensibilidad a los CEM (es decir, la identificación fisiopatológica específica de la EHS) debería ser el objetivo principal de las pruebas de provocación en pacientes con EHS. Para alcanzar este objetivo, los pacientes con EHS deberían compararse rigurosamente con controles normales sanos en estudios de casos o aleatorizados además de definirse de manera adecuada unos criterios de valoración objetivos. Lamentablemente, hasta el momento no se han llevado a cabo dichos estudios comparativos. Hasta donde sabemos, la hipersensibilidad a los CEM en pacientes con EHS (es decir, la disminución en el umbral de tolerancia a los CEM) no se ha demostrado aún con claridad [124,140] porque, contrariamente a la suposición explicada anteriormente, varios estudios de provocación que utilizaron voluntarios sanos también han puesto de manifiesto algunos efectos biológicos provocados por la exposición a CEM, incluida la actividad barorreflexiva [141], el aumento de la actividad metabólica de la glucosa [142] y, más recientemente, la variabilidad de la frecuencia cardíaca en función de la ratio inspiración/espирación [143].

Por otro lado, queda una segunda pregunta abierta: ¿Podrían las pruebas de provocación determinar la fracción atribuible a la exposición a CEM como desencadenante de intolerancia sintomática y bioclínica en comparación con la de otros supuestos desencadenantes como las sustancias químicas? De hecho, ahora sabemos que la SQM está asociada con la EHS en aproximadamente un 30 % de los pacientes con EHS [1,9], que en la SQM los síntomas de intolerancia asociados se desencadenan por la exposición química [69] y que la SQM está asociada con síntomas clínicos y anomalías biológicas similares a los de la EHS [1,9]; por lo tanto, las sustancias químicas también podrían ser un desencadenante sintomático y bioclínico en estos pacientes. Asimismo, un estrés psicológico podría guardar relación con la exposición química o a CEM (véase Tabla 1). Ciertamente, en futuras pruebas de provocación en pacientes con EHS deberíamos determinar con precisión las diferentes fracciones atribuibles de estos posibles desencadenantes mediante el uso de biomarcadores objetivos específicos adecuados, además de las evaluaciones sintomáticas.

Finalmente, esta breve revisión de las pruebas de provocación confirma que el efecto de los CEM sobre el organismo depende de múltiples parámetros físicos y biológicos, como se ha demostrado experimentalmente en el laboratorio [80]. Además, prácticamente no existe radiación de RF pura, ya que en todas las aplicaciones tecnológicas a la radiación RF se le añaden pulsos y modulación de CEM de muy baja frecuencia. Las señales complejas reales son de intensidad variable en cada momento: los componentes de frecuencia extremadamente baja así como la señal de RF son bioactivos [41]. Igualmente, como los campos eléctricos están asociados físicamente con campos magnéticos, sigue siendo en la práctica extremadamente difícil distinguir con claridad los efectos de unos y de otros en un entorno clínico y biológico. Esto explica por qué, para reproducir la realidad, el uso de pruebas de provocación en humanos es tan complejo y por qué los resultados son difíciles de interpretar. Sin embargo, esta crítica no debe conducir a que se descarte el uso de estas pruebas, sino que debe enfatizar la necesidad de estudios de provocación bien diseñados para complementar los resultados obtenidos por la investigación clínica a través del uso de biomarcadores y técnicas de imagen.

## 6. Discusión

En lo que respecta a la investigación sobre la EHS, parece que actualmente existe una brecha entre los científicos que practican investigaciones médicas destinadas a definir



objetivamente la EHS como un afección patológica, y aquellos que creen que las pruebas de provocación, ya sea en laboratorio o en humanos, son la mejor opción para respaldar la causalidad de la etiología y la intolerancia ambiental relacionada con los CEM. Una posible explicación de los objetivos confusos de estos dos enfoques diferentes es que —a diferencia de otras afecciones patológicas actuales como el cáncer, la diabetes, la obesidad, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cardíacos, etc., en los que su etiología y patogénesis no es necesaria para su identificación nosológica— se supone que la EHS es un estado fisiopatológico particular de hipersensibilidad a los CEM, por lo que se presume que está asociado clínica y biológicamente con una intolerancia causal a la exposición a CEM artificiales [51,53,144,145]. Esta hipotética causalidad ambiental relacionada con los campos electromagnéticos ha sido por tanto estudiada mediante el uso de pruebas de provocación. Lamentablemente, como se ha recalado anteriormente, dado que estas pruebas de provocación se basaron principalmente en métodos bioquímicos/biofísicos objetivos no adecuados [146], la mayoría de ellas no proporcionaron resultados fiables.

Un grave error cometido por Rubin et al. en su revisión de los estudios de provocación disponibles [124], es que los numerosos estudios que analizaron eran de hecho heterogéneos en lo relativo a la inclusión y los criterios de inclusión y valoración, y no fueron diseñados detenidamente para detectar de manera efectiva las respuestas de sensibilidad a los CEM en los denominados pacientes con IEI-CEM, mientras que en el estudio inicial de Rea [51] y los dos estudios de Havas [58,59], los pacientes con EHS habrían sido elegidos conforme a las condiciones iniciales predeterminadas, en función de sus respuestas consistentes y cuantificables a los campos electromagnéticos. En contraste con dichas condiciones operativas, los diferentes protocolos de inclusión heterogéneos no predeterminados utilizados en los diversos estudios de provocación analizados por Rubin et al. pueden explicar por qué, además de una selección muy drástica de estudios (véase la sección anterior sobre pruebas de provocación «psicológica»), podría haber en muchos estudios analizados hasta ahora una hipotética alta tasa de abandono de pacientes hipersensibles que se negaron someterse a los estudios, o que se habían perdido durante el seguimiento porque no toleraban la exposición a los CEM. En consecuencia, debido a estos dos tipos de posibles sesgos de selección, se propone que los resultados negativos obtenidos en la mayoría de los estudios de provocación puedan haber sido aportados artificialmente. Por lo tanto, se especuló erróneamente que las causas de los síntomas asociados con la EHS y la EHS en sí misma no podían estar relacionadas con la exposición a CEM, sino con algún efecto nocebo, es decir, que la EHS era una enfermedad psicológica [124,147]. Dada esta hipótesis, algunos investigadores reportaron inicialmente que podría haber factores psicológicos involucrados en la EHS [148]. Sin embargo, una vez recabaron suficientes datos, se dieron cuenta de que la EHS no estaba relacionada con problemas psicológicos y, de este modo, rectificaron su hipótesis anterior improcedente [149]. De hecho, el llamado efecto nocebo es, en el mejor de los casos, una hipótesis que debe ser validada por estudios experimentales específicos adecuados. Esto no ha ocurrido aún. Por el contrario, se ha demostrado que los problemas psicológicos asociados con la EHS eran secundarios a la aparición de la enfermedad, no la causa [150]. Asimismo, las anomalías moleculares y radiológicas que el equipo francés y otros han observado demuestran que la EHS es una enfermedad de origen somático, no una enfermedad psicológica. Es más, como se ha señalado anteriormente, otra interpretación errónea de las pruebas de provocación es que su objetivo se confundió con la investigación sobre la etiología y no se limitó a la búsqueda de intolerancia a la exposición a CEM. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se cree que la SQM no solo es un estado de mayor sensibilidad sintomática a múltiples sustancias químicas, sino que también es causada por sustancias químicas ambientales en huéspedes genéticamente susceptibles [69].

Estas consideraciones, añadidas a la falta de una previa identificación nosológica objetiva de la EHS, pueden explicar por qué hasta ahora la OMS ha adscrito la EHS como una condición de morbilidad y no como una afección patológica, y por qué, en consecuencia, la EHS no está aún



incluida en la CIE de la OMS. Una consideración adicional es que la clasificación CIE de las diversas enfermedades identificadas nosológicamente está separada de la descripción de sus etiologías. En consecuencia, mientras que los campos electromagnéticos, incluidos los campos electromagnéticos de muy baja frecuencia y la radiación RF, han sido reconocidos independientemente por la IARC como posiblemente cancerígenos [30,31], en la CIE-10 el cáncer se cita por separado de los campos electromagnéticos y otras etiologías, como es el caso de las otras enfermedades y afecciones patológicas incluidas en la CIE. Por lo tanto, mientras que el capítulo XX de la CIE-10 titulado «Causas externas de morbilidad y mortalidad» incluye las radiaciones no ionizantes como la radiación RF bajo el código W90 como posible causa de enfermedades [151], las enfermedades que pueden resultar de las radiaciones no ionizantes se enumeran separadas de sus supuestos orígenes causales. En consecuencia, sea cual sea el origen causal de la EHS, actualmente no hay razón para creer que la OMS vaya a aceptar que la EHS se incluya en posteriores ediciones de la CIE, mientras no se reconozca como un afección patológica propia. Por ese motivo, es de vital importancia la investigación clínica diseñada con el fin de definir y caracterizar la EHS de manera objetiva si queremos que esta sea reconocida como un afección patológica propia y, de esta manera, se incluya como propone la Academia Europea de Medicina Ambiental (EUROPAEM) [152] en las futuras CIE de la OMS.

Como consecuencia adicional de todas estas cuestiones, la investigación clínica debe reforzarse para definir y dilucidar con mayor precisión los hallazgos aún no explicados. Las pruebas de provocación deben repetirse en condiciones metodológicas más sólidas, incluida no solo la exposición a radiación RF, sino también la exposición a todas las formas de CEM, como las frecuencias extremadamente bajas y las frecuencias intermedias («electricidad sucia»); pero solo después de que se hayan definido clara y objetivamente los criterios diagnósticos de inclusión y de evaluación. Por último, además de los hallazgos de laboratorio experimentales *in vitro* e *in vivo* que utilizan CEM y sustancias químicas como posibles desencadenantes de enfermedades, también se debe considerar la epidemiología, pues se trata de una herramienta muy eficaz y relevante en la investigación en salud pública. En cualquier caso, sería extremadamente ineficaz y peligroso restringir la investigación sobre enfermedades a científicos que no están familiarizados con la investigación clínica y la medicina. En otras palabras, es a través de una estrecha colaboración entre médicos, epidemiólogos y biólogos, así como biofísicos y bioquímicos, que la verdad sobre la EHS emergerá progresivamente, pues sigue siendo una patología ambiental emergente e intrigante, con implicaciones de alto riesgo para la salud pública mundial [153], en este nuestro mundo cada vez más contaminado electromagnéticamente, debido en concreto al despliegue generalizado de tecnologías inalámbricas [154].

**Contribuciones de autores:** Conceptualización, D.B. y G.L.C.; validación, D.B., G.L.C., P.I., D.O.C., L.H., M.K., I.B., M.H., F.A., G.H., A.B.M., D.C., C.D.L., L.v.K., M.L.P., P.B., Y.S., C.S., M.S., D.D., J.M.M., S.M.J.M., M.R.H., H.M., G.L., R.T., A.T., P.M.-C., I.U., T.K., E.B. y A.V.V.; análisis formal, D.B., I.B., P.B., L.H., M.H., D.C. y M.L.P.; preparación-escritura del borrador final, D.B.; escritura-revisión y edición, D.B., G.L.C., P.I., D.O.C., L.H., M.K., I.B., M.H., F.A., G.H., A.B.M., D.C., C.D.L., L.v.K., M.L.P., P.B., Y.S., C.S., M.S., D.D., J.M.M., S.M.J.M., M.R.H., H.M., G.L., R.T., A.T., P.M.-C., I.U., T.K., E.B. y A.V.V.; visualización, D.B., I.B., y M.H.; supervisión, D.B. y P.I.; administración del proyecto, P.I.; obtención de financiación, D.B. y P.I. Todos los autores han leído y aprobado la versión publicada del manuscrito.

**Financiación:** Este estudio no ha recibido financiación externa. Esta investigación ha sido financiada por el European Cancer and Environment Research Institute (ECERI), subvención número 0001092020.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a Dimitris J. Panagopoulos (National Center for Scientific Research «Demokritos», Atenas, Grecia) su revisión crítica y sus comentarios.

**Conflictos de intereses:** Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar. Todos los coautores han visto y están de acuerdo con el contenido del manuscrito, y no existe ningún interés económico que



reportar. Certificamos que se trata de un trabajo original y que no está bajo revisión por parte de ninguna otra publicación.

## Referencias

- Belpomme, D.; Irigaray, P. Electrohypersensitivity as a Newly Identified and Characterized Neurologic Pathological Disorder: How to Diagnose, Treat, and Prevent It. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1915. [CrossRef]
- Leszczynski, D. EHS or not EHS: What about Are Studies by Belpomme and His Team? Available online: <https://betweenrockandhardplace.wordpress.com/2020/08/22/ehs-or-not-ehs-what-about-are-studies-by-belpomme-and-his-team/> (accessed on 6 February 2021).
- Jouanna, J. Hippocratic Rationalism and the Divine. In *Hippocrates*; Gilman, S.L., Ed.; DeBevoise, M.B., Translator; The John Hopkins University Press: Baltimore, MD, USA; London, UK, 1999; pp. 179–181.
- Askitopoulou, H.; Stefanakis, G.; Astyrakaki, E.; Papaioannou, A.; Agouridakis, P. Emergencies and acute diseases in the collected works of Hippocrates: Observation, examination, prognosis, therapy. *Eur. J. Emerg. Med.* **2016**, *23*, 399–405. [CrossRef]
- Lüderitz, B. Hippocrates of Kos—The father of modern medicine. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* **2010**, *5*, 3–6. [CrossRef]
- Strimbu, K.; Tavel, J.A. What are biomarkers? *Curr. Opin. HIV AIDS* **2010**, *5*, 463–466. [CrossRef][PubMed]
- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US). 2016. Available online: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/)(accessed on 16 March 2021).
- Califf, R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med.* **2018**, *243*, 213–221. [CrossRef]
- Belpomme, D.; Campagnac, C.; Irigaray, P. Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Rev. Environ. Health* **2015**, *30*, 251–271, Erratum in **2016**. [CrossRef][PubMed]
- Belpomme, D.; Irigaray, P.; Sasco, A.J.; Newby, J.A.; Howard, V.; Clapp, R.; Hardell, L. The growing incidence of cancer: Role of lifestyle and screening detection. *Int. J. Oncol.* **2007**, *30*, 1037–1049. [CrossRef][PubMed]
- Irigaray, P.; Newby, J.A.; Clapp, R.; Hardell, L.; Howard, V.; Montagnier, L.; Epstein, S.; Belpomme, D. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: An overview. *Biomed. Pharmacother.* **2007**, *61*, 640–658. [CrossRef]
- Belpomme, D.; Irigaray, P.; Hardell, L.; Clapp, R.; Montagnier, L.; Epstein, S.; Sasco, A.J. The multitude and diversity of environmental carcinogens. *Environ. Res.* **2007**, *105*, 414–429. [CrossRef]
- Irigaray, P.; Belpomme, D. Basic properties and molecular mechanisms of exogenous chemical carcinogens. *Carcinogenesis* **2010**, *31*, 135–148. [CrossRef]
- Mantzavinos, V.; Alexiou, A. Biomarkers for Alzheimer’s Disease Diagnosis. *Curr. Alzheimer Res.* **2017**, *14*, 1149–1154. [CrossRef]
- Ding, L.; Xu, Y.; Liu, S.; Bi, Y.; Xu, Y. Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. *J. Diabetes* **2018**, *10*, 365–372. [CrossRef][PubMed]
- Body, R.; Hendry, C. Cardiac Biomarkers in Emergency Care. *Cardiol. Clin.* **2018**, *36*, 27–36. [CrossRef]
- Chen, X.-E.; Huang, S.; Kerr, D. Biomarkers in clinical medicine. In *Integration of Biomarkers into Epidemiology Study Design*; IARC Publication: Lyon, France, 2008; pp. 303–322. Available online: [https://publications.iarc.fr/uploads/media/publication\\_inline/0001/02/33f111bfadb61211e9775dbf48c843c92f4220f9.pdf](https://publications.iarc.fr/uploads/media/publication_inline/0001/02/33f111bfadb61211e9775dbf48c843c92f4220f9.pdf)(accessed on 6 February 2021).
- Kuller, L.H. Epidemiology: Then and Now. *Am. J. Epidemiol.* **2016**, *183*, 372–380. [CrossRef]
- Hill, A.B. The environment and disease: Association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* **1965**, *58*, 295–300. [CrossRef]
- Hardell, L.; Carlberg, M.; Hansson Mild, K. Re-analysis of risk for glioma in relation to mobile telephone use: Comparison with the results of the Interphone international case-control study. *Int. J. Epidemiol.* **2011**, *40*, 1126–1128. [CrossRef][PubMed]
- Hardell, L.; Carlberg, M.; Söderqvist, F.; Mild, K.H. Pooled analysis of case-control studies on acoustic neuroma diagnosed 1997–2003 and 2007–2009 and use of mobile and cordless phones. *Int. J. Oncol.* **2013**, *43*, 1036–1044. [CrossRef]
- Kundi, M. The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer. *Environ. Health Perspect.* **2009**, *117*, 316–324. [CrossRef]
- Myung, S.K.; Ju, W.; McDonnell, D.D.; Lee, Y.J.; Kazinets, G.; Cheng, C.T.; Moskowitz, J.M. Mobile phone use and risk of tumors: A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 5565–5572. [CrossRef]
- Stein, Y.; Levy-Nativ, O.; Richter, E.D. A sentinel case series of cancer patients with occupational exposures to electromagnetic non-ionizing radiation and other agents. *Eur. J. Oncol.* **2011**, *16*, 21–54. [CrossRef]
- Coureau, G.; Bouvier, G.; Lebaillly, P.; Fabbro-Peray, P.; Gruber, A.; Leffondre, K.; Guillamo, J.S.; Loiseau, H.; Mathoulin-Pélissier, S.; Salamon, R.; et al. Mobile phone use and brain tumours in the CERENAT case-control study. *Occup. Environ. Med.* **2014**, *71*, 514–522. [CrossRef]
- De Vocht, F. Inferring the 1985–2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls. *Environ. Int.* **2016**, *97*, 100–107. [CrossRef]



27. Ahlbom, A.; Day, N.; Feychting, M.; Roman, E.; Skinner, J.; Dockerty, J.; Linet, M.; McBride, M.; Michaelis, J.; Olsen, J.H.; et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br. J. Cancer*. **2000**, *83*, 692–698. [CrossRef]
28. Draper, G.; Vincent, T.; Kroll, M.E.; Swanson, J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: A case-control study. *BMJ* **2005**, *330*, 1290. [CrossRef]
29. Carles, C.; Esquirol, Y.; Turuban, M.; Piel, C.; Migault, L.; Pouchieu, C.; Bouvier, G.; Fabbro-Peray, P.; Lebailly, P.; Baldi, I. Residential proximity to power lines and risk of brain tumor in the general population. *Environ. Res.* **2020**, *185*, 109473. [CrossRef]
30. IARC (International Agency for Research on Cancer). Non-ionizing radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. In *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*; IARC Press: Lyon, France, 2002; Volume 80, p. 341.
31. IARC (International Agency for Research on Cancer). Non-ionizing radiation, Part 2: Radiofrequency electromagnetic fields. In *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*; IARC Press: Lyon, France, 2013; Volume 102, p. 406.
32. Choi, Y.J.; Moskowitz, J.M.; Myung, S.K.; Lee, Y.R.; Hong, Y.C. Cellular Phone Use and Risk of Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 8079. [CrossRef]
33. National Toxicology Program. *NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies in Hsd: Sprague Dawley SD Rats Exposed to Whole-Body Radio Frequency Radiation at a Frequency (900 MHz) and Modulations (GSM and CDMA) Used by Cell Phones*; NTP: Washington, DC, USA, 2018. Available online: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about\\_ntp/trpanel/2018/march/tr595peerdraft.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2018/march/tr595peerdraft.pdf)(accessed on 16 March 2021).
34. National Toxicology Program. *NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies in B6C3F1/N Mice Exposed to WholeBody Radio Frequency Radiation at a Frequency (1900 MHz) and Modulations (GSM and CDMA) Used by Cell Phones*; NTP: Washington, DC, USA, 2018. Available online: [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about\\_ntp/trpanel/2018/march/tr596peerdraft.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2018/march/tr596peerdraft.pdf)(accessed on 16 March 2021).
35. Falcioni, L.; Bua, L.; Tibaldi, E.; Lauriola, M.; De Angelis, L.; Gnudi, F.; Mandrioli, D.; Manservigi, M.; Manservigi, F.; Manzoli, I.; et al. Report of final results regarding brain and heart tumors in Sprague-Dawley rats exposed from prenatal life until natural death to mobile phone radiofrequency field representative of a 1.8 GHz GSM base station environmental emission. *Environ. Res.* **2018**, *165*, 496–503. [CrossRef][PubMed]
36. Soffritti, M.; Tibaldi, E.; Padovani, M.; Hoel, D.G.; Giuliani, L.; Bua, L.; Lauriola, M.; Falcioni, L.; Manservigi, M.; Manservigi, F.; et al. Synergism between sinusoidal-50 Hz magnetic field and formaldehyde in triggering carcinogenic effects in male Sprague-Dawley rats. *Am. J. Ind. Med.* **2016**, *59*, 509–521. [CrossRef][PubMed]
37. Soffritti, M.; Tibaldi, E.; Padovani, M.; Hoel, D.G.; Giuliani, L.; Bua, L.; Lauriola, M.; Falcioni, L.; Manservigi, M.; Manservigi, F.; et al. Life-span exposure to sinusoidal-50 Hz magnetic field and acute low-dose  $\gamma$  radiation induce carcinogenic effects in Sprague-Dawley rats. *Int. J. Radiat. Biol.* **2016**, *92*, 202–214. [CrossRef][PubMed]
38. Chou, C.K.; Guy, A.W.; Kunz, L.L.; Johnson, R.B.; Crowley, J.J.; Krupp, J.H. Long-term, low-level microwave irradiation of rats. *Bioelectromagnetic* **1992**, *13*, 469–496. [CrossRef]
39. Lai, H.; Singh, N.P. Acute low-intensity microwave exposure increases DNA single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics* **1995**, *16*, 207–210. [CrossRef]
40. Yakymenko, I.; Tsybulin, O.; Sidorik, E.; Henshel, D.; Kyrylenko, O.; Kyrylenko, S. Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagn. Biol. Med.* **2016**, *35*, 186–202. [CrossRef][PubMed]
41. Panagopoulos, D.J. Comparing DNA Damage Induced by Mobile Telephony and Other Types of Man-Made Electromagnetic Fields. *Mutat. Res.* **2019**, *781*, 53–62. [CrossRef][PubMed]
42. Miller, A.B.; Morgan, L.L.; Udasin, I.; Davis, D.L. Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102). *Environ. Res.* **2018**, *167*, 673–683. [CrossRef]
43. Hardell, L.; Carlberg, M. Comments on the US National Toxicology Program technical reports on toxicology and carcinogenesis study in rats exposed to whole-body radiofrequency radiation at 900 MHz and in mice exposed to whole-body radiofrequency radiation at 1900 MHz. *Int. J. Oncol.* **2019**, *54*, 111–127. [CrossRef][PubMed]
44. Soffritti, M.; Giuliani, L. The carcinogenic potential of non-ionizing radiations: The cases of S-50 Hz MF and 1.8 GHz GSM radiofrequency radiation. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2019**, *125*, 1–12. [CrossRef][PubMed]
45. World Health Organization. *Framework for Developing Health-Based EMF Standards*; WHO: Geneva, Switzerland, 2006; ISBN 9241594330. Available online: [www.who.int/peh-emf/standards/EMF\\_standards\\_framework%5b1%5d.pdf](http://www.who.int/peh-emf/standards/EMF_standards_framework%5b1%5d.pdf)(accessed on 6 February 2021).
46. De Luca, C.; Thai, J.C.; Raskovic, D.; Cesareo, E.; Caccamo, D.; Trukhanov, A.; Korkina, L. Metabolic and genetic screening of electromagnetic hypersensitive subjects as a feasible tool for diagnostics and intervention. *Mediators Inflamm.* **2014**, *2014*, 924184. [CrossRef]
47. Heuser, G.; Heuser, S.A. Functional brain MRI in patients complaining of electrohypersensitivity after long term exposure to electromagnetic fields. *Rev. Environ. Health* **2017**, *32*, 291–299. [CrossRef][PubMed]



48. Irigaray, P.; Caccamo, D.; Belpomme, D. Oxidative stress in electrohypersensitivity self reporting patients: Results of a prospective in vivo investigation with comprehensive molecular analysis. *Int. J. Mol. Med.* **2018**, *42*, 1885–1898. [CrossRef][PubMed]
49. Irigaray, P.; Lebar, P.; Belpomme, D. How Ultrasonic Cerebral Tomosphygmography can Contribute to the Diagnosis of Electrohypersensitivity. *J. Clin. Diagn. Res.* **2018**, *6*, 143. [CrossRef]
50. Greco, F. Technical Assessment of Ultrasonic Cerebral Tomosphygmography and New Scientific Evaluation of Its Clinical Interest for the Diagnosis of Electrohypersensitivity and Multiple Chemical Sensitivity. *Diagnostics* **2020**, *10*, 427. [CrossRef]
51. Rea, W.J.; Pan, Y.; Fenyves, E.F.; Sujisawa, I.; Suyama, H.; Samadi, N.; Ross, G.H. Electromagnetic field sensitivity. *J. Bioelectr.* **1991**, *10*, 214–256. [CrossRef]
52. WHO (World Health Organization). *Electromagnetic Fields and Public Health, Electromagnetic Hypersensitivity*; WHO Fact Sheet No. 296; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2005.
53. Hansson Mild, K.; Repacholi, M.; van Deventer, E.; Ravazzani, P. (Eds.) Electromagnetic hypersensitivity. In Proceedings of the WHO International Seminar and Working Group Meeting on EMF Hypersensitivity, Prague, Czech Republic, 25–27 October 2004; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006. ISBN 9241594128.
54. Hocking, B. Microwave sickness: A reappraisal. *Occup. Med.* **2001**, *51*, 66–69. [CrossRef]
55. Hocking, B.; Westerman, R. Neurological changes induced by a mobile phone. *Occup. Med.* **2002**, *52*, 413–415. [CrossRef] [PubMed]
56. Hocking, B.; Westerman, R. Neurological effects of radiofrequency radiation. *Occup. Med.* **2003**, *53*, 123–127. [CrossRef]
57. McCarty, D.E.; Carrubba, S.; Chesson, A.L.; Frilot, C.; Gonzalez-Toledo, E.; Marino, A.A. Electromagnetic Hypersensitivity: Evidence for a Novel Neurological Syndrome. *Int. J. Neurosci.* **2011**, *121*, 670–676. [CrossRef]
58. Havas, M.; Marrongelle, J.; Pollner, B.; Kelley, E.; Rees, C.; Tully, L. Provocation study using heart rate variability shows microwave radiation from 2.4 GHz cordless phone affects autonomic nervous system. In *Non-Thermal Effects and Mechanisms of Interaction between Electromagnetic Fields and Living Matter*; Mattioli: Fidenza, Italy, 2010; pp. 273–300. ISBN 9788862611664.
59. Havas, M. Radiation from wireless technology affects the blood, the heart and the autonomic nervous system. *Rev. Environ. Health* **2013**, *28*, 75–84. [CrossRef]
60. Anon. Does Short-term Exposure to Cell Phone Radiation Affect the Blood? Wise Traditions Winter. 2014. Available online: <https://www.globalresearch.ca/does-short-term-exposure-to-cell-phone-radiation-affect-the-blood/5429108>(accessed on 6 February 2021).
61. Dodge, C.H. Clinical and hygienic aspects of exposure to electromagnetic fields. In *Biological Effects and Health Implications of Microwave Radiation, Symposium Proceedings, Richmond, VA, USA, 17–19 September 1970*; Cleary, S.I., Ed.; USDHEW: Boston, MA, USA, 1970; Volume 70, pp. 140–149.
62. Rössli, M. Radiofrequency electromagnetic field exposure and non-specific symptoms of ill health: A systematic review. *Environ. Res.* **2008**, *107*, 277–287. [CrossRef][PubMed]
63. Johansson, A.; Nordin, S.; Heiden, M.; Sandström, M. Symptoms, personality traits, and stress in people with mobile phone-related symptoms and electromagnetic hypersensitivity. *J. Psychosom. Res.* **2010**, *68*, 37–45. [CrossRef][PubMed]
64. Nordin, S.; Neely, G.; Olsson, D.; Sandström, M. Odor and noise intolerance in persons with self-reported electromagnetic hypersensitivity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2014**, *11*, 8794–8805. [CrossRef][PubMed]
65. Medeiros, L.N.; Sanchez, T.G. Tinnitus and cell phones: The role of electromagnetic radiofrequency radiation. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **2016**, *82*, 97–104. [CrossRef][PubMed]
66. Belpomme, D.; Hardell, L.; Belyaev, I.; Burgio, E.; Carpenter, D.O. Thermal and non-thermal health effects of low intensity non-ionizing radiation: An international perspective. *Environ. Pollut.* **2018**, *242*, 643–658. [CrossRef]
67. Dalle-Donne, I.; Rossi, R.; Colombo, R.; Giustarini, D.; Milzani, A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem.* **2006**, *52*, 601–623. [CrossRef]
68. Stein, Y.; Udasin, I.G. Electromagnetic hypersensitivity (EHS, microwave syndrome)—Review of mechanisms. *Environ. Res.* **2020**, *186*, 109445. [CrossRef][PubMed]
69. Bartha, L.; Baumzweiger, W.; Buscher, D.S.; Callender, T.; Dahl, K.A.; Davidoff, A.; Donnay, A.; Edelson, S.B.; Elson, B.D.; Elliott, E.; et al. Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Arch. Environ. Health* **1999**, *54*, 147–149. [CrossRef]
70. Lacour, M.; Zunder, T.; Schmidtke, K.; Vaith, P.; Scheidt, C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)—Suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2005**, *208*, 141–151. [CrossRef]
71. Calabrò, E.; Condello, S.; Currò, M.; Ferlazzo, N.; Caccamo, D.; Magazù, S.; Ientile, R. Modulation of heat shock protein response in SH-SY5Y by mobile phone microwaves. *World. J. Biol. Chem.* **2012**, *3*, 34–40. [CrossRef]
72. Calabrò, E.; Condello, S.; Currò, M.; Ferlazzo, N.; Vecchio, M.; Caccamo, D.; Magazù, S.; Ientile, R. 50 Hz electromagnetic field produced changes in FTIR spectroscopy associated with mitochondrial transmembrane potential reduction in neuronal-like SH-SY5Y cells. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2013**, *2013*, 414393. [CrossRef]
73. Calabrò, E.; Condello, S.; Currò, M.; Ferlazzo, N.; Caccamo, D.; Magazù, S.; Ientile, R. Effects of low intensity static magnetic field on FTIR spectra and ROS production in SH-SY5Y neuronal-like cells. *Bioelectromagnetics* **2013**, *34*, 618–629. [CrossRef][PubMed]



74. Kheifets, L.; Repacholi, M.; Saunders, R.; van Deventer, E. The sensitivity of children to electromagnetic fields. *Pediatrics* **2005**, *116*, e303–e313. [CrossRef]
75. Herbert, M.R.; Sage, C. Autism and EMF? Plausibility of a pathophysiological link—Part, I. *Pathophysiology* **2013**, *20*, 191–209. [CrossRef]
76. Herbert, M.R.; Sage, C. Autism and EMF? Plausibility of a pathophysiological link part II. *Pathophysiology* **2013**, *20*, 211–234. [CrossRef]
77. Panagopoulos, D.J.; Johansson, O.; Carlo, G.L. Polarization: A Key Difference between Man-made and Natural Electromagnetic Fields, in regard to Biological Activity. *Sci. Rep.* **2015**, *12*, 14914. [CrossRef]
78. Belyaev, I. Dependence of Non-Thermal Biological Effects of Microwaves on Physical and Biological Variables: Implications for Reproducibility and Safety Standards. In *Non-Thermal Effects and Mechanisms of Interaction between Electromagnetic Fields and Living Matter*; Mattioli: Fidenza, Italy, 2010; pp. 187–218. ISBN 9788862611664.71.
79. Sage, C. The implications of non-linear biological oscillations on human electrophysiology for electrohypersensitivity (EHS) and multiple chemical sensitivity (MCS). *Rev. Environ. Health* **2015**, *30*, 293–303. [CrossRef]
80. Belyaev, I. Biophysical mechanisms for nonthermal microwave effects. In *Electromagnetic Fields in Biology and Medicine*; Markov, M., Ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2015; pp. 49–68.
81. Panagopoulos, D.J.; Karabarbounis, A.; Margaritis, L.H. Mechanism for action of electromagnetic fields on cells. *Biochem Biophys. Res. Commun.* **2002**, *298*, 95–102. [CrossRef]
82. Pall, M.L. Electromagnetic fields act via activation of voltage-gated calcium channels to produce beneficial or adverse effects. *J. Cell Mol. Med.* **2013**, *17*, 958–965. [CrossRef]
83. Pall, M.L. Electromagnetic field activation of voltage-gated calcium channels: Role in therapeutic effects. *Electromagn. Biol. Med.* **2014**, *33*, 251. [CrossRef]
84. Pakhomov, A.G.; Akyel, Y.; Pakhomova, O.N.; Stuck, B.E.; Murphy, M.R. Current state and implications of research on biological effects of millimeter waves: A review of the literature. *Bioelectromagnetics* **1998**, *19*, 393–413. [CrossRef]
85. Dasdag, S.; Akdag, M.Z.; Ayyildiz, O.; Demirtas, O.C.; Yayla, M.; Sert, C. Do cellular phones alter blood parameters and birth weight of rats? *Electromagn. Biol. Med.* **2000**, *19*, 107–113. [CrossRef]
86. Belyaev, I.Y. Non-thermal Biological Effects of Microwaves. *Microwave Rev.* **2005**, *11*, 13–29.
87. Belyaev, I.Y.; Hillert, L.; Protopopova, M.; Tamm, C.; Malmgren, L.O.; Persson, B.R.; Selivanova, G.; Harms-Ringdahl, M. 915 MHz microwaves and 50 Hz magnetic field affect chromatin conformation and 53BP1 foci in human lymphocytes from hypersensitive and healthy persons. *Bioelectromagnetics* **2005**, *26*, 173–184. [CrossRef]
88. Hardell, L.; Sage, C. Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards. *Biomed. Pharmacother.* **2008**, *62*, 104–109. [CrossRef][PubMed]
89. Akdag, M.Z.; Bilgin, M.H.; Dasdag, S.; Tumer, C. Alteration of nitric oxide production in rats exposed to a prolonged, extremely low-frequency magnetic field. *Electromagn. Biol. Med.* **2007**, *26*, 99–106. [CrossRef]
90. Friedman, J.; Kraus, S.; Hauptman, Y.; Schiff, Y.; Seger, R. Mechanism of short-term ERK activation by electromagnetic fields at mobile phone frequencies. *Biochem. J.* **2007**, *405*, 559–568. [CrossRef]
91. Luukkonen, J.; Hakulinen, P.; Maki-Paakkanen, J.; Juutilainen, J.; Naarala, J. Enhancement of chemically induced reactive oxygen species production and DNA damage in human SH-SY5Y neuroblastoma cells by 872 MHz radiofrequency radiation. *Mutat. Res.* **2009**, *662*, 54–58. [CrossRef]
92. Jorge-Mora, T.; Alvarez, F.M.; Leiro-Vidal, J.M.; Jorge-Barreiro, F.J.; Ares-Pena, F.; Lopez-Martin, M.E. Exposure to 2.45 GHz Microwave Radiation Provokes Cerebral Changes in Induction of Hsp-90  $\alpha/\beta$  Heat Shock Protein in Rat. *PIER* **2010**, *100*, 351–379. [CrossRef]
93. Kim, S.J.; Jang, Y.W.; Hyung, K.E.; Lee, D.K.; Hyun, K.H.; Jeong, S.H.; Min, K.H.; Kang, W.; Jeong, J.H.; Park, S.Y.; et al. Extremely low-frequency electromagnetic field exposure enhances inflammatory response and inhibits effect of antioxidant in RAW 264.7 cells. *Bioelectromagnetics* **2017**, *38*, 374–385. [CrossRef]
94. Alkis, M.E.; Akdag, M.Z.; Dasdag, S. Effects of Low-Intensity Microwave Radiation on Oxidant-Antioxidant Parameters and DNA Damage in the Liver of Rats. *Bioelectromagnetics* **2021**, *42*, 76–85. [CrossRef][PubMed]
95. Royal Belgium Academy of Medicine. 2015, *Brussels International Scientific Declaration on Electromagnetic Hypersensitivity and Multiple Chemical Sensitivity*; Royal Belgium Academy of Medicine: Brussels, Belgium, 2015; Available online: [Eceri-institute.org/fichiers/1441982765\\_Statement\\_EN\\_DEFINITIF.pdf](https://eceri-institute.org/fichiers/1441982765_Statement_EN_DEFINITIF.pdf) (accessed on 6 February 2021).
96. Carpenter, D.O.; Belpomme, D. Idiopathic environmental intolerance. *Rev. Environ. Health* **2015**, *30*, 257. [CrossRef][PubMed]
97. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP statement on the ‘Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz)’. *Health Phys.* **2009**, *97*, 257–258. [CrossRef][PubMed]
98. Ribatti, D. The crucial role of mast cells in blood-brain barrier alterations. *Exp. Cell Res.* **2015**. [CrossRef]
99. Lindsberg, P.J.; Strbian, D.; Karjalainen-Lindsberg, M.L. Mast cells as early responders in the regulation of acute blood-brain barrier changes after cerebral ischemia and hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* **2010**, *30*, 689–702. [CrossRef][PubMed]
100. Nordal, R.A.; Wong, C.S. Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2005**, *62*, 279–287. [CrossRef][PubMed]



101. Block, M.L.; Zecca, L.; Hong, J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. *Nat. Rev. Neurosci.* **2007**, *8*, 57–69. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
102. De Ley, G.; Demeester, G.; Leusen, L. Cerebral histamine in hypoxia. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* **1984**, *94*, 33–35.
103. Dux, E.; Temesvári, P.; Joó, F.; Adám, G.; Clementi, F.; Dux, L.; Hideg, J.; Hossmannet, K.A. The blood-brain barrier in hypoxia: Ultrastructural aspects and adenylate cyclase activity of brain capillaries. *Neuroscience* **1984**, *12*, 951–958. [[CrossRef](#)]
104. Hardebo, J.E.; Beley, A. Influence of blood pressure on bloodbrain barrier function in brain ischemia. *Acta Neurol. Scand.* **1984**, *70*, 356–359. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
105. Gotoh, O.; Asano, T.; Koide, T.; Takakura, K. Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I: The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. *Stroke* **1985**, *16*, 101–109. [[CrossRef](#)]
106. Hatashita, S.; Hoff, J.T. Brain edema and cerebrovascular permeability during cerebral ischemia in rats. *Stroke* **1990**, *21*, 582–588. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
107. Pache, M.; Keiser, H.J.; Akhalbedashvili, N.; Lienert, C.; Dubler, B.; Kappos, L.; Flammer, J. Extraocular blood flow and endothelin-1 plasma levels in patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* **2003**, *49*, 164–168. [[CrossRef](#)]
108. Davies, A.L.; Desai, R.A.; Bloomfield, P.S.; McIntosh, P.R.; Chapple, K.J.; Linington, C.; Fairless, R.; Diem, R.; Kasti, M.; Murphy, M.P.; et al. Neurological deficits caused by tissue hypoxia in neuroinflammatory disease. *Ann. Neurol.* **2013**, *74*, 815–825. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
109. Hösl, L.; Hösl, E.; Schneider, U.; Wiget, W. Evidence for the existence of histamine H1- and H2-receptors on astrocytes of cultured rat central nervous system. *Neurosci. Lett.* **1984**, *48*, 287–291. [[CrossRef](#)]
110. Dong, Y.; Benveniste, E.N. Immune function of astrocytes. *Glia* **2001**, *36*, 180–190. [[CrossRef](#)]
111. Adachi, N. Cerebral ischemia and brain histamine. *Brain Res. Rev.* **2005**, *50*, 275–286. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
112. Zhu, J.; Qu, C.; Lu, X.; Zhang, S. Activation of microglia by histamine and substance P. *Cell Physiol. Biochem.* **2014**, *34*, 768–780. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
113. Oscar, K.J.; Hawkins, T.D. Microwave alteration of the blood-brain barrier system of rats. *Brain Res.* **1977**, *126*, 281–293. [[CrossRef](#)]
114. Oscar, K.J.; Gruenau, S.P.; Folker, M.T.; Rapoport, S.I. Local cerebral blood flow after microwave exposure. *Brain Res.* **1981**, *204*, 220–225. [[CrossRef](#)]
115. Albert, E.N.; Kerns, J.M. Reversible microwave effects on the blood-brain barrier. *Brain Res.* **1981**, *230*, 153–164. [[CrossRef](#)]
116. Kasparová, S.; Brezová, V.; Valko, M.; Horecký, J.; Mlynárik, V.; Liptaj, T.; Vancová, O.; Ulicná, O.; Dobrota, D. Study of the oxidative stress in a rat model of chronic brain hypoperfusion. *Neurochem. Int.* **2005**, *46*, 601–611. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
117. Nittby, H.; Grafström, G.; Eberhardt, J.L.; Malmgren, L.; Brun, A.; Persson, B.R.; Salford, L.G. Radiofrequency and extremely low-frequency electromagnetic field effects on the blood-brain barrier. *Electromagn. Biol. Med.* **2008**, *27*, 103–126. [[CrossRef](#)]
118. Raslan, F.; Schwarz, T.; Meuth, S.G.; Austinat, M.; Bader, M.; Renné, T.; Roosen, K.; Stoll, G.; Sirén, A.L.; Kleinschnitz, C. Inhibition of bradykinin receptor B1 protects mice from focal brain injury by reducing blood-brain barrier leakage and inflammation. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* **2010**, *30*, 1477–1486. [[CrossRef](#)]
119. Gurney, K.J.; Estrada, E.Y.; Rosenberg, G.A. Blood-brain barrier disruption by stromelysin-1 facilitates neutrophil infiltration in neuroinflammation. *Neurobiol. Dis.* **2006**, *23*, 87–96. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
120. Moretti, R.; Pansiot, J.; Bettati, D.; Strazielle, N.; Ghersi-Egea, J.F.; Damante, G.; Fleiss, B.; Titomanlio, L.; Gressens, P. Blood-brain barrier dysfunction in disorders of the developing brain. *Front. Neurosci.* **2015**, *9*, 40. [[CrossRef](#)]
121. Rubin, G.J.; Das Munshi, J.; Wessely, S. Electromagnetic hypersensitivity: A systematic review of provocation studies. *Psychosom. Med.* **2005**, *67*, 224–232. [[CrossRef](#)]
122. Eltiti, S.; Wallace, D.; Ridgewell, A.; Zougkou, K.; Russo, R.; Sepulveda, F.; Mirshekar-Syahkal, D.; Rasor, P.; Deeble, R.; Fox, E. Does short-term exposure to mobile phone base station signals increase symptoms in individuals who report sensitivity to electromagnetic fields? A double-blind randomized provocation study. *Environ. Health Perspect.* **2007**, *115*, 1603–1608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Rubin, G.J.; Nieto-Hernandez, R.; Wessely, S. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (formerly ‘electromagnetic hypersensitivity’): An updated systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics* **2010**, *31*, 1–11. [[CrossRef](#)]
124. Rubin, G.J.; Hillert, L.; Nieto-Hernandez, R.; van Rongen, E.; Oftedal, G. Do people with idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields display physiological effects when exposed to electromagnetic fields? A systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics* **2011**, *32*, 593–609. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
125. Baliatsas, C.; Van Kamp, I.; Lebre, E.; Rubin, G.J. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): A systematic review of identifying criteria. *BMC Public Health* **2012**, *12*, 643. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
126. Eltiti, S.; Wallace, D.; Russo, R.; Fox, E. Aggregated data from two double blind base station provocation studies comparing individuals with idiopathic environmental intolerance with attribution to electromagnetic fields and controls. *Bioelectromagnetics* **2015**, *36*, 96–107. [[CrossRef](#)]



127. Schmedchen, K.; Driessen, S.; Oftedal, G. Methodological limitations in experimental studies on symptom development in individuals with idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF)—A systematic review. *Environ. Health* **2019**, *18*, 88. [CrossRef][PubMed]
128. Rössli, M.; Mohler, E.; Frei, P. Sense and sensibility in the context of radiofrequency electromagnetic field exposure. *C R Physique* **2010**, *11*, 576–584. [CrossRef]
129. Dieudonné, M. Electromagnetic hypersensitivity: A critical review of explanatory hypotheses. *Environ. Health* **2020**, *19*, 48. [CrossRef][PubMed]
130. Alasdair, P.; Peer Review and Quality of Science. Comments Posted at 07/08/2006 on Powerwatch Website. Available online: <https://www.powerwatch.org.uk/columns/aphilips/index.asp> (accessed on 6 February 2021).
131. Wang, T. The Sick Building Syndrome: A Study of Some Contributing Factors. Ph.D. Thesis, University of Surrey, Guildford, UK, 1995. Available online: <https://epubs.surrey.ac.uk/843508/> (accessed on 6 February 2021).
132. Trimmel, M.; Schweiger, E. Effects of an ELF (50 Hz, 1 mT) electromagnetic field (EMF) on concentration in visual attention, perception and memory including effects of EMF sensitivity. *Toxicol. Lett.* **1998**, *96–97*, 377–382. [CrossRef]
133. Arnetz, B.B.; Akerstedt, T.; Hillert, L.; Lowden, A.; Kuster, N.; Wiholm, C. The Effects of 884 MHz GSM Wireless Communication Signals on Self-reported Symptom and Sleep (EEG)—An Experimental Provocation Study. *PIERS Online* **2007**, *3*, 1148–1150. [CrossRef]
134. Wiholm, C.; Lowden, A.; Kuster, N.; Hillert, L.; Arnetz, B.B.; Akerstedt, T.; Moffat, S.D. Mobile phone exposure and spatial memory. *Bioelectromagnetics* **2009**, *30*, 59–65. [CrossRef]
135. Tuengler, A.; von Klitzing, L. Hypothesis on how to measure electromagnetic hypersensitivity. *Electromagn. Biol. Med.* **2013**, *32*, 281–290. [CrossRef]
136. Von Klitzing, L. Artificial EMG by WLAN-Exposure. *J. Biostat. Biometric App.* **2021**, *6*, 101.
137. Koppel, T.; Vilcane, I.; Ahonen, M. 50 Hz magnetic field affects heart rate variability—An experimental study. In Proceedings of the 2018 EMF-Med 1st World Conference on Biomedical Applications of Electromagnetic Fields (EMF-Med), Split, Croatia, 10–13 September 2018; IEEE: New York, NY, USA, 2018; pp. 1–2. [CrossRef]
138. Kimata, H. Enhancement of allergic skin wheal responses by microwave radiation from mobile phones in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **2002**, *129*, 348–350. [CrossRef]
139. Kimata, H. Microwave radiation from cellular phones increases allergen-specific IgE production. *Allergy* **2005**, *60*, 838–839. [CrossRef][PubMed]
140. Zwamborn, A.P.M.; Vossen, S.H.J.A.; van Leersum, B.J.A.M.; Ouwens, M.A.; Mäkel, W.K. *Effects of Global Communication System Radio-Frequency Fields on Well Being and Cognitive Functions of Human Subjects with and without Subjective Complaints*; Netherlands Organization for Applied Scientific Research (TNO): The Hague, The Netherlands, 2003; Available online: [http://www.next-up.org/pdf/tno\\_fel\\_report\\_03148\\_def.pdf](http://www.next-up.org/pdf/tno_fel_report_03148_def.pdf) (accessed on 16 March 2021).
141. Braune, S.; Wrocklage, C.; Raczek, J.; Gailus, T.; Lücking, C.H. Resting blood pressure increase during exposure to a radiofrequency electromagnetic field. *Lancet* **1998**, *351*, 1857–1858. [CrossRef]
142. Volkow, N.D.; Tomasi, D.; Wang, G.J.; Vaska, P.; Fowler, J.S.; Telang, F.; Alexoff, D.; Logan, J.; Wong, C. Effects of cell phone radiofrequency signal exposure on brain glucose metabolism. *JAMA* **2011**, *305*, 808–813. [CrossRef][PubMed]
143. Béres, S.; Németh, Á.; Ajtay, Z.; Kiss, I.; Németh, B.; Hejjel, L. Cellular Phone Irradiation of the Head Affects Heart Rate Variability Depending on Inspiration/Expiration Ratio. *In Vivo* **2018**, *32*, 1145–1153. [CrossRef][PubMed]
144. Bergqvist, U.; Vogel, E. Possible health implications of subjective symptoms and electromagnetic fields. In *A Report Prepared by a European Group of Experts for the European Commission, DGV; Arbete Och Hälsa, 19*; Swedish National Institute for Working Life: Stockholm, Sweden, 1997; Available online: <http://www2.niwl.se/forlag/en/> (accessed on 23 February 2021).
145. Santini, R.; Seigne, M.; Bonhomme-Faivre, L.; Bouet, S.; Defrasme, E.; Sage, M. Symptoms experienced by users of digital cellular phones: A study of a French engineering school. *Electromagn. Biol. Med.* **2002**, *21*, 81–88. [CrossRef]
146. Verrender, A.; Loughran, S.P.; Anderson, V.; Hillert, L.; Rubin, G.J.; Oftedal, G.; Croft, R.J. IEI-EMF provocation case studies: A novel approach to testing sensitive individuals. *Bioelectromagnetics* **2018**, *39*, 132–143. [CrossRef]
147. ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety). Hypersensibilité Electromagnétique ou Intolérance Environnementale Idiopathique Attribuée aux Champs Electromagnétiques, Saisine n° «2011-SA-0150», Mars 2018. Available online: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2011SA0150Ra.pdf> (accessed on 16 March 2021).
148. Mortazavi, S.M.J.; Mahbudi, A.; Atefi, M.; Bagheri Sh Bahaedini, N.; Besharati, A. An old issue and a new look: Electromagnetic hypersensitivity caused by radiations emitted by GSM mobile phones. *Technol. Health Care* **2011**, *19*, 435–443. [CrossRef]
149. Parsaei, H.; Faraz, M.; Mortazavi, S.M.J. A multilayer perceptron neural network-based model for predicting subjective health symptoms in people living in the vicinity of mobile phone base stations. *Ecopyschology* **2017**, *9*, 99–105. [CrossRef]
150. Dieudonné, M. Does electromagnetic hypersensitivity originate from nocebo responses? Indications from a qualitative study. *Bioelectromagnetics* **2016**, *37*, 14–24. [CrossRef]
151. WHO. ICD-10 International Classification of Diseases 10th Revision The Global Standard for Diagnostic Health Information. ICD-



- 10 Code W90 for Exposure to Other Non-Ionizing Radiation. Available online: <https://icd.who.int/browse10/2010/en#/W90> (accessed on 16 March 2021).
152. Belyaev, I.; Dean, A.; Eger, H.; Hubmann, G.; Jandrisovits, R.; Kern, M.; Kundi, M.; Moshhammer, H.; Lercher, P.; Müller, K.; et al. EUROPAEM EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. *Rev. Environ. Health* **2016**, *31*, 363–397. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
153. Sage, C.; Carpenter, D.O. Public health implications of wireless technologies. *Pathophysiology* **2009**, *6*, 233–246. [[CrossRef](#)]
154. Bandara, P.; Carpenter, D.O. Planetary electromagnetic pollution: It is time to assess its impact. *Lancet Planet Health* **2018**, *2*, e512–e514. [[CrossRef](#)]