

ORIGINAL BREVE**TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA Y EXPOSICIONES OCUPACIONALES DE LOS PROGENITORES****Manuel Pino-López (1) y Dulce M Romero-Ayuso (2).**

(1) Atención Temprana. Centro Base de Atención a Personas con Discapacidad de Ciudad Real. Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha.

(2) Departamento de Psicología. Facultad de Terapia Ocupacional, Logopedia y Enfermería. Universidad de Castilla-La Mancha.

No existen conflictos de intereses. Los hallazgos y conclusiones de este estudio corresponden a los autores y no representan necesariamente los puntos de vista de las instituciones en las que trabajan.

RESUMEN

Fundamentos: Estudios con hermanos y gemelos sugieren un componente genético en el origen del autismo que no explica su crecimiento actual. El objetivo es investigar si factores ambientales como algunas exposiciones profesionales (trabajo nocturno, manejo de disolventes y/o campos electromagnéticos) incrementan la probabilidad de trastornos del espectro autista (TEA) en los hijos.

Métodos: Estudio observacional de casos y controles mediante análisis de expedientes de 206 niños entre 16 y 36 meses de edad evaluados en el Servicio de Atención Temprana de Ciudad Real (70 con TEA y 136 no afectados). Para medir el riesgo de TEA asociado al trabajo nocturno, con disolventes y/o campos electromagnéticos se calculó la odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados: El riesgo de TEA se multiplica por 2,22 cuando un progenitor trabaja en las ocupaciones estudiadas (OR=2,22, IC 95%=1,42-3,48), destacando trabajo con disolventes (OR=2,81, IC 95%=1,28-6,17) y nocturno (OR=2,18, IC 95%=1,21-3,93). El riesgo se multiplica por 3 si la madre trabaja en estas ocupaciones (OR=3, IC 95%=1,44-6,26), destacando trabajo nocturno (OR=3,47, IC 95%=1,39-8,63) y con disolventes (OR=2,88, IC 95%=1,28-6,17). El riesgo se multiplica por 1,94 si el padre trabaja en estas ocupaciones (OR=1,94, IC 95%=1,07-3,53) y por 2,81 con disolventes (OR=2,81, IC 95%=1,01-7,86). Se encontró asociación positiva entre nivel educativo de los progenitores y TEA.

Conclusiones: Encontramos relación significativa entre exposición de los progenitores a los riesgos estudiados y TEA en los hijos. Los resultados sugieren la participación de alteraciones genéticas ocasionadas por factores ambientales en el origen del trastorno.

Palabras clave: Ambiente. Autismo. Campos electromagnéticos. Exposición laboral. Genética. Intervención precoz. Solventes. Trabajo nocturno.

Correspondencia
Manuel Pino López
C/ Záncara, 27, bajo C
13002 Ciudad Real
Teléfono 926225400
Correo electrónico: manueelpino.6@gmail.com

ABSTRACT**Autism Spectrum Disorders and Parental Occupational Exposures**

Background: Studies of siblings and twins suggest a genetic component of autism that does not fully explain its current increase. The aim is to investigate whether environmental factors such as exposure to occupational hazards (night work, handling of solvents and/or electromagnetic fields) increases the likelihood of autism spectrum disorders (ASD) in children.

Methods: Observational case control study by analyzing the records of 206 children (age between 16 and 36 months) evaluated in the Early Intervention Service of Ciudad Real (70 with ASD and 136 unaffected children). To assess the risk of ASD associated with night work, handling of solvents and/or electromagnetic fields, odds ratio (OR) were calculated with 95% confidence intervals (CI).

Results: The risk of ASD is multiplied by 2.22 when one parent works in the studied occupations (OR=2.22, 95% CI=1.42-3.48), high-lighting work with solvents (OR=2.81, 95% CI=1.28-6.17) and night work (OR=2.18, 95% CI=1.21-3.93). It is multiplied by 3 if the mother's job is one of these occupations (OR=3, 95% CI=1.44-6.26), standing out night work (OR=3.47, 95% CI=1.39-8.63), and handling of solvents (OR=2.88, 95% CI=1.28-6.17); whereas it is multiplied by 1.94 if the father works in these occupations (OR=1.94, 95% CI=1.07-3.53), standing out handling of solvents (OR=2.81, 95% CI=1.01-7.86). A positive association between the educational level of parents and ASD is found.

Conclusions: The results show a significant relationship between the exposure of the parents to occupational hazards and ASD in the children, suggesting the involvement of genetic alterations caused by environmental factors in the origin of the disorder.

Key words: Environment. Autism. Electromagnetic Fields. Occupational Exposure. Genetics. Early Intervention. Solvents. Night Work.

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno neurológico de diagnóstico conductual que afecta a la persona durante toda su vida y que se manifiesta antes de los tres años por, al menos, un retraso o funcionamiento anormal en el área de la interacción social, del lenguaje utilizado en la comunicación social o del juego simbólico o imaginativo¹. Las alteraciones son muy diversas y pueden incluir discapacidad intelectual o problemas de lenguaje, con niveles diferentes de gravedad, por lo que es considerado un espectro de condiciones que varían en un continuo y en el que se identifican las siguientes categorías clínicas: Trastorno autista, Trastorno de Asperger, Trastorno desintegrativo infantil, Síndrome de Rett y Trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

En las últimas décadas se ha observado un incremento constante de la prevalencia de trastornos del espectro autista (TEA) que no se explica solo por la mejora en los procedimientos de cribado y diagnóstico, creciendo en el último decenio desde 0,67% en 2002 a 0,91% en 2006 y a 1,13% en 2008 (1,84% en niños y 0,4% en niñas), si bien no está claro en qué medida estos aumentos reflejan una mejora en la determinación de los casos y en el acceso a los servicios o bien incrementos reales en la prevalencia del trastorno². No obstante, en 1998 ya se registraban 0,67% en ciudades de alta contaminación³, lo cual induce a pensar en la influencia de factores asociados al desarrollo económico (medioambientales, laborales, etcétera). Se ha encontrado asociaciones positivas entre TEA e indicadores de status socioeconómico de los padres tales como educación, ocupación o ingresos⁴.

Se ha propuesto la influencia de múltiples factores como causa del autismo, con distintos pesos y grados de evidencia: infección intrauterina por virus de la rubéola, problemas inmunitarios, malnutrición y carencias vitamínicas, intolerancia al gluten, proble-

mas intestinales malabsortivos, problemas perinatales, padre o madre de edad avanzada, intoxicación por plomo o por mercurio, vacuna triple vírica (esta última teoría se complementa con la implicación de alergias alimentarias al gluten y la caseína, los problemas malabsortivos intestinales y el efecto tóxico del mercurio), etc⁵.

Los estudios con gemelos y hermanos indican que en el origen del autismo intervienen factores genéticos⁶, si bien pueden contribuir a la expresión variable de rasgos relacionados con el autismo mutaciones de novo⁷, factores epigenéticos⁸ y exposición a modificadores ambientales^{9,10}.

La influencia de factores epigenéticos en el desarrollo de otros trastornos es conocida, especialmente en algunos tipos de cáncer, vinculándolos a la exposición a riesgos ocupacionales. Se ha encontrado un aumento de cáncer de pecho en mujeres que trabajan en turnos que incluyen trabajo nocturno^{11,12} y en mujeres expuestas a campos electromagnéticos¹³. Por lo que respecta al manejo de disolventes, incrementa el riesgo de padecer cáncer en los trabajadores¹⁴, y en los hijos también incrementa tanto el riesgo de defectos en el nacimiento¹⁵ como de leucemias y cánceres del sistema nervioso¹⁶. La exposición en el útero^{17,18} y la exposición paterna^{19,20} a disolventes orgánicos están asociadas con pobre rendimiento en algunas medidas de funcionamiento neurocognitivo, lenguaje y comportamiento en la descendencia. La exposición paterna a disolventes y campos electromagnéticos aumenta la probabilidad de distintos tipos de cáncer en los hijos²¹. La exposición a pesticidas organoclorados durante la embriogénesis del sistema nervioso central puede multiplicar por 6 el riesgo de autismo²².

El objetivo de este estudio es medir si ocupaciones de los progenitores expuestas a factores que producen alteraciones epigenéticas, como el trabajo nocturno, el trabajo con disolventes y la exposición a campos electro-

magnéticos, pueden estar relacionadas con aumento de TEA en la descendencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional de casos y controles mediante el análisis retrospectivo de los expedientes de todos los niños valorados en el Servicio de Atención Temprana de la provincia de Ciudad Real entre el 1 de enero de 2009 y 28 de febrero de 2011. Los sujetos de estudio fueron los niños con TEA y los controles fueron los niños sin TEA que acudieron al mismo servicio durante el mismo período. El Servicio de Atención Temprana de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha tiene por objeto la atención gratuita a niños de 0 a 6 años con discapacidad o con riesgo de padecerla. Para acceder a este servicio, los progenitores solicitan (por iniciativa propia o, por lo general, derivados por los servicios sanitarios, educativos o sociales) valoración del desarrollo del niño por parte del coordinador del servicio en la provincia correspondiente. Si este constata la presencia de alguna discapacidad o situación de riesgo, remite el caso al Centro de Desarrollo Infantil y Atención Temprana más adecuado a las necesidades del niño y su familia, para recibir la atención que precise (estimulación/psicomotricidad, fisioterapia, logopedia y/o apoyo psicosocial).

En el período de estudio, el Servicio de Atención Temprana de Ciudad Real valoró el desarrollo de 1.050 niños de edades comprendidas entre 0 y 6 años. Se seleccionaron y analizaron para este estudio los niños con edades comprendidas entre los 16 y los 36 meses (211 niños). Se consideraron válidos todos los casos en los que se conocían las ocupaciones de padres o madres biológicos (con este fin se les preguntaba cuál era su ocupación en el momento del acceso al servicio o, en caso de estar desempleado, cuál fue su última ocupación), se descartaron 5 niños que habían sido objeto de acogimiento o adopción. De los 206 niños restantes eran conocidas todas las ocupaciones maternas,

pero en 6 casos no se conocía la del padre por no constar la identidad de éste, por lo que se observaron 206 ocupaciones maternas y 200 ocupaciones paternas, con un total de 406 ocupaciones de progenitores observadas. De ambos progenitores se tomó información relativa a la edad en el momento del nacimiento del hijo y su nivel educativo. En ningún momento del proceso de recogida de datos se tomó ninguno que permita identificar a los participantes.

Se utilizó como fuente exclusiva para realizar la investigación la revisión de todos los expedientes que cumplieran los criterios de selección, que contenían la documentación e informes aportados por la familia, el cuestionario que sirve como guión de la entrevista semiestructurada de anamnesis (donde se recoge, entre otros aspectos, la ocupación de los progenitores), el resultado de la observación realizada y las pruebas estandarizadas que hayan sido aplicadas, entre ellas, en su caso, el *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT)²³.

Se codificaron las ocupaciones paternas y maternas siguiendo la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011 (CNO-11)²⁴, adaptación española de la clasificación de la OIT de 2008, con un nivel de desagregación de 4 dígitos, de manera que permitiera crear distintas agrupaciones de ocupaciones y se creó un código adicional para “Amas de casa” y otro para “Personas jubiladas por enfermedad o accidente”, que no están recogidos en la CNO-11. Siguiendo el criterio del *National Institute for Occupational Safety And Health* (NIOSH), los autores consideraron ocupaciones expuestas a campos electromagnéticos las que incluyen la exposición a radiofrecuencias, a frecuencias extremadamente bajas y a campos magnéticos procedentes de corriente continua, así como las expuestas a disolventes, las que conllevan el manejo de productos tales como pinturas, barnices, lacas, adhesivos, pegamentos, desengrasado, limpieza, colorantes, polímeros, plásticos, textiles y tintas de imprenta²⁵. Se

consideraron ocupaciones con trabajo nocturno las que habitualmente conllevan trabajar como mínimo 4 horas entre las 10 de la noche y las 8 de la mañana al menos 3 noches al mes, y el resto de ocupaciones se incluyeron en el grupo de "Ocupaciones no expuestas". Las exposiciones se establecieron a partir de las ocupaciones por consenso entre los autores, sin conocer previamente el estado de salud del niño. La asignación de códigos a las ocupaciones y la clasificación del riesgo asociado a cada una de ellas fue realizado por cada uno de los autores y se revisó la información disponible sobre la ocupación en los casos de controversia. Los autores ponen a disposición de quien los solicite la información con las ocupaciones con y sin exposiciones de riesgo encontradas en la muestra así como sus frecuencias. En el anexo 1 se recogen las que se encontraron en los participantes que eran de riesgo..

Se utilizó como prueba el M-CHAT²³, que es un test de detección adecuado (con una sensibilidad y especificidad que permiten distinguir a los niños con TEA de otros niños con retrasos simples del lenguaje, retraso mental o habilidades sociales inadecuadas) a partir de los 16 meses de edad²⁶ y hasta los 48 meses²⁷, por lo que se consideró válido para la muestra elegida (16 a 36 meses). Se compone de 23 ítems a los que las familias responden "sí" o "no". Se consideró niño con TEA el que no pasó 3 ítems cualesquiera o 2 de los más críticos del M-CHAT. Varios estudios longitudinales han demostrado que la mayoría de diagnósticos realizados en torno a los 2 años permanecen estables cuando el niño es reevaluado a los 4 años o después²⁶.

Para realizar el análisis estadístico se creó una base de datos utilizando el software SPSS versión 11.5 con las siguientes variables:

1. Tipo Ocupación materna, Tipo Ocupación paterna y Tipo Ocupación progenitores fueron las variables nominales que adoptaron los valores: Trabajo nocturno, Disolven-

tes, Campos electromagnéticos u Ocupación no expuesta.

2. Ocupación de riesgo materna, Ocupación de riesgo paterna y Ocupación de riesgo progenitores fueron las variables nominales en las que se agruparon en una sola categoría los tres tipos de ocupaciones de riesgo analizadas. Adoptaron los valores "sí" o "no". En el caso de "Ocupación de riesgo progenitores" se consideraron expuestos en el caso de que la madre, el padre o ambos se dedicaran a uno de los tipos de ocupaciones de riesgo analizadas, y no expuestos cuando ninguno de los dos lo estaba.

3. Trastorno del Espectro Autista. Variable nominal que adoptó los valores "sí" o "no".

Dado el tamaño muestral, se analizó la asociación del trabajo nocturno, de la exposición a disolventes o a campos electromagnéticos sobre la probabilidad de TEA, así como de las tres exposiciones de riesgo en conjunto frente a las ocupaciones que no tenían asociados los factores de riesgo estudiados, que incluimos en el grupo de Ocupaciones no expuestas. Se analizó el efecto de las exposiciones sobre las madres y sobre los padres separadamente y, así mismo, sobre la agrupación de ambos conjuntos. Se midió el efecto de realizar las ocupaciones estudiadas frente al grupo de Ocupaciones no expuestas calculando las odds ratio crudas y ajustadas por edad y nivel educativo de los padres mediante regresión logística binaria con un intervalo de confianza del 95%. Así mismo, se realizó la comparación de medias de edad de progenitores de niños con y sin TEA mediante el cálculo de la *t* de Student (para contrastar la igualdad de varianzas se realizó la prueba de Levene) y se comprobó si existía asociación entre TEA y nivel educativo de los progenitores mediante la prueba χ^2 , ambas con un intervalo de confianza de 95%. Con el fin de esclarecer una posible asociación entre nivel educativo de los progenitores y el desempeño de ocupaciones de riesgo se realizó la prueba χ^2 -cuadrado, también con un intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

De los 206 casos válidos, se encontraron 70 con TEA (en estos niños no existía diagnóstico previo de otra patología que pudiera afectar al neurodesarrollo o al resultado en el M-CHAT: síndrome X frágil, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, dificultades motoras o sensoriales, etc.) y se encontraron 136 sin TEA, de los cuales 51 tenían alteraciones del desarrollo del lenguaje, 43 retraso psicomotor, 24 retrasos leves en distintas áreas considerados variantes de la normalidad, 6 con trastornos de origen óseo-articular, 6 síndromes de distintos tipos sin relación con TEA, 3 con trastornos de la regulación y del comportamiento, 1 hemiparesia, 1 tumor cerebral y 1 con riesgo social. Se encontró una proporción niños/niñas de 1,8/1 en el grupo sin TEA y de 5,4/1 en el grupo con TEA.

Las características sociodemográficas de la muestra se recogen en la tabla 1. Para calcular si había diferencias entre las edades medias de las madres de niños con y sin TEA se realizó una comparación de medias sin asumir varianzas iguales, dado que la prueba de Levene ofreció una significación 0,045<0,05. Así, el estadístico t tuvo un valor 1,199 con una significación de 0,232>0,05 por lo que no pudimos concluir que hubiera diferencias significativas entre las medias de las edades de las madres de niños con y sin TEA (la diferencia de esas medias se encontraron entre -0,5212 y 2,1351 con un IC del 95%). Por lo que respecta a las diferencias entre las edades medias de los padres de niños con y sin TEA se realizó una comparación de medias asumiendo varianzas iguales, dado que la prueba de Levene ofreció una significación 0,951>0,05. Así, el estadístico t tuvo un valor de -0,045 con una significación de 0,964>0,05 por lo que no encontramos

Tabla 1
Características sociodemográficas de los progenitores de niños entre 16 y 36 meses del Servicio de Atención Temprana de Ciudad Real

Características	TEA*		no TEA**	
	n	X±DT	n	X±DT
Edad de la madre al nacer el niño (años)	70	31,8 ± 4,15	136	31 ± 5,3
Edad del padre al nacer el niño (años)	69	34,4 ± 5,26	131	34,43 ± 5,51
Nivel educativo de la madre	n	%	n	%
Primarios o inferior	7	10,0	18	13,2
Secundarios o inferior	17	24,3	57	41,9
Bachillerato o inferior	29	27,1	31	22,8
Universitarios	27	38,6	30	22,1
Nivel educativo del padre	n	%	n	%
Primarios o inferior	9	13,0	22	16,8
Secundarios o inferior	22	31,9	64	48,9
Bachillerato o inferior	22	31,9	25	19,1
Universitarios	16	23,2	20	15,3
Sexo del niño	n	%	n	%
Masculino	59	84,3	88	64,7
Femenino	11	15,7	48	35,3

* Con hijos que cumplen los criterios de M-CHAT para Trastorno del Espectro Autista.

**Sin hijos que cumplan los criterios de M-CHAT para Trastorno del Espectro Autista.

diferencias estadísticamente significativas entre las medias de las edades de los padres de niños con y sin TEA (la diferencia de esas medias se encontró entre -1,628 y 1,555 con un IC del 95%).

En lo relativo al nivel educativo de las madres, la prueba χ^2 nos ofreció una significación de $0,025 < 0,05$ por lo que pudimos concluir que había asociación entre TEA en los hijos y el nivel educativo de las madres. Por lo que respecta a los padres, la prueba χ^2 mostró una significación de $0,043 < 0,05$ por lo que pudimos concluir que había asociación entre TEA y el nivel educativo de los padres. Por lo que respecta al nivel educativo y desempeño de una ocupación de riesgo, ni en el caso de las madres ni en el de los padres hubo asociación estadísticamente significativa ($\chi^2 = 0,097 > 0,05$ y $0,145 > 0,05$ respectivamente).

Se encontraron 121 ocupaciones distintas en los progenitores, siendo las más frecuentes ama de casa (73), peones de la construcción de edificios (25), comerciantes propietarios de tiendas (13), reponedores (12), personal de limpieza de oficinas, hoteles y similares (12), vendedores en tiendas y almace-

nes (11) y empleados administrativos sin tareas de atención al público (11). La tabla 2 recoge las frecuencias absolutas y relativas de los tipos de ocupaciones estudiados condicionados a la existencia o no de TEA. Las ocupaciones maternas más frecuentes encontradas en niños con TEA fueron 21 amas de casa (ocupación sin riesgo), 6 enfermeras (trabajo nocturno) y 5 limpiadoras de oficinas, hoteles y similares (expuestas a disolventes). En niños sin TEA las ocupaciones maternas más frecuentes fueron 52 amas de casa, 7 vendedoras en tiendas y almacenes y 6 profesoras de enseñanza primaria (todas consideradas sin riesgo).

Las ocupaciones paternas más frecuentes encontradas en niños con TEA fueron 6 peones de la construcción de edificios, 3 jubilados por enfermedad o accidente (en principio ambos sin riesgo), 3 pintores (expuestos a disolventes) y 3 electricistas de la construcción (campos electromagnéticos). En niños sin TEA las ocupaciones paternas más frecuentes fueron 19 peones de la construcción de edificios, 8 comerciantes propietarios de tiendas (ambos sin riesgo) y 6 conductores asalariados de camiones (trabajo nocturno).

Tabla 2
Frecuencias absolutas y relativas de los tipos de ocupación de los progenitores de niños atendidos en el Servicio de Atención Temprana de Ciudad Real condicionadas a la existencia o no de Trastorno del Espectro Autista

	Niños con TEA		Niños sin TEA	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Ocupaciones expuestas				
Madres expuestas				
Trabajo nocturno (n = 22)	13	59,10%	9	40,90%
Disolventes (n = 11)	6	54,50%	5	45,50%
Campos Electromagnéticos (n=3)	1	33,30%	2	66,70%
Padres expuestos				
Trabajo nocturno (n=33)	13	39,40%	20	60,60%
Disolventes (n=17)	9	52,90%	8	47,10%
Campos Electromagnéticos (n=24)	11	45,80%	13	54,20%
Ocupaciones no expuestas				
Madres no expuestas (n=170)	50	29,40%	120	70,60%
Padres no expuestos (n=126)	36	28,60%	90	71,40%

El riesgo de TEA se multiplicó por 2,22 cuando el padre o la madre se dedicaba a una ocupación expuesta a alguno de los tres factores de riesgo estudiados (OR=2,22, IC 95%=1,42-3,48), destacando el efecto del trabajo con disolventes (OR=2,81, IC 95%=1,28-6,17) y el trabajo expuesto a disolventes (OR=2,81, IC 95%=1,28-6,17). Por lo que respecta a las madres, el riesgo de TEA se multiplicó por 3 si la madre se dedicaba a una ocupación expuesta a alguno de los factores de riesgo analizados (OR=3,00, IC 95%=1,44-6,26), se multiplicaba por 3,47 si se dedicaba a una ocupación que incluyera trabajo nocturno (OR=3,47, IC=1,39-8,63) y por 2,88 si su ocupación incluía el manejo de disolventes (OR=2,88, IC 95%=1,28-6,17). En cuanto a los padres, el riesgo de TEA se multiplicó por 1,94 si el padre se dedicaba a una ocupación expuesta a uno de los factores de riesgo analizados (OR=1,94, IC 95%=1,07-3,53) y por

2,81 si manejaba disolventes (OR=2,81, IC 95%=1,01-7,86).

Las OR ajustadas por edad y nivel educativo de los progenitores mostraron que el riesgo se multiplicó por 2,62 si se dedicaban a una ocupación de riesgo (OR ajustada=2,62, IC 95%=1,19-5,75). Por lo que respecta a las madres, se obtuvo una OR ajustada=2,66 con un IC 95%=1,25-5,69 si se dedicaban a una ocupación de riesgo y de 3,89 si manejaba disolventes (OR ajustada=3,89, IC 95%=1,08-13,98). En la exposición de los padres a una ocupación de riesgo se obtuvo una OR ajustada de 2,20 (OR ajustada=2,20, IC 95%=1,19-3,80), y de 3,71 para el trabajo con disolventes (OR ajustada=3,71, IC 95%=1,26-10,92). Los resultados obtenidos en cuanto a OR y OR ajustadas por edad y nivel educativo de los progenitores se recogen en la tabla 3.

Tabla 3

Odds ratio crudas y ajustadas por edad e intervalo de confianza para el diagnóstico de Trastorno de Espectro Autista según las exposiciones ocupacionales de los progenitores

Tipo de riesgo	Crudas		Ajustadas*	
	Odds Ratio	IC 95%	Odds Ratio	IC 95%
Exposición de la madre				
Ocupación de riesgo	3	1,44-6,26	2,66	1,25-5,69
Trabajo nocturno	3,47	1,39-8,63	2,5	0,95-6,16
Disolventes	2,88	1,28-6,17	3,89	1,08-13,98
Campos electromagnéticos	1,2	0,11-13,54	0,9	0,07-10,71
Exposición del padre				
Ocupación de riesgo	1,94	1,07-3,53	2,2	1,19-3,80
Trabajo nocturno	1,61	0,72-3,57	1,67	0,72-3,86
Disolventes	2,81	1,01-7,86	3,71	1,26-10,92
Campos electromagnéticos	2,09	0,86-5,10	1,92	0,76 -4,87
Exposición de la madre y/o padre				
Ocupación de riesgo	2,22	1,42-3,48	2,62	1,19-5,75
Trabajo nocturno	2,18	1,21-3,93	2,68	0,99-7,26
Disolventes	2,81	1,28-6,17	2,92	0,76-11,16
Campos electromagnéticos	1,95	0,87-4,34	1,06	0,08-12,93

* Ajustadas por edad y nivel educativo de los padres

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio muestran relación entre la dedicación de los progenitores a una ocupación con trabajo nocturno, manejo de disolventes o exposición a campos electromagnéticos y TEA en los hijos, sugiriendo la participación de factores ocupacionales de riesgo para el desarrollo de alteraciones epigenéticas en el origen de TEA.

La asociación de TEA con la realización paterna de estas ocupaciones podría indicar la participación de alteraciones epigenéticas previas al embarazo en el origen del trastorno^{20,28}.

Los resultados también indican asociación entre el trabajo nocturno del padre o la madre y TEA en los hijos, destacando entre todos los resultados la repercusión del trabajo nocturno de las madres, que multiplica casi por 3,5 el riesgo de TEA. No hemos encontrado referencias de estudios que hayan abordado previamente la relación entre trabajo nocturno y TEA. Los cambios en la exposición a luz-oscuridad modifican los ritmos circadianos pudiendo afectar a la síntesis de melatonina con efectos perjudiciales a largo plazo y aumentando el riesgo de padecer cáncer de pecho^{11,12}.

En cuanto al trabajo expuesto a campos electromagnéticos, tampoco hemos encontrado trabajos de investigación previos que aborden la relación entre exposición ocupacional a campos electromagnéticos y TEA. Se ha hipotetizado (sin comprobación experimental) que en la población general el aumento de exposiciones a radiaciones electromagnéticas por radiofrecuencia producido desde 1980 podría estar relacionado con el aumento de TEA observado en las últimas décadas mediante la exposición de los embriones, fetos y niños²⁹. En la misma línea, se ha propuesto la hipótesis de una relación no causal mediante la alteración del desarrollo del sistema de neuronas espejo³⁰.

Por lo que respecta a ocupaciones con exposición a disolventes, hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el desempeño por las madres, los padres y el grupo formado por la agregación de ambos de ocupaciones expuestas a estos productos y TEA en los hijos. Recientemente McCanlies et al.³¹, a partir de la exposición de los progenitores de 93 niños con TEA y 81 no afectados a 49 productos distintos, ha obtenido resultados coincidentes con los nuestros, encontrando que la exposición ocupacional por los progenitores a algunos productos químicos puede estar relacionada con la etiología de TEA. Los progenitores de los niños con TEA informaron más frecuentemente de exposición a asfalto y disolventes, y expertos en salud laboral indicaron una mayor exposición a laca, barniz y xileno en estos que en los progenitores de niños no afectados. Aunque sus resultados están en la línea con los obtenidos en nuestro estudio sobre la relación entre exposición de los progenitores a disolventes y TEA, en dicha investigación no se intenta separar la exposición paterna y materna y se propone que la influencia paterna se produce mediante la aportación al hogar de ropa, superficies corporales y material de trabajo como factores de contaminación durante la gestación o etapa posnatal, hipótesis que consideramos improbable por tratarse de un grado de exposición muy bajo.

Como posible vía de influencia, el trabajo nocturno³², la exposición a campos electromagnéticos³³ y el trabajo con disolventes³⁴ producen estrés oxidativo, cuyos efectos pueden ser inhibidos por la melatonina^{35,36}. Las alteraciones epigenéticas producidas se transmitirían a los hijos afectando al sistema nervioso en formación (se ha encontrado que los sueros de los niños con autismo aumentan la vulnerabilidad de las células madre neuronales a estrés oxidativo, pudiendo afectar a la neurogénesis pre-programada³⁷).

No hemos encontrado relación entre la edad de los progenitores y TEA observada en otros estudios³⁸, quizás porque la edad de los padres no solo aumenta la probabilidad de TEA sino de otras alteraciones del desarrollo que pueden estar presentes en el grupo control.

La asociación que hemos encontrado entre nivel educativo de las madres y de los padres con TEA en los hijos no se explica por posibles requisitos educativos relacionados con el acceso a las ocupaciones expuestas a factores de riesgo, ya que no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre los niveles de estudios de los progenitores y la exposición a los factores de riesgo analizados. Las OR ajustadas por edad y nivel educativo de los padres muestran el efecto de la asociación entre nivel educativo de las madres y padres con TEA en los hijos especialmente en lo relativo al trabajo nocturno de las madres.

Aunque los hallazgos de este trabajo precisan ser confirmados por nuevos estudios, los resultados sugieren la necesidad de aumentar las medidas preventivas y de salud pública en torno al trabajo nocturno, el trabajo con disolventes y la exposición a campos electromagnéticos, puesto que además de los riesgos ya conocidos se puede añadir el incremento de la probabilidad de TEA en la descendencia. Consideramos que merece especial atención el grupo de ocupaciones relacionadas con el sector sanitario, donde los turnos rotatorios, la exposición a campos electromagnéticos y el empleo de desinfectantes agresivos son habituales.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, además del tamaño muestral, hay que decir que el cuestionario utilizado estaba orientado a conocer la ocupación de los progenitores en el momento del acceso al Servicio de Atención Temprana (o, en caso de estar desempleado, la última ocupación), pero no el grado de exposición a cada uno de los factores de riesgo antes del embarazo.

Así mismo, tanto la codificación de las ocupaciones como su clasificación según los distintos factores de riesgo fue realizada a ciegas por los autores de manera independiente, si bien en futuros estudios sería conveniente contar con expertos en la materia.

Por otra parte, aunque el M-CHAT ofrece unas buenas cualidades de detección y los estudios demuestran la estabilidad de los rasgos autistas encontrados a esta edad²⁶, sería conveniente realizar nuevos estudios sobre niños reevaluados con más edad.

Con respecto a los niños incluidos en el grupo control, son niños con alguna dificultad en su desarrollo en los que pueden haber influido las mismas ocupaciones que estamos estudiando, según lo expuesto a lo largo de este artículo¹⁵⁻²¹, disminuyendo así el tamaño del efecto. Por otra parte, el hecho de que los casos y los controles sean niños tratados en el mismo servicio (Atención Temprana) permite equiparar los dos grupos en todos los factores, tales como accesibilidad y nivel social, educativo o económico de los padres, que es una debilidad de la mayor parte de trabajos sobre autismo, donde el grupo de menor nivel socio-educativo suele estar subrepresentado.

Queremos destacar que las ocupaciones de riesgo estudiadas pueden conllevar otros riesgos psicosociales, tales como diversas alteraciones psicofisiológicas y perturbaciones en la vida familiar y social en el caso del trabajo nocturno, exposición a otros productos químicos en el caso de disolventes, estrés en exposición a campos electromagnéticos, etcétera, por lo que no podemos descartar que, a pesar de observar en la muestra estudiada una alta frecuencia de hijos con TEA en madres y padres expuestos a estos factores de riesgo, pudieran existir otros factores que estuvieran influyendo en los resultados obtenidos, especialmente en lo relativo al trabajo nocturno, donde si bien al calcular la OR cruda sí es estadísticamente significativa en el caso de la exposición

de la madre, este efecto desaparece al ajustarlo por edad y nivel educativo. Por ello, siendo conocida la relación entre el trabajo nocturno y los efectos adversos en la salud de la mujer, tanto a nivel hormonal como en la función reproductiva³⁹⁻⁴¹, consideramos conveniente el desarrollo de trabajos de investigación que intenten conocer el efecto que puede producir el estrés en mujeres con trabajos nocturnos y su relación con tener hijos con TEA.

Igualmente, sería interesante realizar estudios con muestras de mayor tamaño para analizar si existe algún efecto de sinergia entre desempeñar ocupaciones de riesgo por ambos padres al mismo tiempo y la probabilidad de tener un hijo con TEA.

Los resultados de este estudio son muy interesantes e indican que es necesario profundizar en esta vía. La relación encontrada entre exposiciones ocupacionales de los progenitores y TEA en los hijos debe ser objeto de futuros estudios que puedan subsanar las limitaciones del nuestro, en especial la diferenciación de las distintas exposiciones con el fin de controlar, en la medida de lo posible, su contribución conjunta y particular como factores epigenéticos en el origen del autismo, su mecanismo de influencia y, como objetivo final, contribuir a la prevención del trastorno.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Mercedes Fernández Guerrero y a Antonio Segura Frago su colaboración en el análisis de los datos, y a Joaquín Jordán su colaboración en la revisión crítica del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Autism Spectrum Disorders—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR.)*; 2012. Consultado el 31/07/2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>
3. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*. 2001; 108:1155-61.
4. Durkin MS, Maenner MJ, Meaney, FJ, Levy SE, DiGuiseppi C, Nicholas JS, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of Autism Spectrum Disorder: evidence from a U.S. cross-sectional study. *PLoS One*. 2010;5:e11551.
5. Artigas-Pallarés J. Autismo y vacunas: ¿punto final? *Rev Neurol*. 2010;50: 591-9.
6. Levy S, Mandell D, Schultz R. Autism. *Lancet*. 2009;374:1627-38.
7. Kinney DK, Barch DH, Chayka B, Napoleon S, Munir KM. Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? *Med Hypotheses*. 2009;74:102-6.
8. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet*. 2006;15:138-50.
9. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004; 113:472-86.
10. Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:103-10.
11. Schernhammer E, Laden F, Speizer F, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:1563-8.
12. Blask DE, Hill SM, Dauchy RT, Xiang S, Yuan L, Duplessis T, et al. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. *J Pineal Res*. 2011;51:259-69.
13. Loomis DP, Savitz DA, Ananth CV. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:921-5.

14. Lindbohm ML, Sallmén M, Kyyrönen P, Kauppinen T, Pukkala E. Risk of liver cancer and exposure to organic solvents and gasoline vapors among Finnish workers. *Int J Cancer*. 2009;124:2954-9.
15. Chia SE, Shi, LM. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. *Occup Environ Med*. 2002;59:149-55.
16. Colt J, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect*. 1998;106(Supl 3):909-25.
17. Laslo-Baker D, Barrera M, Knittel-Keren D, Kozer E, Wolpin J, Khattak S, et al. Child neurodevelopmental outcome and maternal occupational exposure to solvents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:956-61.
18. Julvez J, Grandjean P. Neurodevelopmental toxicity risks due to occupational exposure to industrial chemicals during pregnancy. *Ind Health*. 2009;47:459-68.
19. Hooiveld M, Haveman W, Roskes K, Bretveld R, Burstyn I, Roelleveld N. Adverse reproductive outcomes among male painters with occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med*. 2006;63:538-44.
20. Mattison DR. Environmental exposures and development. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22:208-18.
21. Smulevich VB, Solionova LG, Belyakova SV. Parental occupation and other factors and cancer risk in children: II. Occupational factors. *Int J Cancer*. 1999;83:718-22.
22. Roberts EM, English PB, Grether JK, Windham GC, Somberg L, Wolff C. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1482-9.
23. Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:131-44.
24. Ministerio de Economía y Hacienda. Real Decreto 1591/2010 de 26 de noviembre, por el que se aprueba la Clasificación Nacional de Ocupaciones. *Boletín Oficial del Estado*. 2010;306:104040-104060.
25. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Consultado el 31/07/2012. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/>
26. Robins DL. Screening for autism spectrum disorders in primary care settings. *Autism*. 2008;12:537-56.
27. Yama B, Freeman T, Graves E, Yuan S, Karen Campbell M. Examination of the properties of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in a population sample. *J Autism Dev Disord*. 2011;42:23-34.
28. Cordier S. Evidence for a role of paternal exposures in developmental toxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:176-81.
29. Kane RC. A possible association between fetal/neonatal exposure to radiofrequency electromagnetic radiation and the increased incidence of autism spectrum disorders (ASD). *Med Hypotheses*. 2004;62:195-7.
30. Thornton IM. Out of time: a possible link between mirror neurons, autism and electromagnetic radiation. *Med Hypotheses*. 2006;67:378-82
31. McCanlies EC, Fekedulegn D, Mnatsakanova A, Burchfield CM, Sanderson WT, Charles LE, et al. Parental Occupational Exposures and Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2012;42 :2323-34
32. Sharifian A, Farahani S, Pasalar P, Gharavi M, Aminian O. Shift work as an oxidative stressor. *J Circadian Rhythms*. 2005;3:15.
33. Lai H, Singh N. Magnetic-field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat. *Environ Health Perspect*. 2004;112:687-94.
34. Cassini C, Calloni C, Bortolini G, Garcia SC, Dornelles MA, Henriques JA, et al. Occupational risk assessment of oxidative stress and genotoxicity in workers exposed to paints during a working week. *Int J Occup Med Environ Health*. 2011;24:308-19.
35. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Mae-kawa R, Asada H, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res*. 2008;44:280-7.
36. Silva CL, Tamura EK, Macedo SM, Cecon E, Bueno-Alves L, Farsky SH, et al. Melatonin inhibits nitric oxide production by microvascular endothelial cells in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol*. 2007;151:195-205.
37. Mazur-Kolecka, B, Cohen IL, Jenkins EC, Flory M, Merz G, Ted Brown W, et al. Sera from children with autism alter proliferation of human neuronal progenitor cells exposed to oxidation. *Neurotox Res*. 2009;16:87-95.

38. Alter MD, Kharkar R, Ramsey KE, Craig DW, Melled RD, Grebe TA, et al. Autism and increased paternal age related changes in global levels of gene expression regulation. *PLoS One*. 2011;6:e16715.

39. Costa G. The impact of shift and night work on health. *Appl Ergon*. 1996; 27:9-16.

40. Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. *Med Hypotheses*. 2011;77:430-6.

41. Schernhammer ES, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Missmer SA. Rotating nightshift work and the risk of endometriosis in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:476 e1-8.

Anexo 1

Ocupaciones de riesgo encontradas en los progenitores de niños y niñas atendidos en el Servicio de Atención Temprana de Ciudad Real, según códigos y descriptores de la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011 (CNO-11)

Códigos

CNO-11	Descriptores
	Ocupaciones con trabajo nocturno
2111	Médicos de familia
2112	Otros médicos especialistas
2121	Enfermeros no especializados
2140	Farmacéuticos
3312	Técnicos en imagen para el diagnóstico
5611	Auxiliares de enfermería hospitalaria
5710	Trabajadores de los cuidados personales a domicilio
5910	Guardias civiles
5923	Policías locales
5941	Vigilantes de seguridad y similares habilitados para ir armados
7703	Panaderos, pasteleros y confiteros
8111	Mineros y otros operadores en industrias mineras
8160	Operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco
8412	Conductores asalariados de automóviles, taxis y furgonetas
8431	Conductores propietarios de camiones
8432	Conductores asalariados de camiones
0012	Suboficiales de las fuerzas armadas
	Ocupaciones expuestas a disolventes
2931	Artistas de artes plásticas y visuales
3132	Técnicos en instalaciones de tratamiento de residuos, de aguas y otros operadores en plantas similares
3134	Técnicos en refinerías de petróleo y gas natural
7131	Carpinteros (excepto ebanistas)
7231	Pintores y empapeladores
7622	Trabajadores de procesos de impresión
8122	Operadores de máquinas pulidoras, galvanizadoras y recubridoras de metales
8131	Operadores en plantas industriales químicas
9210	Personal de limpieza de oficinas, hoteles y otros establecimientos similares
	Ocupaciones expuestas a campos electromagnéticos
2713	Analistas, programadores y diseñadores Web y multimedia
2722	Administradores de sistemas y redes
2729	Especialistas en bases de datos y en redes informáticas no clasificados bajo otros epígrafes
2936	Locutores de radio, televisión y otros presentadores
3510	Agentes y representantes comerciales
3812	Técnicos en asistencia al usuario de tecnologías de la información
7250	Mecánicos-instaladores de refrigeración y climatización
7294	Montadores-instaladores de placas de energía solar
7312	Soldadores y oxicrotadores
7510	Electricistas de la construcción y fines
7521	Mecánicos y reparadores de equipos eléctricos
7531	Mecánicos y reparadores de equipos electrónicos
7533	Instaladores y reparadores en tecnologías de la información y las comunicaciones