

Ambiental Sociológico
Las causas son insuficientes
para explicar el autismo
Puntos de cambio de incidencia
Theresa A. Deisher, Ph.D. * Ngoc V. Doan, B.S. **

RESUMEN: La Agencia de Protección Ambiental (EPA) publicó recientemente un estudio que analiza las tendencias temporales en la incidencia acumulativa del trastorno autista (EA) en los EE. UU., Dinamarca y en todo el mundo. Se identificó un punto de cambio del año de nacimiento (CP) alrededor de 1988. Se ha argumentado que el aumento epidémico del autismo en las últimas tres décadas se debe en parte a una combinación de factores sociológicos junto con la contribución potencial de las vacunas que contienen timerosal. Nuestro trabajo realizó un análisis ampliado de los puntos de cambio de AD en CA y EE. UU., Y determinó si los puntos de cambio en las tendencias temporales de las tasas de AD coinciden temporalmente con los puntos de cambio para los factores sociológicos y ambientales causales propuestos. Los puntos de cambio del año de nacimiento se identificaron para 1980.9 [IC 95%, 1978.6-1983.1], 1988.4 [IC 95%, 1987.8-1989.0] y 1995.6 [IC 95%, 1994.6-1996.6] para datos de CA y EE. UU., Confirmando y expandiendo el Resultados de la EPA. Los puntos de cambio del año de nacimiento AD preceden significativamente a los puntos de cambio calculados para los indicadores de una mayor conciencia social de AD. Además, los puntos de cambio del año de nacimiento de 1981 y 1996 AD no coinciden con ningún punto de cambio previsto basado en el contenido alterado de timerosal en las vacunas ni en las ediciones revisadas del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM).

** Presidente y científico principal, Sound Choice Pharmaceutical Institute, 1749 Dexter Ave N, Seattle, WA 98109. Dirección de correspondencia a: Theresa Deisher, tdeisher@soundchoice.org, 206-906-9922, 1749 Dexter Ave N, Seattle, WA 98109. Declaración de transparencia: el autor principal afirma que este artículo es una descripción honesta, precisa y transparente del estudio que se informa; que no se han omitido aspectos importantes del estudio; y que se han explicado las discrepancias del estudio según lo planeado. Todos los autores, externos e internos, tuvieron acceso total a todos los datos (incluidos informes estadísticos y tablas) en el estudio y pueden asumir la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos. Agradecimientos: Este trabajo fue financiado por MJ Murdock Charitable Trust.*

*** Investigador asociado*

Palabras clave: trastorno autista, punto de cambio, causa ambiental.

En los EE. UU. Y en muchos otros países, la prevalencia del trastorno del espectro autista ha aumentado en las últimas tres décadas. [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10] Publicaciones recientes sugieren que buena parte del aumento se debe a factores sociológicos (mejor detección, mayor conciencia, mayores servicios y financiación), mientras que otra parte debe explicarse por factores biológicos. [1,2,4,11,12] Recientemente, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) publicó un estudio que calculó años de punto de cambio en la incidencia acumulada de trastorno autista (EA), un subconjunto más estable de diagnóstico de trastornos del espectro autista. [13]

El análisis del punto de cambio supone que los datos de series temporales pueden ajustarse con múltiples líneas con pendientes significativamente diferentes; El "punto de cambio" es el punto donde la pendiente cambia de un valor a otro. Los análisis de los puntos de cambio se han utilizado para detectar la respuesta del ecosistema a los cambios ambientales, y los umbrales estimados resultantes se han utilizado como base para establecer políticas ambientales ambientales [14]. Por ejemplo, el cambio de punto analizado en la medición del umbral de fósforo del vertido agrícola que resultó en desequilibrios ecológicos en los humedales de Everglades. [15] Estos tipos de análisis son fundamentales para establecer la política nacional de nutrientes de la EPA. El estudio de autismo de la EPA concluyó que para California, Dinamarca y los datos combinados de trastorno autista en todo el mundo, hay un punto de cambio cerca del año de nacimiento de 1988. Su análisis demuestra que la AD fue diagnosticada con una tasa más alta en niños nacidos después de 1988. Su análisis también indica que debe existir un factor ambiental, sociológico o fisiológico universal (prenatal o posnatal), cuya introducción o cambio afectó significativamente a los niños nacidos en 1988 o más tarde.

Se han publicado muchos estudios que han tratado de medir los efectos de los factores sociológicos en las tasas de autismo. El impacto de la sustitución diagnóstica se ha medido utilizando datos de California, [9] datos seleccionados de EE. UU. [16] así como datos de Canadá [17] Sin embargo, no ha habido consenso entre estos estudios sobre el efecto de la sustitución diagnóstica. Ninguno de estos estudios ha intentado calcular puntos de cambio para estos factores sociológicos. Otros factores sociológicos que se han considerado incluyen la edad en el

momento del diagnóstico, [11,12,18] proximidad a otros niños autistas [19] y la aprobación legislativa de servicios especiales para el autismo. [4] Un estudio, utilizando datos de CA, ha sugerido que hasta el 12% de la tasa de autismo de CA podría deberse a una edad más temprana de diagnóstico. [11] Otro estudio, que utiliza datos de CA para las cohortes de nacimiento nacidas después del 2000, concluyó recientemente que el 4% de los diagnósticos de autismo pueden estar relacionados con la proximidad física a otra familia cuyo hijo ha sido diagnosticado con autismo. [19] Lamentablemente, este estudio no distinguió entre los efectos puramente sociables, como la comunicación, o la presencia de algún factor ambiental compartido debido a la proximidad física. Un estudio diferente, utilizando datos de Australia Occidental, publicó que el aumento de las tasas de diagnóstico de autismo en niños más pequeños se puede correlacionar con la aprobación de servicios especiales para niños con autismo más pequeños, así como con la ocasión de una reunión de profesionales que discutieron varios criterios para ser utilizados para el diagnóstico de autismo. [12] Desafortunadamente, esta publicación no mencionó el momento del desembolso real de los servicios recientemente aprobados ni los autores incluyeron información sobre cuándo se publicaron o difundieron los criterios de diagnóstico de autismo acordados.

Causas ambientales sociológicas y puntos de cambio del autismo

Con base en la publicación del punto de cambio de la EPA de 2010, hemos examinado el impacto potencial de varios factores sociológicos y ambientales propuestos para ser responsables de las tasas actuales de autismo. Debido a las dificultades conocidas con la determinación del autismo, [20,21] no se intenta en este trabajo cuantificar estos factores sociológicos en relación con las tendencias del autismo. Más bien, nos hemos centrado en la cuestión de si los puntos de cambio pueden identificarse para estos factores sociológicos y si algún punto de cambio identificable puede asociarse temporalmente con los puntos de cambio del trastorno del autismo. Los factores sociológicos están representados por datos cuantitativos como la cantidad de grupos de chat de Yahoo que discuten el autismo, la cantidad de publicaciones científicas que se refieren al autismo y la cantidad de profesionales cualificados para diagnosticar el autismo. Sin debatir si la sustitución o relajación diagnóstica ha ocurrido o no, los puntos de cambio del año de nacimiento del autismo pueden predecirse en función de las revisiones del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) utilizando fechas de impresión para estas revisiones. Finalmente, hemos pronosticado puntos

de cambio en el año de nacimiento del autismo basados en cambios en el contenido de timerosal de las vacunas infantiles. Nuestro trabajo ha identificado dos puntos de cambio adicionales en el año de nacimiento del trastorno de autismo, 1981 y 1996, que deben considerarse junto con el punto de cambio de 1988 publicado por la EPA. La comparación de los puntos de cambio sociológicos o los puntos de cambio del año de nacimiento pronosticados por el timerosal con los puntos de cambio reales del trastorno del autismo demuestra que se necesita más investigación para identificar factores ambientales que son relevantes temporal y fisiológicamente para los puntos de cambio del trastorno del autismo de 1981, 1988 y 1996.

Métodos

Se utilizaron datos del trastorno autista (EA) publicados previamente obtenidos de grandes poblaciones y que tienen un lapso de tiempo adecuado para los análisis de puntos de cambio. Los factores sociológicos se cuantificaron de la siguiente manera: 1) se cuantificó la "mayor conciencia profesional" por el número de publicaciones relacionadas con el autismo contadas utilizando la base de datos PubMed, y por los números del Censo de los EE. UU. De aquellos profesionales cualificados para diagnosticar el autismo; y 2) "mayor conciencia de los padres" se cuantificó como la cantidad de mensajes encontrados en los grupos de chat de Internet de Yahoo que mencionan el autismo. Para las revisiones del contenido de timerosal de la vacuna y del DSM, los puntos de cambio se predicen según el año de aprobación de la vacuna por la FDA y el mes / año de publicación de la revisión del DSM, respectivamente, ya que los puntos de cambio no pueden calcularse de manera confiable para estos datos.

Tasas de autismo

Los datos del trastorno autista para California originalmente provienen del Departamento de Servicios de Desarrollo de California [22] y se usan porque han sido publicados previamente. Existen otros datos de CA para años similares, pero los datos son números de casos, no datos de prevalencia. [23] Los datos reales de 1970 a 1997 utilizados en nuestro análisis de puntos de cambio se obtuvieron de la publicación de la EPA [13] y los datos de 1991 a 2002 de Schechter y Grether. [24] Para los datos de CA de 4 años, [24] se hicieron intentos para obtener datos originales de los autores; sin embargo, solo el Departamento de Servicios de Desarrollo de California (DDS) puede proporcionar datos originales. Las comunicaciones al CA DDS fueron sin respuesta, probablemente debido a los

recortes presupuestarios del estado de California (comunicación personal). Por lo tanto, los datos se obtuvieron del archivo de imagen PDF del artículo publicado. Los datos de prevalencia nacional de los Estados Unidos se descargaron del Departamento de Educación (<https://www.ideadata.org/default.asp>) y de <http://www.fightingautism.org/idea/>. Algunos datos de prevalencia calculados previamente se verificaron en comparación con el estudio Newschaffer en 2005 [25] y con descargas directas del programa IDEA del Departamento de Educación [26] y la prevalencia se obtuvo normalizando los datos del año de nacimiento tal como se obtuvieron del Censo de los EE. UU. [27]

Profesionales del autismo

Según el Departamento de Servicios de Desarrollo de California, los profesionales que están cualificados para diagnosticar TEA son psiquiatras, pediatras, neurólogos y psicólogos clínicos. El número de psiquiatras, pediatras y neurólogos que ejercen en los Estados Unidos durante varios años se obtuvo de las ediciones de los resúmenes estadísticos de los Estados Unidos, [27] publicados por la Oficina del Censo de los Estados Unidos. Los números se dan solo para prácticas basadas en la consulta. La población total de EE.UU. Para los años correspondientes se obtuvo de la misma fuente. El número de psicólogos clínicos se obtuvo de la Asociación Americana de Psicología. [28] El documento enumera los números de miembros de varias divisiones de la APA. Dado que un miembro puede figurar en varias divisiones, evitamos la redundancia contando solo los números enumerados en "Psicología clínica", que es la división más grande. Los números anuales de todos los profesionales cualificados para diagnosticar autismo se agregaron y normalizaron a la población anual de EE. UU. (Tabla I).

Extracción de publicaciones relacionadas con el autismo en PubMed

La lista de publicaciones en PubMed [29] que contenían "autismo" o "autista" en el título o resumen se descargó el 21 de julio de 2009. (Total N = 12614, Tabla I). El número anual de publicaciones relacionadas con el autismo se normalizó al número anual de artículos PubMed totales escritos en el idioma inglés.

Extracción de mensajes relacionados con el autismo en grupos de chat de Yahoo

Los sitios web de 4.087 grupos de Yahoo se encontraron utilizando el término de búsqueda "autismo" en Yahoo! cuadro de búsqueda grupal. Las direcciones de estos sitios se recopilaron y las páginas web se descargaron entre septiembre y noviembre de 2009. El número de mensajes para grupos que contenían dos o más miembros se extrajo y totalizó para cada año. Para un recuento de antecedentes, la lista de todos los sitios web enumerados en las categorías "Salud y bienestar" y "Niños" se obtuvo y descargó durante el mismo período de tiempo. Se eliminaron los sitios web que ya estaban en la lista de autismo. Los números de mensajes en las páginas web restantes se contaron de la misma manera que para el conjunto de autismo (Tabla I). Aunque Yahoo comenzó a principios de 1994, [30] la base de datos contiene mensajes que datan de 1990; sin embargo, no se hizo ningún intento por verificar los mensajes cuestionables de principios de 1990 debido a restricciones de privacidad, así como al hecho de que los números anteriores a 1998 eran muy pequeños en comparación con el total.

Tabla 1: Datos de entrada utilizados para análisis sociológicos.

Fuente de datos	Recuentos totales
Censo de EEUU	
Asociación Americana de Psicología	70,000 promedio total de psiquiatras, pediatras, neurólogos y psicólogos
PubMed	10,132 artículos sobre "autismo o autismo" (1977-2008); 10,689 para 1923-2008 14,288,181 artículos totales de PubMed para 1977-2008
Yahoo (1990-2008)	3.298 sitios de autismo; 7.160.441 mensajes totales 3,025 sitios de salud infantil sin autismo; 3,126,315 mensajes totales

Fondos federales para educación especial

Las apropiaciones para subvenciones IDEA Parte B se obtuvieron de Newschaffer et al. (2005) [25] tal como se recuperó de [http://www.newamerica.net/files/CRS %20IDEA%20Funding%20 Memo.pdf](http://www.newamerica.net/files/CRS%20IDEA%20Funding%20Memo.pdf). El número de niños de 3 a 21 años atendidos por fondos de IDEA se obtuvo de <http://nces.ed.gov/programs/coe/2009/section1/table-cwd-1.asp>. El número de niños autistas financiados se obtuvo de http://nces.ed.gov/programs/digest/d05/tables / dt05_050.asp? Referrer = report. El financiamiento federal para la educación general se obtuvo del Departamento de Educación de los EE. UU., Centro Nacional de Estadísticas de Educación, Núcleo Común de Datos (CCD), "Encuesta Financiera de Educación Pública Nacional", 1993–94 hasta 2005–06; Modelo de asistencia diaria promedio nacional primaria y secundaria, 1993–94 a 2005–06; y Modelo de gastos corrientes de educación primaria y secundaria, 1969–70 hasta 2005–06. Los documentos fueron descargados el 24 de agosto de 2009.

Análisis de punto de cambio

Los análisis de puntos de cambio son ajustes de regresión lineal por partes a los datos. Los segmentos de línea se ajustan a los datos y se realizan pruebas para verificar si las diferencias en las pendientes son estadísticamente significativas. Las intersecciones de los segmentos de línea se llaman puntos de cambio. Los análisis generalmente se realizan para determinar si la introducción o aparición de algún factor desconocido da como resultado un cambio de tendencia para una cantidad medible. Los puntos de cambio y los intervalos de confianza del 95%, así como otros parámetros de ajuste, se calcularon inicialmente para todos los conjuntos de datos suponiendo solo un punto de cambio; se utilizó el "algoritmo de palo de hockey", que es un algoritmo iterativo de modelado lineal por partes como se describe en Qian, [14] similar al método utilizado por McDonald y Paul. [13] Sin embargo, la identificación de un punto de cambio de 1981 para los datos de DOE IDEA estimuló el examen visual posterior de los datos de CA DDS de 1970-1997 y sugirió dos puntos de cambio distintos dentro de este conjunto de datos. Por lo tanto, se realizó un análisis adicional utilizando un algoritmo de ajuste de línea segmentado que puede detectar múltiples puntos de cambio.

El algoritmo de palo de hockey de Qian se ajusta a dos líneas conectadas en el punto de cambio por una curva cuadrática; Los parámetros de ajuste informados que utilizan este modelo son 1) la intersección con el eje y, 2) la pendiente de la línea anterior al punto de cambio, 3) el cambio en la pendiente y 4) el año del punto

de cambio. Nuestro modelado se realizó utilizando la implementación del software estadístico R [31] del algoritmo Qian. [14] Nuestros resultados utilizando el algoritmo de Qian para los datos de 1970-1997 se compararon con los resultados de la EPA para verificar la implementación de nuestro software. Nuestro punto de cambio calculado e intervalos de confianza del 95% fueron idénticos a los datos de la EPA a la décima de decimal más cercana.

El método del palo de hockey requiere estimaciones iniciales de entrada para ejecutar el algoritmo. Para reducir el sesgo del operador, determinamos objetivamente nuestros parámetros de entrada iniciales de la siguiente manera: 1) la entrada de intersección en y utilizada fue el valor más temprano de los datos del eje y (por ejemplo, prevalencia en el año más temprano); 2) la entrada de pendiente anterior al punto de cambio utilizada fue la pendiente calculada desde el primer año de datos hasta el medio año de datos de todo el conjunto de datos; 3) el cambio en la entrada de pendiente utilizado fue la entrada de pendiente anterior al punto de cambio multiplicado por 1000; y 4) la entrada del año de punto de cambio fue el año de punto medio para cada conjunto de datos.

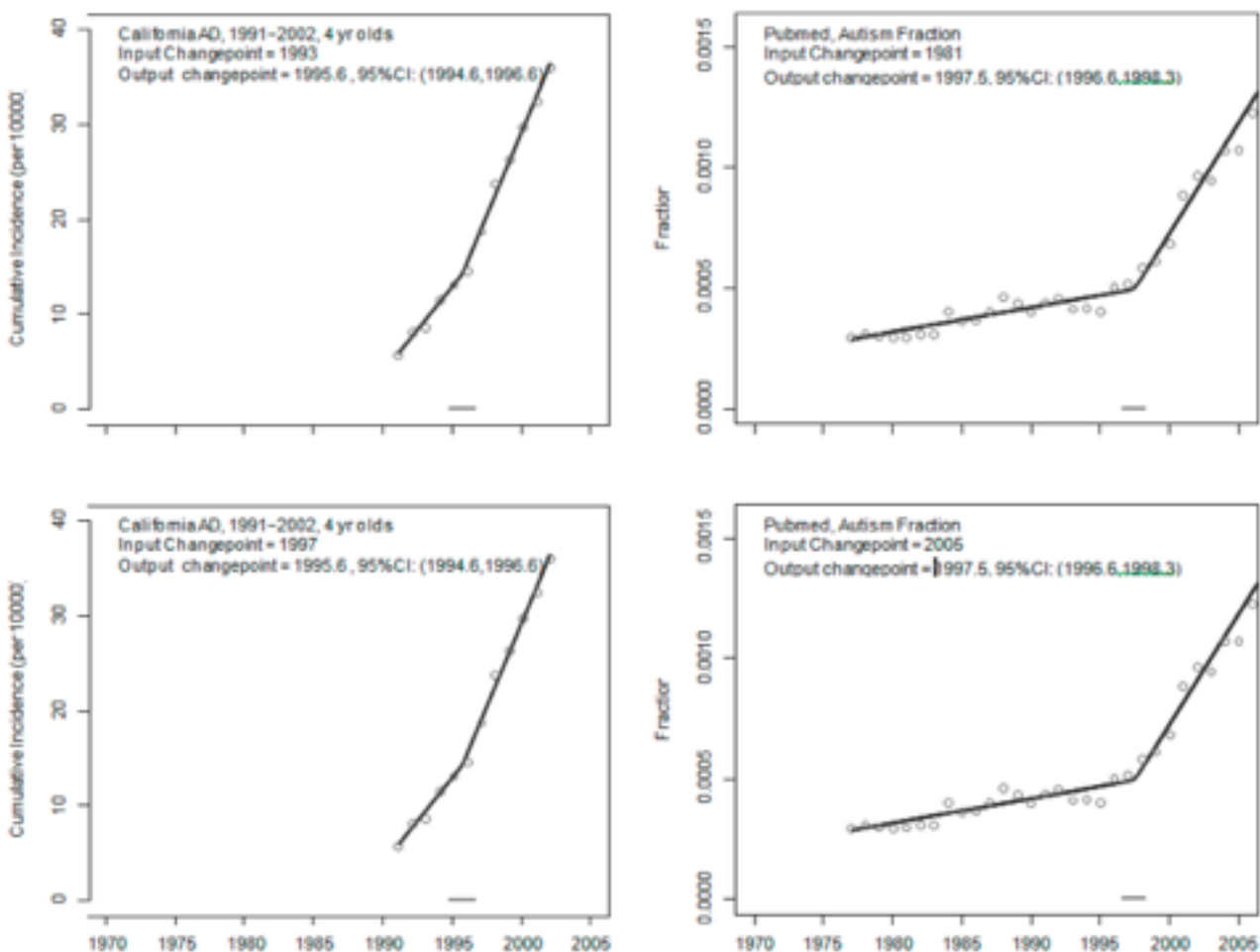
Para establecer la robustez del algoritmo Qian y su independencia de los parámetros de entrada, también ejecutamos el algoritmo utilizando entradas iniciales pobres elegidas deliberadamente. Los resultados del ajuste fueron sólidos para una amplia variación de los parámetros de entrada, siempre y cuando la entrada del año del punto de cambio estuviera a más de tres años del primer o último año en el conjunto de datos. Para los datos de CA utilizados por McDonald y Paul, [13] la variación de las entradas de año de punto de cambio de 1974-1993 todavía permitió que los otros parámetros de entrada variaran entre 8 y 14 órdenes de magnitud sin afectar los parámetros de salida calculados del algoritmo (ajuste no mostrado). La Figura 1 ilustra la robustez del método de palo de hockey que utiliza entradas de año de punto de cambio en el peor de los casos para los datos de Schechter y Grether CA DDS [24] y para los datos de publicación de autismo extraídos de PubMed, elegidos porque contienen el menor y el mayor número de dependientes datos variables, respectivamente. Para estos dos conjuntos de datos, las otras entradas pueden variar en 9-28 y 10-23 órdenes de magnitud, respectivamente, sin afectar los parámetros de salida calculados del algoritmo.

Como los datos de CA 1970-1997 sugerían tener dos puntos de cambio, se realizaron pruebas adicionales para verificar si los datos podrían ajustarse mejor en dos puntos de cambio. El algoritmo de ajuste de línea "segmentado" [32] permite calcular un número arbitrario de puntos de cambio. Cada segmento de línea está parametrizado de manera similar al algoritmo "palo de hockey". Se probaron diferentes pares de años de punto de cambio de entrada y se utilizaron el

Criterio de información de Akaike (AIC) [33] y el Criterio de información bayesiano (BIC) [34] para encontrar el modelo que mejor se ajusta a los datos con el menor número de parámetros. usado para comparar los diferentes resultados. El software estadístico R se utilizó para ejecutar los algoritmos "segmentados" y AIC.

Para los datos presentados, se probaron todos los pares posibles de años de punto de cambio de entrada. Todos los demás parámetros de entrada se establecieron en valores predeterminados. No todos los pares de años de entrada condujeron a la convergencia; Lo que se presenta aquí son resultados de ajustes que convergieron y tuvieron los puntajes más bajos de AIC y BIC.

Figura 1: Ilustración de la solidez del algoritmo de ajuste: los paneles muestran que el programa de ajuste calcula los mismos puntos de cambio finales para valores extremos de puntos de cambio iniciales: Años de nacimiento (1993, 1997) para los datos y el calendario de CA 4 años años (1980, 2006) para los datos de publicación de autismo PubMed. Ver texto para más discusión.



La publicación de DSM cuenta

Las ediciones del Manual de diagnóstico y estadística (DSM) se verificaron para las fechas de impresión, que se encuentran en la página de derechos de autor. Esta información se utilizó como una indicación de la rapidez con que los cambios en los criterios de diagnóstico fueron adoptados por la comunidad profesional. Para determinar si las revisiones de DSM podrían estar relacionadas con cambios en las tasas de diagnóstico de AD, predijimos un rango de años de nacimiento de puntos de cambio de AD basados en las fechas de impresión para las diversas revisiones de DSM. Nuestras suposiciones fueron que la edad más temprana del diagnóstico de autismo es de tres años y que a los ocho años de edad el diagnóstico es estable; [35,36] por lo tanto, se predeciría que una revisión del DSM induciría un punto de cambio entre ocho años antes de la fecha de impresión más temprana. y tres años antes de la última fecha de impresión. Comparamos estos rangos de puntos de cambio predichos con los puntos de cambio calculados para el trastorno autista.

Vacunas que contienen timerosal (TCV)

Se realizó un análisis histórico de TCV para determinar los años en que ocurrieron cambios en la carga de timerosal recibida por los niños vacunados. Suponiendo que el aumento de la carga de timerosal está relacionado con AD, predijimos puntos de cambio de AD basados en ello

La FDA aprobó nuevas vacunas o nuevos horarios de dosificación de TCV y comparó estos rangos de puntos de cambio previstos con los puntos de cambio calculados reales para el trastorno autista.

Resultados

Análisis del punto de cambio

La evaluación visual de los datos de CA DDS AD para los años de nacimiento 1970-1997 sugirió un punto de cambio anterior, además del punto de cambio de 1987.5 identificado por McDonald y Paul [13] utilizando el análisis de palo de hockey. Además, el análisis de palo de hockey de los datos de DOE AD para los jóvenes de 19 años nacidos entre 1973 y 1987 identificó un punto de cambio de AD

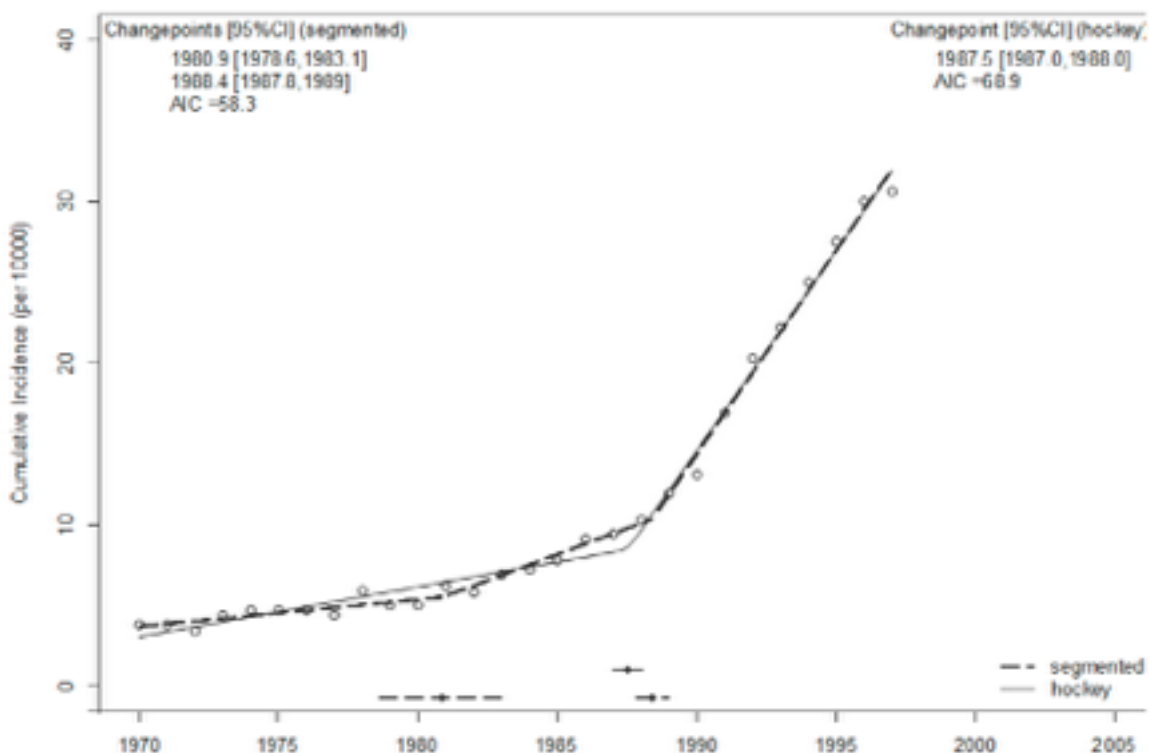
(CP) para el año de nacimiento (BYr) 1980.8, confirmando las observaciones visuales de los datos de CA DDS AD. Por lo tanto, comparamos el análisis segmentado (2 puntos de cambio) con el análisis de palo de hockey (1 punto de cambio) de los datos de CA DDS AD (Figura 2). Basado en el Criterio de Información de Akaike (AIC) [33] y el Criterio de Información Bayesiano (BIC), [34] el algoritmo "segmentado" con 2 puntos de cambio (1980.9, 1988.4) resultó en un mejor ajuste de los datos versus el punto de cambio único en 1987.5. La Figura 3 ilustra los puntos de cambio calculados usando el método de palo de hockey para datos del DOE 1973-1987, BYr CP 1980.8 (A), datos de CA DDS AD para niños de 4 años nacidos entre 1991 y 2002, BYr CP 1995.6 (C), número de profesionales cualificado para diagnosticar AD desde 1970 hasta 2005, CP 1997.4 (D), publicaciones relacionadas con el autismo en la base de datos PubMed, CP 1997.5 (E), y la cantidad de mensajes de autismo publicados en grupos de chat de Yahoo entre 1990 y 2005, CP 1998.0 (F). La Figura 3 (B) ilustra el punto de cambio para los datos de CA DDS AD de 1970 a 1997 utilizando el algoritmo de ajuste segmentado (2 puntos de cambio), BYr CP 1980.9 y BYr CP 1988.4

Como se muestra en la Tabla 2, todos los datos, excepto el número de "Profesionales de diagnóstico de autismo" tienen cambios de pendiente positivos después del punto de cambio identificado. Los datos de "Profesionales de diagnóstico de autismo" en realidad muestran una ligera caída después del año de punto de cambio calculado. El análisis de los puntos de cambio demuestra que los aumentos medidos en los factores sociológicos propuestos para ser responsables del aumento de las tasas de diagnóstico de AD siguen los puntos de cambio de AD en hasta 16 años y, por lo tanto, no pueden ser impulsores del aumento de la prevalencia de AD. La relación temporal entre estas PC se muestra más claramente en la Figura 4 para los datos de EA y para los datos sociológicos con cambios de pendiente positivos posteriores a la PC. Todas las CP AD BYr calculadas (1980.8, 1980.9 / 1988.4, 1995.6) preceden a las CP de datos sociológicos (1997.5, 1998.0). Este análisis demuestra que si bien los factores sociológicos, como la conciencia del trastorno del autismo entre los padres y los profesionales, han aumentado, la mayor prevalencia de EA es probablemente la responsable de esos aumentos, y no al revés, como se ha sugerido ampliamente.

Otro factor sociológico que se cree que impulsa los diagnósticos de autismo es un aumento en los fondos federales para educación especial. El trastorno autista no se agregó como un tipo de discapacidad separado en virtud de la Ley de Educación para Individuos con Discapacidades (IDEA) hasta 1992, [37] mucho después del aumento en la prevalencia de EA identificada por los puntos de

cambio 1980.9 y 1988.4. Además, la cantidad de fondos de educación especial para los programas estatales no se rastrea ni se asigna por tipo de discapacidad, por lo que los fondos no se ven afectados por un aumento o disminución de un año a otro en el número de alumnos en la categoría de autismo (Departamento de Educación de comunicación personal, 10/12/2010). El análisis objetivo del punto de cambio identifica a 1998.7 como el PC para el financiamiento federal, demostrando nuevamente que los aumentos en los factores sociológicos no pueden haber impulsado la prevalencia del autismo.

Figura 2: Comparación de ajustes "hockey" y "segmentados" para los datos de California AD 1970-1997. Ambos análisis arrojan puntos de cambio con intervalos de confianza superpuestos cerca de 1988. Sin embargo, el análisis "segmentado" revela un segundo punto de cambio cerca de 1981. El valor más bajo de AIC (Criterio de información de Akaike) para el análisis "segmentado" muestra que el modelo de 2 puntos de cambio proporciona un mejor en forma que el modelo de punto de cambio único (hockey).



Efecto pretendido de los cambios del DSM en la prevalencia del trastorno autista

El primer Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM I, fue publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría en 1952. Desde entonces, ha habido cinco revisiones principales: DSM II (1968); DSM III (1980); DSM III - R (1987); DSM IV (1994) y DSM IV - TR (2000). El impacto de las revisiones de DSM en el diagnóstico de autismo depende de la importancia de los cambios en los criterios de diagnóstico y de la rapidez con que se difunden y aplican las revisiones de DSM. La Tabla 3 compara los criterios de diagnóstico para el trastorno autista, no el trastorno del espectro autista, a través de las revisiones del DSM. Como lo demuestra la tabla, las revisiones del DSM difieren principalmente en que se enumeran más ejemplos de comportamientos típicos del trastorno del autismo con cada revisión. Sin embargo, el número requerido de comportamientos para un diagnóstico de autismo sigue siendo el mismo o en realidad aumenta con las revisiones, en lugar de volverse menos estricto como se ha sugerido comúnmente. Además, si el diagnóstico relajado condujera a un aumento en la prevalencia de EA, entonces uno esperaría una disminución en el número de Categorías de síntomas requeridas para el diagnóstico, sin embargo, estas Categorías de síntomas son consistentes en todas las revisiones del DSM. El registro de impresión DSM (Tabla 4) sugiere que la difusión y aplicación de las revisiones DSM es bastante rápida después de la fecha de publicación de DSM y, por lo tanto, las fechas de impresión se pueden usar para predecir los CP BYr esperados si las revisiones de DSM afectan las tasas de diagnóstico de AD. Los rangos de CP BYr esperados pronosticados se encuentran en la Tabla 4. Se predice que los rangos de CP son ocho años antes de la fecha de impresión más temprana y tres años antes de la fecha de impresión más reciente para cada revisión basada en el primer diagnóstico de EA que ocurre después de los tres años de edad y diagnóstico firme a los ocho años de edad. [35,36] Suponiendo que los DSM se siguen estrictamente, los últimos CP BYr pronosticados como resultado de los cambios del DSM son 1978, 1984 y 1992 para DSM-III, III-R y IV, respectivamente. No hay PC de AD calculados correspondientes asociados con esos años (Tabla 4).

Figura 3: Resultados del análisis de puntos de cambio y ajustes a las tasas de autismo y tendencias sociológicas. Los paneles muestran datos, ajustes de “palo de hockey” o “segmentados” y puntos de cambio asociados como se describe en el texto. Tenga en cuenta que todos los datos, excepto los Profesionales de diagnóstico de autismo, tienen incrementos estadísticamente significativos de la pendiente después del año del punto de cambio. La pendiente para el número de profesionales de diagnóstico de autismo en realidad disminuyó ligeramente después del año de cambio.

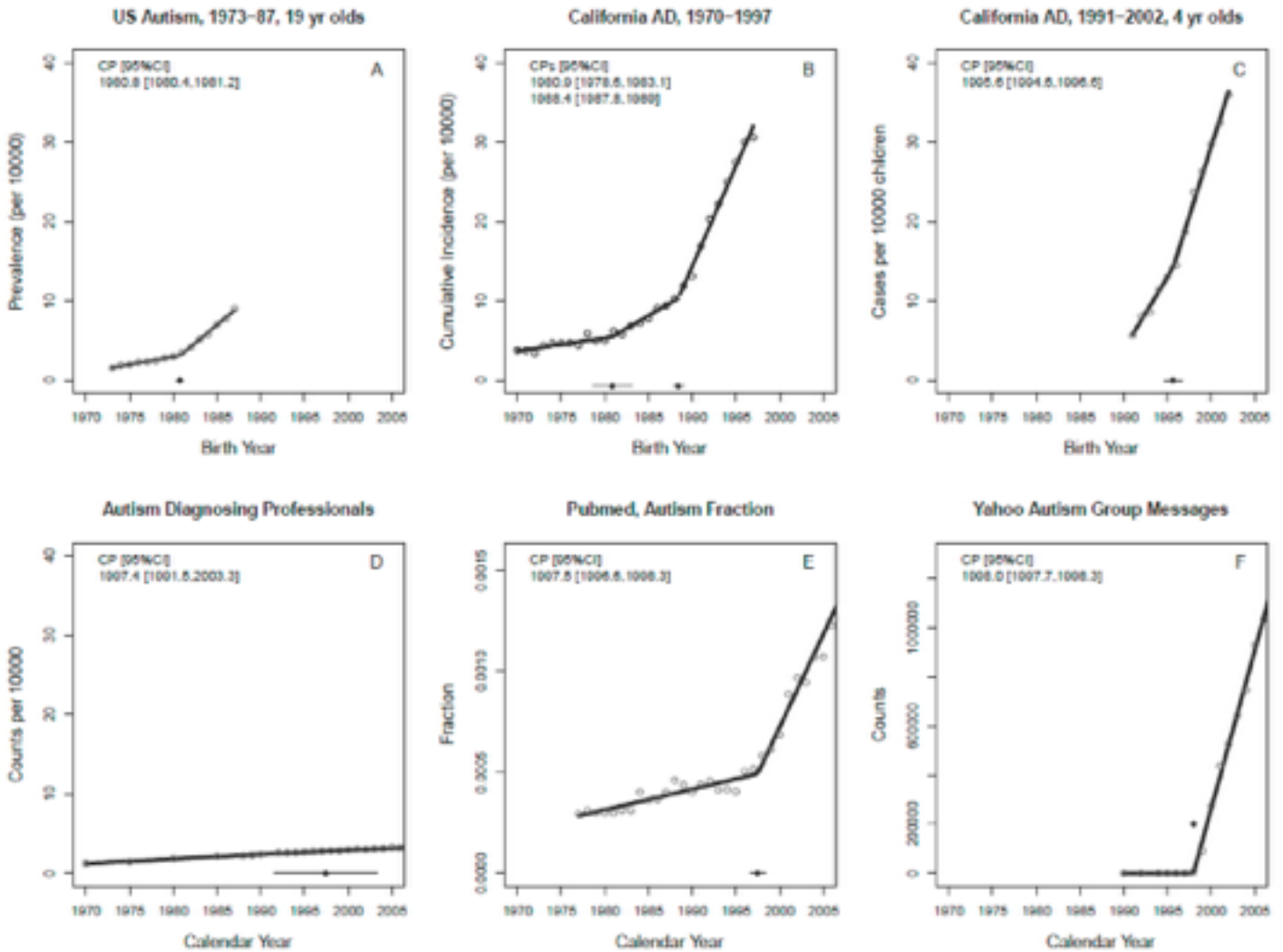


Figura 4: Cronología de los puntos de cambio del año de nacimiento de la tasa de autismo y los puntos de cambio sociológicos del año calendario. Solo los datos con incrementos de pendiente después del punto de cambio se incluyen en este gráfico. Los datos sin procesar se muestran como recuentos relativos normalizados ($y = (y_{max} - y_{min}) / y_{max}$). Tenga en cuenta que todos los puntos de cambio de la tasa de autismo preceden temporalmente a todos los puntos de cambio sociológicos. (CA = datos de California, BYr = año de nacimiento, CY = año calendario, AD)

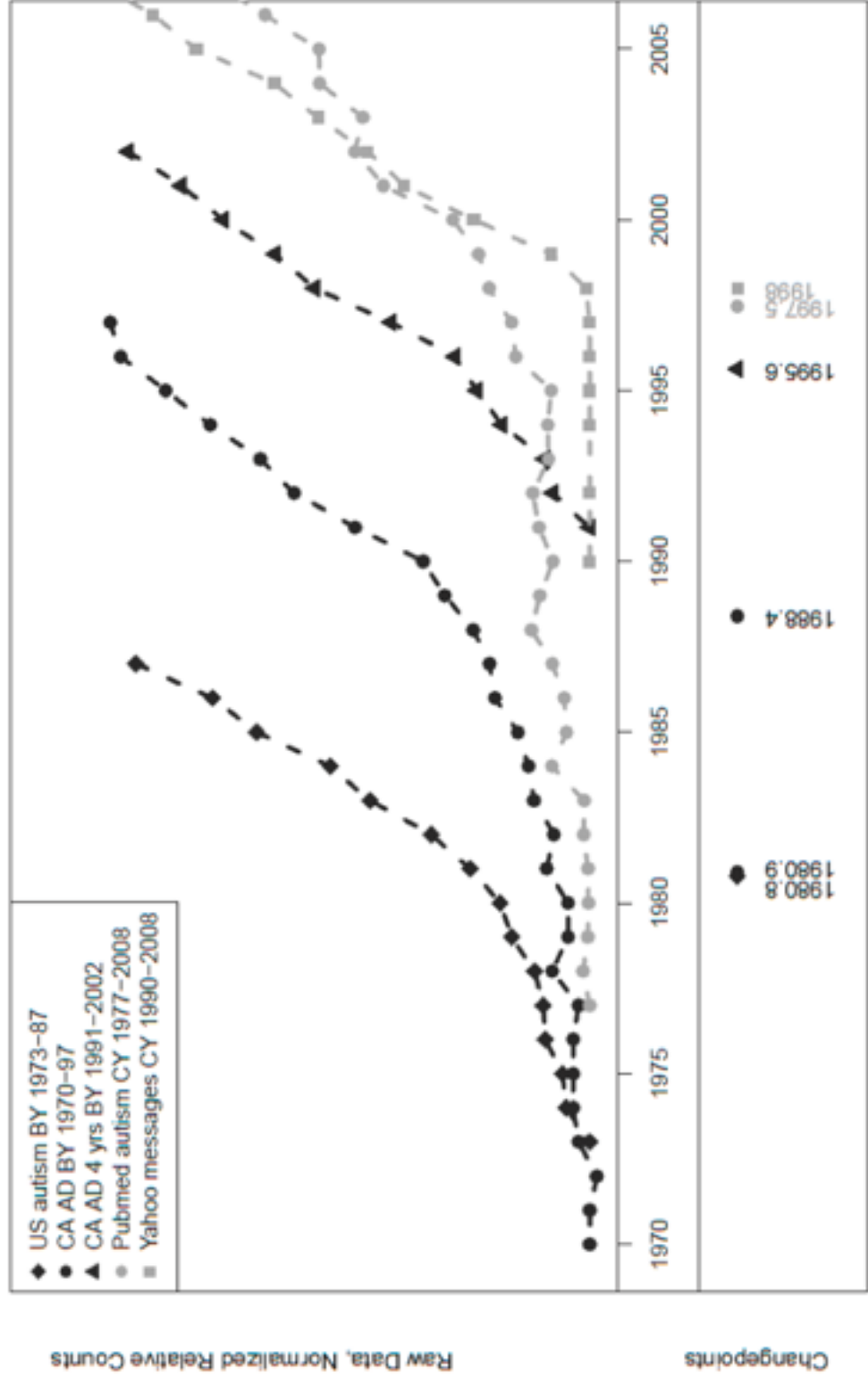


Tabla 2. Resultados del análisis de puntos de cambio para el desorden autista y datos sociológicos

	Pendiente anterior al punto de cambio	Punto de cambio 95% CI	Cambios de pendiente %	Cambios de pendiente Pr (> t=valor)
DESORDEN AUTISTA	1.93E-01	1980.8 (1980.4-1981.2)	374.0	3.69E-10
US autismo 19 años de edad 1973-87 (H)	1.66E 01	1980.9 (1978.6-1983.1)	285.6	< 0.05
CAAD nacimiento 1970-97 (S)	6.442E01	1988.4 (1987.8-1989-0)	293.2	< 0.05
CA AD 4 años de edad 1991-2002 (H)	1.81E+00	1995.6 (1994.6-1996.6)	92.6	2.27E-04
FACTORES SOCIOLÓGICOS				
Profesionales diagnosticando autismo (H)	5.90E-02	1997.4 (1991- 5.2003.3)	-23.8	3.75E-02
Fración de autismo en Pub Med (H)	1.02E-05	1997.5 (1996.6-1998.3)	805.2	3.95E-16
Mensajes de autismo en grupos de yahoo	4.84E + 01	1998.0 (1997.7-1998.3)	268139.8	6.56E-14

Los puntos de cambio se calcularon originalmente utilizando el algoritmo de palo de hockey "H" (ver texto) para todos los conjuntos de datos. Para CAAD bYr (1970-97), el algoritmo segmentado se ajustó mejor y los resultados se muestran en la tabla. CA = California; AD = trastorno autista; BYr = año de nacimiento; H = algoritmo de palo de hockey; S = algoritmo segmentado

Vacunas que contienen timerosal (TCV)

El timerosal se ha utilizado como conservante en vacunas desde la década de 1940. De manera similar a las revisiones del DSM, se pueden usar vacunas adicionales que contienen timerosal (TCV) introducidas en el programa de vacunación infantil para predecir los CP AD BYr esperados. La Tabla 5 refleja la historia de los TCV utilizados en los EE. UU. Y los cambios en la cantidad de timerosal que se incluiría en las vacunas administradas a niños de 0 a 18 meses como resultado de los cambios en el calendario de vacunación infantil publicado por los CDC. De 1948 a 1988, solo un TCV, la vacuna DTP se usó habitualmente. Según el calendario de vacunación infantil recomendado por los CDC, la vacuna DTP se administró en una serie de cuatro dosis a los 2, 4, 6 meses y 15 a 18 meses. La cantidad total de mercurio por dosis es de 25ug; por lo tanto, la cantidad total de mercurio inyectada desde el nacimiento hasta los 18 meses es de 100ug. Debido a que esta cantidad permaneció constante durante 40 años, no hay un punto de cambio de timerosal previsto antes de 1988. Sin embargo, el primer punto de cambio medible de AD ocurre en 1980.8, independientemente de cualquier cambio en la cantidad de mercurio presente en las vacunas infantiles.

A partir de mediados de 1989, se agregó una dosis única de vacuna Hib, administrada a los 15-18 meses, al programa de vacunación recomendado por los CDC. Había dos fabricantes de la vacuna, que contenían 25 o 50ug, respectivamente. Esto aumentó la cantidad total de mercurio que un niño de 0-18 meses completamente vacunado habría recibido de 100ug a 150ug, y predice un CP BYr esperado en algún momento antes de 1989, dependiendo de los

programas de vacunación de recuperación, y corresponde aproximadamente a la calculada 1988.4 AD BYr CP.

En 1991, se aprobó la administración de la vacuna Hib en un programa de cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 12-14 meses. El CP BYr previsto basado en este cambio en los TCV sería 1991; sin embargo, ningún CP AD BYr calculado corresponde a esta fecha. En 1994, la vacuna contra la hepatitis B, que contenía 12,5 g de timerosal, se aprobó en un programa de tres dosis al nacer, 2 y 6 meses. El CP BYr previsto basado en este cambio en los TCV sería 1994; sin embargo, el AD BYr CP calculado es 1995.6.

Discusión

Muchas publicaciones han tratado de abordar la sugerencia de que los factores sociológicos, en particular las prácticas de diagnóstico, pueden ser responsables de un aparente aumento en la prevalencia del autismo, dentro de conclusiones consistentes. [9,16,17,38] En lugar de debatir o modelar la magnitud de los cambios sociológicos o Factores ambientales propuestos para haber contribuido al aumento de la prevalencia de EA, elegimos evaluar la importancia de esos cambios con base en los puntos de cambio calculados o predichos, y cómo estos puntos de cambio corresponden a los puntos de cambio en las tasas de prevalencia del trastorno autista. Nuestro trabajo ha confirmado y ampliado el 1987.5 AD BYr CP publicado por McDonald y Paul. [13] Los CP AD BYr son evidentes en los EE. UU., Particularmente en California, alrededor de 1981, 1988 y 1996.

Tabla 3: Comparación de los criterios de diagnóstico para el trastorno autista (EA) en las revisiones del DSM

Categoría de síntomas del trastorno autista	DSM II 1968 Esquizofrenia tipo infantil	DSM III 1980 Autismo infantil	DSM III R 1987 Trastorno autista	DSM IV 1994 y DSM IV R 2000 Trastorno autista
Cantidad de ejemplos de síntomas enumerados // Número de ejemplos necesarios para el diagnóstico.				
Deterioro de la interacción social. p.ej. Falta generalizada de respuesta a otras personas	3 Ejemplos Requisito no listado	1 ejemplo 1 Requisito	5 ejemplos 2 requisitos	4 ejemplos 2 requisitos
Comunicación deteriorada P.ej. Anormalidades marcadas en la producción del habla, incluyendo volumen, tono, estrés, ritmo, ritmo y entonación; uso estereotipado y repetitivo del lenguaje o lenguaje idiosincrásico	1 ejemplo 1 requisito	4 ejemplos requisitos no listados	6 ejemplos 1 requisito	4 ejemplos 1 requisito
Comportamiento atípico o retraído p.ej. Movimientos estereotipados del cuerpo (por ejemplo, movimiento o giro de la mano, giro, golpes en la cabeza, complejo	1 ejemplo 1 requisito	2 ejemplos Requisitos no listados	5 ejemplos 1 requisito	4 ejemplos 1 requisito
Edad de inicio	Antes de la pubertad	Antes de 30 meses	Antes de 36 meses, a menos que se especifique	Antes de 36 meses
Diagnóstico alternativo que debe ser excluido	Síntomas de esquizofrenia	Ninguno listado	Ninguno listado	Trastorno de Rett o trastorno desintegrativo infantil

Para calcular los puntos de cambio para los factores sociológicos propuestos involucrados en la prevalencia del trastorno autista, hemos utilizado datos objetivos para representar los factores sociológicos. Por ejemplo, la cantidad de publicaciones dedicadas al autismo en relación con el número total de publicaciones científicas contenidas en PubMed cada año es un número objetivo indicativo de la conciencia profesional de AD. La conciencia de los padres y profesionales sobre la EA ciertamente ha aumentado; sin embargo, el análisis del punto de cambio sugiere que la prevalencia de AD previamente elevada era responsable de una mayor conciencia, en lugar de la conciencia sugerida que impulsa los diagnósticos de autismo. Todos los puntos de cambio sociológicos que pudimos calcular ocurren al menos dos y hasta 16 años después de los puntos de cambio en la prevalencia de EA.

Además, preguntamos si la información sobre los criterios de diagnóstico y la carga de la vacuna con timerosal predeciría los puntos de cambio AD consistentes con nuestros puntos de cambio AD calculados. De manera similar a los factores sociológicos examinados, los cambios en los criterios de diagnóstico han ocurrido claramente, sin embargo, el examen de las revisiones del DSM sugiere que el diagnóstico del trastorno del autismo (excluyendo los trastornos del espectro autista) no se ha relajado. DSM IV introdujo el requisito de excluir el trastorno de Rett, lo que implica que DSM-IV puede ser más restrictivo que DSM-III o III-R. Además, un estudio realizado en 2005 por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de 115 pacientes del área de Atlanta [39] concluyó que "la mayoría de los profesionales (70%) no utilizaron un instrumento de diagnóstico al asignar el primer diagnóstico de TEA". El 30% restante quienes utilizaron una herramienta de diagnóstico para el diagnóstico inicial utilizaron herramientas de diagnóstico específicas para el autismo, como la Escala de Calificación del Autismo Infantil (CARS) y la Lista de verificación del comportamiento del autismo (ABC). El manual del DSM no figuraba entre las herramientas de diagnóstico utilizadas por ninguno de los profesionales al hacer su diagnóstico inicial de trastorno del autismo o trastorno del espectro autista. Tanto CARS [40] como ABC [41] se desarrollaron en la década de 1970, antes del primer año de cambio de AD calculado. Curiosamente, Rellini et al estudiaron 65 sujetos con EA y concluyeron que CARS y DSM-IV están realmente de acuerdo. [42] Más importante aún, analizamos solo los datos del trastorno autista; excluyendo los conjuntos de datos que contenían diagnósticos de TEA, y como afirman los autores de los CDC, un niño con trastorno autista "puede ser menos complicado de diagnosticar que otros trastornos del espectro". Independientemente de si la relajación diagnóstica de AD ha ocurrido o no, e independientemente de si el DSM es utilizado como una herramienta para el diagnóstico inicial de AD o no, los puntos de cambio del año de nacimiento predichos basados en los cronogramas de impresión de revisión DSM no se correlacionan con los puntos de cambio calculados de AD.

Tabla 4: Planificaciones de impresión para revisiones / ediciones de DSM

	Fecha de impresión	Número impreso	Rango de CP BYr predicho por impresiones DSM	BYr CP calculado
DSM III	Febrero 80	40.000		
	Mayo 80	25.000		
	Septiembre 80	25.000		
	Noviembre 80	30.000		
	Enero 81	30.000		
	Marzo 81	35.000		
	Septiembre 81	25.000	Feb 1972-Sep 1978	1980.85*
DSM III R	Mayo 87	75.000		
	Junio 87	80.000		
	Noviembre 87	75.000	May1979-Nov 1984	1988.4
DSM IV	Mayo 94	No dado		
	Julio 94	No dado		
	Agosto 94	No dado		
	Enero 95	No dado	May 1986-Jan1992	1995.6

BYr = año de nacimiento; CP = punto de cambio; DSM = Manual diagnóstico y estadístico; * Promedio de PC de CA 1970-97 y conjuntos de datos de autismo de EE. UU. (19 años);

Los puntos de cambio previstos para el año de nacimiento en la columna 4 se colocan 8 años antes de la fecha de impresión más temprana y 3 años antes de la última fecha de impresión porque las herramientas para el diagnóstico de autismo antes de los 3 años no estaban disponibles previamente y se ha encontrado que el diagnóstico de autismo es definitivo y permanente a la edad de 8 años ((Luyster R 2009) (Lord 2006)).

Si bien varios estudios han sugerido que el timerosal puede presentar peligros potenciales para el cerebro en desarrollo, [43,44] nuestra consideración del timerosal no es evaluar la seguridad ni el peligro potencial de este adyuvante. Más bien, como nuestro enfoque de los factores sociológicos, solo nos interesan los puntos de cambio pronosticados por la introducción de vacunas que contienen timerosal (TCV) y cualquier asociación temporal de esos cambios con los CP AD BYr calculados. Uno podría señalar el cálculo calculado de 1988.4 AD BYr CP y concluir que la introducción de la vacuna Hib que contiene timerosal en 1989 estuvo asociada y podría ser responsable de este punto de cambio. Sin embargo, según los datos de los CDC sobre los niveles de cobertura de la vacuna, [45] los niveles de cobertura de la vacuna Hib fueron inferiores al 29% en 1992, y no se

pueden asociar TCV con los CP AD BYr calculados en 1981 o 1995.6. Esta inconsistencia pone en tela de juicio una relación entre TCV y aumentos de prevalencia de EA. El hecho de que se hayan usado niveles algo altos de timerosal en vacunas desde 1948, sin una epidemia de EA asociada, desafía aún más la importancia del timerosal en las vacunas y las tasas de AD. Además, en la última década, los niveles de timerosal en las vacunas infantiles se han reducido, pero las tasas de EA han seguido aumentando. [46]

Tabla 5: vacunas que contienen timerosal y calendario nacional de vacunación de 0-18 meses

Periodo	Edad / Contenido en mcgs de timerosal de la vacuna						rango de cantidad potencial de timerosal
1948-88	RN	2 m DTP (25)	4 m DTP (25)	6 m DTP (25)	12-14 m	15-18 m DTP(25)	100
1989-90		DTP (25)	DTP (25)	DTP (25)		DTP (25) Hib (12,5-25)*	12,5-25
1991-93		DTP (25) Hib (12,5-25)	DTP (25) Hib (12,5-25)	DTP (25) Hib (12,5-25)	Hib (12,5)	DTP (25)	100 50-100**
1994-99	HepB (12.5)	DTP (25) Hib (0-25) Hep B (12.5)	DTP (25) Hib (0-25)	DTP (25) Hib (0-25) Hep B (12.5)	Hib (0-25)	DTP/DTaP (25)	100 0-100*** 37.5

Tenga en cuenta que el timerosal ha estado en DTP desde 1948

* HiB no tenía licencia para menos de 18 meses hasta 1991;

** 2 versiones de HiB en el mercado contenían 12.5 y 25 mcgs

*** 3 versiones de HiB contenían 0, 12.5, 25mcgs

Varios estudios han concluido que los factores sociológicos han llevado a una percepción artificial de que AD / ASD ha aumentado en las últimas décadas. Aunque se han publicado pruebas de efectos sociológicos en estudios que examinan la edad reducida del diagnóstico, [11,12] proximidad residencial a otros niños autistas, [19] y retraso mental comórbido, [47] no se han calculado puntos de cambio en esas publicaciones, dejando la pregunta de si estos factores particulares son causales o meramente asociativos, sin respuesta. Wazana y col. han realizado modelos hipotéticos para predecir el impacto que una edad más temprana en el momento del diagnóstico, criterios de diagnóstico más amplios y una mayor eficiencia de verificación tendrían en la frecuencia de la EA. Su análisis predice un punto de cambio AD en los años calendario 1974 y 1994, como se muestra en la Figura 1 de su artículo. Esto podría corresponder a los años de nacimiento 1966 a 1971 y 1986 a 1991, suponiendo el diagnóstico más temprano a los tres años y el último diagnóstico a los ocho. Si bien su modelado predijo un punto de cambio en 1994 que sugieren que está asociado con la introducción del

DSM IV, los PC del año calendario predichos por el modelado hipotético de Wazana et al., Incluso cuando se traducen en CP BYr, no explican el AD BYr calculado real PC de 1981, 1988 [13] y 1996

Datos: Ventajas / Limitaciones

Los conjuntos de datos DDS AD de California utilizados en este estudio son los mismos datos analizados en muchos documentos de autismo y sociológicos. Estos datos tienen la ventaja de contener solo niños con diagnósticos de EA, pero no el Síndrome de Asperger para el cual los criterios de diagnóstico parecen haberse agregado y ampliado. Aunque solo los datos de AD están teóricamente contenidos en el conjunto de datos de CA DDS, no se puede descartar la posibilidad de una implementación no uniforme de los criterios de estado de CDER. Sin embargo, se puede suponer que un gran número de casos reduce suficientemente el impacto de los errores aleatorios causados por la implementación no uniforme del estado CDER.

El principal inconveniente de nuestro análisis proviene de los datos originales de prevalencia o incidencia de autismo: el diagnóstico del autismo se basa en el comportamiento y actualmente no hay biomarcadores disponibles para validar el diagnóstico. Para abordar esta deficiencia, solo se han utilizado los datos del trastorno autista (EA), ya que los criterios de diagnóstico para la EA han sido estables (Tabla 4) y se ha demostrado que los diagnósticos de la EA son estables y permanentes en comparación a los diagnósticos de TEA. [35]

También se debe tener precaución al extrapolar estas conclusiones a otros estados o países, ya que puede haber factores sociológicos adicionales involucrados que no se han considerado en nuestro estudio; por ejemplo, efectos de inmigración, aumentos en el número de hogares con dos carreras y aumentos en la disponibilidad de guarderías grupales, entre otros.

Los datos que utilizamos en nuestro análisis para representar numéricamente los factores sociológicos son objetivos y accesibles al público, por lo tanto, los mismos datos están disponibles para otros para su posterior análisis y modelado. Si bien el contenido interno de los mensajes de Yahoo no se puede verificar individualmente debido a problemas de privacidad, se supone que la gran cantidad de estos mensajes minimiza los errores aleatorios o los falsos positivos, es decir, los mensajes que en realidad no están relacionados con el autismo. También se supone implícitamente que los padres que leen estos mensajes usan la información para evaluar a sus hijos. Otros modos de comunicación parental no son fácilmente cuantificables, por ejemplo, la comunicación con familiares o el pediatra, sin realizar grandes encuestas que se basan en el recuerdo y, por lo tanto, en datos algo subjetivos. Nuestro énfasis ha sido obtener y analizar grandes conjuntos de datos imparciales de indicadores independientes de diversos factores sociológicos.

En conclusión, se ha prestado mucha atención a la posibilidad de que los factores sociológicos representen una fracción significativa del aumento del autismo. Nuestro trabajo demuestra que los cambios temporales en el aumento del trastorno autista no se corresponden con cambios temporales en factores sociológicos, como una mayor conciencia de los padres y profesionales, o fondos federales de educación especial. Nuestro estudio no descarta la posibilidad de efectos sociológicos que eleven artificialmente la prevalencia de EA después de 1996, el último punto de cambio de AD BYr detectado en nuestros conjuntos de datos. Sin embargo, nuestros resultados respaldan y amplían la recomendación en la publicación del punto de cambio de la EPA, [13] para poner énfasis en la identificación de factores ambientales u otros factores que están temporalmente asociados con las PC específicas de AD BYr de 1981, 1988 y 1996. Investigación adicional sobre otros aspectos ambientales Los factores están claramente justificados.

Referencias

- ¹ Wing L, Potter D. (2002). La epidemiología de los trastornos del espectro autista: ¿está aumentando la prevalencia? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Res Rev*, 8, 151-161.
- ² Rutter, M. (2005). Incidencia de trastornos del espectro autista: cambios a lo largo del tiempo y su significado. *Acta Paediatrica* 94, 2-15.
- ³ Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, Mandell DS, Miller LA, Pin- to-Martin J, Reaven J, Reynolds AM, Rice CE, Schendel D, Windham GC. (2007). La epidemiología de los trastornos del espectro autista. *Ann Rev Pub Health*, 28, 235-258.
- ⁴ Baron-Cohen S, Scott FJ, Allison C, Williams J, Bolton P, Matthews FE, Brayne C. (2009). Prevalencia de las condiciones del espectro autista: estudio de población escolar en el Reino Unido. *Brit J Psychiatry*, 194, no. 6, 500-9.
- ⁵ Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. (2006). Trastornos generalizados del desarrollo en Montreal, Quebec, Canadá: prevalencia y vínculos con las vacunas. *Pediatrics* 118(1), e139–e150.
- ⁶ Honda H, Shimizu Y, Rutter M. (2005) Ningún efecto de la abstinencia de MMR sobre la incidencia de autismo: un estudio de población total. *J Child Psychology and Psychiatry*, 46(6), 572–579.
- ⁷ Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. (2004). La incidencia y prevalencia de los trastornos generalizados del desarrollo: un estudio danés basado en la población *Psych Med* 34(7), 1339–1346.

- ⁸ Ritvo ER, Freeman BJ, Pingree V, Mason-Brothers S, Jorde L, Jenson WR, McMahon WM, Petersen PB, Mo A, Ritvo A. (1989). La encuesta epidemiológica de UCLA-Universidad de Utah sobre el autismo: prevalencia *Am J Psychiatry*, 146(2), 194–199.
- ⁹ Croen LA, Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S. (2002). La prevalencia cambiante del autismo en California. *J Autism and Dev Disorders* 32, 207-215.
- ¹⁰ Hoshino Y, Kumashiro H, Yashima Y, Tachibana R, Watanabe M. El estudio epidemiológico del autismo en Fukushima-ken (1982). *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 36(2), 115–124.
- ¹¹ Hertz-Picciotto I, Delwiche L. (2009). El aumento del autismo y el papel de la edad en el momento del diagnóstico. *Epidemiology*, 20(1), 84-90.
- ¹² Nassar N, Dixon G, Bourke J, Bower C, Glasson E, de Klerk N, Leonard H. (2009). Trastornos del espectro autista en niños pequeños: efecto de los cambios en las prácticas de diagnóstico. *Int'l J Epidemiology*, 38, no. 5, 1245-54.
- ¹³ McDonald ME, Paul JF. (2010). Momento del aumento de la incidencia acumulada del trastorno autista. *Environmental Sci and Tech* 44, no. 6, 2112-8; Supporting info: <http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/es902057k>.
- ¹⁴ Qian, SS. (2010). *Environmental and Ecological Statistics with R*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/ CRC, 2010.
- ¹⁵ Richardson CJ, King RS, Qian SS, Vaithyanathan P, Qualls RG, Stow CA. (2007). ¹⁴ Qian, SS. (2010). *Environmental and Ecological Statistics with R*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/ CRC, 2010.
- ¹⁵ Richardson CJ, King RS, Qian SS, Vaithyanathan P, Qualls RG, Stow CA. (2007). Estimación de umbrales ecológicos para el fósforo en los Everglades. *Environmental Sci and Tech*, 41, no. 23, 8084-91.
- ¹⁶ Shattuck PT. (2006). Sustitución diagnóstica y cambio en la prevalencia del autismo. *Pediatrics*, 117, no. 4, 1438-9.
- ¹⁷ Coo H, Ouellette-Kuntz H, Lloyd JE, Kasmara L, Holden JJ, Lewis ME. (2008). Tendencias en la prevalencia del autismo: sustitución diagnóstica revisitada. *J Autism and Dev Disorders* 38, no. 6, 1036-46.
- ¹⁸ Ouellette-Kuntz HM, Coo H, Lam M, Yu CT, Breitenbach MM, Hennessey PE, Holden JJ, Brown HK, Noonan AL, Gauthier RB, Crews LR. (2009). Edad al diagnóstico de trastornos del espectro autista en cuatro regiones de Canadá. *Canadian J Pub Health*, 100, no. 4, 268-73.
- ¹⁹ Liu KY, King M, Bearman PS. (2010). Social influence and the autism epidemic. *Am J Sociology*, 115, no. 5, 1387-434.

Estimating ecological thresholds for phosphorus in the Everglades. *Environmental Sci and Tech*, 41, no. 23, 8084-91.

¹⁶ Shattuck PT. (2006). Diagnostic substitution and changing autism prevalence. *Pediatrics*, 117, no. 4, 1438-9.

¹⁷ Coo H, Ouellette-Kuntz H, Lloyd JE, Kasmara L, Holden JJ, Lewis ME. (2008). Trends in autism prevalence: diagnostic substitution revisited. *J Autism and Dev Disorders* 38, no. 6, 1036-46.

¹⁸ Ouellette-Kuntz HM, Coo H, Lam M, Yu CT, Breitenbach MM, Hennessey PE, Holden JJ, Brown HK, Noonan AL, Gauthier RB, Crews LR. (2009). Age at diagnosis of autism spectrum disorders in four regions of Canada. *Canadian J Pub Health*, 100, no. 4, 268-73.

¹⁹ Liu KY, King M, Bearman PS. (2010). Influencia social y la epidemia de autismo.. *Am J Sociology*, 115, no. 5, 1387-434.

²⁰ Wazana A, Bresnahan M, Kline J. (2007). La epidemia de autismo: ¿hecho o artefacto? *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry*, 46, no. 6, 721-30.

²¹ Posserud M, Lundervold AJ, Lie SA, Gillberg C. (2010). La prevalencia de los trastornos del espectro autista: impacto del instrumento de diagnóstico y sesgo de no respuesta.. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45, no. 3, 319-27.

²² California Department of Developmental Services. (2003). Trastornos del espectro autista. Cambios en la carga de casos de California. Actualización: 1999 hasta 2002.. Sacramento, CA.

²³ California Department of Developmental Services. (1999). Cambios del Departamento de Servicios del Desarrollo en la población de personas con autismo y trastornos generalizados del desarrollo y trastornos generalizados del desarrollo 1987 a 1998.. Retrieved Jan 5, 2011 from http://www.dds.ca.gov/Autism/docs/autism_report_1999.pdf .

²⁴ Schechter R, Grether JK. (2008). Los aumentos continuos en el autismo reportados al sistema de servicios de desarrollo de California: mercurio en perspectiva. . *Arch Gen Psychiatry*, 65, no. 1, 19-24; <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/65/1/19>.

²⁵ Newschaffer CJ, Falb MD, Gurney JG. (2005). Tendencias nacionales del autismo de los datos de educación especial de los Estados Unidos *Pediatrics*, 115, no. 3, e277-282.

²⁶ US Office of Special Education Programs (US OSEP). (2007). Datos de la Ley de Educación para Individuos con Discapacidades (IDEA), Centro de Responsabilidad de Datos. <https://www.ideadata.org/default.asp>.

- ²⁷ US Census Bureau, Statistical Abstracts. 2008. Resúmenes estadísticos. 2008. Recuperado en septiembre de 2008 <http://www.census.gov/compendia/statab/>.
- ²⁸ American Psychological Association. (2011). Membresías de la división APA 1948-. Recuperado el 16 de julio de 2009 <http://www.apa.org/about/division/numbers.pdf>.
- ²⁹ PubMed.gov. (2009). Recuperado en agosto de 2009 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>.
- ³⁰ Yahoo! Media Relations. (2005). La historia de Yahoo! Cómo empezó todo... <http://docs.yahoo.com/info/misc/history.html>.
- ³¹ R Development Core Team. (2010). R: Un lenguaje y entorno para la computación estadística, versión 2.10.1. <http://www.R-project.org>
- ³² Muggeo, Vito MR. (2008). segmented: un paquete R para ajustar modelos de regresión con relaciones de línea discontinua. *R News*, May 2008, 20-25
- ³³ Sakamoto, Y., Ishiguro, M., and Kitagawa G. (1986). Estadísticas del criterio de información de Akaike D. Reidel Publishing Company. Boston, MA
- ³⁴ Tiwari R, Cronin KA, Davis W, Feuer E, Yu B, Chib S. (2005) Selección del modelo bayesiano para la regresión del punto de unión con aplicación a las tasas de cáncer ajustadas por edad. *Applied Statistics*, 54, 919–939.
- ³⁵ Lord, C., Risi, S., DiLavore, P.S., Shulman, C., Thurm, A., Pickles, A. (2006). Autismo de 2 a 9 años de edad. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 694-701
- ³⁶ Luyster R, Gotham K, Guthrie W, Coffing M, Petrak R, Pierce K, Bishop S, Esler A, Hus V, Oti R, Richler J, Risi S, Lord C. (2009). El Módulo de Programa de observación diagnóstica del autismo para niños pequeños: un nuevo módulo de una medida de diagnóstico estandarizada para los trastornos del espectro autista. *J autism and Dev Disorders*, 39, no. 9, 1305-1320
- ³⁷ National Center for Education Statistics. (2008). Participación en Mesas de Educación, Niños y Jóvenes con Discapacidades. Consultado el 24 de enero <http://nces.ed.gov/pubs2008/2008031.pdf>.
- ³⁸ Blaxill MF, Baskin DS, Spitzer WO. (2003). Commentary: Blaxill, Baskin, and Spitzer on Croen et al., (2002), prevalencia cambiante del autismo en California *J Autism and Dev Disorders*, 33, no. 2, 223-6. ³⁹ Wiggins LD, Baio J, Rice C. (2006). Examination of the time between first evaluation and first autism spectrum diagnosis in a population-based sample. *J Dev and Behavioral Pediatrics*, 27(2 Suppl), S79-87.

- ³⁹ Wiggins LD, Baio J, Rice C. (2006). Examen del tiempo entre la primera evaluación y el primer diagnóstico del espectro autista en una muestra basada en la población. *J Dev and Behavioral Pediatrics*, 27(2 Suppl), S79-87.
- ⁴⁰ Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. (1980). Hacia una clasificación objetiva del autismo infantil : Escala de Calificación de Autismo Infantil Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism and Dev Disorders*, 10(1), 91-103.
- ⁴¹ Krug DA, Arick J, Almond P. (1980). Lista de verificación de comportamiento para identificar a personas con discapacidad severa. Personas con altos niveles de comportamiento autista *J Child Psychology and Psychiatry*, 21(3), 221-9.
- ⁴² Rellini E, Tortolani D, Trillo S, Carbone S, Montecchi F. (2004). La correspondencia de la Escala de Calificación de Autismo Infantil (CARS) y la Lista de Verificación del Comportamiento del Autismo (ABC) y los conflictos con los criterios del DSM-IV en el diagnóstico. *J Autism and Dev Disorders*, 34(6), 703-8.
- ⁴³ Olczak M, Duszczak M, Mierzejewski P, Bobrowicz T, Majewska MD. (2010). La administración neonatal de timerosal provoca cambios persistentes en los receptores opioides mu en el cerebro de la rata. *Neurochemical Research*, 35, no. 11, 1840-1847.
- ⁴⁴ Olczak M, Duszczak M, Mierzejewski P, Majewska MD. (2009). La administración neonatal de un conservante de vacuna, timerosal, produce un deterioro duradero de la nocicepción y la activación aparente del sistema opioide en ratas *Brain Research*, 1301, 143-1551.
- ⁴⁵ CDC. (2007). Cobertura de vacunación a nivel nacional, estatal y local entre niños de 19 a 35 meses de edad - Estados Unidos. Recuperado el 3 de febrero de 2011 <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/G/coverage.pdf>.
- ⁴⁶ CDC. (2014). Cronología: timerosal en vacunas (1999-2010). Recuperado el 3 de junio de 2014 http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Concerns/thimerosal/thimerosal_timeline.html
- ⁴⁷ King M, Bearman P. (2009). . Cambio diagnóstico y la mayor prevalencia de autismo. *Int'l J Epi- demiology*, 5, 1224-34.

