

# Estudio del efecto del orden de nacimiento en esquizofrenia familiar y esporádica

Celbia Miroslava Guerra M<sup>1, 2</sup>  
Humberto Nicolini<sup>1</sup>

## Summary

We studied 135 schizophrenic patients for birth order effect. Diagnosis were based on DSM-III-R criteria. Probandes were analyzed in three separate groups: general, familial and non familial. This data was analyzed by the two most widely known methods used to detect a birth order effect; the Slater's index and the Haldane and Smith method. This analysis was not able to show a birth order effect. However, our study has some methodologic differences regarding previous studies: a) subjects were divided into single and familiar cases, b) when schizophrenics were only child were excluded, c) diagnostic criteria were well defined, d) the study design is prospective, and e) two different statistical analysis were performed.

These results are discussed from a genetic perspective.

## Resumen

Para la detección del orden de nacimiento se estudiaron a 135 probandos con el diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo al DSM-III-R. Se dividió a los probandos en tres grupos diferentes: general, familiar y no familiar. Los datos se analizaron a través de los dos métodos más empleados para la detección del orden de nacimiento; el método del índice de Slater y el método de Haldane y Smith. Con base en el análisis efectuado no fue posible el detectar un orden de nacimiento en estas familias.

Nuestro estudio tiene algunas diferencias metodológicas con respecto a estudios previos como: a) los sujetos no se han dividido en casos únicos y familiares, b) exclusión de hijos únicos, c) los criterios diagnósticos son bien definidos, d) se trata de un estudio prospectivo y e) para el análisis estadístico se emplearon dos tipos de análisis.

Se discuten las implicaciones de este hallazgo desde el punto de vista genético.

## Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental con una alta frecuencia en la población en general, de alrededor del 1% (3).

Este trastorno psiquiátrico incluye alteraciones graves de la conducta por lo que representa aproximada-

mente el 40 % de las camas ocupadas en los hospitales psiquiátricos (11).

Algunos factores socioculturales se han postulado como posibles contribuyentes de la etiopatogenia de esta enfermedad, dentro de éstos tenemos los vinculados directamente con la estructura familiar (1).

Uno de los métodos de estudio de estas influencias ambientales dentro del seno familiar, es el efecto de la posición ordinal al nacimiento, que ocupan los sujetos que padecen la enfermedad (2).

Haldane y Smith en 1947 reportaron una relación significativa entre la posición ordinal al nacimiento y la presencia de la esquizofrenia. En su trabajo, describieron que existía una mayor frecuencia de aparición del padecimiento en los primogénitos que en el resto de sus hermanos (10). Farina y cols. (5) reportaron una mayor frecuencia de casos de esquizofrenia en sujetos provenientes de familias numerosas y que ocupaban las últimas posiciones dentro de la hermandad. Esta condición se cumplía siempre y cuando la familia fuera de un número mayor a 8 hijos, disminuyendo notablemente este efecto en familias más pequeñas. Estos resultados fueron posteriormente confirmados por Barry y cols. en 1967 (2), en más de 1000 pacientes estudiados de manera retrospectiva; encontrándose una relación significativa entre el orden de nacimiento y el tamaño de la familia, donde variaba la distribución de las significancias de acuerdo a diferentes culturas; existiendo el efecto del orden de nacimiento en los nacidos en las primeras posiciones de familias provenientes de la India, y una mayor frecuencia en los nacidos en las últimas posiciones en las familias inglesas y estadounidenses.

En 1985 Flor-Henry y cols. (6) apuntaron que existía una diferencia en la aparición de la esquizofrenia entre hombres y mujeres de acuerdo al orden de nacimiento. Los casos de esquizofrenia en hombres, se encontraban con más frecuencia en las primeras posiciones y para las mujeres, en los últimos lugares.

Malama y cols. en 1988 (13), en un estudio realizado a 221 pacientes esquizofrénicos diagnosticados por medio de los criterios de Feighner, no encontraron relación entre el orden de nacimiento y la esquizofrenia.

Hasta el momento actual, en relación al orden de nacimiento y esquizofrenia existe poca información, y de re-

1 Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez", SS.  
2 Instituto Mexicano de Psiquiatría, Depto. de Genética. Calzada México Xochimilco # 101, Sn. Lorenzo-Huipulco, 14370, México D.F.  
Petición de sobretiros al Dr. Nicolini.

sultados contradictorios. Es importante también, no olvidar que influencias de tipo cultural y social como: estado socioeconómico de los padres, interrelaciones familiares, y características culturales particulares, no necesariamente tienen que reflejarse en un efecto de orden de nacimiento y así influir en la causalidad de la enfermedad. Sin embargo, otros factores como las expectativas de los padres para con los hijos que ocupan una determinada posición, pudieran constituir estresores específicos, ante los cuales la respuesta mal adaptativa del individuo se traduciría en la aparición de la enfermedad.

La presencia de más de un sujeto afectado dentro de los familiares de primer grado (esquizofrenia familiar), en comparación con las familias donde encontramos únicamente un afectado (esquizofrenia no familiar) habla por un lado, de que en caso de haber un factor ambiental que está causando la enfermedad, el efecto de éste debe ser muy importante, puesto que genera una mayor frecuencia de la enfermedad. Por otro lado, la presencia de varios hermanos afectados sugiere también una probable etiología genética; donde el efecto de orden de nacimiento iría en contra de los postulados mendelianos (15), por lo que se esperaría estuviera ausente.

## Métodos

Se estudiaron de manera prospectiva a 135 sujetos esquizofrénicos de acuerdo con las posiciones ordinales que ocuparon al nacimiento (tabla 1). Se seleccionaron a todos aquellos sujetos que cumplieron con los criterios clínicos del DSM-III-R, para cualquier tipo de esquizofrenia. Los pacientes fueron vistos a través de los servicios clínicos del Hospital Fray Bernardino Alvarez durante los meses de noviembre de 1990 a marzo de 1991. Los diagnósticos fueron realizados por

uno de los investigadores (C.G.) a través de una entrevista clínica, información proveniente de otros psiquiatras del hospital, y del expediente hospitalario. Los diagnósticos en los hermanos de los pacientes se realizaron a través del método de historia familiar, utilizando un familiar de primer grado que se consideraba como el mejor informante y la información proveniente del probando (1).

Del total de la muestra (135 pacientes), 69 no presentaban historia familiar de esquizofrenia y 66 de ellos la presentaban. No se incluyeron aquellos sujetos esquizofrénicos que eran hijos únicos. El índice de edad de los probandos fue de 20 a 57 años con una media de  $33.3 \pm 9.5$ .

El índice masculino/femenino fue de 63/72, de ellos el índice con/sin historia familiar para los hombres fue de 30/33 y para las mujeres 36/36.

Los sujetos se analizaron en tres grupos: 1) grupo general (pacientes con historia familiar y sin historia familiar); 2) Grupo familiar (únicamente aquellos pacientes con cuando menos un familiar de primer grado afectado con esquizofrenia) (Tabla 2); Grupo de esporádicos (un solo sujeto esquizofrénico en la familia nuclear) (Tabla 3).

Los datos se analizaron por los dos métodos más usados para estudiar el efecto del orden de nacimiento: el índice de Slater (19) y el método de Haldane y Smith (10).

## Resultados

En las tablas 4,5 y 6 se reportan los resultados del índice de Slater para los grupos general, familiar y esporádicos respectivamente. Este método consiste en obtener un cociente a partir de la división de los órdenes de nacimiento (m) entre el número total de herma-

TABLA 1

Tamaño de la Familia	Posición al Nacimiento																	Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
2	4	6	-				-		-		-	-						10
3	2	3	2				-		-		-	-						7
4	6	7	4	6			-		-		-	-						23
5	2	5	1	3	1		-		-		-	-						12
6	5	1	1	2	3	1	-		-		-	-						13
7	-	1	-	1	-	3	1		-		-	-						6
8	2	3	1	2	1	2	1	2	-		-	-						14
9	1	3	3	4	2	2	1	1	2		-	-						19
10	1	1	2	1	1		2	1		2	-	-						11
11	-	-	-	-	2	-	1	1	-	1	-	-						5
12	-	-	1	1	-	1	-	1	-	1	-	1						6
13	-	-	1	2	-	-	1	1	-	-	-	-						5
14	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-						1
17	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-						1
18	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-						1
Total																		135

**TABLA 2**  
**Familias para esquizofrenia del tipo familiar donde cuando menos un familiar de primer grado aparte del probando está afectado**

Tamaño de la Familia	Posición al Nacimiento												Total	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
														No. de afectados
2	2	3												5
3	-	1	-											1
4	2	3	1	3										9
5	1	-	1	1	1									4
6	3	1	1	-	1	-								6
8	1	2	1	2	-	1	1	1						9
9	1	2	1	4	1	1	-	1	1					12
10	-	1	-	1	1	1	1	1	-	1				7
11	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-			3
12	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	1		4
13	-	-	1	2	-	-	1	1	-	-	-	-	-	5
18	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Total														66

nos (n)  $m-1/n-1$ ; este valor, de no haber un evidente orden de nacimiento, se aproxima a 0.5.

No se encontró evidencia significativa de un efecto de orden de nacimiento para ninguno de los tres grupos.

En la tabla 7 se reportan los resultados para los tres grupos de acuerdo al método de Haldane y Smith (10) (que es probablemente el más ampliamente usado para la determinación de orden de nacimiento), y consiste en la suma de los órdenes de nacimiento de todos los hermanos afectados (A), comparado contra el valor teórico calculado bajo la suposición de que no existe un orden de nacimiento.

Si "A" excede el valor teórico por más de dos veces su error estándar, concluimos que el trastorno afecta más a los nacidos tardiamente; mientras que si "A" es menos de dos veces el error estándar del valor teórico, entonces concluimos que los nacidos en los

primeros lugares tienden a estar más frecuentemente afectados. La aritmética se simplifica mucho al comparar contra 6A en vez de A. "N" va a representar a un hermano normal y "A" un hermano afectado; así una familia: NA, sería registrada como integrada por 2 miembros y con un valor de A=2, ya que el hermano afectado se encuentra en la segunda posición.

Tampoco se encontró evidencia significativa de un efecto del orden de nacimiento para ninguno de los tres grupos calculado de acuerdo a Emery (4).

### Discusión

En este estudio analizamos el efecto del orden de nacimiento en sujetos esquizofrénicos. Al examinar nuestra muestra no se encontró dicho efecto. Nuestros datos no concuerdan con algunos autores que han en-

**TABLA 3**  
**Familias con únicamente un sujeto afectado, no familiar**

Tamaño de la Familia	Posición al Nacimiento												Total	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
2	2	3												5
3	2	2	2											6
4	4	4	3	3										14
5	1	5	-	2	-									8
6	2	-	-	2	2	1								7
7	-	1	-	1	-	3	1							6
8	1	1	-	-	1	1	-	1						5
9	-	1	2	-	1	1	1	-	1					7
10	1	-	2	-	-	-	1	-	-	1	-			5
11	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-		2
12	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1	3
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Total														69

**TABLA 4**  
**El índice familiar de Slater para esquizofrenia general.**  
**Índice de Slater  $m - 1 / n - 1$  ( $m$  = orden,  $n$  = # total de hermanos)**

Tamaño de la familia	$n$	Índice de Slater DE	$t$	d.f.	
2	10	0.5000 ± 0.53	0.0	18	n.s.*
3	7	1.6900 ± 1.25	2.7	14	n.s.*
4	23	0.5079 ± 0.39	0.1	40	n.s.*
5	12	0.4000 ± 0.34	-0.9	18	n.s.*
6	13	0.4000 ± 0.38	-0.9	24	n.s.*
7	6	0.6944 ± 0.69	1.5	10	n.s.*
8	14	0.4523 ± 0.34	-0.6	34	n.s.*
9	19	0.4500 ± 0.30	-0.7	30	n.s.*
10	11	0.6300 ± 0.45	1	22	n.s.*
11	5	0.6666 ± 0.25	1.6	10	n.s.*
12	7	0.5605 ± 0.32	0.4	10	n.s.*
13	5	0.3333 ± 0.16	-2.3	8	n.s.*
14, 17, 18	3	0.2800 ± 0.11	-3.4	3	n.s.*

\*n.s. no significativo  $p < 0.01$

contrado este efecto (5,6,13), sin embargo esos estudios tienen diferencias metodológicas como: a) que los sujetos no fueron divididos en casos únicos y familiares, b) la exclusión de hijos únicos, c) los criterios diagnósticos son dudosos, d) que en general son estudios retrospectivos y e) para el análisis estadístico únicamente se ha empleado un método de análisis, lo que es importante ya que no se ha demostrado hasta el momento si existen métodos más confiables que otros. El tamaño de nuestra muestra no es tan grande como la analizada por Terzis y cols. (20), aunque es de tamaño similar a otras empleadas donde sí se ha encontrado este efecto para otras enfermedades (4).

El dividir a los probandos en familiar y no familiar es importante, ya que en los casos familiares, de encontrarse el efecto presente y éste no se debiera a causas genéticas, podríamos pensar que se tratara de un factor ambiental con un efecto bastante severo dado el número de sujetos afectados. Por otro lado, en las familias donde sólo existe un afectado (no familiares), estaríamos excluyendo los casos que

probablemente estén causados por alteraciones genéticas, quedando las supuestas esquizofrenias generadas por una causa ambiental. Al no detectar el efecto de orden de nacimiento en las no familiares, podemos suponer que de existir algún factor ambiental, en nuestros datos no se refleja en un efecto en el orden de nacimiento.

Es bien conocido que influencias de tipo ambiental, van a jugar un papel importante si se detecta un ordenamiento en cuanto al nacimiento de sujetos que presentan alguna enfermedad, en la cual el tipo de herencia no está bien definido. Un ejemplo claro sería el caso de algunas formas de labio y paladar hendido, donde la forma de herencia no está bien establecida y existen formas tanto genéticas como ambientales, presentándose en las ambientales el efecto del orden de nacimiento. En otras situaciones donde ahora se conocen los mecanismos etiológicos como en la eritroblastosis fetal causada por incompatibilidad de grupo Rh, y el síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), gracias a los estudios de orden de nacimiento se em-

**TABLA 5**  
**Índice de Slater para esquizofrenia familiar.**  
**Índice de Slater  $m - 1 / n - 1$  ( $m$  = orden,  $n$  = # total de hermanos)**

Tamaño de la Familia	$n$	Índice de Slater ± D.S.	$t$	d.f.	$p < 0.01$
2	5	0.75 ± 0.50	1.0	6	n.s.*
4	9	0.50 ± 0.39	0.0	18	n.s.*
5	4	0.75 ± 0.25	1.7	4	n.s.*
6	6	0.35 ± 0.34	-0.8	6	n.s.*
8	9	0.42 ± 0.29	-0.9	20	n.s.*
9	12	0.36 ± 0.32	-1.2	14	n.s.*
10	7	0.54 ± 0.27	0.4	16	n.s.*
11	3	0.73 ± 0.15	2.7	4	n.s.*
12	4	0.59 ± 0.35	0.5	6	n.s.*
13	5	0.42 ± 0.24	-0.5	2	n.s.*

\* n.s. no significativo  $p < 0.01$

**TABLA 6**  
**Indice de Slater en familias para esquizofrenia no familiar.**  
**Indice de Slater  $m - 1 / n - 1$  ( $m =$  orden,  $n =$  # total de hermanos)**

Tamaño de la familia	n	Indice de Slater DE	t	p < 0.01
2	5	0.6300 ± 0.52	0.7	n.s.*
3	6	0.5000 ± 0.41	0.0	n.s.*
4	14	0.5100 ± 0.38	0.1	n.s.*
5	8	0.2500 ± 0.25	-2.4	n.s.*
6	7	0.4200 ± 0.42	-0.5	n.s.*
7	6	0.6900 ± 0.31	1.5	n.s.*
8	5	0.4300 ± 0.39	-0.4	n.s.*
9	7	0.7000 ± 0.33	1.3	n.s.*
10	4	0.4200 ± 0.40	-0.4	n.s.*
11	2	0.6000 ± 0.20	0.4	n.s.*
12, 17	4	0.5000 ± 0.16	0.0	n.s.*

\* n.s. no significativo p < 0.01

**TABLA 7**  
**Indice de Haldane y Smith para esquizofrenia general familiar y no familiar**

	k	h	6A	Promedio	Varianza	ES	6A - Promedio
General	671	135	3183	3318	24212	156	- 135
Esquizofrenia Familiar	251	66	1713	1866	14138	119	- 153
Esquizofrenia No Familiar	420	69	1465	1452	10074	100	13

6A-promedio = > 2xES efecto de los nacidos al final

6A-promedio = < xES Efecto de los nacidos al principio.

pezó a sospechar la no participación de eventos genéticos con transmisión mendeliana (4,14).

Con los estudios de orden de nacimiento es posible, de encontrarse presente dicho efecto, poner en evidencia que la etiología de una enfermedad no es genética. Si una enfermedad se transmite de acuerdo a la herencia mendeliana, esperamos la misma probabilidad de presentarse para cada nacimiento, de manera que si se alteran estas probabilidades, la causa radica en un efecto no genético. En este estudio no de-

tectamos un efecto de orden de nacimiento en esquizofrenia, lo que de manera indirecta apoyaría una hipótesis genética.

#### Agradecimientos:

*Agradecemos sus valiosos comentarios a los Drs.: Héctor Pinedo, Harry Baker y Juan Ramón De la Fuente.*

#### REFERENCIAS

- ANDREASEN N, ENDICOTT J, SPITZER R, WINOKUR G: The family history method using diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry*, 34:1229-1235, 1977.
- BARRY H, BARRY H JR.: Birth order, family size, and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 17:435-440, 1967.
- DE LA FUENTE R: *Psiquiatría y ciencias sociales I*. Cuadernos de Psicología Médica y Psiquiatría, Talleres Gráficos de la Facultad de Medicina de la UNAM, p. 28 México D.F.
- EMERY A: *Methodology in Medical Genetics*. 2ª edición Edit. Churchill Livingstone, N.Y. 1986.
- FARINA A, BARRY H, GARMEZY N: Birth order of recovered schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 9:224-228, 1963.
- FLOR-HENRY P: Schizophrenia sex differences. *Can J Psychiatry*, 30: 319-322, 1985.
- FLOR-HENRY P: Psychosis, neurosis and epilepsy: Developmental and gender related defects and their etiological contributions. *Br J Psychiatry*, 138: 124-144, 1979.
- FARMER A, MCGUFFIN P, GOTTESMAN I: Twin concordance for DSM-III schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44:634-641, 1987.
- GOTTESMAN I, BERTELSEN A.: Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 867-872, 1989.
- HALDANE J, SMITH CA.: A simple exact test for birth order effect. *Annals of eugenetics*, 14: 117-124, 1948.
- JONAS A, JONAS D: An evolutionary contest for schizophrenia. *Schiz Bull*, 12: 33-42, 1975.
- KHANNA S, CHANNABASAVANNA SM: Birth order in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Res*, 21: 349-354, 1987.
- MALAMA I, PAPACOANNOU D, KAKLAMANI E: Birth order, sibship size and socioeconomic factors in risk for schizophrenia in Greece. *Br J Psychiatry*, 152: 482-486, 1988.

14. MING-TSO TSUANG: Birth order and maternal age of psychiatric in-patients. *Brit J Psychiat*, 112: 1131-1141, 1966.
15. NICOLINI H: La posición ordinal entre los hermanos en el trastorno obsesivo compulsivo de tipo familiar. *Salud Mental*, 14(1): 44-47, 1991.
16. O'CONNELL R, MAYO J: The role of social factors in affective disorders. A review. *Hosp and Comm Psychiatry*, 39(8): 842-857, 1988.
17. PATO N, LANDER E, SCHULTZ C: Prospects for genetic analysis of schizophrenia. *Schiz Bull*, 15(3): 365-372, 1989.
18. RABOCH J, RABOCH J: Number of siblings and birth order of sexually dysfunctional males and sexual delinquents. *J Sex Marital Ther*, 12(1): 73-76, 1986.
19. SLATER E: Birth order and maternal age of homosexuals. *Lancet*, 1: 69-71, 1962.
20. TERZIS A: Posição ordinal dos filhos, sexo e esquizofrenia. *Arq Neuro-psiquiatria*, 44(2): 147-153, 1986.