

## LA PRESENCIA DE CONSANGUINIDAD EN LAS MONARQUÍAS EUROPEAS Y SU RELACIÓN CON DIFERENTES ENFERMEDADES GENÉTICAS

## CONSANGUINITY PRESENCE IN EUROPEAN MONARCHIES AND ITS RELATIONSHIP WITH DIFFERENT GENETIC DISEASES.

Dr. Noel Taboada Lugo 1  
Dr. Roberto Lardoeyt Ferrer 2



### Artículo de Revisión

Páginas: 54 a 63

Fecha de recepción: 24.9.2013

Fecha de aprobación: 22.11.13

### RESUMEN

Los efectos negativos de los matrimonios consanguíneos están bien documentados y generalmente se expresan en enfermedades genéticas, que en un porcentaje de los casos ocasionan la muerte. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de documentar la presencia de la consanguinidad en diferentes monarquías europeas y su relación con diferentes enfermedades genéticas.

Se fundamenta la consanguinidad en la familia real española de la Casa de Austria, la que provocó la extinción de esta familia. Otro ejemplo lo fue el de la reina Victoria de Inglaterra, quien transmitió la hemofilia a varias dinastías de Inglaterra, Prusia, España y Rusia; esta enfermedad a finales del siglo XIX se conocía como "La Enfermedad Real".

El tipo de Hemofilia que se transmitía en las diferentes dinastías europeas nunca pudo ser identificado, sin embargo recientes estudios antropológicos y de genética molecular permitieron elucidar que se trataba del tipo B de Hemofilia.

**Palabras clave:** Consanguinidad. Matrimonios consanguíneos. Endogamia. Genética médica.

### ABSTRACT

The negative effects of consanguineous marriages are well documented and are usually in genetic diseases, in which a percentage of cases died. A literature review was conducted in order to document the presence of consanguinity in different European monarchies and its relationship with different genetic diseases.

1. Máster en Ciencias Médicas. Especialista de I y II Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara, Cuba. E-mail: drtaboadagenetica@gmail.com
2. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I y II Grado en Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica de Cuba. E-mail: lardgen@infomed.sld.cu  
Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara.

Consanguinity in the Spanish Royal family is documented, which caused the extinction of that family. Another example was the Victoria Queen of England, who transmitted hemophilia to several dynasties, such as British, Prussian, Spanish and Russian; this disease at the end of XIX century hemophilia was known as "The Royal Disease".

The type of hemophilia transmitted in different European dynasties was never identified; but recent anthropological and molecular genetic studies allowed determine it was type B of hemophilia.

**Keywords:** Consanguinity. Consanguineous marriages. Inbreeding. Medical Genetics.

### INTRODUCCIÓN

El origen latino del término de consanguinidad es "sangre común". Se refiere a la cualidad de descender del mismo antepasado que otra persona. Se consideran consanguíneos aquellos matrimonios que sus miembros poseen cierto grado de parentesco biológico entre sí, al tener uno o más ancestros en común (1) (3).

A largo plazo la consanguinidad produce pérdida de variabilidad genética que es, en cierta medida, compensada por nuevas mutaciones. El incremento de la homocigosis provocada por la consanguinidad puede afectar negativamente a rasgos del organismo como la supervivencia y la fertilidad, un fenómeno que se denomina depresión consanguínea (2).

Existen numerosos estudios que demuestran los efectos adversos de los matrimonios consanguíneos, al producirse la llamada depresión por consanguinidad, que permite que sean frecuentes enfermedades genéticas raras determinadas por genes, cuya frecuencia en el acervo genético es extremadamente baja. Esto se explica porque dos individuos emparentados tienen una elevada probabilidad de coincidir en genes deletéreos provenientes de una misma fuente ancestral (2) (6).

Las primeras sociedades humanas en observar los efectos de la consanguinidad en los seres vivos fueron posiblemente las comunidades del periodo Neolítico, cuando se domestica el perro y la oveja en África y Sudeste Asiático prácticamen-

te a la vez. Ya en las primeras etapas de la domesticación, los humanos empiezan a intervenir en la reproducción de estas especies buscando una mejora de la raza o potenciar características concretas.

Los criadores se fueron percatando de que a través de los cruces consanguíneos podían fijar caracteres deseados, y a la vez, eliminar aquellos rasgos deletéreos no deseados. Aunque observaban una mayor mortalidad, menor fertilidad y mayor índice de enfermedades entre la descendencia de los cruces consanguíneos, también podían seleccionar aquellos individuos que fenotípicamente expresaran caracteres adecuados (5) (1).

Aunque algunos de los efectos de los cruces consanguíneos se conocen desde hace miles de años, los mecanismos por los cuales actúa la consanguinidad no se empezaron a conocer hasta el desarrollo de la genética en el siglo XX. Gracias a los conocimientos que ésta ha proporcionado, los científicos han comprendido que la consanguinidad y la endogamia incrementan el grado de homocigosis de los individuos y las poblaciones (6).

La historia nos ofrece unos cuantos ejemplos de relaciones consanguíneas de tipo incestuosas. El caso más conocido de matrimonios entre padres e hijas o entre hermanos y hermanas, es el de las familias reales del Antiguo Egipto, donde tales uniones eran frecuentes, como por ejemplo la dinastía Ptolomeica y la de muchos de los faraones predecesores. Así, la reina corregente de esta dinastía, Cleopatra gobernó en matrimonio, primero con uno de sus hermanos (Ptolomeo XIII), y luego con otro (Ptolomeo XIV).

Un ejemplo clásico respecto al matrimonio del faraón con su hija o hijas, es el de Ramsés II, con sus tres hijas: Meritamón, Nebet-Tauy y Bintanat; y de faraones con sus hermanas, los matrimonios de Amosis I con Amenhotep I y Tutmosis II, en la Dinastía XVIII (7) (8).

En la Antigua Roma, Nerón y su madre Agripina la Menor (o Agripinila) mantuvieron una relación incestuosa. Calígula, su tío tuvo relaciones con sus tres hermanas: Agripinila (madre de Nerón),

Drusilla y Julia Livia (9).

En la Biblia también se reflejan relaciones de este tipo, en el Viejo Testamento Abraham y su esposa Sarah son identificados como medios hermanos (Génesis 20:12); o los padres de Moisés con una relación de tía y sobrino (Éxodo 6:20); las dos hijas de Lot luego de embriagarlo tuvieron relaciones con su padre, del cual concibieron dos hijos, Moab y Ammon (Génesis 19:31,38) (10).

En la mitología griega aparecen casos emblemáticos como el incesto de Edipo y Yocasta. Este mito griego fue plasmado en la obra más famosa e influyente de Sófocles que es la tragedia Edipo Rey (9).

La consanguinidad no solamente está relacionada con la historia, sino también con la literatura. Uno de los temas principales que se presenta en la novela Cien años de soledad, obra maestra del escritor colombiano Gabriel García Márquez, es la existencia del incesto dentro de la familia Buendía. La historia comienza con la relación entre dos primos hermanos: José Arcadio Buendía y Úrsula. Vuelve a surgir en varias ocasiones. Eventualmente su hijo, también llamado José Arcadio, se casa con Rebeca, la hija adoptiva de la familia, que en realidad no es su hermana, sino es una prima lejana. Otro ejemplo es la relación entre Amaranta Úrsula y Aureliano, su sobrino, aunque desconocen su parentesco. De esta manera, terminaron de destruir a la estirpe de los Buendía por completo, y acabaron con la soledad que todos los miembros de la familia se autoinfligieron a través del círculo del incesto (11).

En el caso de las monarquías, los matrimonios entre parientes eran utilizados como un medio de establecer alianzas políticas, mantener los bienes dentro de la familia y asegurar la pureza de los linajes.

El término monarquía proviene del griego, traducible por "gobierno de uno solo". A ese único gobernante se le denomina monarca o rey (del latín rex). El Estado regido por un monarca recibe el nombre de monarquía o reino.

Europa tuvo como protagonistas a tres grandes estados monárquicos: Inglaterra, Francia y

España. En ellos, los monarcas, construyeron complejas estructuras burocráticas destinadas a administrar y organizar sus reinos, sostenidas por el cobro de impuestos y un ejército profesional poderoso. Este poder absoluto era hereditario lo que dio lugar a la formación de importantes dinastías, familias que por largo tiempo ocuparon el poder.

El modo de herencia más común ha sido el de padres a hijos por línea paterna; las monarquías matrilineales han sido algo excepcional. En algunas dinastías, las mujeres han podido gobernar, bien porque no hubiera ningún hermano varón, bien porque ellas fueran las primogénitas; ello dependía de las tradiciones de la propia dinastía: por ejemplo, la dinastía Capeto de Francia, se regía por la Ley Sálica, promulgada en 1713 por el Rey Felipe V de España, por la que las mujeres sólo podrían heredar el trono de no haber herederos varones en la línea principal (hijos) o lateral (hermanos y sobrinos), mientras que la Casa de Trastámara de Castilla no lo hacía, y algunas mujeres pudieron llegar al poder (12) (13).

Nos propusimos documentar la presencia de consanguinidad en diferentes monarquías europeas, se muestran sus genealogías y se detallan las enfermedades genéticas que se segregaron en las mismas como consecuencias de los diferentes matrimonios consanguíneos.

#### **La consanguinidad en la familia real española de la Casa de Austria.**

Un ejemplo del efecto de la depresión consanguínea fue el que experimentó la familia real española de la Casa de Austria que provocó la extinción de esta familia, una de las dinastías más importantes de la Europa de la Edad Moderna.

Desde que Felipe I "el Hermoso" inauguró la dinastía al casarse con Juana "La Loca", los matrimonios entre parientes en las diferentes casas reales europeas para conservar el poder fueron la norma. Desde Felipe I hasta Carlos II, los Habsburgo españoles contrajeron un total de 11 matrimonios, nueve de los cuales fueron enlaces entre parientes (81,8%). En un período de tan solo cinco generaciones se produjeron dos matrimonios entre tío y sobrina, uno entre primos herma

nos dobles, uno entre primos hermanos, dos entre tío y sobrina segunda, uno entre primos segundos y dos entre primos terceros. Tal como se aprecia en la Figura 1.

**Figura 1: Genealogía de la casa de los Habsburgo en España donde se refleja el coeficiente de consanguinidad.**

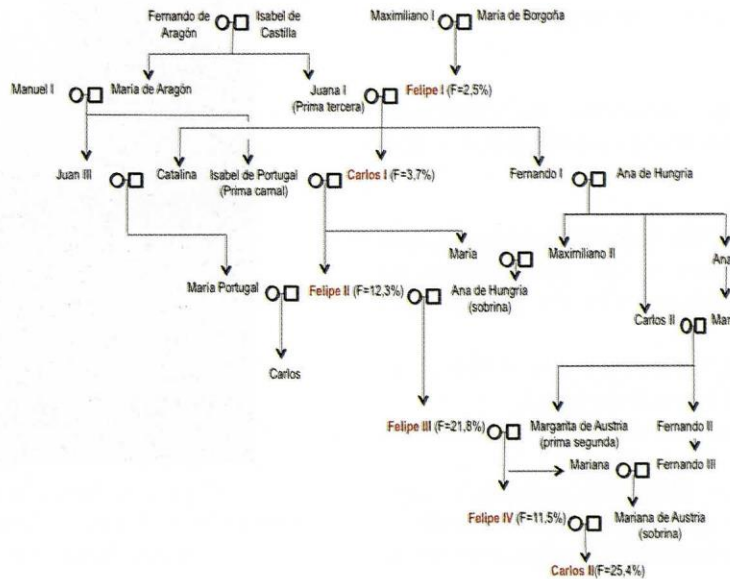


Figura N° 1. Fuente: Elaboración propia. Mes: Mayo Año 2013.

En la figura 2 se observa que el Coeficiente de consanguinidad mostró un fuerte ascenso desde un valor del 2,5% en Felipe "el Hermoso" al 21,8% en Felipe III. En Felipe IV desciende a un 11,5% y Carlos II, a pesar de ser sólo hijo de tío y sobrina, tiene el máximo (25,4%), 10 veces mayor que el del fundador.

Descartando abortos e infantes nacidos muertos, los Habsburgo españoles tuvieron un total de 40 hijos, de los cuales 16 fallecieron antes de cumplir los 10 años; esto supone una mortalidad del 40%, bastante mayor que los de las clases populares de la época (14).

**Figura 2: Coeficiente de consanguinidad en los reyes de la Casa de Austria.**

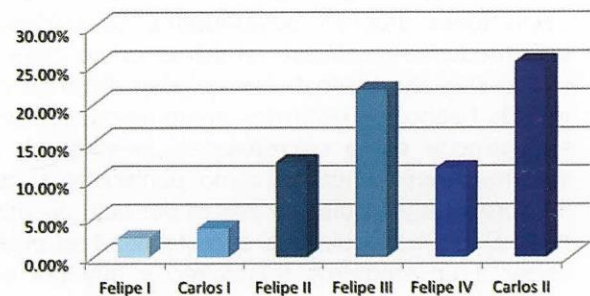


Figura N° 2. Fuente: Elaboración propia. Mes: Mayo Año: 2013.

El Coeficiente de consanguinidad de Wright (F) es un parámetro que nos cuantifica la probabilidad de que un individuo descendiente de padres emparentados, para un cierto grado de consanguinidad, reciba en un locus dado, dos genes idénticos por

descendencia. Este mide la probabilidad de homocigosis para un locus específico en un individuo. Estudios recientes con marcadores moleculares han puesto de manifiesto que el coeficiente de consanguinidad de un individuo es un estimador muy preciso del grado de homocigosis de su genoma.

Estas probabilidades dependen del grado de parentesco existente entre los contrayentes, y son las siguientes:

- 1/4 para hermanos (se calcula con base a que cada hermano tiene  $\frac{1}{2}$  de probabilidad de recibir un alelo determinado de uno de sus padres).
- 1/8 para tío/a con sobrino/a (parentesco de segundo grado atinente al primero).
- 1/16 para primos hermanos (parentesco de segundo grado).
- 1/32 para tío/a con sobrino/a segundo/a (parentesco de tercer grado atinente al segundo).
- 1/64 para primos segundos (parentesco de tercer grado).
- 1/128 para tío/a con sobrino/a tercero/a (parentesco de cuarto grado atinente al tercero).
- 1/256 para primos terceros (parentesco de cuarto grado) (1) (3) (4).

El último rey de la rama española de los Habsburgo, Carlos II tuvo un  $F=25,4\%$ , superior al de la descendencia de un enlace incestuoso, es decir, tenía muchas posibilidades de padecer enfermedades genéticas recesivas como consecuencia del alto grado de homocigosis de su genoma. De hecho, los hallazgos anatómo-patológicos encontrados en la necropsia se le atribuían a enfermedades genéticas como panhipopituitarismo, progeria y raquitismo infantil por falta de vitamina D. Se especula que su esterilidad se pudo deber a un síndrome Klinefelter, y que por su capacidad mental y rasgos dismórficos pudo haber tenido un síndrome Frágil X (3) (Figura 3).



**Figura 3: Retrato de Carlos II.**

*Figura N° 3. Fuente: (Tomado de la galería on line del Museo del Prado) (15).*

A la luz de los conocimientos actuales de genética clínica, se ha sugerido que la compleja sintomatología de Carlos II podía explicarse por dos desordenes genéticos recesivos: la deficiencia combinada de hormonas pituitarias (OMIM # 262600) (16) y la acidosis tubular renal distal (OMIM # 602722) (17). La deficiencia combinada de hormonas pituitarias es una enfermedad de progresión lenta y puede ser causada por una mutación recesiva en diversos factores de transcripción, siendo una mutación en el gen PROP1 (con loci en 5q 35.3) el más común.

Este desorden conlleva un déficit múltiple de hormona estimulante del tiroides, hormona del crecimiento, prolactina, gonadotropina y hormona adrenocorticotropa (ACTH). Asimismo, su corta estatura pudo deberse a un déficit de hormona de crecimiento y el hipogonadotropismo explicaría su infertilidad y la impotencia sexual que se le imputa. Igualmente, sus síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea podrían deberse al déficit de ACTH. La gran variedad de síntomas sufridos por el monarca en las distintas etapas de su vida hace suponer que éste tuvo otra alteración genética responsable de que sufriera tempranamente de debilidad muscular, hematuria, raquitis-

mo e hidrocefalia, síntomas que podrían obedecer a una enfermedad renal como la acidosis tubular renal distal, provocada por diversas mutaciones autosómicas recesivas en los genes ATP6V0A4 (7q.34) o ATP6V1B1 (2q13.3). (16) (17).

La hermana mayor de Carlos II, Margarita de Austria, mostró un Coeficiente de consanguinidad similar a su hermano, sin embargo, no tuvo las consecuencias clínicas que experimentó éste, más bien fue una mujer sana y con cierta belleza, quien tuvo un matrimonio incestuoso con su tío, el emperador de Austria Leopoldo I, y fue capaz de engendrar cuatro vástagos. Los hijos de Margarita tuvieron un nivel extremo de consanguinidad ( $F=30\%$ ) y sólo una hija, María Antonia de Austria, sobrevivió hasta la madurez, pues los otros tres no alcanzaron los 10 años de vida. A la muerte de Margarita, Leopoldo I se casó de nuevo, primero con Claudia Felicitas y después con Leonor de Neoburgo, y los hijos que tuvo con esta última esposa, los Emperadores José I y Carlos VI, continuaron el linaje de los Habsburgo en Austria.

La consanguinidad provocó la desaparición de los Habsburgo en España por una doble vía. Por un lado, aumentando la mortalidad a causa de una depresión consanguínea en la supervivencia infantil; y, por otro, por las enfermedades genéticas que Carlos II padeció por su alto grado de consanguinidad debida a una concatenación sucesiva de enlaces consanguíneos en la familia.

Esta extinción dinástica constituye uno de los ejemplos más dramáticos de los efectos de la consanguinidad en el ser humano que, además, tuvo una gran repercusión en la historia de Europa (3) (14) (18) (19).

#### **La consanguinidad en el origen de la hemofilia en las monarquías europeas.**

Un clásico ejemplo de consanguinidad en las familias reales lo fue la reina Victoria de Inglaterra (1819-1901), nieta del Rey Jorge III, era hija única del duque Eduardo de Kent y de la princesa alemana Victoria de Sajonia-Coburgo. Sucedió en el trono a su tío Guillermo IV en 1837 y, tres años más tarde, se casó con su primo hermano el príncipe Alberto, hijo del Duque Ernesto I y la princesa Luisa de Sajonia - Coburgo – Gotha.

Sus nueve hijos y 26 de sus 42 nietos se casaron con otros miembros de la realeza o de la nobleza de Europa, uniendo a estas dinastías entre sí. Esto le valió el apodo de «abuela de Europa». Sus descendientes reinaron, reinan, o son pretendientes al trono de Dinamarca, Noruega, Suecia, España, Rusia, Alemania, Rumanía, Grecia, Yugoslavia y Gran Bretaña. La reina Victoria es tatarabuela de la reina Isabel II del Reino Unido y de su consorte el príncipe Felipe de Edimburgo, el rey Juan Carlos I de España y de su esposa la reina Sofía de Grecia, la reina Margarita II de Dinamarca, el rey Carlos XVI Gustavo de Suecia y el rey Harald V de Noruega (20).

Las primeras referencias de lo que pudo haberse tratado de hemofilia en seres humanos se atribuyen a unos escritos del Talmud judío del siglo II a.C. Se trata de una reglamentación del patriarca Rabbi Judah donde eximía al tercer hijo de una mujer de ser circuncidado si dos de sus hermanos mayores habían muerto o sufrido grandes hemorragias después de su circuncisión.

Las primeras descripciones científicas que hacen referencia probable a la hemofilia se remontan al siglo XVIII. Algunos autores de esa época describieron familias en las cuales los varones sufrían hemorragias pos-traumáticas anormalmente prolongadas. La primera mención a su carácter ligado al sexo corresponde al médico estadounidense John Conrad Otto a principios de ese siglo (1803) quien, no sólo reconoció que era un trastorno hereditario, si no que afectaba primordialmente a varones y era transmitido por mujeres sanas. Junto a él, ampliaron el horizonte histórico los aportes hechos a fines del mismo siglo por el británico William Hunter, quien demostró que era el plasma, y no los eritrocitos, como se pensaba hasta entonces, el responsable de la coagulación, y a fines de la centuria XIX por el cirujano ortopedista alemán Franz König, sobre la hemartrosis de las rodillas, por entonces confundida con artritis o tuberculosis.

El término hemofilia fue instituido por vez primera en una tesis doctoral presentada en 1828 por el estudiante de Medicina suizo de la Universidad de Zürich: Friedrich Hopff (21).

En 1937, los estadounidenses Arthur J. Patek Jr. y Floyd H. Taylor, de la Universidad de Harvard, descubrieron la globulina anti-hemofílica y diez años después, el médico argentino Alfredo Pavlosky diferenció, in vitro, dos tipos de hemofilia: A (debida a la ausencia del Factor VIII de la coagulación, OMIM # 306700) y la tipo B (debida a la falta del Factor IX, OMIM # 306900) (22) (23).

La hemofilia se extendió entre las monarquías europeas debido a la costumbre de efectuar matrimonios dirigidos entre miembros de las casas reales. A finales del siglo XIX esta enfermedad se

conocía como "La Enfermedad Real" ya que afectó a las Casas Reales de Inglaterra, Prusia, España y Rusia.

La monarquía más notable y famosa en donde se observó esta enfermedad fue en la familia de la reina Victoria de Inglaterra, en 1853 al nacer su octavo hijo Leopoldo con hemofilia, como puede observarse en la Figura 4. Nunca antes se había dado un caso parecido en las familias reales europeas, cuya condición genética era, según se pensaba, superior a la de cualquier plebeyo.

**Figura 4: Segregación de la hemofilia en IV generaciones de las dinastías europeas descendientes de la Reina Victoria de Inglaterra.**

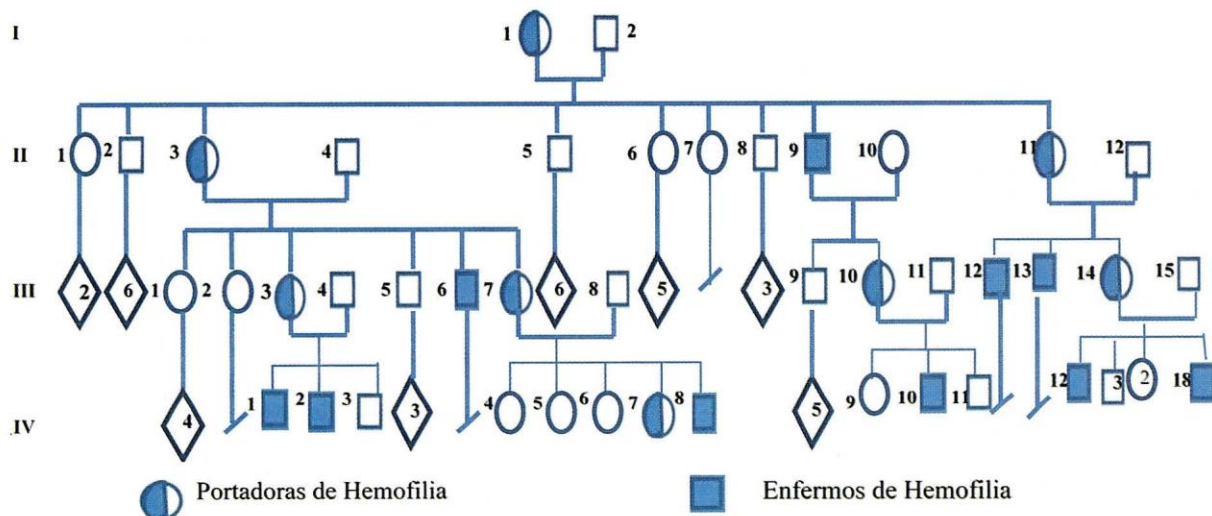


Figura N° 4. Fuente. Elaboración propia. Mes: Mayo. Año: 2013.

Desde entonces príncipes y princesas de diferentes países, al casarse entre sí contribuyeron a la transmisión de la hemofilia en diferentes monarquías. Los monarcas tuvieron nueve hijos, cuatro varones y cinco hembras. De ellos solo Leopoldo resultó enfermo y dos hijas portadoras. Leopoldo, Duque de Albania, se casó con la princesa Helena de Waldeck y tuvieron dos hijos, un varón y una hembra. Su hija la princesa Alicia era portadora obligada de Hemofilia, contrajo matrimonio con su primo segundo el príncipe Alejandro de Teck, tuvieron tres hijos, una hembra y dos varones, de los cuales, el príncipe Rupert heredó la enfermedad.

Las otras hijas portadoras de la reina Victoria fueron Alicia, nacida en 1843 y Beatriz, nacida en 1857. La primera se casó en 1862 con el Gran Duque Luis IV de Hesse-Darmstadt y tuvo siete hijos, dos varones uno de los cuales, Federico, era hemofílico y dos de las cinco hijas, Alix e Irene, portadoras. El varón falleció antes de cumplir los tres años de edad debido a una hemorragia. Alix llegó a ser zarina de Rusia al casarse con el Zar Nicolás II en 1894 y tomó el nombre de Alexandra Feodorovna. Tuvieron cinco hijos, cuatro hembras y el zarévich Alexis Románov, nacido en 1904 quien heredó la enfermedad.

La otra hija portadora obligada de la princesa

Alicia, Irene, se casó con su primo Enrique de Prusia con quien tuvo tres hijos varones de los cuales dos, Waldemar y Enrique, fueron hemofílicos. Waldemar murió a los 56 años sin dejar descendencia, mientras que Enrique falleció en la infancia producto de una hemorragia.

La princesa Beatriz, la segunda de las hijas portadoras de la reina Victoria se casó con el príncipe de Enrique Battenberg y tuvieron 4 hijos, una hembra portadora, Victoria Eugenia, conocida familiarmente como Ena; y tres varones de los cuales Leopoldo y Mauricio eran hemofílicos, quienes fallecieron sin dejar descendencia.

Cuando la única hija de Beatriz, Victoria Eugenia de Battenberg, contrajo matrimonio en 1906 con el rey Alfonso XIII de España, muchos fueron los que instaron al soberano a descartar a su elegida, sabiendo que podía introducir la enfermedad en la sangre de los Borbón de España. Tuvieron siete hijos, cinco varones y dos mujeres, de los cuales Alfonso de Borbón el primogénito y Príncipe de Asturias; y el menor de los hijos Gonzalo padecían la enfermedad, quienes fallecieron sin tener descendencia (24) (26).

El tipo de Hemofilia que se transmitía en las diferentes dinastías europeas nunca pudo ser identificado, al fallecer el último miembro afectado de la familia real en 1945. No fue hasta dos años más tarde en que los doctores argentinos Alfredo Pavlovsky y Mariano Castex, postularan la existencia de dos tipos diferentes de hemofilia debidos a la falta de distintos factores de coagulación. Sin embargo, el genetista molecular Evgeny Rogaev, de la Universidad de Massachusetts, al estudiar en el año 2007 fragmentos óseos exhumados de la rama Románov de la familia real rusa, identificó que el defecto génico que se segregó en estas dinastías era una mutación intrónica en el gen F9 del cromosoma X, que conlleva a la producción de una forma truncada del factor IX de la coagulación. En las muestras que se corresponderían con la Zarina Alexandra y su hija la Gran Duquesa Anastasia se detectaron alelos control y mutados, y en la del Zarévich Alexis se encontró sólo un alelo mutado, lo que indica que era hemocigoto para la mutación, mientras que su hermana la Gran Duquesa Anastasia y su madre, nieta de la Reina Victoria de Inglaterra eran portadoras hete-

rocigóticas. Se constató así, que la enfermedad real era una forma severa de la enfermedad denominada Hemofilia B o enfermedad de Christmas (27) (29).

Se denominó con este epónimo porque en el año 1952 Briggs y colaboradores publicaron en el número de Navidad del British Medical Journal, el caso de un niño de cinco años de apellido Christmas, Stephen Christmas (1947–1993) quien fue el primer paciente reportado de padecer esta enfermedad (30).

Entre los descendientes de la reina Victoria, e incluyéndola a ella como portadora obligada, han existido un total de 10 varones hemofílicos, 7 portadoras obligadas y 76 posibles portadoras. Actualmente no hay ningún hemofílico ni ninguna portadora obligada con vida, pero existen vivas todavía 47 posibles portadoras. Con la muerte de Waldemar en 1945, el gen hemofílico mutante que azotó a las dinastías en tres países europeos durante casi 100 años, pareció extinguirse. Aunque pudiera reaparecer en los descendientes del príncipe Leopoldo o en las princesas españolas.

A continuación se detallan todos los miembros familiares por generaciones:

1ra Generación: 1- Victoria, 2- Alberto.

2da Generación: 1- Victoria, 2- Eduardo, 3- Alicia, 4- Luis, 5- Alfredo, 6- Elena, 7- Luisa, 8- Arturo, 9- Leopoldo, 10- Helena, 11- Beatriz, 12- Federico.

3ra Generación: 1- Victoria, 2- Isabel, 3- Irene, 4- Enrique, 5- Ernesto, 6- Federico, 7- Alexandra, 8- Nicolás, 9- Carlos Eduardo, 10- Alicia, 11- Alexander, 12- Leopoldo, 13- Mauricio, 14- Victoria, 15- Alfonso.

4ta Generación: 1- Waldemar, 2- Guillermo, 3- Enrique, 4- Olga, 5- Tatiana, 6- María, 7- Anastasia, 8- Alexis, 9- Victoria María, 10- Ruperto, 11- Mauricio, 12- Alfonso, 13- Gonzalo.

## DISCUSIÓN

A partir de los años 20 del pasado siglo, la I Guerra Mundial había acabado con las monarquías de Rusia, Alemania, así como con los Imperios



Otomán y Austro-Húngaro. Hoy perduran aún varias monarquías en el viejo continente, como las monarquías parlamentarias del Reino Unido, España, Noruega, Suecia, Dinamarca, los Países Bajos, Bélgica y Luxemburgo. También existen tres microestados con monarquía (Liechtenstein, Mónaco y Andorra) y una monarquía electiva teocrática en la Ciudad del Vaticano.

Suele insistirse en la idea de que el mantenimiento de la monarquía en la actualidad obedece a su papel como símbolo de la unidad nacional frente a la división territorial y su poder arbitral frente a los distintos partidos políticos. El monarca pasa a ser la figura en la que se encarna el cargo de Jefe del Estado de forma vitalicia y hereditaria, con lo que su papel es fundamentalmente simbólico y representativo.

Se estilaba que las familias miembros de las realezas europeas y los nobles vasallos, se establecieran matrimonios consanguíneos como forma de perpetuación de los sistemas monárquicos. La realeza se reservaba a la realeza, así muchas uniones consanguíneas de príncipes y duquesas, princesas y zares se dieron en las monarquías europeas por varias generaciones.

La depresión consanguínea está relacionada no solo con un elevado incremento de las enfermedades monogénicas recesivas, sino también de las enfermedades comunes del adulto con herencia multifactorial y de las enfermedades infecciosas.

Relacionado con las enfermedades complejas se ha investigado el efecto de la consanguinidad en el incremento de entidades como la enfermedad coronaria, accidentes vasculares encefálicos, cáncer, esquizofrenia, depresión unipolar y bipolar, asma bronquial, diabetes mellitus tipo 2, gota, úlcera péptica, epilepsia, entre otros. Estos descubrimientos apoyan la idea de que existe un importante componente poligénico en la susceptibilidad a distintas enfermedades complejas, que está determinado por numerosos alelos deletéreos recesivos, distribuidos por todo el genoma.

Otras investigaciones han demostrado que la homocigosis contribuye significativamente a la mortalidad infantil producida por infecciones bacterianas. En comunidades de Asia y África se ha constatado un aumento de casos de tuberculosis y hepatitis B entre la población consanguínea (31) (32).

### CONCLUSIONES

El incremento de la homocigocidad y la disminución de la heterocigocidad provocada por la consanguinidad favorecen que genes recesivos raros con efecto deletéreo o letal se expresen afectando negativamente la fertilidad y la supervivencia, como ocurrió en la familia real de los Habsburgo. Una de las consecuencias clínicas más importantes de los matrimonios consanguíneos es que sus descendientes tienen una elevada probabilidad de sufrir enfermedades monogénicas de herencia recesiva, como sucedió con la hemofilia que llegó a afectar a varios miembros de diferentes dinastías europeas.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) BITTLES AH. A background summary of consanguineous marriage. [en línea] 2006 [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: [www.consang.net](http://www.consang.net).
- (2) CHARLESWORTH D, WILLIS JH. The genetics of inbreeding depression. *Nature Reviews Genetics*, 2009; 10:783-796.
- (3) CEBALLOS FC, ÁLVAREZ G. La genética de los matrimonios consanguíneos. *Dendra Médica. Rev Humanid.* 2011;10(2):160-176.
- (4) SAGGAR AK, BITTLES AH. Consanguinity and child health. *Paediatr Child Health.* 2008;18:244-249.

- (5) BITTLES AH. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet.* 2001; 60(2):89-98.
- (6) BARRETO I, SANS M. Consanguinidad y Endogamia. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.* [en línea] 2008 [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/ConsangSpID30039SS.html>.
- (7) DOMENECH J. Incesto Real. Los matrimonios entre familia de los faraones. [en línea] 2008 [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://suite101.net/article/los-matrimonios-entre-familia-de-los-faraones-a21796>
- (8) FERRANDO M. La sexualidad en el Antiguo Egipto. [en línea] 2008 [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://www.juridicas.unam.mx/publica/librev/rev/hisder/cont/10/cnt/cnt26.pdf>
- (9) GLADSTONE WE. *Juventus mundi; the gods and men of the heroic age.* London: Macmillan and co.1869.
- (10) SAGRADA BIBLIA. Traducido de la Vulgata Latina por José Miguel Petisco. 9ª ed. Madrid: Editorial Apostolado de la Prensa; 1964.
- (11) GARCÍA MG. *El amor en los tiempos del cólera.* Barcelona: Bruguera. 1985.
- (12) CANNON J, GRIFFITHS, R. *The Oxford Illustrated History of the British Monarchy.* Oxford: Oxford University Press; 2000.
- (13) HISTORY OF THE MONARCHY. [en línea] The official website of the British Monarchy. 2012 [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://www.royal.gov.uk/HistoryoftheMonarchy/HistoryoftheMonarchy.aspx>
- (14) ÁLVAREZ G, CEBALLOS FC, Quintero C. El «hechizo» genético de Carlos II. *Invest y Ciencia.*2010:10-11.
- (15) COLECCIÓN ON LINE MUSEO NACIONAL DEL PRADO. [en línea] [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://www.museodelprado.es/coleccion/galeria-on-line/galeria-on-line/obra/carlos-ii-1/>
- (16) Combined pituitary hormone deficiency. On line Mendelian Inheritance in Men. [en línea] [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://omim.org/entry/262600?search=262600&highlight=262600>
- (17) Renal tubular acidosis. On line Mendelian Inheritance in Men. [en línea] [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://omim.org/entry/602722?search=602722&highlight=602722>
- (18) La endogamia mató a los Austrias. [en línea] 2009 [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: [http://elpais.com/diario/2009/04/15/sociedad/1239746409\\_850215.html](http://elpais.com/diario/2009/04/15/sociedad/1239746409_850215.html)
- (19) ÁLVAREZ G, CEBALLOS FC, QUINTEIRO C. The role of inbreeding in the extinction of a european royal dynasty. *PLoS ONE*, 2009;4(4).
- (20) FRASER A. *The Lives of the Kings & Queens of England.* Berkeley. University of California Press; 1998.
- (21) INGRAM GE. The History of Hemophilia. *J. Clin. Pathol.* 1976; 29(6): 469–479.

- (22) Hemophilia A. On line Mendelian Inheritance in Men. [en línea] [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://omim.org/entry/306700?search=306700&highlight=306700>
- (23) Hemophilia B. On line Mendelian Inheritance in Men. [en línea] [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: <http://omim.org/entry/306900?search=306900&highlight=306900>
- (24) STEVENS R. The history of haemophilia in the royal families of Europe. *Br J Haematol.* 1999; 105(1):25-32.
- (25) RUBIO A, LUCÍA JF. Hemofilia: Historia de la Realeza. Madrid: Real Fundación "Victoria Eugenia"; 2000.
- (26) La Monarquía en la Historia de España. [en línea] Casa de su Majestad el Rey. 2012. [fecha de acceso 29 de marzo de 2013]. URL disponible en: [http://www.casareal.es/ES/MonarquiaHistoria/Paginas/subhome\\_monarquia.aspx](http://www.casareal.es/ES/MonarquiaHistoria/Paginas/subhome_monarquia.aspx)
- (27) ROGAEV EI, GRIGORENKO AP, MOLIKA YK, FASKHUTDINOVA G, GOLTSOV A, LAHTI A, et al: Genomic identification in the historical case of the Nicholas II royal family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(13):5258-5263.
- (28) ROGAEV EI, GRIGORENKO AP, FASKHUTDINOVA G, KITTLER EL, MOLIKA YK: Genotype analysis identifies the cause of the "Royal Disease". *Science* 2009; 326(5954):817.
- (29) LANNON N, HERMANS C. The 'royal disease'--haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia.* 2010; 16(6):843-7.
- (30) GIANGRANDE P. Historical review. Six Characters in search of an author: The history of nomenclature of coagulation factors. *British J Haematol.* 2003, 121, 703-712.
- (31) AH, BLACK ML. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *PNAS* 2010 107 (suppl 1) 1779-1786
- (32) BITTLES AH. Endogamy, consanguinity and community genetics. *J Genet.* 2002 Dec; 81(3):91-8.

Derechos de Autor © 2013 Noel Taboada Lugo; Roberto Lardoeyt Ferrer.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir –copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato –y Adaptar el documento –remezclar, transformar y crear a partir del material –para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución — Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.