



La genética de los matrimonios consanguíneos

The genetics of consanguineous marriage

■ Francisco C. Ceballos y Gonzalo Álvarez*

Resumen

Las uniones entre parientes han sido muy comunes desde las primeras etapas de la evolución humana. Incluso hoy día los matrimonios consanguíneos y sus descendientes suponen aproximadamente el 10,4% de la población mundial. Se ha visto que los hijos de estas uniones tienen una elevada probabilidad de padecer enfermedades mendelianas recesivas, así como enfermedades complejas de naturaleza multifactorial tales como cáncer, esquizofrenia, o depresión. Hasta ahora no se tenían datos que permitiesen analizar los efectos de la alta consanguinidad en las poblaciones humanas, sin embargo, el estudio de las dinastías reales europeas de la Edad Moderna ha abierto una nueva perspectiva.

Palabras clave

Consanguinidad. Matrimonio consanguíneo. Dinastías reales.

Abstract

Consanguineous marriage has been very common since the first stages of human evolution. Even nowadays it has been estimated that consanguineous couples and their progeny represent 10.4% of the global human population. It has been observed that the offspring of endogamy unions has a higher probability of suffering from recessive Mendelian diseases as well as complex multifactorial diseases such as cancer, schizophrenia or depression. Until now it has been difficult to study the effect of high inbreeding rates as data is not available. Nevertheless, the analysis of the European royal dynasties of the Early Modern Age had provided new insights.

* Los autores trabajan en el Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad de Santiago de Compostela (España).

Key words

Inbreeding. Consanguineous marriage. Royal dynasties.

■ La importancia de los matrimonios consanguíneos en la evolución de las poblaciones humanas y en la arquitectura familiar de muchas sociedades actuales está fuera de toda duda. El antropólogo Robin Fox ha llegado a afirmar que el 80% de todos los matrimonios a lo largo de la historia fueron matrimonios consanguíneos. Esta afirmación puede parecer un poco exagerada, pero se sabe que la consanguinidad ha estado siempre muy presente en las poblaciones de nuestra especie, incluso desde sus orígenes. La comunidad científica acepta que el grupo fundador de nuestra especie, *Homo sapiens*, fue pequeño, alrededor de 10.000 individuos, y que la dispersión de esta población en grupos de cazadores-recolectores, hizo que los enlaces entre parientes tuvieran que ser muy comunes. Lo que siguió siendo habitual durante el lento crecimiento de las poblaciones humanas, por su exposición periódica a hambrunas, enfermedades y guerras que las diezaban.

En las primeras etapas de las sociedades humanas, la consanguinidad fue simplemente la consecuencia directa de su reducido tamaño. Pero al finalizar la Edad Media y durante la Edad Moderna la población mundial empezó a crecer muy rápidamente, de suerte que a finales del siglo XVIII el tamaño de muchas comunidades era suficientemente grande como para que ningún individuo contrajese matrimonio con un pariente por mero azar. Sin embargo, en muchas sociedades los enlaces consanguíneos siguieron siendo muy comunes en todos los estamentos sociales.

Esta desviación de la elección de la pareja por azar o panmixia, como se denomina en genética de poblaciones, ha respondido a intereses sociales y económicos. En el caso de las dinastías reales y familias aristocráticas, 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. En el mundo occidental, los matrimonios entre parientes fueron comunes entre las clases pudientes hasta mediados del siglo XX. Por ejemplo, en la Inglaterra Victoriana, personajes tan relevantes como Charles Darwin o la propia reina Victoria contrajeron matrimonio con familiares cercanos. En el Nuevo Mundo ocurrió lo mismo, la consanguinidad no se limitó a familias pobres y analfabetas, también fue practicada hasta recientemente por políticos ilustres como Thomas Jefferson, John Francis Fitzgerald, Franklin D. Roosevelt o Lawrence Lowell, que fue presidente de la Universidad de Harvard entre 1909 y 1933. Los matrimonios entre primos fueron ampliamente aceptados especialmente entre las clases altas. Como ejemplos de personajes conocidos que contrajeron matrimonio con sus primas podríamos citar entre otros al compositor Igor Stravinski, los escritores George

Wells y Robin Milne, el director de cine David Lean, el físico Albert Einstein y el mafioso siciliano Don Carlo Gambino.

La opinión pública occidental ve hoy los matrimonios entre parientes con recelo y considera que la consanguinidad es propia de sociedades de otras épocas o de comunidades remotas, pobres y analfabetas. Las razones de tal cambio de parecer son diversas y derivarían de la tradición religiosa y el desarrollo de las ciencias biomédicas, que han permitido mostrar los posibles problemas y riesgos que puede sufrir la descendencia de los enlaces endogámicos.

En la actualidad, los matrimonios consanguíneos y sus descendientes suponen alrededor del 10,4% de la población mundial, según cálculos efectuados por A. Bittles y M. Black, de la Universidad de Murdoch en Australia. En extensas regiones de Asia y África los casamientos entre parientes son claramente preferidos, pues conllevan toda una serie de beneficios sociales y económicos como mantener las propiedades y los bienes dentro de la familia y reducir los costes de la dote matrimonial. Así, en determinadas regiones de la India se ha visto que existe una relación inversa entre el grado de parentesco de los cónyuges y el precio de la dote: cuanto mayor es el parentesco más barato resulta el enlace. En estas comunidades, la relación entre la consanguinidad y el poder adquisitivo de las familias muestra una distribución en forma de «U». En la parte más baja de la escala de riqueza los costes de la dote son muy altos por lo que desposar a un familiar siempre es lo más asequible. En las cotas más altas de riqueza, donde el patrimonio que está en juego es mucho, lo más beneficioso es que permanezca en la familia. Esto explica por qué en familias de bajo estatus socioeconómico como en las familias de alto poder adquisitivo son convenientes las bodas dentro de la familia; hecho que rompe, sin duda, con los estereotipos occidentales que consideran la endogamia típica de los escalafones sociales más bajos.

Por otra parte, en sociedades con herencia patrilineal, donde bienes y propiedades se transmiten a través del varón, la endogamia tiene la ventaja de que mejora la situación de la mujer y su integración dentro del núcleo familiar del cónyuge. Así se ha constatado una mayor facilidad a la hora de acordar enlaces y una relación más cercana entre los cónyuges, pues comparten educación, valores y extracción social. En este tipo de sociedades patrilineales se ha observado también que la endogamia proporciona una mayor estabilidad matrimonial, menor tasa de divorcios y mayor autonomía de la mujer en comparación a los matrimonios exogámicos.

1. Los matrimonios consanguíneos en el mundo

Los estudios sobre la prevalencia de los casamientos entre familiares han puesto de manifiesto que la consanguinidad está ampliamente extendida hoy día por todo el mundo. En los estudios demográficos y clínicos se considera como matrimonio consanguíneo aquel que se produce entre individuos cuyo grado de parentesco es

de primos segundos o de mayor cercanía, ya que los efectos biológicos sobre la descendencia de matrimonios con un grado de consanguinidad inferior a primos segundos son prácticamente indistinguibles de los observados en la población general. En la actualidad los enlaces endogámicos más frecuentes son las uniones entre primos (hermanos o segundos). Los matrimonios entre tío y sobrina no son muy comunes globalmente, aunque se pueden encontrar determinadas sociedades con una prevalencia muy alta de estos tipos de enlaces, como es el caso de la comunidad hinduista del sur de la India, donde los matrimonios entre un hombre y la hija de su hermano son particularmente favorecidos. El grado más elevado de consanguinidad se corresponde a los enlaces incestuosos entre parientes de primer grado, es decir, uniones padre-hija, madre-hijo o entre hermanos carnales. Aunque es posible encontrar casos de uniones incestuosas en todas las sociedades, existe un tabú con respecto al incesto que es común a todas las culturas. Sería muy interesante conocer la prevalencia de las relaciones incestuosas en el mundo, pero, debido a su ilegalidad, por estar prohibidas por las cinco grandes religiones y su estigma social, no existen datos fiables que permitan conocer su incidencia.

Los enlaces endogámicos no tienen una distribución homogénea en el mundo (figura 1). Las poblaciones de África y Asia son las que presentan un mayor porcentaje de matrimonios consanguíneos, con regiones donde más del 50% de los enlaces son entre parientes. En el África subsahariana, por ejemplo, del 35% al 50% del total de uniones conyugales son endogámicas. La comunidad africana donde se da una mayor proporción de casamientos consanguíneos se encuentra en Burkina Faso y pertenece a la etnia *Fulani*, donde más del 65% de las bodas son entre primos. En Asia muchas poblaciones estudiadas hasta la fecha también presentan una elevada proporción de uniones consanguíneas. En Afganistán, por ejemplo, el 55,4% de los matrimonios son entre parientes; este porcentaje asciende al 73,5% en el pueblo nómada de los *Qashqai*, provenientes de Irán. La mayor parte de estas uniones tienen lugar entre primos. Sin embargo, en la comunidad hindú del estado de Karnakata en el sur de la India, donde los enlaces entre familiares suponen el 33,5% del total, son más comunes las uniones entre tío y sobrina que las de primos.

En contraste, en Europa y América la prevalencia de matrimonios consanguíneos es mucho menor. Así, en el viejo continente, los países mediterráneos son los que registran mayor prevalencia. A España e Italia les corresponden, respectivamente, el 3,5% y el 1,6% de estas uniones, siendo los países europeos con más enlaces endogámicos. En países nórdicos como Gran Bretaña o Noruega su prevalencia es menor: 0,3%, y 0,4%, respectivamente. A su vez, el patrón de matrimonios consanguíneos en el continente americano es muy parecido al europeo. En América del Sur, Brasil y Colombia registran el 4,2% y el 2,8%, respectivamente; mientras que en los países del Norte, como EEUU o Canadá, apenas constituyen el 0,2% de los casamientos entre parientes en las poblaciones estudiadas.

Las actitudes de las distintas sociedades con respecto a la consanguinidad están determinadas por un sinnúmero de variables. Entre éstas, la religión, por su fuerte in-

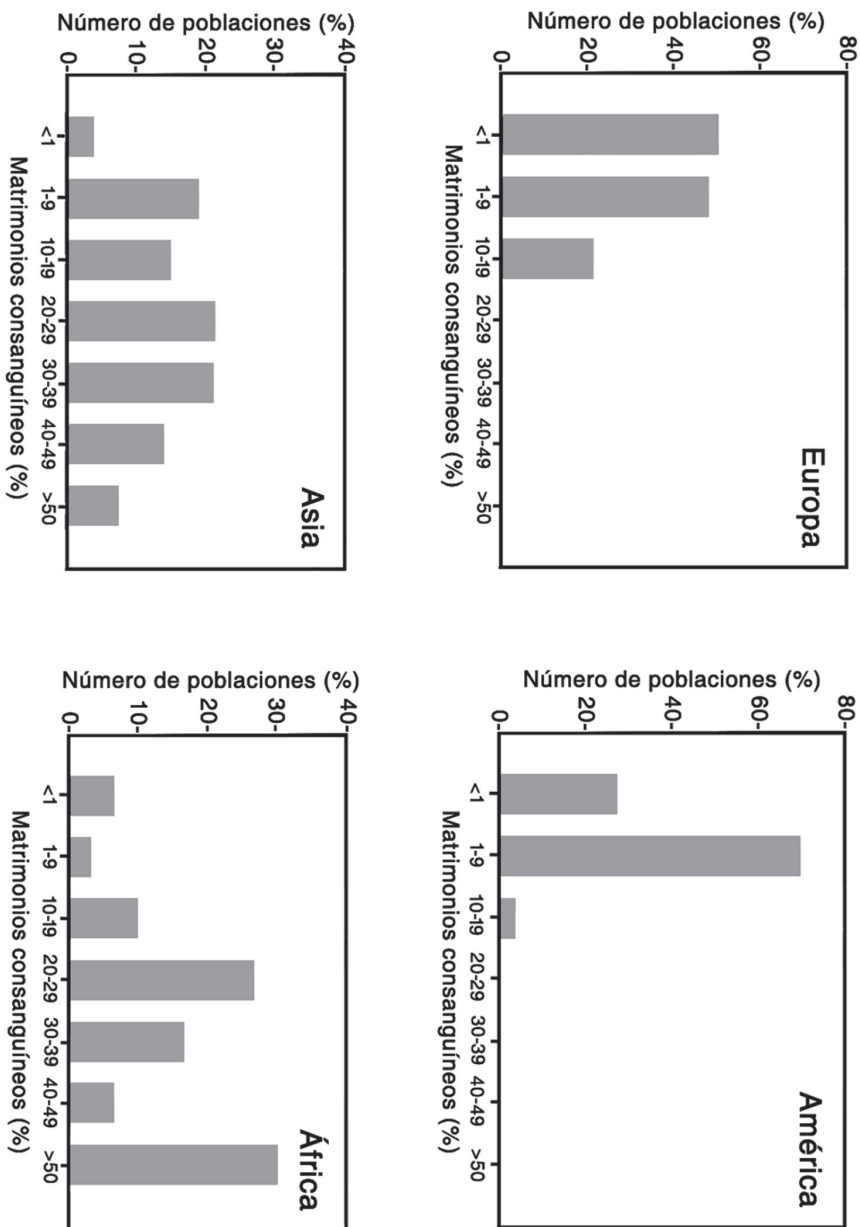


Figura 1.— Porcentaje de matrimonios consanguíneos en poblaciones de cuatro continentes (datos de 450 poblaciones de 90 países extraídos de: www.consag.net).

fluencia sobre los códigos morales y de conducta de las personas, tiene un gran peso en las costumbres matrimoniales por lo que su consideración puede arrojar un poco de luz sobre la peculiar distribución de la endogamia en el mundo.

Es importante apuntar que la consanguinidad no está asociada a ninguna religión en particular; es más, dentro de un mismo credo pueden existir diversas corrientes, aunque todas las religiones coinciden en prohibir el incesto. El Islam permite el matrimonio entre primos primeros, primos primeros dobles y primos segundos y, sin embargo, se prohíben expresamente los enlaces entre tío y sobrina. En el *Corán* no se encuentra ninguna guía específica que promueva las uniones consanguíneas; sin embargo, se relata que el profeta Mahoma casó a su hija Fátima con su pupilo y sobrino carnal, Alí. De este modo el casamiento entre un hombre y la hija del hermano de su padre son comunes en las sociedades musulmanas suníes (que constituyen el grupo musulmán más importante de la comunidad islámica mundial), las cuales no solo se basan en el *Corán* sino también en la *Sunna* o, lo que es lo mismo, en la vida y obra de Mahoma. Esto explica por qué en la comunidad suní procedente de Pakistán que reside actualmente en Bradford (Gran Bretaña) el 67% de los enlaces son entre parientes.

A diferencia del Islam, el Hinduismo se caracteriza por su gran heterogeneidad, ya que sus distintas corrientes tienen actitudes completamente diferentes frente a la endogamia. La doctrina de Aria (región de la antigua Persia situada al norte de la India), que agrupa el conjunto étnico de los proto-indo-iranios, prohíbe expresamente la unión entre individuos relacionados hasta un grado de parentesco de siete generaciones. En las poblaciones hindúes del norte de la India apenas el 0,1% de los matrimonios son endogámicos, mientras que en las poblaciones musulmanas de la misma región este porcentaje asciende al 43%. En cambio, en los poemas sagrados de la doctrina hindú dravídica del sur de la India se encuentran numerosos ejemplos de enlaces endogámicos entre dioses y héroes. En consonancia, los pueblos de los estados de Andhra Pradesh, Karnakata y Tamil Nadu favorecen el vínculo conyugal entre tío y sobrina, y entre primos hermanos. El Budismo, la tercera religión asiática por importancia, y sus dos ramas más importantes, Theravada y Mahayana, prohíben cualquier clase de enlace consanguíneo. Sin embargo, en Japón se han encontrado comunidades con más de un 15% de matrimonios consanguíneos.

En Occidente e Israel la actitud de los cristianos y judíos frente a la consanguinidad se basa en el *Levítico*, tercer libro de la *Biblia* hebrea y de la *Tora*. En el *Viejo Testamento* son frecuentes las alusiones a enlaces entre familiares, por ejemplo, Abraham y Sarah son identificados como medio hermanos (*Génesis* 20:12) o los padres de Moisés, con una relación de tía y sobrino (*Éxodo* 6:20). El *Levítico* es muy claro con respecto a los enlaces endogámicos: «Ningún varón se llegue a parienta próxima alguna, para descubrir su desnudez. Yo Jehová» (*Levítico* 18:6). Sin embargo, cada credo hace su propia interpretación de las palabras de este libro sagrado. Así, el pueblo judío lo interpreta de manera laxa permitiéndose enlaces entre primos primeros y entre tío y sobrina. En EEUU, donde los matrimonios

de primos hermanos son ilegales en 31 estados, ha habido autorizaciones para bodas entre familiares en determinadas comunidades de judíos ortodoxos como la de Rhode Island.

La actitud frente a la endogamia de las distintas ramas y credos del Cristianismo se caracteriza por su falta de uniformidad. La primera fuente de heterogeneidad tuvo su raíz en el gran cisma del siglo XI que dividió el Cristianismo en la Iglesia ortodoxa y la Iglesia católica romana. La Iglesia Ortodoxa hace una interpretación estricta del libro del *Levítico* prohibiendo cualquier tipo de enlace consanguíneo. Los católicos en cambio, aunque siguen las especificaciones del libro sagrado prohibiendo los enlaces entre parientes relacionados hasta tres generaciones, pueden, previa dispensa, contraer matrimonio con familiares de cierto grado. Las parejas de primos hermanos o tío y sobrina pueden pedir una dispensa a nivel diocesano que les permite contraer matrimonio. Entre la constelación de Iglesias surgidas de la reforma protestante se adoptaron también las especificaciones del viejo testamento (*Levítico* 18:7-18), aunque con una lectura libre y laxa, permitiéndose los enlaces entre primos primeros. Por ello, resulta curioso que, paradójicamente, los países católicos del sur de Europa e Iberoamérica presenten frecuencias más altas de matrimonios consanguíneos en comparación con los países protestantes, anabaptistas, anglicanos, luteranos y presbiterianos del norte de Europa y Norte América.

2. La base genética de la consanguinidad

Las primeras sociedades humanas en observar los efectos de la consanguinidad en los seres vivos fueron posiblemente las comunidades del Neolítico, que iniciaron los procesos de domesticación de animales y plantas hace aproximadamente diez mil años. Con la domesticación, los hombres empezaron a intervenir en la reproducción de las especies buscando potenciar características concretas de los individuos. Los criadores y cultivadores se fueron dando cuenta 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 se libraban de todos estos males por expresar caracteres adecuados. Con todo, 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 endogamia incrementa el grado de homocigosis de los individuos y las poblaciones.

Un individuo descendiente de una unión consanguínea tiene una mayor probabilidad de ser homocigoto (portador de alelos idénticos en el mismo gen) en comparación con otro cuyos padres no estén emparentados. Esto es debido a que,

en el primer caso, los dos alelos de un determinado gen pueden ser idénticos por descender de un alelo determinado presente en un antepasado común de los padres del individuo consanguíneo. Las consecuencias para el organismo de un incremento de la homocigosis son claras: los caracteres genéticos recesivos se pueden presentar con una alta probabilidad en la descendencia de los enlaces consanguíneos como consecuencia del incremento de homocigosis producido por la endogamia.

El *coeficiente de consanguinidad* (F) es utilizado por los genéticos como una medida del grado de consanguinidad y varía desde el 0% hasta el 100%. Un individuo nacido de un enlace entre hermanos, por ejemplo, tiene un 25% de probabilidad de heredar dos alelos idénticos para un gen dado; en el caso de la descendencia de un enlace tío-sobrino esta probabilidad es del 12,5%; del 6,5% para la progeñie de primos hermanos; y 1,56% para la descendencia de primos segundos. El valor del coeficiente de consanguinidad de un individuo se puede obtener a partir de su información genealógica; es decir, se puede calcular a partir de su pedigrí. 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.

Una de las consecuencias clínicas más importantes es que los descendientes de un matrimonio consanguíneo tienen una elevada probabilidad de sufrir una enfermedad recesiva mendeliana. Ya a principios del siglo XX, Archibald E. Garrod (1857-1936), uno de los pioneros en el campo de los errores congénitos del metabolismo, se percató de que una gran proporción de pacientes afectados de alcaptonuria, un trastorno hereditario recesivo, eran descendientes de enlaces consanguíneos. Desde entonces, un gran número de estudios ha puesto de manifiesto la alta tasa de desórdenes genéticos recesivos que presenta la progeñie de enlaces endogámicos. En Europa y en Japón, por ejemplo, se ha encontrado que la frecuencia de uniones entre primos hermanos es más alta en los progenitores de individuos afectados por albinismo, fenilcetonuria, ictiosis congénita y microcefalia que en la población general. Además, cuanto más rara es la enfermedad recesiva en la población, mayor es la proporción de enlaces consanguíneos entre los progenitores de los individuos afectados, y este efecto es mayor cuanto más cercana es la relación de parentesco de los cónyuges. Todos estos hechos son consecuencia del incremento de homocigosis producido por la consanguinidad y están de acuerdo con las predicciones de los modelos teóricos de la genética de poblaciones.

A diferencia de lo que sucede con las enfermedades mendelianas, la relación de la endogamia con las enfermedades complejas de naturaleza multifactorial es peor conocida. Sin embargo, poco a poco se van encontrando pruebas de la relación entre consanguinidad y estas enfermedades. Así, en las pequeñas poblaciones de las Islas de Dalmacia (Croacia) se investigó el efecto de la endogamia sobre la prevalencia de 10 enfermedades complejas que afectan al individuo en la última etapa de la vida: enfermedad coronaria, ictus, cáncer, esquizofrenia, depresión unipolar y bipolar, asma, diabetes tipo II, gota, úlcera péptica y epilepsia. La

disponibilidad de información genealógica para los individuos estudiados permitió agrupar a las poblaciones en tres grupos con niveles promedio de consanguinidad alto ($F=3,6\%$), medio ($F=1,3\%$) y bajo ($F=0,6\%$). En las poblaciones más consanguíneas se encontró un incremento de la prevalencia de gota, depresión, úlcera péptica, esquizofrenia, cáncer, epilepsia, enfermedad coronaria, ictus y asma, aunque para las tres últimas enfermedades el incremento no fue estadísticamente significativo. Entre el 23% y el 48% de la incidencia de estas enfermedades se pudo atribuir a la consanguinidad. En otra investigación realizada en 24 pueblos de las mismas islas se encontró una fuerte relación lineal entre la consanguinidad y la tensión arterial. Un incremento del coeficiente de consanguinidad (F) del 1% se traduce en un aumento de aproximadamente 3 mm de Hg en la tensión sistólica y 2 mm en la diastólica. Se estima que varios cientos de genes pueden influir en la variación total de la tensión arterial, lo que explicaría del 10% al 15% de dicha variación.

Estos descubrimientos apoyan la idea de que existe un importante componente poligénico en la susceptibilidad a distintas enfermedades complejas que viene determinado por numerosos alelos deletéreos recesivos distribuidos por todo el genoma. El estudio de poblaciones consanguíneas puede ser de gran utilidad para determinar la influencia genética sobre las enfermedades complejas, ya que los individuos consanguíneos están expuestos a efectos fenotípicos más intensos que los registrados en los individuos de una población no consanguínea.

El incremento de la homocigosis por causa de la endogamia también puede provocar efectos insospechados como, por ejemplo, una mayor susceptibilidad a sufrir enfermedades infecciosas. En comunidades de Asia y África se ha constatado un aumento de casos de tuberculosis y hepatitis B entre la población endogámica. Se ha encontrado una relación entre la homocigosis y la susceptibilidad para padecer infecciones bacterianas al estudiar 137 marcadores microsatélites* repartidos por todo el genoma en niños procedentes de Kenia, que habían fallecido por distintas infecciones bacterianas, en comparación a una muestra control de niños sanos. Se puede concluir que la homocigosis para 5 marcadores microsatélites está altamente asociada con la mortalidad infantil en esas comunidades. Estos resultados sugieren que la homocigosis contribuye significativamente a la mortalidad infantil producida por infecciones bacterianas.

3. La depresión consanguínea

El incremento de la homocigosis provocada por la consanguinidad puede afectar

* *N. de la R.*- Las *Short sequence repeat* (SSR) o los *Short tandem repeat* (STR), denominados también microsatélites, son secuencias de ADN en las que un fragmento —cuyo tamaño varía desde uno hasta seis nucleótidos— se repite de manera consecutiva. La variación en el número de repeticiones crea diferentes alelos.

negativamente a rasgos del organismo como la supervivencia y la fertilidad, un fenómeno que se denomina *depresión consanguínea*.

El naturalista inglés Charles Darwin fue el primer científico que llevó a cabo un programa experimental de investigación sobre los efectos perjudiciales de la endogamia en los seres vivos. Darwin investigó los efectos de la autofecundación en 57 especies de plantas mediante cuidadosos experimentos realizados en el invernadero de la Down House, cuyos resultados publicó en 1876 bajo el título *The Effects of Cross and Self Fertilisation in the Vegetable Kingdom*. Los resultados de estas investigaciones pusieron de manifiesto que los descendientes de las plantas autofecundadas son de menor talla y peso, florecen más tarde y producen menor cantidad de semillas en comparación con la descendencia de plantas reproducidas mediante fecundación cruzada. De esta forma documentó el fenómeno de la depresión consanguínea. Es conocido que Darwin se embarcó en estas investigaciones para explicar por qué numerosas especies de plantas tienen sistemas que evitan la autofecundación y por qué la reproducción cruzada es la más común en la naturaleza. Sin embargo, es posible que tuviese también un interés personal en conocer los efectos de la endogamia, pues él mismo se había casado con su prima hermana, Emma Wedgwood, con la que tuvo 10 hijos a lo largo de su vida. Darwin estuvo siempre muy preocupado por sus hijos ya que éstos tuvieron una salud muy frágil y padecieron numerosas enfermedades. De hecho, tres de ellos murieron antes de cumplir los 10 años. Llegó a pensar que su descendencia había heredado su propia constitución enfermiza y sospechó que ésta se había potenciado por la relación consanguínea con su esposa. El interés de Darwin por la endogamia fue tal que llegó a sugerir a su vecino y miembro del parlamento, John Lubbock (1834-1913), en una carta fechada el 17 de julio de 1870, que se añadiese una pregunta sobre la relación de parentesco de los cónyuges en el censo de 1871 a fin de conocer los posibles efectos biológicos de los matrimonios consanguíneos. En la Inglaterra Victoriana el matrimonio entre primos primeros era ampliamente aceptado por las clases medias y altas, de hecho tres de los hermanos de Emma se casaron con parientes: Josiah Wedgwood III se casó con su prima hermana Carolina Darwin, la hermana de Darwin, Hensleigh Wedgwood, lo hizo con su prima hermana Frances MacKintosh y Henry Wedgwood se casó con su prima hermana doble Jessie Wedgwood.

Las preocupaciones de Darwin con respecto al matrimonio con su prima se han considerado exageradas e infundadas hasta hace bien poco, pues ¿cómo iban a ser extrapolables los resultados de la autofecundación de las plantas a un matrimonio entre primos hermanos en el hombre... y además de la alta burguesía inglesa? En una reciente publicación que recoge los resultados de una investigación llevada a cabo por los autores en la Universidad de Santiago de Compostela en colaboración con Tim Berra de la Universidad de Ohio (EEUU), se ha podido demostrar que la preocupación de Charles sobre los efectos adversos del matrimonio con su prima estuvo plenamente justificada. A partir de la numerosa información existente sobre las familias Darwin y Wedgwood se construyó la genealogía Darwin/Wedgwood, que

permitió calcular el coeficiente de consanguinidad de los miembros pertenecientes a cuatro generaciones consecutivas, incluyendo al propio Charles Darwin y a su descendencia. En los descendientes de 25 matrimonios de la dinastía, el coeficiente de consanguinidad y la mortalidad hasta los 10 años muestran una clara asociación positiva. En el caso particular de los hijos de Darwin, estos tuvieron un $f=6,30\%$ y experimentaron una mortalidad a los 10 años del 30%, de las más altas de la dinastía. Por otro lado, de los tres hijos de Darwin que fallecieron prematuramente, dos lo fueron por enfermedades infecciosas: Anne Elizabeth muy probablemente de tuberculosis infantil y Charles Waring de escarlatina. Como se ha comentado anteriormente la consanguinidad es un factor de riesgo que aumenta la susceptibilidad a enfermedades infecciosas. Todos estos resultados recientes avalan la sospecha de Darwin de que la endogamia jugó un papel muy importante en los problemas de salud de sus hijos. Una vez más, la increíble capacidad de observación y la inmensa intuición del genio inglés se hacen patentes.

Actualmente existe una gran cantidad de información sobre la depresión consanguínea en la supervivencia pre-reproductiva humana. La mayor parte de esta información procede de los hijos de primos hermanos, ya que este tipo de matrimonio entre familiares es el más frecuente. La mortalidad infantil hasta los 10 años presenta un incremento medio del 3,5% en los hijos de primos hermanos ($F=6,25\%$) en comparación a la descendencia de padres no emparentados. Conviene tener presente, sin embargo, que esta cifra es un valor promedio estimado a partir de datos de 69 poblaciones en 15 países procedentes de cuatro continentes y no refleja la gran variación de la depresión consanguínea en las distintas poblaciones. Así, el coste de la consanguinidad para hijos de primos hermanos puede variar desde un incremento de mortalidad del 0% hasta el 19%, según la población considerada. El grado de depresión consanguínea para valores de consanguinidad superiores al nivel de primos hermanos, es decir, correspondientes a valores del coeficiente de consanguinidad por encima de 6,25%, es poco conocido.

Existen algunos estudios de depresión consanguínea en la descendencia de enlaces incestuosos ($F=25\%$), pero los resultados obtenidos son difíciles de interpretar debido a los problemas derivados del pequeño tamaño de la muestra, el sesgo de los datos y la falta de controles adecuados. Recientemente, sin embargo, las investigaciones con dinastías reales han abierto nuevas oportunidades para el estudio de los niveles elevados de consanguinidad. En las dinastías reales europeas de la Edad Moderna, por ejemplo, los casamientos consanguíneos como tío-sobrino o primos hermanos fueron muy frecuentes a lo largo de las generaciones y los registros genealógicos disponibles para estas dinastías son muy amplios. Por consiguiente, se pueden construir pedigrís extendidos que abarcan un gran número de generaciones y que hacen posible el cálculo preciso de los coeficientes de consanguinidad.

Una de las dinastías más importantes de la Europa de la Edad Moderna fue la Casa de Habsburgo (o de Austria), constituida por dos linajes principales: los Habsburgo españoles y los Habsburgo austriacos. En España, los reyes Habsburgo gobernaron

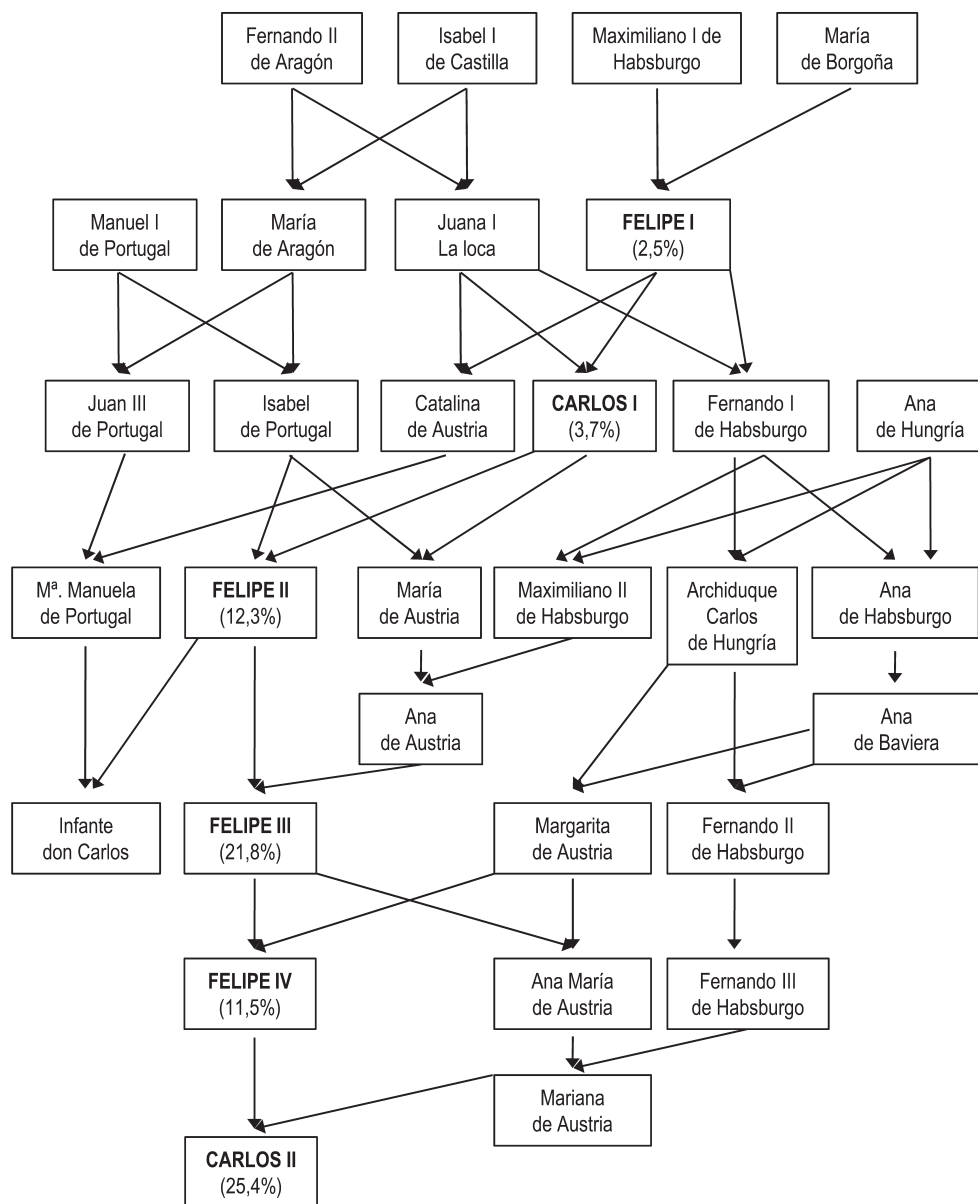


FIGURA 2.— Pedigrí de los reyes españoles de la Casa de Austria representado en forma de cadena de descendencia (según Álvarez et al., 2009). Entre paréntesis se muestran los coeficientes de consanguinidad.

su Imperio desde 1516 hasta 1700, año en el que el último monarca español de la casa de Austria, Carlos II, falleció sin dejar descendencia. Carlos II fue llamado «el hechizado» debido a las múltiples enfermedades y dolencias que sufrió a lo largo de toda su vida. Numerosos historiadores han señalado la consanguinidad como una posible causa de las enfermedades de dicho monarca y en última instancia, de la desaparición del linaje Habsburgo en España.

La hipótesis de la consanguinidad como causa de la extinción de la dinastía Habsburgo española ha sido investigada desde una perspectiva genética por los autores en colaboración con Celsa Quinteiro, de la Fundación Pública de Medicina Genómica del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. La incidencia de matrimonios consanguíneos entre los reyes Habsburgo españoles fue extraordinariamente elevada. Desde Felipe I hasta Carlos II, los Habsburgo españoles contrajeron un total de 11 matrimonios, nueve de los cuales fueron enlaces entre parientes (el 81,8%). En un período de tan solo cinco generaciones se produjeron dos matrimonios entre tío y sobrina, uno entre primos hermanos dobles, uno entre primos hermanos, dos entre tío y sobrina segunda, uno entre primos segundos y dos entre primos terceros. La figura 2 muestra una genealogía parcial de los reyes españoles de la Casa de Austria. El coeficiente de consanguinidad de los reyes Habsburgo españoles, calculado a partir de un pedigrí de 16 generaciones que incluyó más de 3.000 individuos, mostró un fuerte ascenso desde un valor del 2,5% en Felipe I «el hermoso» hasta un coeficiente de consanguinidad del 25,4% en Carlos II (figura 3).

Por otro lado, la mortalidad infantil en la rama española de los Habsburgo fue extremadamente alta. 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. Asimismo, se detecta una clara relación entre el coeficiente de consanguinidad y la mortalidad hasta los 10 años de edad en la descendencia de ocho familias reales investigadas (figura 3). Aquellas familias cuyos infantes tenían altos valores del coeficiente de consanguinidad presentaban elevadas tasas de mortalidad. La magnitud de la depresión consanguínea en los Habsburgo españoles fue tal que los infantes con un nivel de consanguinidad de 6,25%, equivalente al de la descendencia de un matrimonio entre primos, sufrieron un incremento de mortalidad del 17,8%.

Carlos II fue el último rey Habsburgo en España. Aunque se casó dos veces, no tuvo ningún descendiente, por lo que su muerte en 1700 condujo a la extinción del linaje español de la Casa de Austria. Fue un rey con importantes incapacidades físicas e intelectuales y sufrió numerosas enfermedades a lo largo de su vida. Su niñez y crianza fueron complicadas pues no se mantuvo en pie hasta los seis años y no pudo andar hasta los nueve. Sufrió numerosos episodios febriles, infecciones bronquiales, viruela y diarrea. Unido a esta debilidad física, Carlos II poseía un escaso desarrollo intelectual; a los nueve años hablaba con dificultad y no sabía leer

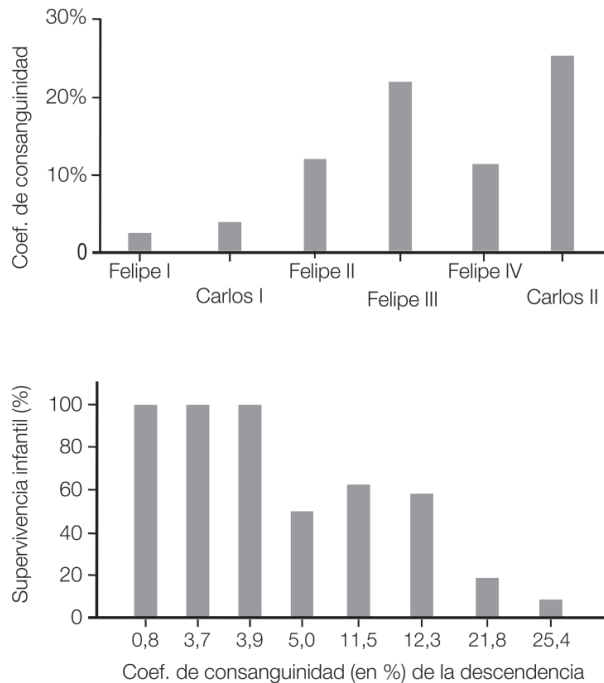


FIGURA 3.— Coeficientes de consanguinidad (F) de los reyes españoles de la Casa de Austria (gráfica superior). Supervivencia infantil hasta los 10 años y coeficiente de consanguinidad (F) de la descendencia de 8 familias reales (gráfica inferior tomada de Álvarez et al., 2009).

ni escribir, poseía una personalidad abúlica y apenas mostraba interés por nada. Se casó por primera vez en 1679, cuando contaba 18 años, con su prima segunda María Luisa de Orleans, sin conseguir engendrar ningún heredero. Ésta murió en 1689 y Carlos II, abatido, se casó a los 10 días con Mariana de Neoburgo, pues era necesario un heredero al trono y no había tiempo que perder. Aunque esta vez los cónyuges tenían una relación de parentesco lejana, la nueva reina tampoco fue capaz de procrear y acusó al rey de impotente. En los últimos años de vida los problemas médicos del rey se agudizaron, sufrió envejecimiento precoz, edemas por todo el cuerpo, ataques epilépticos, accesos febriles, diarreas y problemas gástricos. Finalmente, Carlos II falleció el primero de noviembre de 1700 a punto de cumplir 39 años. Debido a su condición de *hechizado* se le practicó la necropsia en la que se halló un «corazón muy pequeño del tamaño de un grano de pimienta», los pulmones corroídos, los intestinos putrefactos y gangrenosos, el riñón con tres grandes cálculos, «la cabeza llena de agua» y un solo testículo negro.

A lo largo de la historia, distintos médicos han especulado sobre el complejo cuadro clínico que sufrió Carlos II intentando desentrañar las patologías que habría sufrido. Para Marañoñ sus males tenían su origen en la «bárbara consanguinidad del monarca», que sufría panhipopituitarismo, progeria y raquitismo infantil por falta de vitamina D. Los doctores Gargantilla y Castillo coincidieron con Marañoñ, pero además añadieron que su esterilidad se pudo deber a un síndrome de Klinefelter. Navalón y Ferrando, basándose en su capacidad mental y sus rasgos físicos, argumentaron que el monarca pudo haber presentado un «síndrome de X frágil». Como hemos comentado anteriormente, el último rey de la rama española de los Habsburgo tuvo un $F=25,4\%$, superior al de la descendencia de un enlace incestuoso. Desde esta perspectiva genética, el monarca tenía muchas posibilidades de padecer enfermedades genéticas recesivas como consecuencia del alto grado de homocigosis de su genoma. Además, teniendo en cuenta los conocimientos actuales de genética médica, hemos sugerido que la compleja sintomatología de Carlos II podría explicarse por dos desórdenes genéticos recesivos: la deficiencia combinada de hormonas pituitarias (CPHD) y la acidosis tubular renal distal (dRTA). La deficiencia combinada de hormonas pituitarias puede ser causada por mutaciones recesivas en el gen PROP1 responsable de un factor de transcripción, lo que conlleva un déficit múltiple de hormona estimulante del tiroides, hormona del crecimiento, prolactina, gonadotropina y hormona adrenocorticotropa (ACTH). Carlos II presentó alteraciones clínicas sugerentes de hipotiroidismo como debilidad muscular, hipotonía, retraso en el habla y carácter abúlico. Asimismo, su corta estatura pudo deberse a un déficit de hormona de crecimiento y el hipogonadotropismo explicaría su impotencia o infertilidad. 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, raquitismo e hidrocefalia, síntomas que podrían obedecer a una enfermedad renal como la acidosis tubular renal distal.

Carlos II y su hermana mayor Margarita de Austria representan un buen ejemplo de la naturaleza probabilística de la consanguinidad (figura 4). Aunque ambos tuvieron el mismo coeficiente de consanguinidad ($F=25,4\%$), hay que tener presente que las consecuencias de poseer un alto grado de homocigosis pueden ser muy diferentes según los genes y regiones genómicas afectadas. Así, a diferencia del rey *hechizado*, la menina fue una mujer sana y con cierta belleza, que se casó 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 su tercera esposa, los Emperadores José I y Carlos VI, continuaron el linaje de los Habsburgo en Austria.



FIGURA 4.— Margarita de Austria retratada por Diego de Velázquez en *Las Meninas* (1656) y su hermano Carlos II retratado por Juan Carreño de Miranda (1685), fueron dos personajes de la Casa de Austria con un alto coeficiente de consanguinidad ($F=25,4\%$). Esta elevada endogamia tuvo consecuencias muy dispares para los dos individuos. Ambos cuadros se pueden contemplar en el Museo Nacional del Prado (y se reproducen con la oportuna autorización de esta pinacoteca).

Las circunstancias históricas y personales que hicieron posible la supervivencia del linaje Habsburgo austriaco no se produjeron en el linaje español. La consanguinidad provocó la desaparición de la Casa de Habsburgo en España por una doble vía. Por un lado, aumentando la mortalidad de los infantes por culpa de una depresión consanguínea en supervivencia infantil; y, por otro, por las enfermedades que Carlos II sufrió por su alto grado de consanguinidad debida a una concatenación sucesiva de enlaces consanguíneos. 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.

Bibliografía

- Álvarez G, Ceballos FC, Quinteiro C. The role of inbreeding in the extinction of a european royal dynasty. PLoS ONE, 2009;4(4):e5174.doi:10.1371/journal.pone.0005174.
- Álvarez G, Ceballos FC, Quinteiro C. El «hechizo» genético de Carlos II. Investigación y Ciencia, abril 2010:10-11.
- Álvarez G, Quinteiro C, Ceballos FC. Inbreeding and genetics disorder.; en: Ikehara K. (Ed.). Advances in the Study of Genetic Disorders. InTech, 2011 (disponible en: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/inbreeding-and-genetic-disorder>).
- Berra TM, Álvarez G, Ceballos FC. Was the Darwin/Wedgwood Dynasty Adversely Affected by Consanguinity? BioScience, 2010;60(5):376-383; DOI: 10.1525/bio.2010.60.5.7
- Bittles AH, Neel JV. The cost of human inbreeding and their implications for variations at the DNA level. Nature Genet 1994;8:117-121.
- Bittles AH. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. Clin Genet, 2001;60: 89-98.
- Bittles AH. A background summary of consanguineous marriage, 2006 (disponible en: www.consang.net).
- Bittles AH, Black ML. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. Proc Natl Acad Sciences USA, 2010;107:1779-1786.
- Charslesworth D, Willis JH. The genetics of inbreeding depression. Nature Reviews Genetics, 2009;10:783-796.
- Rudan I, Rudan D, Campbell H, Wright A et al. Inbreeding and risk of late onset complex disease. J Med Genetics, 2003a;40:925-932.
- Rudan I, Smolej-Narancic N, Campbell H, Carothers A, Wright A et al. Inbreeding and the genetic complexity of human hypertension. Genetics, 2003b;163:1011-1021.
- Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics. Berlin: Springer Verlag, 1997.