

El hechizo genético de los Austrias

The genetic curse of the Spanish Habsburgs

GONZALO ÁLVAREZ Y FRANCISCO C. CEBALLOS
*Departamento de Genética, Facultad de Biología,
Universidad de Santiago de Compostela
g.alvarez@usc.es; francisco.ceballos@usc.es*

(Recibido: 14/12/2015; Aceptado: 17/12/2015; Publicado on-line: 18/01/2016)

Resumen

La rama española de la dinastía Habsburgo, los Austrias españoles, gobernó los vastos territorios del Imperio Español desde 1516 hasta 1700. Ese año falleció el último rey Habsburgo español, Carlos II, quien no dejó descendencia pese a haberse casado dos veces. Destacados hispanistas han sugerido que los Habsburgo españoles se extinguieron como consecuencia de una política matrimonial que condujo a un elevado número de matrimonios consanguíneos. Ésta hipótesis es muy sugestiva y es ya un lugar común en la literatura histórica actual. La abundante información disponible sobre el linaje de los Austrias, en términos de registros genealógicos y datos de mortalidad infantil, permite un análisis de la hipótesis de la consanguinidad desde una perspectiva genética. El cálculo de los coeficientes de consanguinidad de los reyes y sus hijos a partir de un extenso árbol genealógico ofrece la oportunidad de cuantificar el nivel de consanguinidad alcanzado en el linaje, así como sus efectos sobre la mortalidad de los infantes reales. Destacados especialistas en medicina han sugerido que la compleja sintomatología clínica de Carlos II, que padeció numerosas dolencias y enfermedades a lo largo de toda su vida, pudo ser debida a un trastorno genético XXY (síndrome de Klinefelter) o a un síndrome masculino XX, lo que explicaría la infertilidad del rey. Estas hipótesis, formuladas desde una perspectiva médica, no contemplan de forma precisa el contexto genético en el que se desarrollaron los múltiples trastornos del monarca y son evaluadas a la luz de las consecuencias genómicas de la consanguinidad.

Palabras clave: Consanguinidad, los Austrias, dinastía Habsburgo, Carlos II, depresión consanguínea

Summary

The Spanish branch of the Habsburg dynasty, the Spanish Habsburgs, ruled over the world-wide Spanish Empire from 1516 to 1770. That year Charles II, the last Spanish Habsburg king, died without heir since no children were born from his two marriages. A number of historians have suggested that the high incidence of consanguineous marriages could be the cause of the extinction of the Spanish Habsburg lineage. This hypothesis is very suggestive and is commonly accepted in the present historical literature. The large body of information on the Spanish Habsburgs in terms of genealogical records and child mortality data allow us to check the inbreeding hypothesis from a genetic perspective. The inbreeding coefficients of the Spanish Habsburg kings and their children computed from an extended pedigree of the dynasty gave precise information on the inbreeding level attained by the lineage and allowed for searching the inbreeding consequences on child mortality. The complex symptoms showed by Charles II, who suffered from an important number of health problems along his lifetime, could be due to a genetic disorder XXY (Klinefelter syndrome) or a XX male syndrome according to several authorities in medicine. These hypotheses had been raised from a medical perspective to explain Charles II's infertility but they did not consider in a precise way the genetic context in which the king's health problems were originated. Here, we evaluate these hypotheses on the basis of the genomic effects of inbreeding.

Keywords: Inbreeding, Spanish Habsburgs, Charles II, inbreeding depression

INTRODUCCIÓN

La dinastía de los Habsburgo, también conocida como la Casa de Austria, fue una de las dinastías reales más importantes y poderosas de la Europa de la Edad Moderna. La rama española de la dinastía, los Austrias españoles, gobernó los vastos territorios del Imperio Español desde 1516 hasta el año 1700 cuando el último rey del linaje, Carlos II, falleció sin dejar descendencia. Los Habsburgo accedieron al trono español como consecuencia del matrimonio de Juana I, hija de los Reyes Católicos, con Felipe de Habsburgo, hijo de Maximiliano I Emperador del Sacro Imperio Romano Germánico. El hijo de ambos, Carlos I, sería coronado como rey de España en 1516 y años más tarde sucedería a su abuelo Maximiliano como Emperador con el nombre de Carlos V. Los Habsburgo, particularmente desde Maximiliano I, utilizaron activamente la política matrimonial como un instrumento para establecer alianzas con otras dinastías con el fin de ampliar su poder e influencia por toda Europa. El conocido hexámetro *“Deja a los otros la guerra, tu Austria feliz cástate”* (*Bella gerant alii, tu felix Austria nube*) hace referencia precisamente a la estrategia política de Maximiliano. Una importante consecuencia de esta política de los Habsburgo fue que muchos de los matrimonios de la dinastía fueron matrimonios consanguíneos entre parientes próximos, como enlaces tío-sobrino o matrimonios entre primos. Destacados hispanistas entre los que se encuentran el británico John Lynch y el francés Bartolomé Bennassar han sugerido que la consanguinidad pudo ser uno de los factores críticos implicados en la extinción de la dinastía de los Austrias españoles, puesto que Carlos II no fue capaz de engendrar ningún hijo pese a haber estado casado dos veces y fue un rey que estuvo aquejado de numerosas dolencias y enfermedades a lo largo de toda su vida. La hipótesis de la consanguinidad es desde luego muy seductora y entronca fácilmente con el imaginario popular que atribuye a la consanguinidad perversos y nefastos efectos. Sin embargo, se trata de una hipótesis formulada en términos genéricos que simplemente invoca una serie de datos históricos (alta incidencia de matrimonios consanguíneos, enfermedades de Carlos II y ausencia de descendencia en sus dos matrimonios), los cuales no se examinan desde

una perspectiva científica. El análisis de los datos históricos desde el punto de vista de la genética se hace imprescindible para evaluar críticamente la hipótesis planteada por los historiadores. Este enfoque nos da la oportunidad de investigar el papel que jugaron los fenómenos genéticos producidos por la consanguinidad en el destino de la dinastía más poderosa de la Europa de la Edad Moderna y en última instancia la relevancia de esos eventos en la historia (Figura 1).

MATRIMONIOS REALES Y CONSANGUINIDAD

Los seis reyes de la dinastía de los Austrias españoles, desde Felipe I hasta Carlos II, contrajeron un total de 11 matrimonios, 7 de los cuales, es decir un 63,6%, fueron enlaces consanguíneos de acuerdo con el criterio actual de la genética humana que establece que una unión consanguínea es aquella que se produce entre individuos con un grado de parentesco de primos segundos o superior (Tabla 1). Los matrimonios más consanguíneos fueron los enlaces tío-sobrino que refrendaron las alianzas políticas entre las dos ramas de la dinastía Habsburgo (Felipe II y su cuarta esposa Ana de Austria y Felipe IV y su segunda esposa Mariana de Austria) y los matrimonios entre primos hermanos que sellaron las alianzas políticas entre los Austrias españoles y la dinastía Avis de Portugal estrechamente emparentada con los reyes españoles (Carlos I e Isabel de Portugal y Felipe II y su primera esposa María Manuela de Portugal). Conviene tener presente, sin embargo, que los matrimonios consanguíneos no constituyen una singularidad distintiva de la dinastía Habsburgo. En mayor o menor medida este tipo de matrimonios fue muy frecuente en numerosas dinastías reales a lo largo de la historia. En el mundo antiguo, por ejemplo, los matrimonios entre parientes próximos fueron habituales en los faraones egipcios o las dinastías persas donde llegaron a producirse matrimonios padre-hija y entre hermanos carnales.

Los sucesivos matrimonios consanguíneos que se fueron produciendo consecutivamente en el linaje de los Austrias españoles a lo largo de las generaciones debieron conducir desde luego a niveles importantes de consanguinidad. Sin



Figura 1. Cartel anunciador de la presentación del documental *El Hechizo Genético de los Austrias*, producido por Zenit TV y la Televisión de Galicia

Figure 1. Poster of the presentation of the TV documentary *The Genetic Curse of the Spanish Habsburgs* produced by Zenit TV and Televisión de Galicia

Tabla 1. Reyes de la Casa de Austria y sus esposas
Table 1. Spanish Habsburg kings and their wives

| REY | REINA | PARENTESCO |
|-------------------------------|------------------------------|---|
| Felipe I (1478-1506) | Juana I de Castilla y Aragón | Primos terceros |
| Carlos I (1500-1558) | Isabel de Portugal | Primos hermanos |
| Felipe II (1527-1598) | María Manuela de Portugal | Primos hermanos dobles |
| | María I de Inglaterra | El padre de Felipe y María eran primos hermanos |
| | Isabel de Valois | Parentesco remoto |
| | Ana de Austria | Tío-sobrina |
| Felipe III (1578-1621) | Margarita de Austria | La madre de Felipe y Margarita eran primas hermanas |
| Felipe IV (1605-1665) | Isabel de Borbón | Primos terceros |
| | Mariana de Austria | Tío-sobrina |
| Carlos II (1661-1700) | María Luisa de Orleans | Primos segundos |
| | Mariana de Neoburgo | La madre de Carlos y Mariana eran primas segundas |

embargo, conocer con precisión la magnitud de dichos niveles requiere el cálculo del coeficiente de consanguinidad de aquellos personajes a partir del árbol genealógico de la dinastía. La Figura 2 muestra los coeficientes de consanguinidad de los reyes Habsburgo españoles calculados a partir de un extenso pedigrí de la dinastía que incluyó a más de 3000 individuos pertenecientes a 16 generaciones consecutivas que abarcan un periodo de tiempo de más de 500 años. El cálculo del coeficiente de consanguinidad (F) de un individuo se basa en el concepto genético de identidad por ascendencia (“*identity by descent*”) que expresa el grado de consanguinidad como la probabilidad de que el individuo reciba en un gen dado dos copias idénticas, es decir con la misma secuencia de nucleótidos, procedentes ambas de un antepasado común a los dos progenitores del individuo. El coeficiente de consanguinidad de los hijos de uniones incestuosas padre-hija, madre-hijo o entre hermanos carnales expresado como probabilidad es 0,25 (25%), él de los hijos de un matrimonio tío-sobrino (o tía-sobrino) es 0,125 (12,5%), él de los hijos de un enlace entre primos hermanos 0,0625 (6,25%), él de los hijos de primos segundos 0,0156 (1,56%), etc. Los coeficientes de consanguinidad de los reyes españoles de la dinastía Habsburgo muestran un incremento muy notable del nivel de consanguini-

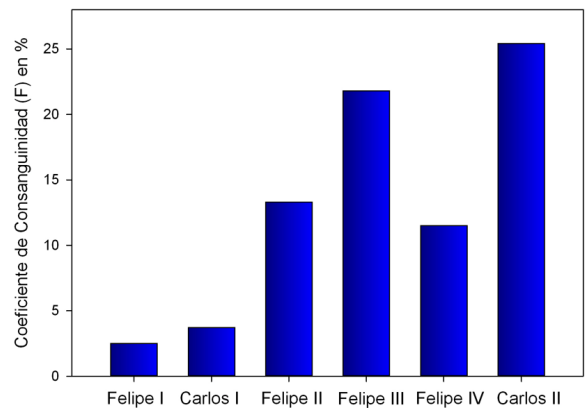
**Figura 2.** Coeficientes de consanguinidad (F) de los reyes de la Casa de Austria (según ÁLVAREZ *et al.* 2009).

Figure 2. Inbreeding coefficient, F , of the Spanish Habsburg kings (according to ÁLVAREZ *et al.* 2009)

dad a lo largo del tiempo (Figura 2). Los primeros reyes del linaje presentaron valores del coeficiente de consanguinidad relativamente pequeños. Así, el valor de F de Felipe I fue 2,5% y su hijo Carlos I presentó un coeficiente de consanguinidad del 3,7%. Felipe II, hijo del matrimonio de Carlos I con su prima Isabel de Portugal, tuvo un coeficiente de consanguinidad del 12,3%, y su hijo Felipe III resultado del matrimonio de Felipe II con su sobrina y cuarta esposa Ana de Austria presentó un coeficiente de consanguinidad extremadamente

alto, 21,8%. Felipe IV presentó un valor de F del 11,5%, y el hijo de su segundo matrimonio con su sobrina Mariana de Austria fue Carlos II que tuvo el coeficiente de consanguinidad más alto de todo el linaje Habsburgo español, 25,4%. Un coeficiente de consanguinidad ligeramente superior al correspondiente a los hijos de una unión incestuosa ($F = 25\%$).

MORTALIDAD INFANTIL Y DEPRESIÓN CONSANGUÍNEA

Los altos niveles de consanguinidad de los últimos reyes Austria españoles son desde luego consistentes con la hipótesis de la consanguinidad como causa relevante de la extinción del linaje, pero no constituyen por sí mismos una prueba directa y por tanto concluyente de dicha hipótesis. Para ello se hace indispensable considerar el plano de los efectos de la consanguinidad. La genética actual pone de manifiesto que la principal consecuencia de la consanguinidad es que los trastornos genéticos recesivos, es decir aquellos que solo se manifiestan si el individuo lleva las dos copias del gen alteradas, se presentan con una frecuencia más elevada en la descendencia de los matrimonios consanguíneos que en los hijos de los matrimonios entre personas no emparentadas (ÁLVAREZ *et al.*, 2011; ÁLVAREZ Y CEBALLOS, 2014). La base genética de este efecto se debe a que, en relación a los hijos de matrimonios entre personas no emparentadas, los descendientes de los matrimonios consanguíneos tienen una mayor probabilidad de ser homocigotos, es decir, de llevar dos copias iguales en un gen dado, la copia heredada del padre y la copia heredada de la madre, puesto que ambos padres son parientes. La misma lógica subyace al fenómeno de la depresión consanguínea que es la reducción de la capacidad reproductiva (expresada en términos de supervivencia o de fertilidad) que se manifiesta en los individuos o poblaciones consanguíneas de numerosas especies, incluida el hombre, como consecuencia del incremento de la frecuencia de homocigotos para variantes genéticas recesivas que tienen un efecto deletéreo o perjudicial sobre la capacidad reproductiva del organismo. Los datos históricos de los hijos de los reyes Austria españoles ponen de manifiesto la elevada mortalidad infantil que

experimentaron aquellos niños. BENNASSAR (2000) ha hecho una sencilla cuenta de los niños nacidos y muertos en el periodo de 1527 (nacimiento de Felipe II) a 1661 (nacimiento de Carlos II). En este periodo, los reyes Austria tuvieron 34 hijos y 10 de ellos (29,4%) murieron antes de cumplir un año de edad y 17 (50%) de aquellos niños murieron antes de cumplir 10 años. Si se hace un cálculo más preciso incluyendo a los hijos de todos los reyes desde Felipe I a Felipe IV (Carlos II no tuvo hijos) y se descartan los abortos, los niños nacidos muertos y los nichos muertos en la primera semana de vida (neonatos), de 36 niños nacidos 22 (61,1%) sobrevivieron hasta los 10 años de edad y 14 (38,9%) fallecieron antes de alcanzar los 10 años. Por tanto, la tasa de mortalidad infantil de los hijos de los reyes Austria fue realmente elevada, incluso si se la compara con las tasas de mortalidad infantil de las clases populares de aquella época. La alta mortalidad de los infantes reales no debió pasar inadvertida para el personal de la corte que los atendía y muchos de aquellos cortesanos debieron pensar que algún tipo de hechizo o maldición amenazaba la vida de tan insignes personajes. La existencia de numerosos retratos realizados por los pintores de la corte que muestran a los infantes portando toda una serie de dijes y amuletos que supuestamente protegían a los niños del “mal de ojo”, los malos espíritus, males de oído, etc. así lo atestiguan (RUIZ, 2006; ARBETETA, 2015). Muchos de esos dijes eran precisamente objetos de azabache, un material al que se atribuían propiedades mágicas y medicinales. El retrato de la infanta Margarita Francisca, hija de Felipe III, del pintor Santiago Moran (propiedad del Museo Nacional del Prado) y el lienzo de Diego Velázquez que puede admirarse en el Kunsthistorisches de Viena en el que se retrata al infante Felipe Prospero, hermano mayor de Carlos II, son dos ejemplos señalados de este comportamiento cortesano. Desgraciadamente los dijes y amuletos de Margarita Francisca y Felipe Prospero no surtieron el efecto deseado y los dos infortunados infantes murieron antes de cumplir los 10 años de edad. No conviene pensar, sin embargo, que la superstición y la ignorancia campaban a sus anchas en la corte de los Austrias. Más bien todo lo contrario. Los infantes reales recibían probablemente la mejor y más avanzada atención médica que se pueda imaginar en la época. Baste

recordar que el gran Andrés Vesalio, fundador de la anatomía moderna, fue médico de la corte de Carlos I y de su hijo Felipe II. Por otro lado, el médico principal de la corte al final del reinado de Felipe II y en gran parte del de Felipe III fue Luis Mercado. En su tratado *De Morbis Hereditariis* publicado en 1605, Mercado fue uno de los primeros médicos que abordó el estudio de la enfermedad hereditaria en términos de procesos naturales ajenos a cualquier tipo de causa sobrenatural y su tratado es considerado como uno de los primeros textos de genética médica (MUSTO, 1961). Por tanto, los hijos de los reyes Austria no estuvieron atendidos precisamente por curanderos ignorantes, lo que hace resaltar todavía más si cabe el misterio de aquellas muertes infantiles. Por tanto, ¿a qué fueron debidas las altas mortalidades de los infantes reales? ¿Qué cruel hechizo podía amenazar a tan inocentes víctimas?

La supervivencia hasta los 10 años de edad de los hijos de los reyes Austria en función de su coeficiente de consanguinidad se muestra en la Figura 3. Los niños con valores más altos del coeficiente de consanguinidad presentaron tasas de supervivencia más bajas, o dicho de otro modo, mortalidades mucho más elevadas, mientras que aquellos infantes con valores más pequeños del coeficiente de consanguinidad mostraron supervivencias hasta los 10 años mucho más elevadas. Nótese que la mortalidad infantil de los hijos de los reyes no siempre fueron elevadas pues los infantes con valores del coeficiente de consanguinidad inferiores al 4% presentaron supervivencias del 100% (los hijos de Felipe I y Juana I, por ejemplo), es decir, no experimentaron mortalidad infantil alguna en consonancia con lo que se ha señalado anteriormente en relación a la esmerada atención que recibían aquellos niños. En suma, el patrón general de mortalidad infantil en función del coeficiente de consanguinidad revela un claro y nítido fenómeno de depresión consanguínea que se manifiesta como un efecto estadísticamente significativo y muy fuerte. El impacto de la consanguinidad en los hijos de los reyes Austrias españoles supuso un incremento de mortalidad infantil del $17,8\% \pm 12,3$ en los niños con un coeficiente de consanguinidad de $F = 6,25\%$ (correspondiente a la descendencia de un matrimonio de primos

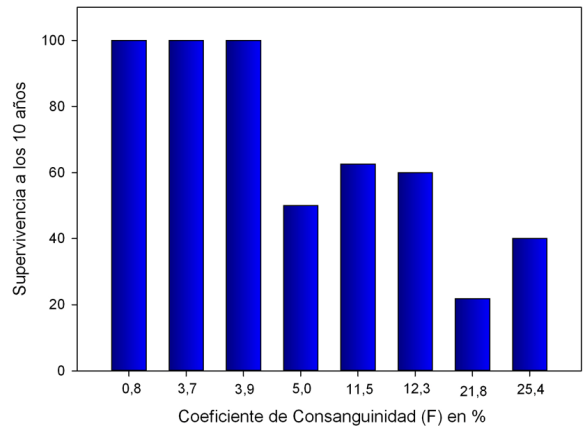


Figura 3. Supervivencia hasta los 10 años de los infantes reales en función de su coeficiente de consanguinidad (según ÁLVAREZ *et al.* 2009).

Figure 3. Survival to ten years as a function of the inbreeding coefficient in the offspring from eight royal marriages, (according to ÁLVAREZ *et al.* 2009)

hermanos) en relación a aquellos niños con un coeficiente de consanguinidad igual a cero. Se trata de una depresión consanguínea en supervivencia infantil muy fuerte pero no excepcional si la comparamos, con las debidas precauciones, con los valores de depresión de las poblaciones humanas actuales. En las poblaciones de hoy en día existe una gran variación en la magnitud de la depresión de unas poblaciones a otras. En algunos casos se detectan incrementos de mortalidad infantil en los hijos de primos hermanos próximos al 20% y el incremento promedio en el conjunto de las poblaciones actuales estudiadas es del 3,5-4,4% (BITTLES Y NEEL, 1994; BITTLES Y BLACK, 2010). El notable incremento de la mortalidad infantil producido por la consanguinidad en los hijos de los reyes Austrias contribuyó decisivamente a la extinción del linaje pues condujo inevitablemente a la reducción del número de herederos potenciales al trono. Sin embargo, conviene tener presente que la depresión consanguínea en supervivencia infantil no fue en última instancia el evento crítico en la extinción de la dinastía de los Habsburgo españoles. El colapso del linaje se produce a la muerte de Carlos II como consecuencia de que el rey no pudo engendrar hijos en ninguno de sus dos matrimonios.

EL HECHIZO DE CARLOS II

Carlos II ha recibido el sobrenombre de “El Hechizado” como consecuencia del gran número de dolencias y enfermedades que padeció a lo largo de toda su vida (ALONSO-FERNÁNDEZ, 2000; GARGANTILLA, 2005). A menudo se le ha descrito como bajo de estatura, delgado, con la cabeza grande y de carácter abúlico. No pudo andar hasta los 6 años y se ha señalado que pudo padecer raquitismo. No fue capaz de hablar de forma inteligible hasta los 10 años. Nunca aprendió a leer y a escribir. A lo largo de su infancia padeció numerosas afecciones infecciosas. Padeció también hematurias esporádicas y numerosos trastornos intestinales como vómitos y diarreas, debido en parte a la mala masticación derivada de su extremo prognatismo. Se casó por primera vez a los 18 años de edad con María Luisa de Orleans, sobrina de Luis XIV, y a los 29 años con Mariana de Neoburgo, hermana de la tercera mujer del Emperador Leopoldo I, pero no pudo engendrar ningún hijo con ninguna de ellas. A la edad de 30 años tenía el aspecto de un anciano con edemas en la cara, las extremidades y el abdomen. En los últimos años de su vida no se tenía en pie padeciendo episodios convulsivos y alucinaciones. Murió prematuramente a los 38 años después de un episodio de fiebre, dolor abdominal y coma. El embalsamamiento del cadáver reveló que el monarca poseía un solo testículo de pequeño tamaño, lo que debió ser la causa de su infertilidad. La compleja sintomatología clínica de Carlos II ha recibido la atención de numerosos especialistas en medicina que han intentado establecer la causas o causas de sus múltiples problemas de salud (ALONSO-FERNÁNDEZ, 2000; GARGANTILLA, 2005; NAVALÓN Y FERRANDO, 2006; GARCÍA-ESCUDERO *et al.* 2009). Así, algunos autores han sugerido que Carlos II pudo padecer un trastorno cromosómico XXY o síndrome de Klinefelter que sería responsable de su infertilidad. También se ha considerado la posibilidad de que el monarca fuera estéril debido a un síndrome masculino XX, es decir, que el rey tuviera un cromosoma X anormal portador del gen SRY, determinante del factor de la determinación testicular, como resultado de un entrecruzamiento entre los cromosomas X e Y de su padre. Algunos autores han señalado que el rey pudo padecer adicionalmente un síndrome X frágil (síndrome de

Martin-Bell) producido por mutaciones en el gen FMR1 del cromosoma X que explicaría la discapacidad mental del monarca así como algunos de sus rasgos físicos. Todos estos diagnósticos están formulados desde una perspectiva médica que asume implícitamente la presencia de algún trastorno de naturaleza genética debido a la consanguinidad. Sin embargo, estos diagnósticos clínicos no contemplan de forma precisa el contexto genético específico en el que se desarrollaron los múltiples trastornos del rey. Como ya hemos señalado, el coeficiente de consanguinidad del monarca ($F= 25,4\%$) fue extraordinariamente elevado como consecuencia del gran número de matrimonios consanguíneos que se produjo en el linaje de los Austrias. En términos genómicos, ello debió de suponer la presencia de un número importante de largas secuencias nucleotídicas idénticas en ambos cromosomas homólogos distribuidas aleatoriamente a lo largo de los diferentes cromosomas del monarca, las cuales debieron afectar a una cuarta parte, aproximadamente, de su genoma. Estas consideraciones genómicas son absolutamente cruciales y apuntan directamente a la posibilidad de que el monarca padeciera algún trastorno genético recesivo localizado en alguno de aquellos segmentos cromosómicos. De hecho, en la literatura actual de genética médica están descritas dos enfermedades genéticas recesivas, el déficit combinado de hormonas pituitarias (CPHD, *combined pituitary hormone deficiency*, *Online Mendelian Inheritance in Man*, OMIM 26260) y la acidosis renal tubular distal (dRTA, *distal renal tubular acidosis*, OMIM 602722), cuyo efecto conjunto permite explicar la mayor parte del perfil clínico del rey, desde un posible raquitismo hasta su infertilidad (véase ÁLVAREZ *et al.* 2009). Así, las mutaciones en el gen PROP1 responsable de un factor proteico implicado en la transcripción del ADN son recesivas y conducen a una deficiencia múltiple de hormonas de la pituitaria que da lugar entre otros a un fenómeno de infertilidad/impotencia, rasgo que en el caso de Carlos II fue la causa última de la extinción del linaje de los Austrias españoles.

El colapso biológico del linaje de los Austrias a la muerte de Carlos II tuvo consecuencias políticas de gran trascendencia. Dos candidatos, el archiduque Carlos hijo del Emperador Leopoldo I de Habsburgo y el duque Felipe de Anjou nieto

de Luis XIV de Francia, se disputaron el trono español. Ambos eran biznietos de un rey de España: el archiduque Carlos de Felipe III y Felipe de Anjou de Felipe IV, pero además Felipe era nieto de la hermana mayor de Carlos II, Maria Teresa de Austria esposa de Luis XIV. La disputa entre los dos pretendientes condujo a la Guerra de Sucesión Española (1701-1713), un conflicto bélico internacional que involucró a las principales potencias europeas de la época. Felipe de Anjou estuvo apoyado por Francia y gran parte de la Corona de Castilla, mientras que los Habsburgo austriacos, Portugal, Holanda e Inglaterra formaron una amplia coalición a favor del archiduque Carlos que tuvo un respaldo importante en la Corona de Aragón. El resultado de la contienda llevó a la coronación de Felipe de Anjou como rey de España con el nombre de Felipe V y a la instauración de la dinastía Borbón en el trono español. La Guerra de Sucesión fue pues el acto final que selló definitivamente las opciones de la dinastía Habsburgo en España. No deja de ser curioso que la ciencia de la genética, que hoy nos permite comprender con bastante claridad muchos de los eventos que condujeron a la extinción del linaje español de los Austrias, vaya a nacer años más tarde precisamente en el territorio del Imperio de los Habsburgo. En un monasterio agustino de la región de Moravia, gracias al talento de Gregorio Mendel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALONSO-FERNÁNDEZ, F. (2000). *Historia personal de los Austrias españoles*. Fondo de Cultura Económica, México.
- ÁLVAREZ, G. Y CEBALLOS, F.C. (2014). Consanguineous marriage. *International Innovation*, 133: 74-76.
- ÁLVAREZ, G. Y CEBALLOS, F.C. (2015). Royal inbreeding and the extinction of lineages of the Habsburg dynasty. *Human Heredity*, DOI: 10.1159/00440765.
- ÁLVAREZ, G., CEBALLOS, F.C. Y QUINTEIRO, C. (2009). The role of inbreeding in the extinction of a European royal dynasty. *PLoS ONE*, 4:4 e5174.
- ÁLVAREZ, G., QUINTEIRO, C. Y CEBALLOS, F.C. (2011). Inbreeding and genetic disorder. En: Ikehara, K. (editor), *Advances in the Study of Genetic Disorders*. InTech, Croacia.
- ARBETETA, L. (2015). La joyería en España y Europa en la época de Cervantes. Catálogo de la exposición: *La Moda Española en el Siglo de Oro*. Museo de Santa Cruz, Toledo.
- BENASSAR, B. (2000). *La España de los Austrias (1516-1700)*. Crítica, Barcelona.
- BITTLES, A. H. Y BLACK, M.L (2010). Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 107: 1779-1786.
- BITTLES, A.H. Y NEEL, J.V. (1994). The costs of human inbreeding and their implications for variations at the DNA level. *Nature Genetics*, 8: 117-121.
- CEBALLOS, F.C. Y ÁLVAREZ, G. (2013). Royal dynasties as human inbreeding laboratories: the Habsburgs. *Heredity*, 111: 114-121.
- GARCÍA-ESCUADERO LÓPEZ, A., ARRUZA ECHEVARRÍA, A., PADILLA NIEVA, J. Y PUIG GIRÓ, R. (2009). Carlos II: Del hechizo a su patología génito-urinaria. *Archivos Españoles de Urología*, 62: 179-185.
- GARGANTILLA, P. (2005). *Enfermedades de los Reyes de España: los Austrias*. La Esfera de los Libros, Madrid.
- MUSTO, D.F. (1961). The theory of hereditary disease of Luis Mercado, chief physician to the Spanish Hapsburgs. *Bulletin of the History of Medicine*, 35: 346-363.
- NAVALÓN RAMÓN, E. Y FERRANDO LUCAS, M.T. (2006). La enfermedad de Carlos II. *Revista Valenciana de Medicina de Familia*, 22: 16-19.
- RUIZ, L. (2006). La infanta Margarita Francisca, hija de Felipe III. Catálogo de la exposición: *El retrato español en el Prado. Del Greco a Goya*. Museo Nacional del Prado, Madrid.