



# VARIANTES GENÉTICAS DE EFECTO INTERMEDIO: UN NUEVO HORIZONTE PARA ENTENDER LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

A medio camino entre las variantes genéticas patogénicas y las benignas, encontramos las variantes de efecto intermedio. Sabemos que tienen un efecto biológico, pero no están tan claramente asociadas a las enfermedades como las patogénicas. Un nuevo estudio ha revelado su papel clave en la miocardiopatía hipertrófica.

JUAN PABLO OCHOA,

MD, PhD, asesor clínico de Health in Code e investigador en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiológicas (CNIC).

Durante décadas, para entender la genética de las enfermedades nos hemos centrado en las variantes patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP por sus siglas en inglés), cuya sola presencia es suficiente como para que se desarrolle la enfermedad, y en las benignas, variaciones genéticas que no tienen ningún efecto.

Podríamos considerar a las variantes de efecto intermedio como cambios genéticos que se sitúan a medio camino entre ambas categorías: tienen un efecto a nivel biológico, por lo que no son benignas, pero su penetrancia es menor que la de una variante P/LP. Es decir, ser portador aumenta el riesgo, aunque no necesariamente todos los portadores desarrollarán la enfermedad.

## El papel de las variantes de efecto intermedio en la Miocardiopatía Hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una de las enfermedades cardíacas con mayor componente

genético. En la mayoría de los casos sigue un patrón de herencia autosómico dominante. Sin embargo, no siempre se observa una clara historia familiar debido a fenómenos como la penetrancia incompleta y la expresividad variable, o la aparición de casos esporádicos o “de novo” de la enfermedad.

Durante décadas, la genética ha sido clave para entenderla, especialmente gracias al descubrimiento de variantes en genes sarcoméricos como MYH7 o MYBPC3. Sin embargo, a pesar de los avances, en menos del 40% de los casos se identifica una variante causal clara, incluso cuando existe historia o agregación familiar. ¿Qué ocurre con el resto de los pacientes?

Un estudio recientemente publicado en *Circulation*<sup>[1]</sup> aporta una nueva respuesta: las variantes de efecto intermedio. El trabajo ha sido liderado por la Dra. Soledad García-Hernández, cardióloga en Health in Code y en el Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada. El Dr. Juan Pablo Ochoa, asesor clínico de Health in Code e investigador en el Centro Nacional de Investigaciones

Cardiovasculares (CNIC), ha sido el coordinador y autor senior del estudio.

Las variantes de efecto intermedio no son inocuas, pero tampoco determinan la enfermedad de forma inevitable. Quien las porta, tiene mayor riesgo de desarrollar MCH, aunque la penetrancia es menor que en las variantes clásicamente patogénicas.

Estas variantes no se detectaban porque quedaban en un limbo. Por un lado, eran demasiado frecuentes como para ser consideradas “monogénicas”, se las interpretaba como de significado incierto (VUS) o directamente benignas, y, por tanto, no se informaban en los estudios genéticos. Por otro lado, tampoco eran tan frecuentes como para evaluarlas en los estudios de GWAS con los que se construyen los scores poligénicos, y en este escenario también eran dejadas de lado.

Tras este estudio, sabemos que estas variantes son relevantes, ya que podrían explicar entre un 5% y un 10% de los casos de MCH que hoy se consideran genéticamente negativos. Además, modulan la expresión fenotípica: en combinación con variantes patogénicas clásicas, la enfermedad suele presentarse de forma más severa y precoz.

Aún tenemos mucho que aprender sobre su papel en otras enfermedades, pero su relevancia no parece limitarse a la MCH. Existen indicios de que en otras miocardiopatías (dilatada, arritmogénica) e incluso en algunas canalopatías como el síndrome de QT largo, estas variantes también podrían tener un papel relevante.

Identificar variantes de efecto intermedio no es sencillo, ya que, debido a su frecuencia, a menudo aparecen también en individuos sanos, lo que dificulta la interpretación. Para abordarlo, los investigadores aplicaron un análisis de enriquecimiento: compararon miles de estudios NGS de pacientes con MCH frente a controles con otras enfermedades y de la población general, evaluando si ciertas variantes eran significativamente más frecuentes en los primeros.

El resultado fue claro: algunas variantes *missense* de frecuencia intermedia eran entre 2 y 15 veces más comunes en pacientes con MCH que en los controles.

### Implicaciones clínicas de las variantes de efecto intermedio

Aunque muchas de estas variantes ya se detectan porque los genes implicados forman parte de los paneles clínicos, la diferencia ahora está en cómo interpretarlas y reportarlas. Hasta ahora, se descartaban por ser “demasiado frecuentes” para un modelo mendeliano clásico. Este estudio demuestra que debemos empezar a considerarlas de manera sistemática, creando repositorios que recojan su efecto y frecuencia.



Una ventaja es que como estas variantes ya se encuentran secuenciadas, en muchos de los estudios genéticos previos se podrían evaluar en forma retrospectiva. Esto podría ser relevante especialmente en los casos negativos.

En cuanto a la práctica clínica, aún debemos ser prudentes y esperar a las indicaciones sobre cómo manejar a los pacientes portadores de este tipo de variantes, algo en lo que están trabajando los investigadores. Por el momento, los pacientes con estas variantes deben manejarse igual que aquellos con un estudio genético negativo. Es decir, el seguimiento debe basarse en la clínica y en la evaluación familiar, hasta que existan recomendaciones claras.

### Mirando hacia el futuro

Este trabajo abre una nueva línea en la genética cardiovascular: las variantes de efecto intermedio rellenan el vacío entre las enfermedades monogénicas clásicas y los modelos poligénicos complejos. Su estudio permitirá explicar más casos, comprender mejor la variabilidad clínica y, en última instancia, ofrecer un asesoramiento más preciso a los pacientes y sus familias.

Estas variantes van a ser muy relevantes, porque completan la arquitectura de estas enfermedades, estando en el medio de lo monogénico y lo poligénico. Veremos muchos trabajos con ellas en los próximos años.

Este descubrimiento supone un cambio de paradigma en la genética de la MCH. Las variantes de efecto intermedio, hasta ahora en un limbo interpretativo, empiezan a ocupar el lugar que les corresponde: una pieza esencial para entender la miocardiopatía hipertrófica, y las enfermedades cardíacas hereditarias.

### Bibliografía

- [1] García Hernández, S. et al. (2025). Redefining the genetic architecture of hypertrophic cardiomyopathy: Role of intermediate-effect variants. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074529>