

Alerta GTSAD-SEMICYUC: susceptibilidad a la variante mitocondrial MT-ND4 ante el uso de gases halogenados para sedación de UCI

En los últimos meses, distintas sociedades de anestesiología, entre ellas la ASA/SPA y la WFSA, han alertado sobre casos de deterioro neurológico grave y muerte tras anestesia general con agentes halogenados en pacientes con ascendencia materna venezolana, relacionados con una variante del ADN mitocondrial en el gen MT-ND4 (m.11232T>C). Dado que los Servicios de Medicina Intensiva (SMI) emplean cada vez con más frecuencia los gases halogenados para sedación prolongada, el GTSAD considera necesario hacer referencia explícita a esta alerta.

Variante mitocondrial:

Se han descrito en Sudamérica, Europa y Estados Unidos casos de pacientes previamente sanos con ascendencia materna venezolana que, tras anestesia general principalmente con sevoflurano, desarrollaron infartos de ganglios basales, deterioro neurológico grave y/o muerte (1,2). En un subgrupo de estos pacientes se identificó la variante mitocondrial MT-ND4 (m.11232T>C), de herencia exclusivamente materna, que se ha vinculado a un aumento de la sensibilidad a los halogenados por inhibición del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (1,3,4). En España se han confirmado ya dos casos pediátricos y, más recientemente, un caso en una paciente adulta de origen venezolano que desarrolló encefalopatía aguda tras anestesia con sevoflurano, propofol y opioides (4).

La susceptibilidad a la variante mitocondrial mtND4 no se asocia a miopatía ni a antecedentes quirúrgicos previos, por lo que el cribado genético habitual no la detecta (5). Su herencia es exclusivamente materna, siendo la ascendencia materna venezolana, en particular con linaje trazable al estado de Carabobo, junto con antecedentes familiares maternos de despertar anómalo o complicaciones anestésicas graves, el único marcador de riesgo disponible actualmente (5). Al no formar parte de la anamnesis estándar, este dato debe incorporarse de forma explícita para evitar que la susceptibilidad pase desapercibida en aquellos casos en los que se valore el uso de anestésicos halogenados.

Todavía no existe consenso sobre cuál sería el anestésico "óptimo" para estos pacientes, pero las recomendaciones actuales coinciden en evitar los halogenados y priorizar una sedación intravenosa total con propofol cuidadosamente titulado, evitando dosis altas o perfusiones prolongadas, combinado con midazolam, dexmedetomidina, ketamina u opioides de acción corta (5).

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS (4,5).

1. Antes de iniciar sedación inhalada: anamnesis dirigida.

Se recomienda preguntar siempre, de forma sistemática y explícita, por:

- Ascendencia materna venezolana, directa o por vía materna (incluyendo casos de donación de óvulos)

- Linaje materno trazable, en particular, al estado de Carabobo.
- Antecedentes familiares por línea materna de despertar anómalo, deterioro neurológico o muerte inesperada tras anestesia

2. Cuándo evitar isoflurano, sevoflurano y/o desflurano

Se recomienda evitar estos agentes en:

- Mutación mtND4 confirmada.
- Ascendencia materna venezolana con sospecha razonable.

3. Ante cualquier sospecha

1. Suspender el halogenado de inmediato.
2. Cambiar a sedación intravenosa total.
3. Activar el protocolo local correspondiente.

4. Estudio y seguimiento posterior ante la sospecha

- Solicitar secuenciación del ADN mitocondrial en coordinación con el servicio de genética clínica.
- Pedir de forma explícita al laboratorio la búsqueda específica de la variante m.11232T>C.
- Ampliar el estudio a la madre y a la rama materna de la familia, dado el patrón de herencia mitocondrial.
- Obtener consentimiento informado específico para el estudio genético.
- Ofrecer asesoramiento genético para la interpretación de resultados.
- Informar al paciente y a su familia del resultado y de sus implicaciones para futuras anestесias.
- Recomendar que el paciente porte esta información documentada (informe o tarjeta de alerta) ante cualquier procedimiento que requiera sedación o anestesia general.

Recomendamos que, ante la presencia de un cuadro clínico compatible con las alteraciones descritas en este documento, se notifique con carácter urgente como sospecha de reacción adversa grave, tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como a los sistemas de farmacovigilancia autonómicos correspondientes de cada Comunidad Autónoma. Esta notificación es independiente del registro interno del evento en el propio centro, y resulta esencial para contribuir al conocimiento colectivo de la magnitud real de este riesgo y a la actualización de las recomendaciones a medida que se disponga de nueva evidencia.

Bibliografía

1. Yanez Hinojosa CI, Anríquez Jiménez S, Lara Román CF, Fuentes Contreras JE, Pacheco Jara JF. Potential mitochondrial pharmacogenetic susceptibility to severe neurologic events after general anesthesia: report from the Chilean Ministry of Health. *Anesthesiology*. 2026 Feb 18. DOI: 10.1097/ALN.0000000000005935
2. Méndez Martínez E, García Cebrián C, González González AM, et al. Eventos adversos graves asociados a anestesia general con agentes halogenados en pacientes de ascendencia venezolana. Recomendaciones en práctica clínica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2026. DOI: 10.1016/j.redar.2026.502167
3. American Society of Anesthesiologists (ASA), Society for Pediatric Anesthesia (SPA). Updated joint communication: severe neurological complications and death after general anesthesia in adult and pediatric patients of Venezuelan ancestry. 27 enero 2026.
4. Arranz Chamorro I, Blanco-Schweizer P, Ruiz Pesini E, Busto Busto M, Ticona Espinoza T, Rodríguez Jiménez J. Encefalopatía aguda asociada a anestesia general en un paciente adulto portador de la variante m.11232T>C en el gen MT-ND4. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2026. DOI: 10.1016/j.redar.2026.502103
5. World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA). Statement on adverse neurological outcomes in paediatric and young adult patients undergoing general anaesthesia. WFSA; 2026.