# DOCUMENTO INFORMATIVO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN (SEDAR)

## Alerta Médica:

## Mutación genética en niños de procedencia venezolana y complicaciones anestésicas.


**Comité Ejecutivo SEDAR**
Dr Javier García Fernández
Presidente SEDAR
Dra Pilar Argente Navarro
Vicepresidenta 1ª
Dra Maria José Colomina
Vicepresidenta 2ª
Dra Marina Varela Durán
Secretaria General SEDAR
Dr Roberto Ruiz Abascal
Tesorero SEDAR
Dr Alfredo Abad Gurumeta
Editor REDAR

**Comité Científico Permanente SEDAR**
Dra Pilar Argente
Vicepresidenta 1ª
Dr Alfredo Abad
Editor REDAR
Dr César Aldecoa
Vocal
Dr Rafael Badenes
Vocal
Dr Ignacio Garutti
Vocal
Dr Eduardo Tamayo
Vocal
Dra Matilde Zaballos
Vocal

**Grupo de Trabajo mtND4 Anestesia Pediátrica SEDAR**
Dr Francisco Escribá
Vicepresidente
Dra Consuelo Cebrián
Secretraria
Dra Gabriela Alcaraz
Vocal
Dr Antonio M González
Vocal
Dr Patricio González
Vocal
Dra Elena Méndez
Vocal
Dra Francisca Munar
Vocal
Dr Pascual Sanabria
Vocal

## Resumen de la situación

En julio de 2025, distintas sociedades de anestesiología y ministerios de salud de países del Cono Sur alertaron sobre una aparente relación entre una mutación genética mitocondrial y complicaciones anestésicas graves en niños de ascendencia venezolanos.

## Detalles clínicos y hallazgos

Casos comunicados: Desde 2021, se han documentado al menos cinco casos de niños venezolanos previamente sanos, sometidos a cirugías electivas bajo anestesia general, que presentaron un despertar con complicaciones neurológicas severas o no lograron despertar. Cuatro fallecieron y uno quedó con daño neurológico grave[1][2][3][4][5].

A esta comunicación han seguido notificaciones de diferentes sociedades anestesiológicas indicando la necesidad de aclarar con rigor el origen de estos eventos. Por su parte, la sociedad de anestesiología venezolana ha afirmado que no se han comunicado formalmente ningún evento de estas características en su territorio geográfico, indicando que no existen evidencias suficientes que justifiquen el cambio en los protocolos anestésicos, pero sugiriendo la importancia de estar atentos y la necesidad de notificación de eventos de estas características para ayudar a su esclarecimiento.

En el momento actual, se ha divulgado la existencia de al menos casos similares en Chile (6), Colombia (5), Guyana (1), USA (2), Alemania (2) y España (3) afectando a pacientes pediátricos, con complicaciones muy graves e incluso letales, en procedimientos anestésicos en pacientes pediátricos sanos, sin comorbilidades cuya ascendencia materna es venezolana.

**Agentes anestésicos utilizados:**
En las revisiones de los casos afectados, los agentes anestésicos implicados fueron Sevoflurano, Propofol y Fentanilo, todos ampliamente validados en pediatría.
No se identificaron complicaciones agudas intraoperatorias, como hipoxia, hipertermia maligna, anafilaxia, ni errores en la administración farmacológica[2][3][4][5] que justificaran el resultado postoperatorio.

**Coincidencia epidemiológica:**
Todos los niños afectados tenían nacionalidad venezolana y no presentaban antecedentes patológicos relevantes previos[1][2][5][3][4].

## Hipótesis genética: Mutación mitocondrial:

En España, tenemos constancia de dos pacientes pediátrico, de ascendencia venezolana, que han sufrido una afectación neurológica grave (infarto ganglios de la base) tras someterse a procedimientos anestésicos, en los cuales se ha identificado una mutación en el ADN mitocondrial que podría explicar una susceptibilidad farmacogenética responsable de la neurotoxicidad encontrada, ante la exposición a determinados agentes anestésicos.

Por afectar al ADN mitocondrial, la mutación se transmite por línea materna, afectando al gen mtND4, que provoca una alteración del complejo enzimático I (NADH deshidrogenasa) de la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias, afectando a la fosforilación oxidativa cerebral, provocando un daño neurológico agudo (necrosis estriatal en ganglios de la base) tras la exposición a determinados anestésicos[1][2][5][3][4][6].

**Medidas tomadas, situación actual, propuestas:**

a) **Creación de una Comisión en grupo de trabajo Sección Pediátrica SEDAR:** Con la intención de objetivar el problema, estudiarlo y establecer un protocolo de actuación y recomendaciones.
b) **Coordinación con CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Raras):** Reuniones con expertos genetistas en la materia para coordinarlos en asistir el problema, establecer las recomendaciones y pruebas necesarias.
c) **Intervención sanitaria y coordinación internacional:**
El Ministerio de Salud chileno anunció la realización de auditorías clínicas en todos los casos, la internacionalización de la alerta y la revisión de la literatura científica mundial, así como la coordinación con expertos en genética y farmacología[4].

   Se han vehiculizado los contactos con referentes de la materia en cada uno los países para actualizar, compartir información, unificar criterios y discutir procederes.

   A título propio en España, desde SEDAR nos comunicaremos a través de la Secretaría de nuestra Sociedad para las futuras medidas con el Ministerio de Sanidad y trabajaremos como órgano consultor, divulgador en el problema siguiendo las directrices pertinentes.

d) **Recomendaciones:**
Aunque la situación es considerada infrecuente, se están reforzando los sistemas de reporte y vigilancia clínica.

   Las sociedades anestesiológicas recomiendan mantener la seguridad anestésica pediátrica conforme a protocolos internacionales, e insisten en la notificación obligatoria de eventos [4][2][3].

   Se están recogiendo controles para poder estar más cerca de la frecuencia o prevalencia del problema (actualmente provisionalmente se puede afirmar que la frecuencia poblacional sería menor de 1 de cada 414 niños pudiendo ser el dato a día de hoy impreciso ante la falta de más controles que se van reclutando).

**Puntos clave para anestesiólogos y equipos multidisciplinarios**

Las recomendaciones acabarán de matizarse y podrán cambiar en el transcurso de los días donde los diferentes grupos de trabajo de expertos se reunirán para discutir todas las alternativas posibles

**Preventivas:**

- Atención e investigación genética en niños venezolanos con historia familiar sugestiva antes de procedimientos electivos: Pendiente de confirmar con CIBERER
- Muestra preoperatoria de sangre del paciente bajo sospecha y de su madre biológica para el estudio del DNA mitocondrial. En caso de controles sería suficiente frotis mucosa de la boca.
- En intervenciones urgentes no electiva y antecedentes sospechosos: Se recomendaría no usar anestésicos volátiles por el momento de manera provisional.

**Posteriores:**

- Evaluar antecedentes familiares de enfermedades neurológicas o muertes inexplicadas asociadas a anestesia.
- Mantenerse actualizado con pautas internacionales y alertas de las sociedades científicas.

## Conclusión

Se han comunicado complicaciones neurológicas graves y fallecimientos en una pequeña cohorte de niños de ascendencia venezolana, sometidos a procedimientos anestésicos con sevoflurano, propofol y fentanilo.

En nuestro país, se han detectado 2 casos de pacientes pediátricos de ascendencia venezolana sometidos a procedimientos anestésicos que presentaron al despertar complicaciones neurológicas severas.

En ambos casos se ha encontrado la presencia de la mutación mt-ND4 y en uno de ellos ha podido ya demostrarse una respuesta farmacogenética anormal al sevoflurano, manifestada en forma de alteración de la fosforilación oxidativa, asociada al desarrollo de una necrosis estriatal en ganglios basales en el intraoperatorio.

La investigación y comunicación son críticas, dado el bajo número de casos y la gravedad de los desenlaces[1][2][5][3][4][6] y debiera considerarse obligatoria.

**Referencias:**

1_https://www.latercera.com/nacional/noticia/minsal-hara-auditoria-clinica-por-casos-de-dano-neurologico-y-muerte-de-ninos-venezolanos-sometidos-a-anestesia/

2_https://www.adnradio.cl/2025/07/17/sociedad-de-anestesiologia-alerta-por-muertes-de-ninos-venezolanos-tras-cirugias-bajo-anestesia-general/

3_https://www.24horas.cl/actualidad/nacional/sociedad-de-anestesiologia-alerta-por-muerte-de-ninos-extranjeros-sanos

4_https://www.pudahuel.cl/noticias/2025/07/minsal-anuncia-medidas-por-muertes-de-ninos-bajo-anestesia-general-evaluan-posible-vinculo-con-mutacion-genetica/

5_https://2001online.com/migracion/investigan-la-muerte-de-cuatro-ninos-venezolanos-bajo-anestesia-general-tambien-hay-casos-en-espana-20257181510

# Grupo de trabajo ND4. Sección Anestesia Pediátrica SEDAR

**Resumen:**

Bajo el concepto de alteraciones mitocondriales se engloban un grupo muy heterogéneo de trastornos caracterizados por una alteración del metabolismo mitocondrial a diversos niveles:

- Transporte, sustrato ciclo Krebs, b-oxidación, actualmente susceptibles a tratamiento
- Oxidación/reducción, cadena respiratoria, NO susceptibles de tratamiento.

En el momento presente, se han notificado una serie de casos a nivel internacional: Chile (6), Colombia (5), Guyana (1), USA (2), Alemania (2) y España (2) de pacientes pediátricos de origen venezolano, sometidos a procedimientos anestésicos simples con anestésicos halogenados, con complicaciones muy graves o incluso letales.

Los datos aportados hasta ahora, indican una afectación mitocondrial en el gen ND4 (entre las bases 10,760 y 12,137) que codifica la proteína ND4, la cual forma parte del complejo enzimático I (NADH deshidrogenasa) de la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias.

MT-ND4 es uno de los siete genes mitocondriales que codifican subunidades de la enzima NADH deshidrogenasa (ubiquinona), junto con MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4L, MT-ND5 y MT-ND6.

Hasta el momento presente, los datos conocidos asociados a alteraciones en este gen ND4, incluían:

- Neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL): La mutación en el codón 340 en el gen MT-ND4 provoca la conversión de una arginina altamente conservada en histidina. Esto proporciona una prueba diagnóstica sencilla para identificar la NOHL, una enfermedad que provoca degeneración del nervio óptico y disritmia cardíaca.
- La mutación 11994 C>T del gen MT-ND4 produce un desplazamiento de Thr a Ile en la posición 412, provocando en los pacientes epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELT) y esclerosis hipocampal.

Está publicada igualmente la existencia de efectos adversos inducidos en procedimientos anestésicos en pacientes con trastornos de la fosforilación oxidativa:

- paciente diagnosticado de síndrome de Kearns-Sayre, la anestesia de mantenimiento postoperatoria con isoflurano provocó depresión respiratoria y bloqueo de la rama izquierda del haz de His dependiente de la frecuencia (Kitoh et al. Anesth Analg 1995;80:1240–2)
- paciente con síndrome de Leigh (LS), falleció después de una cirugía con desflurano como anestesia de mantenimiento, desarrollando una necrosis del tronco encefálico rápidamente progresiva (Cooper et al. Anesth Analg 2003;97:1539–41)
- paciente con una mutación patógena en el gen mitocondrial para el complejo V de la fosforilación oxidativa (OXPHOS), la anestesia con sevoflurano indujo un cuadro de LS (Lopes et al. Rev Paul Pediatr 2018;36:519–23. 42; Finsterer et al. Rev Paul Pediatr 2019;37:135–6)

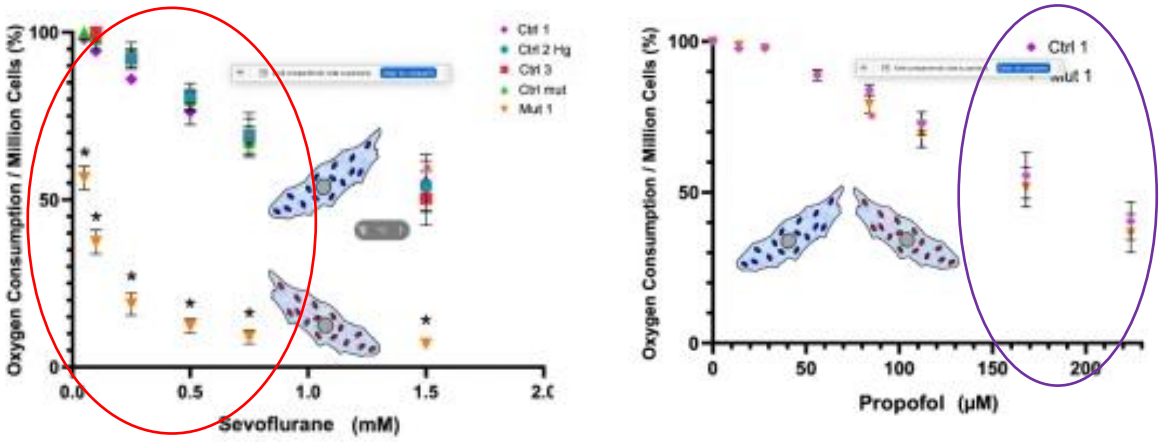
Estas observaciones sugieren que las mutaciones en los genes que reducen la función de la fosforilación oxidativa (OXPHOS), pueden aumentar la susceptibilidad a los anestésicos volátiles.

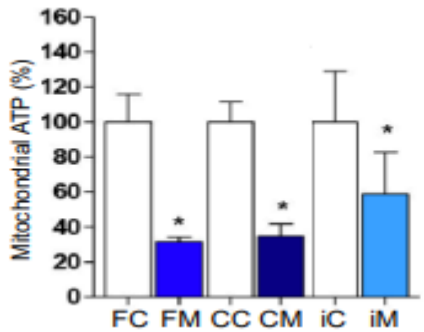
Con los datos actuales (comunicación persona Eduardo Ruiz: Proyecto OXPHOS) ha podido demostrarse una afectación en la fosforilación oxidativa mitocondrial provocada por sevoflurano en muestras de **seis pacientes** pertenecientes a cinco familias diferentes residentes en distintos países, todos de origen venezolano, que compartían el mismo genotipo mitocondrial, con una mutación particularmente notable en el gen mtND4.

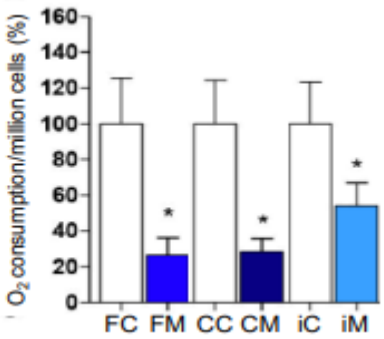
Todos los pacientes desarrollaron una enfermedad grave relacionada con la fosforilación oxidativa (OXPHOS) con afectación significativa del sistema nervioso, caracterizada por necrosis neuronal, especialmente en los ganglios basales, tras la exposición a anestesia general que incluía al menos sevoflurano.

Actualmente, mediante estudios con Cybridos (células híbridas, en los que una célula recibe el ADN nuclear de una célula y el ADN mitocondrial de otra) se puede estudiar el efecto de la exposición a distintos agentes anestésicos y su repercusión en la función mitocondrial y fosforilación oxidativa al comparar con controles y determinar el perfil de seguridad de los distintos agentes anestésicos.

Hasta el momento actual, en estos pacientes, ha podido demostrarse una afectación muy importante en el consumo de oxígeno en cultivos cíbridos mutantes expuestos a sevoflurano, pero no a propofol, respecto a sus controles.




FC: fibroblst control
FM: fibroblat mutante
CC: cybrido control
CM: cybrido mutante
iC: cel plurip control
iM: cel pruip mutante

## ¿Cómo anestesiar a estos pacientes?

Aunque convendría diferenciar entre:

- Los efectos directos causados por los defectos en la oxido/reducción y cadena respiratoria de las enfermedades mitocondriales
- Los efectos indirectos causados por los diferentes agentes anestésicos en las funciones mitocondriales,

En el contexto de incertidumbre en que nos encontramos, la propuesta podría incluir:

## 1. PREOPERATORIO

### 1.1 Cirugía programada:

**Estratificación del riesgo y Anamnesis dirigida:**

Consulta preanestésica con especial atención a:

- **Antecedentes familiares** de complicaciones relacionadas con exposición a drogas anestésicas, Investigar antecedentes familiares de muertes inexplicables, trastornos del movimiento o enfermedades multisistémicas de origen desconocido.
- **Antecedentes personales** sobre complicaciones relacionadas con la anestesia, trastornos metabólicos latentes, del neurodesarrollo. Indagar sobre afectación materna.

**Consideración de cribado y consulta especializada:**

En los casos de alta sospecha considerar consulta con especialistas en genética y en trastornos del metabolismo

Considerar la medición de biomarcadores en sangre de estrés metabólico:

- [lactato] > 3 mmol/l
- lactato/piruvato > 20
- FGF-21 (Factor de Crecimiento de Fibroblastos 21)

**Consentimiento informado:**

La comunicación a padres debe ser transparente, se le debe advertir que la seguridad de la anestesia es un área de investigación activa

**Fortalecer la Farmacovigilancia:** para detectar y responder a estos eventos adversos graves.

**Colaboración e investigación internacional:** se deben realizar estudios epidemiológicos y genéticos necesarios para confirmar las hipótesis y determinar la prevalencia de las mutaciones de riesgo.

### 1.2 Cirugía urgente:

Podríamos considerar susceptible si: **Paciente pediátrico de madre venezolana que cumpla:**

- antecedentes maternos de problemas anestésicos
- sintomatología clínica compatible con afectación mitocondrial
- no haya sido anestesiado con Sevorano
- [lactato] > 3 mmol/l
- lactato/piruvato > 20
- FGF-21 elevado, que sugieren alteración mitocondrial

**Propuesta actuación anestésica: Sugerencias**

- **Considerar ALR con sedación siempre, en la medida de nuestras posibilidades**
- **Maquina anestesia:** Purgar circuito respirador, sustituir tubuladuras, cambio cal sodada y resto medidas para evitar contaminación halogenados residuales.
- **Fluidoterapia:**
  - Evitar Ringer Lactato, NO puede metabolizarse a bicarbonato y es factor de confusión con las determinaciones de [lactato]
  - Minimizar ayuno preoperatorio e iniciar perfusiones glucosalinas (8 mg/kg/min en lactantes y 5 mg/kg/min en niños mayores, monitorizar glucemia, añadir insulina si es necesario), excepto en pacientes con dietas cetogénicas o alteraciones en metabolismo del piruvato
  - Evitar situaciones que precisen incrementos de producción de energía: ansiedad, dolor, frio, acidosis, estrés o infección.
- **Premedicación:**
  - Como se va a realizar inducción IV, aplicar EMLA con suficiente antelación en puntos de acceso venoso
  - Considerar Midazolan por vía oral para control ansiedad o Dexmedetomidina intranasal alternativamente
- **Inducción:**
  - En estos pacientes la utilización de halogenados está bajo sospecha, ya que parece asociarse a una hipersensibilidad, que afecta al complejo ND4, produciendo un desequilibrio en la fosforilación oxidativa, por lo que se parece prudente evitar todos los derivados metil-éteres halogenados, tanto en inducción como en mantenimiento anestésico, hasta que se compruebe su implicación directa.
  - Aunque con los datos actuales el Propofol NO afecta a esta mutación, sabemos que el excipiente lipídico del propofol puede ejercer efectos negativos en la cadena respiratoria y b-oxidación de ácidos grasos, sobre todo en casos de TCI prolongadas o a dosis elevadas.
    Deberá considerarse con precaución su utilización en dosis altas y/o procedimientos prolongados. Como alternativa podría sugerirse por propofol en nanoemulsión, disponible como BLOFOP® que evita el efecto de sobrecarga lipídica
  - Considerar Midazolan, dexmedetomidina o ketamina en inducción
  - Considerar fentanilo y remifentanilo como agentes analgésicos. Aconsejable utilizar Remifentanilo en perfusión, por su perfil farmacocinético y su metabolización, en la

medida que las esterasas plasmáticas están sometidas a menos polimorfismo genético que le CYP3A4 y por tanto una eliminación más previsible.
    - puesto que la distonía en ganglios basales se debe a desbalance dopamina/acetilcolina, evitar antagonistas dopaminérgicos (metoclopramisa, domperidona…) como antieméticos, sustituir por antagonistas 5HT3 (ondansetron) y evitar anticolinérgicos (atropina) en inducción y anticolinesterásicos (neostigmina) en la reversión RNM.
- **Técnica:**
    - Técnica TIVA con midazolam, dexmedetomidina, remifentanilo es una opción prudente.
    - Es importante la estrategia en forma de titulación meticulosa de los agentes anestésicos, analgesia multimodal, y soporte metabólico impecable
- **Monitorización:**
    - Monitorización hemodinámica avanzada, para evitar episodios de hipotensión e hipoperfusión cerebral, susceptibles de agravar el cuadro
    - Monitorización perfusión cerebral con NIRS frontal bilateral para controlar oximetría regional cerebral y detectar hipoperfusiones hipotensivas.
    - Monitorizar función cerebral (BIS, Narcotrend, Sedline …) y matriz espectral para ver cambios funcionales cerebrales.
    - Utilizar modelos pk/PD (Eleveld, Kataria, Paedfusor) para realizar protocolos TCI guiados por EEG procesado.
    - Monitorizar la relajación neuromuscular de forma cuantitativa, por si se asociara debilidad muscular, que puede incrementar sensibilidad a los RNMs y la duración del efecto.
    - Utilizar el binomio rocuronio/sugamadex para reversión neuromuscular por su seguridad.
    - Doppler transcraneal: determinación en ganglios basales de perfusión. Resistencias, flujos, índices pulsatilidad, **si hay disponible y experiencia en su manejo.**
    - Monitorizar ventilación/ETCO2 para evitar situaciones de alcalosis que pueden modificar perfusión cerebral.
    - Determinar, si es posible, intraoperatoriamente niveles de biomarcadores:
        - lactato > 3 mmol/l sugiere alteración mitocondrial
        - lactatao/piruvato > 20 sugiere alteración mitocondrial
        - FGF-21
        - amonio > 100 mmol/l sugiere una hiperamonemia
        - anión GAP: sugiere si está elevado, aumento ácidos orgánicos
    - Evitar torniquetes mantenido, hipotensión, e hipocapnia o hiperventilación, evitar fiebre e hipotermia y aunque no se utilicen los halogenados, evitar bajos flujos de gas fresco y trabajar con FiO2 ligeramente elevadas

## 2. POSTOPERATORIO

- En función de las disponibilidades particulares, considerar UCIPed o REAPed
- Evitar; ansiedad, estrés, dolor, temblor, acidosis, frío, infecciones
- Vigilancia metabólica 12h-24h con vigilancia glucosa, pH, anión GAP y láctico
- Control optimo del dolor: paracetamol, metamizol, meperidina

- Evitar anemia o incluso transfundir (hematíes jóvenes) si Hb desciende de 8gr%
- Vigilancia neurológica: En entidades similares conocidas como MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes) se observan episodios similares a accidentes cerebrovasculares, con su correlato en las imágenes por resonancia magnética, en cuyo caso es preciso administrar hidrocloruro de arginina EV en el contexto agudo de un episodio similar a un accidente cerebrovascular.

| Fármacos permitidos | Fármacos dudosos | Fármacos bajo sospecha No utilizar |
|---|---|---|
| **Midazolam, Dexmedetomidina** | **Propofol** | **Sevoflurano, desflurano, isoflurano** |
| **Fentanilo, remifentanilo** | **Etomidato** | **Succinilcolina** |
| **Ketamina** | | **Atracurio, cisatracurio, mivacurio** |
| **Rocuronio, sugammadex** | | **Atropina, neostigmina** |
| **Lidocaína, bupivacaina, ropivacaina** | | **Metocloptamida, domperidona** |
| **Paracetamol, metamizol** | | **Ibuprofeno, naproxeno** |
| | | **Acd valproico, metformina** |
| | | **Aminoglucósidos, linezolid** |
| | | **Eritromicina, azitromicina** |
| | | **Tetraciclinas** |