Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *MT-ND4* y la prescripción de anestésicos halogenados

Fecha y versión del documento: 27 de octubre de 2026, v.1.0

1. Introducción

En los últimos años se han descrito en Sudamérica, Europa y Estados Unidos casos y series de pacientes previamente sanos, con ascendencia materna venezolana, que tras procedimientos realizados bajo anestesia general han presentado infartos de los ganglios basales, deterioro neurológico grave y, en algunos casos, muerte [1,2]. En un subgrupo de estos pacientes se ha identificado la variante *MT-ND4* m.11232T>C, que afecta a una subunidad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial y compromete la fosforilación oxidativa neuronal ante situaciones de estrés metabólico como la anestesia general. Los estudios funcionales en fibroblastos y cíbridos (híbridos citoplasmáticos) han demostrado que la exposición a sevoflurano en células portadoras de la variante induce una supresión marcada del consumo mitocondrial de oxígeno, con efecto preferente sobre las vías respiratorias dependientes del complejo I, mientras que el propofol no produce un efecto diferencial en las mismas células [1]. La descripción reciente de un caso en una paciente adulta, con confirmación genética y segregación materna de la variante, amplía el rango de edad conocido, hasta entonces limitado a población pediátrica, y sugiere que el cuadro puede estar infradiagnosticado en adultos [3].

La anestesia general con halogenados es una de las intervenciones farmacológicas de mayor volumen del sistema sanitario. Existen alternativas anestésicas eficaces y disponibles en cualquier centro. Y la población de ascendencia venezolana residente en España hace que la exposición potencial no sea anecdótica. A ello se añade que la variante no produce sintomatología basal y que los biomarcadores metabólicos convencionales pueden ser normales, de modo que el portador es indistinguible del no portador salvo que se pregunte de forma dirigida por la ascendencia materna o se determine el genotipo.

2. Marco regulatorio

La Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) emitió en abril de 2026 una Alerta de Seguridad Anestésica que recomienda identificar precozmente a pacientes en riesgo, adaptar el manejo anestésico y reforzar la farmacovigilancia. Aunque inicialmente se describió en población pediátrica, los casos recientes incluyen también adultos, por lo que las recomendaciones son aplicables en todos los entornos asistenciales. El protocolo se justifica por la disponibilidad de alternativas anestésicas seguras, la evidencia suficiente para aplicar un principio de precaución, la necesidad de evitar variabilidad entre centros, garantizar la equidad en el acceso al diagnóstico genético y reforzar los sistemas de notificación de eventos adversos [2,4].

Con la excepción de la alerta de seguridad emitida por la FDA en julio de 2026, ninguna agencia reguladora ha incorporado esta variante a las fichas técnicas ni ha emitido recomendaciones farmacogenéticas formales sobre el uso de anestésicos halogenados [5].

Swissmedic no contiene ninguna recomendación oficial sobre la variante mitocondrial *MT-ND4* m.11232T>C, ni sobre su manejo en anestesia. Tras revisar los resultados disponibles, no aparece ningún documento, alerta, comunicado ni nota técnica emitida por Swissmedic.

Tampoco hay ninguna recomendación oficial específica de Health Canada / Health Canada and the Public Health Agency of Canada (HCSC) sobre la variante mitocondrial *MT-ND4* m.11232T>C ni sobre su manejo anestésico, al igual que en la Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Lo que sí existe en el contexto canadiense es un "advisory statement" de la Canadian Anesthesiologists' Society (CAS), que resume los casos descritos y propone actuar con precaución: identificar pacientes con ascendencia materna venezolana, considerar estudio genético dirigido cuando sea posible y valorar evitar anestésicos volátiles (especialmente sevoflurano) en estos pacientes mientras la evidencia se consolida [7].

La FDA se ha pronunciado sobre esta variante, aunque no mediante una recomendación farmacogenética formal. El 2 de julio de 2026 publicó, dentro de su sección "Drug Alerts and Statements", una alerta dirigida a profesionales sanitarios en la que informa de que está investigando la seguridad del sevoflurano y de otros anestésicos generales a raíz de las publicaciones que describen desenlaces catastróficos, incluidos eventos neurológicos graves y muerte, en pacientes adultos y pediátricos con ascendencia materna venezolana sometidos a anestesia general rutinaria. La alerta reconoce que la variante mitocondrial *MT-ND4* m.11232T>C se ha identificado en un subgrupo de estos pacientes y advierte de que, aunque los casos notificados hasta la fecha se asocian al sevoflurano, la preocupación se extiende a todos los anestésicos volátiles. Mientras completa la revisión, la agencia indica que las organizaciones que prestan recursos sanitarios a población venezolana y los profesionales que trabajan en el país pueden considerar el uso de alternativas a los anestésicos volátiles, como la anestesia intravenosa o las técnicas regionales, cuando sea clínicamente apropiado y estén disponibles, y recuerda la vía de notificación de sospechas de reacciones adversas a través del programa MedWatch. No se trata, por tanto, de una recomendación farmacogenética reglada ni de una modificación de las fichas técnicas de los anestésicos halogenados aprobados por la agencia [5]. En el ámbito de las sociedades científicas estadounidenses, la American Society of Anesthesiologists (ASA) y la Society for Pediatric Anesthesia (SPA) emitieron un comunicado conjunto el 27 de enero de 2026, posteriormente actualizado para incluir tanto a población adulta como pediátrica, en el que recomiendan, cuando esté disponible, realizar la secuenciación del ADN mitocondrial del paciente con búsqueda específica de la variante m.11232T>C en el gen *MT-ND4* [8].

En las fichas técnicas nacionales accesibles vía CIMA/AEMPS no aparece ninguna mención específica a la variante MT-*ND4* m.11232T>C. En los anestésicos halogenados (desflurano, isoflurano, sevoflurano) solo constan las advertencias habituales sobre efectos neurológicos, recuperación postanestésica, conducción de vehículos y uso en pacientes con patología neurológica o sistémica, pero no se incluye esta variante concreta ni recomendaciones de cribado genético asociado.

En el caso de genes mitocondriales, CPIC solo ha publicado recomendaciones para *MT-RNR1* (riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos), pero no para *MT-ND4* ni para ninguna variante del complejo I.

En este contexto, plataformas de apoyo clínico como ClinPGx están empezando a integrar información emergente sobre variantes mitocondriales, facilitando la consulta estructurada de evidencia, la trazabilidad de casos clínicos y la interpretación de biomarcadores con impacto potencial en la seguridad anestésica. Aunque la evidencia sobre MT-ND4 m.11232T>C sigue siendo preliminar, ClinPGx permite incorporar esta información en circuitos de revisión clínica, alertas internas y análisis de riesgo, siempre bajo criterios de prudencia y sin sustituir las recomendaciones regulatorias.

2.1. Recomendación

El Grupo de Regulación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF; GdT_R), tras evaluar la evidencia científica, clínica y regulatoria disponible, considera que, pese a la ausencia de posicionamientos formales por parte de agencias reguladoras internacionales, la gravedad de los eventos neurológicos descritos tras la exposición a anestésicos volátiles en portadores de la variante mitocondrial *MT-ND4* m.11232T>C **justifica la emisión de una recomendación de carácter prioritario.** Al incorporar el gen *MT-ND4*, se genera un criterio de excepción debido al riesgo clínico relevante, documentado y no sustituible.

En particular, se aconseja aplicar medidas de identificación precoz y adaptación del manejo anestésico en pacientes —adultos y pediátricos— con ascendencia materna venezolana, así como en aquellos con antecedentes familiares o personales compatibles con susceptibilidad mitocondrial, ascendencia materna desconocida, antecedentes de eventos neurológicos graves asociados a anestesia, incluso si fueron atribuidos a otras causas. La variante no produce síntomas basales y los biomarcadores metabólicos pueden ser normales, por lo que la anamnesis dirigida es esencial.

Esta recomendación se fundamenta en el principio de precaución, en la disponibilidad de alternativas anestésicas seguras y en la necesidad de reducir la variabilidad asistencial entre centros, garantizando un abordaje homogéneo y equitativo. El GdT_R considera pertinente integrar esta señal de seguridad en plataformas de apoyo clínico facilitando la trazabilidad de casos, la estandarización de circuitos de cribado y la actualización continua de la evidencia, mientras se mantiene una vigilancia activa ante la evolución del conocimiento científico y regulatorio.

3. Fármacos incluidos en la guía

- Anestésicos halogenados: sevoflurano, desflurano e isoflurano.

4. Genes implicados

***MT-ND4*:** Subunidad 4 del complejo I mitocondrial o NADH:ubiquinona oxidorreductasa.

- HGNC: 7459
- NCBI Entrez Gene: 4538
- Ensembl: ENSG00000198886
- OMIM®: 516003
- UniProtKB/Swiss-Prot: P03905

MT-ND4 es un gen codificante localizado en el ADN mitocondrial humano, entre las posiciones m.10760 y m.12137. Codifica la subunidad 4 de la NADH:ubiquinona oxidorreductasa, también denominada complejo I mitocondrial.

El complejo I está formado por subunidades codificadas tanto por el ADN nuclear como por el ADN mitocondrial. *MT-ND4* es uno de los siete genes mitocondriales que codifican subunidades de este complejo, junto con *MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4L, MT-ND5* y *MT-ND6* [9]. Este complejo inicia la cadena respiratoria mediante la transferencia de electrones desde el NADH a la ubiquinona, proceso acoplado al desplazamiento de protones a través de la membrana. El gradiente generado se utiliza posteriormente para la síntesis de ATP [10].

La proteína ND4 es una subunidad transmembrana integrada en la membrana mitocondrial interna y forma parte del componente de membrana del complejo I. Su localización en este dominio es relevante para los cambios estructurales que permiten acoplar la transferencia de electrones con el bombeo de protones. Por ello, las variantes genéticas que alteran su secuencia pueden afectar al funcionamiento del complejo I y a la capacidad de la mitocondria para producir energía, especialmente en tejidos con elevada demanda energética [10].

Al estar localizado en el ADN mitocondrial, *MT-ND4* presenta **herencia materna**. Tanto los individuos de sexo masculino como femenino pueden heredar variantes de este gen a través de la madre; sin embargo, únicamente las mujeres tienen la capacidad de transmitirlas a su descendencia.

Asimismo, dado que cada célula contiene múltiples copias de ADN mitocondrial, una variante puede presentarse en estado de **homoplasmia**, cuando afecta a todas o prácticamente todas las moléculas de ADN mitocondrial, o en estado de **heteroplasmia**, cuando coexisten moléculas de ADN mitocondrial con y sin la variante. El nivel de heteroplasmia puede variar entre células, tejidos u órganos de un mismo individuo, así como entre individuos de una misma familia. Dado que el ADN mitocondrial se transmite por línea materna y apenas se recombina, sus variantes suelen heredarse conjuntamente. Por este motivo, pueden identificarse haplotipos mitocondriales asociados a determinados linajes maternos o poblaciones. Estas características condicionan la interpretación de las variantes mitocondriales y justifican que se utilicen criterios específicos para el ADN mitocondrial [11,12].

5. Genotipificado de *MT-ND4*

5.1. Definición de variantes a testar en el gen MT-ND4

El Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF considera que, para la correcta estimación del fenotipo de MT-ND4 en relación con los anestésicos halogenados, es **imprescindible determinar la variante m.11232T>C** en el gen *MT-ND4*.

A diferencia de otras recomendaciones farmacogenéticas desarrolladas para genes nucleares, en el caso de *MT-ND4* no se definen alelos funcionales, diplotipos ni categorías de actividad enzimática. Al tratarse de un gen mitocondrial, la clasificación genética se basa en la detección de una variante puntual concreta del ADN mitocondrial.

La variante genética m.11232T>C, da lugar al cambio de aminoácido p.(Leu158Pro) en la proteína ND4. En los casos clínicos publicados y recogidos por ClinVar/ClinGen en relación con la hipersensibilidad a anestésicos volátiles, la variante se ha descrito en estado de homoplasmia. No obstante, existen casos aislados en heteroplasmia en bases de datos poblacionales. Por ello, debe considerarse la posible heteroplasmia y la sensibilidad de la técnica empleada para la detección de esta variante [1,12,13].

La frecuencia de la variante *MT-ND4* m.11232T>C no se ha determinado en población general, ni en individuos de origen venezolano o con ascendencia materna venezolana. En el estudio de Sanz-Pons et al. [1] reportan que esta variante no se identificó en ninguna de las 285.539 secuencias disponibles en la base de datos MITOMAP (https://www.mitomap.org/MITOMAP). Además, los autores de este estudio, destacan que su ausencia en poblaciones no venezolanas, junto con su mayor frecuencia en pacientes del estado de Carabobo (ubicado en el centro-norte de Venezuela) sugiere un posible origen local.

En consonancia, ClinVar/ClinGen indican su ausencia en GenBank y la detección únicamente de unos pocos casos heteroplásmicos registrados en gnomAD v3.1.2 y Helix, lo que respalda su carácter infrecuente, aunque no permite estimar con precisión su prevalencia en poblaciones de riesgo [1,13].

Es importante incidir en el hecho de que no hay datos que soporten fehacientemente con qué probabilidad la presencia de esta variante va a conducir al efecto adverso señalado, aunque sí sabemos que todos los casos estudiados tenían esta variante. Por otra parte, es importante resaltar que la ausencia de m.11232T>C en *MT-ND4* no garantiza la ausencia de hipersensibilidad tras el tratamiento con anestésicos volátiles, ya que pueden existir otras posibles causas genéticas o mitocondriales de susceptibilidad.

5.2. Tecnologías genéticas

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar la variante **m.11232T>C** en el gen *MT-ND4*. En primer lugar, se pueden emplear métodos basados en secuenciación, como la secuenciación Sanger de la región de interés [1] o la secuenciación masiva del ADN mitocondrial siempre que se realice una búsqueda específica de la variante.

Por otro lado, se pueden emplear métodos basados en genotipado dirigido, como PCR-RFLP [1] o PCR a tiempo real con sondas alelo-específicas tipo TaqMan, siempre que el ensayo esté diseñado específicamente para discriminar la variante **m.11232T>C** y que haya sido validado por el laboratorio. En aquellos contextos en los que sea necesario detectar o cuantificar heteroplasmia con mayor sensibilidad, pueden considerarse aproximaciones cuantitativas, como PCR digital, de acuerdo con la validación disponible para el ensayo [14].

En ausencia de ensayos comerciales con marcado CE-IVD específicos para la variante m.11232T>C, la determinación debe realizarse mediante una técnica desarrollada y validada internamente por el propio laboratorio (*Laboratory Developed Test*, LDT). En el diseño y validación de dicho ensayo, es fundamental considerar la posible interferencia de secuencias nucleares homólogas al ADN mitocondrial (NUMTs), las cuales pueden complicar la especificidad del diseño experimental y la correcta interpretación de los resultados. Asimismo, dada la naturaleza del genoma mitocondrial, la metodología seleccionada debe garantizar una sensibilidad analítica adecuada para la detección de estados de heteroplasmia.

En caso de sospecha clínica elevada y resultado negativo o discordante en sangre periférica, puede valorarse la repetición del estudio en una muestra alternativa no hematopoyética, como células epiteliales de mucosa bucal o sedimento urinario, especialmente si se sospecha heteroplasmia [12].

Puede consultar el documento de **Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas** donde se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas.

6. Fenotipos inferidos a partir del genotipo de *MT-ND4*

Se establecen dos fenotipos inferidos del genotipado de *MT-ND4:* **portador y no portador de la variante de riesgo** (**Tabla 1)**.

Actualmente, no existe evidencia científica suficiente para establecer un punto de corte de heteroplasmia específico para esta variante que permita una estratificación precisa del riesgo clínico, a diferencia del efecto umbral descrito para otras variantes mitocondriales. Por ello, se recomienda mantener una clasificación binaria (variante no detectada / variante detectada).

No obstante, en caso de detectar la variante en estado de heteroplasmia, es necesario reportar en el informe clínico de resultados la proporción estimada de la variante, así como el límite de detección de la técnica analítica empleada.

Tabla 1. Definición de los fenotipos de MT-ND4 a partir del genotipo.

Fenotipo	Genotipo del gen *MT-ND4*
No portador de la variante de riesgo	No se detecta la variante m.11232T>C
Portador de la variante de riesgo	Se detecta la variante m.11232T>C

7. Recomendaciones clínicas para el genotipo de *MT-ND4* m.11232T>C en relación con anestésicos halogenados

Las recomendaciones clínicas se establecen exclusivamente en función de la presencia o ausencia de la variante *MT-ND4* m.11232T>C p.(Leu158Pro), por tratarse de una variante del ADN mitocondrial de herencia exclusivamente materna. A diferencia de los polimorfismos en genes nucleares con varias categorías metabólicas, la variante *MT-ND4* m.11232T>C es una variante puntual asociada a hipersensibilidad mitocondrial al sevoflurano y, por extrapolación mecanística, al resto de anestésicos halogenados volátiles (desflurano e isoflurano), todos ellos con capacidad de interaccionar con el complejo I (NADH deshidrogenasa) de la cadena respiratoria mitocondrial.

Dada la gravedad potencial del evento adverso descrito (encefalopatía hipóxico-isquémica, infartos en ganglios basales, despertar tardío con focalidad neurológica y muerte inesperada tras anestesia rutinaria), la recomendación es de evitar absolutamente el uso de halogenados en pacientes portadores. En pacientes con ascendencia materna venezolana directa pendientes de resultado, o cuyo perfil clínico sugiera riesgo, se aplicará el mismo criterio de forma preventiva hasta disponer del genotipo.

Se considera **población diana de cribado genético** la siguiente:

- Pacientes con ascendencia materna venezolana directa: madre o abuela materna nacidas en Venezuela.
- Pacientes nacidos por fecundación *in vitro* con ovodonación cuando la donante sea de origen venezolano; debe verificarse y registrarse esta información por su relevancia clínica.
- Pacientes con antecedentes familiares (hermanos, tíos maternos, primos maternos, abuela materna) de complicaciones anestésicas catastróficas, infartos en ganglios basales, ictus, parálisis cerebral, encefalopatía hipóxica, muerte inesperada tras anestesia rutinaria, despertar tardío prolongado con hallazgos neurológicos en pruebas de imagen o ingreso inesperado en cuidados intensivos tras cirugía menor por despertar tardío.
- Pacientes con historia familiar de muerte súbita infantil inexplicable por línea materna.
- Pacientes con antecedentes personales de eventos neurológicos inexplicados en el contexto perioperatorio, aun cuando inicialmente se atribuyeran a otra causa.
- Pacientes con clínica personal compatible: trastornos del neurodesarrollo, fatiga crónica e intolerancia al ejercicio en ausencia de patología cardiopulmonar, migrañas severas, ptosis palpebral, neuropatía sensitiva, distonías o trastornos del movimiento.

Nota: *una historia familiar negativa no descarta el riesgo. Esta variante solo ha sido descrita en homoplasmia, pero por precaución y por los pocos casos conocidos, no se debería descartar una posible transmisión en heteroplasmia.*

7.1. Estratificación según la urgencia del procedimiento

Para la toma de decisiones clínicas, el tiempo estimado de obtención del resultado genético (entre 10 y 60 días según la plataforma analítica y el flujo del laboratorio de referencia) condiciona el manejo:

- **Procedimiento demorable (electivo o pruebas programadas):** se recomienda posponer la intervención hasta disponer del resultado genético siempre que la espera no comprometa la seguridad del paciente.

- **Procedimiento preferente, urgente o no diferible:** se procederá con un plan anestésico seguro sin esperar al resultado, ofreciendo el estudio genético *a posteriori* para informar a futuras intervenciones del paciente y al estudio en familiares por línea materna.
- **Pacientes en unidades de Medicina Intensiva, Reanimación y unidades pediátricas/neonatales** que requieran sedación inhalatoria inmediata: por la imposibilidad de demorar la indicación, se utilizará sedación segura en todo paciente con ascendencia materna venezolana o criterios de riesgo, y se solicitará el test genético en paralelo.

Tabla 2. Recomendación de uso de anestésicos halogenados en función del genotipo *MT-ND4* m.11232T>C.

Fenotipo MT-ND4 m.11232T>C	Situación clínica	Recomendación terapéutica
Variante presente	Confirmada por estudio genético dirigido	**Contraindicado** el uso de anestésicos halogenados volátiles (sevoflurano, desflurano, isoflurano). Aplicar plan anestésico seguro (TIVA con propofol a dosis conservadoras y duración mínima, o anestesia regional/locorregional cuando sea apropiada). Preparación del respirador libre de halogenados residuales (sustitución de tubuladuras, cambio de cal sodada y purga del circuito). Evitar adicionalmente fármacos con potencial impacto mitocondrial (ver Tabla 3). Asesoramiento familiar para estudio de portadores por línea materna.
Variante ausente	Confirmada por estudio genético dirigido	Manejo anestésico estándar. La ausencia de la variante *MT-ND4* m.11232T>C no descarta por completo otras causas de susceptibilidad mitocondrial, por lo que ante antecedentes personales o familiares relevantes se mantendrá un umbral bajo para optar por técnicas seguras[1].
Genotipo no disponible (ascendencia materna venezolana o criterios de riesgo)	Procedimiento preferente, urgente o no diferible	Aplicar plan anestésico seguro como si el paciente fuera portador. Solicitar el estudio genético en paralelo y registrar el caso. Documentar el riesgo en el consentimiento informado anestésico.

[1] *Es fundamental considerar que la variante MT-ND4 m.11232T>C ha sido históricamente clasificada de forma errónea como variante no deletérea, por lo que se requiere confirmación diagnóstica con técnica dirigida (secuenciación Sanger, sondas específicas u otra metodología validada) para evitar falsos negativos. El resultado debe emitirse explícitamente como "presente" o "ausente".*

7.2. Manejo anestésico seguro: alternativas y fármacos sospechosos

En todo paciente clasificado como portador o de riesgo, el plan perioperatorio debe evitar agentes que inhiban o interfieran con el complejo I de la cadena respiratoria (NADH deshidrogenasa) y minimizar las situaciones que incrementen la demanda energética celular (ansiedad, dolor, frío, acidosis, estrés, infección, hipoperfusión, hipotermia, hipertermia).

Alternativas anestésicas de elección

- **Anestesia regional** (neuraxial o locorregional) siempre que sea apropiada para el paciente y el procedimiento.
- **TIVA con propofol:** aunque el propofol puede inhibir el complejo I, existen reportes de anestesias sin incidentes en pacientes previamente complicados con sevoflurano; se admite su uso siendo conservadores con la dosis y la duración de la infusión.
- **Premedicación:** aplicación de EMLA en puntos de acceso venoso con antelación suficiente; midazolam oral o dexmedetomidina intranasal como alternativas para el control de la ansiedad.
- **Preparación de la máquina de anestesia:** purgado del circuito del respirador con O_2 al 100 % y flujo alto (≥10 L/min) durante al menos 10 minutos, retirada de vaporizadores, sustitución de tubuladuras y cambio de cal sodada para lavar la contaminación residual por halogenados. En procedimientos urgentes en resonancia, donde la limpieza completa puede demorar hasta 90 minutos, valorar preferentemente sedación con gafas nasales y capnografía conectadas a caudalímetro de oxígeno externo al respirador.
- **Fluidoterapia:** evitar Ringer lactato (no puede metabolizarse a bicarbonato y constituye un factor de confusión en la interpretación de la lactacidemia). Minimizar el ayuno preoperatorio e iniciar perfusiones glucosalinas con monitorización de la glucemia, salvo en pacientes con dietas cetogénicas o alteraciones del metabolismo del piruvato.
- **FiO_2:** se aconseja mantener fracciones inspiratorias de oxígeno ligeramente elevadas.
- **Evitar adicionalmente:** torniquetes mantenidos, hipotensión, hipocapnia o hiperventilación, fiebre, hipotermia, bajos flujos de gas fresco y anemia (transfundir hematíes jóvenes si la hemoglobina desciende por debajo de 8 g/dL).

Tabla 3. *Clasificación operativa de fármacos en pacientes portadores o de riesgo*

Categoría	Fármacos	Nivel de riesgo
Permitidos / de elección	Midazolam, dexmedetomidina, ketamina, fentanilo, remifentanilo, rocuronio, sugammadex, lidocaína, bupivacaína, ropivacaína, paracetamol, metamizol.	Uso compatible según la evidencia actual.
A usar con cautela	Propofol: valorar relación beneficio-riesgo, ajustar dosis y limitar la duración de la infusión.	Vigilancia estrecha.
Evitar	**Anestésicos halogenados volátiles:** sevoflurano, desflurano, isoflurano. **Otros fármacos sospechosos con potencial impacto mitocondrial:** succinilcolina, cisatracurio, atracurio, mivacurio, atropina, neostigmina, metoclopramida, domperidona, ibuprofeno, naproxeno, ácido valproico, metformina, aminoglucósidos, linezolid, eritromicina, azitromicina, tetraciclinas.	Alto riesgo / contraindicación relativa.

Monitorización sugerida

- Monitorización hemodinámica estricta para evitar episodios de hipotensión e hipoperfusión cerebral.
- Monitorización de la perfusión cerebral mediante NIRS frontal bilateral.
- Monitorización de la función cerebral con EEG procesado (BIS, Narcotrend, Sedline o equivalente) y matriz espectral. Evitar profundidades anestésicas excesivas y patrones de supresión de ráfagas (*burst suppression*).
- Monitorización cuantitativa de la relajación neuromuscular ante la posibilidad de mayor sensibilidad y duración prolongada del bloqueo.
- Doppler transcraneal con determinación de perfusión, resistencias, flujos e índices de pulsatilidad en ganglios basales, cuando exista disponibilidad y experiencia.
- Monitorización de la ventilación y $ETCO_2$ para evitar alcalosis respiratoria.
- Biomarcadores intraoperatorios de estrés metabólico, cuando estén disponibles y el caso lo justifique: lactato (>3 mmol/L sugiere alteración mitocondrial); amonio (>50 µmol/L o >90 µg/dL sugiere hiperamonemia); anión gap elevado (sugerente de acúmulo de ácidos orgánicos); cociente lactato/piruvato >20; FGF-21 >350 pg/mL (variable según laboratorio y serie de referencia).

Manejo postoperatorio y vigilancia neurológica

Se recomienda monitorización activa del retorno al nivel neurocognitivo basal (orientación, lenguaje, conducta, fuerza y movimiento) tanto en URPA como en Sala de Adaptación al Medio. Deben evitarse el ayuno prolongado, la ansiedad, el estrés, el dolor, el temblor, la acidosis y el frío; debe iniciarse precozmente la ingesta oral y asegurarse un control óptimo del dolor con paracetamol y/o metamizol.

Ante **signos de alarma** (retraso anormal del despertar, despertar tardío, bajo nivel de conciencia tras la anestesia, focalidad neurológica), está indicada la vigilancia neurológica estrecha en REA o UCI durante 12-24 horas o periodos más prolongados si se detectan anomalías, con vigilancia de parámetros de estrés metabólico (glucosa, pH, lactato, anión gap, amonio, lactato/piruvato, FGF-21) y activación urgente de neuroimagen (TC/RM).

7.3. Justificación de las diferencias respecto a la práctica habitual

A diferencia de las recomendaciones farmacogenéticas más clásicas de la SEFF, basadas en genes nucleares con varias categorías metabólicas (metabolizador normal, intermedio y lento) y ajustes posológicos graduados, las recomendaciones para la variante *MT-ND4* m.11232T>C presentan particularidades derivadas de su naturaleza mitocondrial:

- Herencia exclusivamente materna y presentación descrita hasta la fecha en homoplasmia, sin que pueda descartarse la heteroplasmia, lo que condiciona la penetrancia y la expresión clínica.
- Ausencia de un sistema de actividad alélica equivalente al de los genes nucleares; el resultado se expresa de forma binaria (presente / ausente).
- Recomendación de evitación absoluta de la familia farmacológica diana (halogenados), en lugar de ajuste posológico, dada la gravedad y la imprevisibilidad del evento adverso.
- Importancia de extender el cribado a familiares por línea materna ante un resultado positivo, por su carácter hereditario.
- Necesidad de un circuito asistencial específico (preanestesia, urgencias, críticos, obstetricia de alto riesgo y ovodonación) que permita identificar al paciente de riesgo con tiempo suficiente para programar el estudio genético o, en su defecto, aplicar un manejo mito-seguro preventivo.

8. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de *MT-ND4* m.11232T>C

La incorporación sistemática del genotipado de la variante *MT-ND4* m.11232T>C en pacientes con ascendencia materna venezolana directa o con criterios clínicos de sospecha aporta beneficios sustanciales en términos de seguridad perioperatoria, equidad asistencial y eficiencia del sistema sanitario.

8.1. Beneficios para el paciente y la práctica clínica

- **Prevención de eventos adversos graves:** la identificación precoz de portadores permite evitar la exposición a anestésicos halogenados volátiles, principal desencadenante descrito de la neurotoxicidad mitocondrial asociada a la variante. La evitación de sevoflurano y otros halogenados reduce significativamente el riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica, infartos en ganglios basales, despertar tardío con focalidad neurológica y muerte inesperada en pacientes previamente sanos.
- **Selección racional de alternativas seguras:** el conocimiento del genotipo facilita la elección preferente de técnicas regionales o anestesia total intravenosa, así como la preparación específica del entorno perioperatorio (purgado del respirador, fluidoterapia adecuada, monitorización avanzada).
- **Estandarización del manejo:** la disponibilidad de un genotipo definitivo elimina la incertidumbre clínica en pacientes que, en ausencia de estudio, deberían ser manejados de forma preventiva como portadores, con el coste organizativo y de oportunidad que ello supone.
- **Asesoramiento familiar:** por la herencia mitocondrial, un resultado positivo identifica un cluster familiar en riesgo (madre, hermanos, tíos maternos, primos maternos, hijos por línea materna). Esto permite ofrecer estudio genético dirigido a familiares asintomáticos antes de cualquier exposición anestésica futura, con un impacto potencial muy superior al del caso índice.
- **Información trazable y registrable:** el resultado genotípico, una vez incorporado a la historia clínica electrónica con sistemas de alerta automatizada, queda disponible para cualquier intervención futura del paciente, evitando errores de comunicación y omisiones en circuitos urgentes.

8.2. Beneficios para el sistema sanitario

- **Reducción de la variabilidad clínica:** la implementación de un protocolo común basado en la determinación genotípica homogeneiza la práctica entre servicios, centros y especialidades, reduciendo errores derivados de la dependencia exclusiva de la historia clínica o la entrevista preanestésica.
- **Eficiencia organizativa:** aunque la determinación tiene un coste directo, evita el sobreuso de circuitos mito-seguros completos (con purgado prolongado del respirador, anulación de quirófanos en

resonancia, demoras en programación) en pacientes finalmente no portadores. En centros con elevada prevalencia poblacional de ascendencia materna venezolana, el balance coste-efectividad favorece de forma clara la determinación generalizada en los grupos de riesgo definidos.

- **Reducción de la litigiosidad y de las notificaciones de eventos adversos graves:** la existencia de un circuito documentado y trazable de cribado, determinación y manejo perioperatorio proporciona un marco de seguridad jurídica relevante para los profesionales y la institución.

8.3. Limitaciones y desafíos de la implementación

La genotipificación de *MT-ND4* m.11232T>C plantea también consideraciones que conviene tener presentes:

- Históricamente, esta variante ha sido interpretada de forma errónea como no deletérea en bases de datos poblacionales, por lo que es imprescindible que el laboratorio utilice una técnica dirigida (secuenciación Sanger, sondas específicas u otra metodología validada) y que el informe se emita explícitamente como presente o ausente, evitando reportes ambiguos.
- En condiciones de homoplasmia, la determinación en ADN extraído de sangre periférica se considera suficiente y fiable. Si se demuestra o sospecha heteroplasmia, se recomienda repetir la determinación en ADN procedente de tejidos no hematopoyéticos (saliva u orina), más representativos de la carga mutacional sistémica, dada la tendencia de la sangre periférica a infraestimarla por el recambio celular del compartimento hematopoyético; este aspecto debe contemplarse en la interpretación de resultados discrepantes con la clínica.
- La sensibilidad del cribado depende críticamente de la calidad de la anamnesis: la pregunta sobre ascendencia materna venezolana debe formularse de manera sistemática, estandarizada, sensible y no estigmatizante.
- La determinación dirigida a una única variante no excluye otras causas de susceptibilidad mitocondrial; ante una clínica perioperatoria sugestiva con resultado negativo, debe considerarse ampliación del estudio genético.
- El tiempo de respuesta del laboratorio condiciona la utilidad del cribado en circuitos urgentes; la coordinación con el servicio de Genética y la priorización de las solicitudes anestésicas son elementos clave del circuito.

La evidencia actual sobre la asociación entre la variante *MT-ND4* m.11232T>C y la hipersensibilidad a halogenados procede de series de casos, alertas de sociedades científicas (SEDAR, American Society of Anesthesiologists, Society for Pediatric Anesthesia, SCARE, Sociedad Venezolana de Anestesiología, Sociedad de Anestesiología de Chile) y publicaciones recientes con seguimiento activo. Aunque el nivel de evidencia formal no alcanza aún el de las asociaciones farmacogenéticas clásicas con clasificación 1A en bases internacionales, la gravedad y la irreversibilidad potencial del evento adverso justifican un abordaje preventivo basado en el principio de precaución, en línea con las recomendaciones emitidas por las sociedades científicas implicadas.

9. Conclusiones

Los anestésicos halogenados volátiles (sevoflurano, desflurano e isoflurano) constituyen el pilar habitual de la anestesia general inhalatoria y de la sedación con halogenados en unidades de críticos. Su mecanismo de acción incluye la interacción con el complejo I (NADH deshidrogenasa) de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que en pacientes con susceptibilidad genética puede desencadenar fallo bioenergético neuronal agudo y daño neurológico irreversible.

La variante *MT-ND4* m.11232T>C p.(Leu158Pro) del ADN mitocondrial, descrita con frecuencia significativa en individuos de ascendencia venezolana, ha sido identificada como factor de susceptibilidad para el desarrollo de neurotoxicidad mitocondrial tras la exposición a anestésicos halogenados. Su transmisión exclusivamente por vía materna implica que la pregunta sistemática sobre la ascendencia materna constituye el punto inicial e imprescindible del cribado preanestésico.

En pacientes portadores de la variante *MT-ND4* m.11232T>C se recomienda evitar el uso de anestésicos halogenados volátiles y aplicar un plan anestésico mito-seguro basado, preferentemente, en técnicas regionales o anestesia total intravenosa, con preparación específica del entorno perioperatorio, fluidoterapia sin Ringer lactato, monitorización neurológica y metabólica avanzada y exclusión adicional de fármacos con potencial impacto sobre la función mitocondrial.

En pacientes con ascendencia materna venezolana directa o con criterios clínicos de sospecha, cuando el procedimiento no permita demorar la anestesia hasta la disponibilidad del genotipo, se aplicará el mismo manejo seguro de forma preventiva, ofreciéndose el estudio genético en paralelo o a posteriori. Un resultado negativo permite retornar al manejo anestésico estándar, sin perjuicio de mantener un umbral bajo para optar por técnicas mito-seguras ante antecedentes personales o familiares relevantes.

La identificación de un caso índice positivo debe acompañarse sistemáticamente de asesoramiento familiar para el estudio dirigido en familiares por línea materna, dado el carácter hereditario de la variante y el elevado impacto preventivo que tiene la identificación de portadores asintomáticos antes de cualquier exposición anestésica futura.

10. Referencias

1. McDermott JH, Hilton S, Dello Russo C, Booth N, Drysdale S, Howard P, et al. MT-RNR1 genotype testing for preventing aminoglycoside-mediated ototoxicity: a guideline developed by the UK Centre of Excellence in Regulatory Science and Innovation in Pharmacogenomics (CERSI-PGx). Br J Clin Pharmacol. 2026;92:3002-11. doi:10.1002/bcp.70712

1. Sanz-Pons J, Aladrén-Herrer C, Ortigoza-Escobar JD, López-Gallardo E, Martín-Navarro A, Lanz-Martínez CA, et al. Effects of a mitochondrial genetic variant on sevoflurane hypersensitivity. Anesthesiology. 2026;144:1286-98. doi:10.1097/ALN.0000000000006029

2. Méndez Martínez E, García Cebrián C, González González AM, Sanabria Carretero P, Munar Bauzá F, Alcaraz García-Tejedor G, et al. Eventos adversos graves asociados a anestesia general con agentes halogenados en pacientes de ascendencia venezolana. Recomendaciones en práctica clínica. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2026:502167. doi:10.1016/j.redar.2026.502167

3. 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 Anestesiol Reanim. 2026:502103. doi:10.1016/j.redare.2026.502103

4. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Comité Ejecutivo SEDAR; Comité Científico Permanente SEDAR; Grupo de Trabajo mtND4-Anestesia Pediátrica. Alerta médica: mutación genética en niños de procedencia venezolana y complicaciones anestésicas. Madrid: SEDAR; 2025. Disponible en: https://www.sedar.es/images/images/site/ACTUALIZACIONES/2025/SEPTIEMBRE/Draft_V8def_v02.pdf

5. U.S. Food and Drug Administration. FDA alerts health care providers to cases of neurologic complications from general anesthesia linked to genetic variant in patients of maternal Venezuelan ancestry. Drug Alerts and Statements; 2 de julio de 2026. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-alerts-and-statements/fda-alerts-health-care-providers-cases-neurologic-complications-general-anesthesia-linked-genetic (consultado el 27 de septiembre de 2026)

6. European Society of Anaesthesiology and Intensive Care, European Society of Paediatric Anaesthesia, ERN EURO-NMD Mitochondrial Working Group, E-MIT Society. Joint statement on anaesthesia-related mitochondrial pharmacogenetic risk in individuals with Venezuelan maternal ancestry. Disponible en: https://esaic.org/joint-statement-on-anaesthesia-related-mitochondrial-pharmacogenetic-risk-in-individuals-with-venezuelan-maternal-ancestry/ (consultado el 27 de septiembre de 2026)

7. Al Mandhari M, Ibarra C, Bruguera Torres C, Mc Donnell C, Fuda G; Canadian Anesthesiologists' Society. Canadian Anesthesiologists' Society advisory statement on emerging reports of severe neurologic

complications following general anesthesia in patients with maternal Venezuelan ancestry. Can J Anaesth. 2026 May 22. doi:10.1007/s12630-026-03130-6. Epub ahead of print. PMID: 42174356

8. American Society of Anesthesiologists, Society for Pediatric Anesthesia. Updated joint communication: severe neurological complications and death after general anesthesia in adult and pediatric patients of Venezuelan ancestry. 2026. Disponible en: https://www.asahq.org/advocating-for-you/genetic-anesthesia-neurologic-mortality-risks

9. Lazarou M, Thorburn DR, Ryan MT, McKenzie M. Assembly of mitochondrial complex I and defects in disease. Biochim Biophys Acta. 2009;1793:78-88. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.04.015

10. Parey K, Wirth C, Vonck J, Zickermann V. Respiratory complex I: structure, mechanism and evolution. Curr Opin Struct Biol. 2020;63:1-9. doi:10.1016/j.sbi.2020.01.004

11. Stewart JB, Chinnery PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. Nat Rev Genet. 2015;16:530-42. doi:10.1038/nrg3966

12. McCormick EM, Lott MT, Dulik MC, Shen L, Attimonelli M, Vitale O, et al. Specifications of the ACMG/AMP standards and guidelines for mitochondrial DNA variant interpretation. Hum Mutat. 2020;41:2028-57. doi:10.1002/humu.24107

13. ClinVar. VCV000693354: MT-ND4 m.11232T>C p.(Leu158Pro). National Center for Biotechnology Information. PENDIENTE: confirmar identificador y fecha de consulta

14. Shoop WK, Gorsuch CL, Bacman SR, Moraes CT. Precise and simultaneous quantification of mitochondrial DNA heteroplasmy and copy number by digital PCR. J Biol Chem. 2022;298:102574. doi:10.1016/j.jbc.2022.102574

Referencias adicionales utilizadas en el apartado de recomendaciones clínicas

- CIMA. Ficha técnica Sevorane® (sevoflurano) líquido para inhalación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es.
- CIMA. Ficha técnica Suprane® (desflurano) líquido para inhalación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es.
- CIMA. Ficha técnica Forane® (isoflurano) líquido para inhalación. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es.
- Sanz-Pons J, Litman RS, García-Bermúdez J, et al. Effects of a mitochondrial genetic variant on sevoflurane hypersensitivity. Anesthesiology. 2026 [Epub ahead of print].
- Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Alerta sobre riesgo farmacogenético mitocondrial relacionado con anestesia en pacientes con ascendencia materna venezolana. Madrid: SEDAR; 2025. Disponible en: https://sedar.es.
- Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE). Comunicado oficial sobre susceptibilidad mitocondrial a anestésicos halogenados en pacientes de ascendencia venezolana. Bogotá: SCARE; 2025.

- Sociedad Venezolana de Anestesiología (SVA). Documento de posición sobre variante mitocondrial MT-ND4 m.11232T>C y anestesia general. Caracas: SVA; 2025.
- Sociedad de Anestesiología de Chile (SACH). Recomendaciones sobre el manejo perioperatorio en pacientes con susceptibilidad mitocondrial a anestésicos halogenados. Santiago de Chile: SACH; 2025.
- American Society of Anesthesiologists (ASA) – Society for Pediatric Anesthesia (SPA). Joint statement on inherited mitochondrial susceptibility to volatile anesthetics. 2025.
- Niezgoda J, Morgan PG. Anesthetic considerations in patients with mitochondrial defects. Paediatr Anaesth. 2013;23(9):785-93. doi:10.1111/pan.12158.
- Footitt EJ, Sinha MD, Raiman JA, Dhawan A, Moganasundram S, Champion MP. Mitochondrial disorders and general anaesthesia: a case series and review. Br J Anaesth. 2008;100(4):436-41. doi:10.1093/bja/aen014.
- Driessen JJ. Neuromuscular and mitochondrial disorders: what is relevant to the anaesthesiologist? Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21(3):350-5. doi:10.1097/ACO.0b013e3282f82bcc.
- Hsieh VC, Krane EJ, Morgan PG. Mitochondrial disease and anesthesia. J Inborn Errors Metab Screen. 2017;5:1-5. doi:10.1177/2326409817707770.
- Kayser EB, Sedensky MM, Morgan PG. The effects of complex I function and oxidative damage on lifespan and anesthetic sensitivity in Caenorhabditis elegans. Mech Ageing Dev. 2004;125(6):455-64.
- Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM. Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. Anesthesiology. 2002;96(5):1268-70.
- Niezgoda J, Morgan PG. Anesthetic implications of mitochondrial disease in the pediatric patient. Anesthesiol Clin. 2014;32(1):251-65.
- Cartera Común de Servicios Genéticos del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://cgen.sanidad.gob.es.
- Listado de biomarcadores farmacogenómicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/.
- ClinPGx: Clinical Pharmacogenomics Knowledgebase. Disponible en: https://www.clinpgx.org/.
- MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database. Disponible en: https://www.mitomap.org/.

11. Datos suplementarios

El siguiente documento se encuentra disponible en https://seff.es/documentos-comunes/ :

Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

12. APÉNDICE

Listado de autores del **SEFF *Guidelines Working Group* (SEFF GWG) – Fase II** en orden alfabético por apellido**:**

https://seff.es/miembros-seff-gwg/