

Recomendaciones anestésicas frente a una variante genética infrecuente en población con ascendencia venezolana, con posible asociación a complicaciones neurológicas severas tras anestesia general

Anesthetic recommendations regarding a rare genetic variant in a population with Venezuelan ancestry, with a possible association with severe neurological complications following general anesthesia

Paulina Marquez MD.¹, María Alexandra Fajardo MD.², Macarena Monsalve MD.^{2,3}, Piero Canepa MD.^{4,5}, Silvana Cavallieri MD^{5,6,*} , Valeria Epulef MD, MSc.⁷, Gabriela Repetto MD.⁸

¹ Anestesióloga, Hospital San Borja de Arriarán. Santiago, Chile.

² Anestesióloga, Clínica Alemana Santiago. Santiago, Chile.

³ Anestesióloga, Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile.

⁴ Anestesiólogo, Servicio de Anestesiología Clínica Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

⁵ Anestesióloga, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

⁶ División de Anestesiología Red de Salud UC Christus. Santiago, Chile.

⁷ Anestesióloga, Departamento de Anestesiología y Medicina Perioperatoria, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁸ Genetista, Programa de Enfermedades Poco Frecuentes, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

Palabras clave: Variante mitocondrial, anestesia, retardo despertar, complicaciones neurológicas, ascendencia venezolana.

Keywords: Mitochondrial variant, anesthesia, delayed emergence, neurological complications, Venezuelan ancestry.

I. Fundamentos clínicos

Desde el año 2021, se han documentado en Chile al menos 7 casos de complicaciones neurológicas graves asociados a anestesia general, sin eventos ni complicaciones anestésicas intraoperatorias evidentes[1]. La mayoría han ocurrido en niños y los eventos se han caracterizado por retardo en el despertar y daño neurológico severo, con resultado de muerte en la mayoría de ellos[2]. Todos estos casos comparten la característica de ser de ascendencia venezolana, o hijos de madre venezolana. El análisis de casos sugiere una posible asociación de estos desenlaces adversos con una variante genética en el ADN mitocondrial, específicamente del gen *ND4* (MT-ND4 m.11232T>C)[3]. El rol causal de la variante no ha sido totalmente confirmado aún, pero según la información preliminar disponible, dicha variante no genera ningún síntoma ni mani-

festación en las personas portadoras hasta que son expuestos a agentes anestésicos, momento en el que pueden desarrollar complicaciones neurológicas severas (infartos cerebrales)[3]. Esto sugiere una mutación con consecuencias farmacogenéticas.

Dado el riesgo de desenlaces neurológicos graves o muerte, es imperativo implementar un protocolo estandarizado que permita orientar al clínico que se desempeña en Anestesiología en nuestro medio, mediante recomendaciones que contribuyan a minimizar el riesgo de aparición de nuevos casos.

II. Objetivos

Objetivo general

Proponer un manejo anestésico seguro basado en el conocimiento actual para pacientes con factores de riesgo (ver punto III), con el propósito de reducir la incidencia de complicaciones catastróficas.

Nota: Este protocolo no aplica a pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad mitocondrial multisistémica establecida, quienes requieren evaluación genética especializada y

Silvana Cavallieri
silvanacavallieri@gmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-2456>

ISSN: 0716-4076



adaptación anestésica según recomendaciones recientes de la literatura científica[4].

Objetivos específicos

1. Identificar mediante anamnesis dirigida a pacientes que potencialmente porten la variante genética.
2. Establecer la exclusión de agentes anestésicos más probablemente implicados en la fisiopatología de la complicación.
3. Recomendar técnicas y fármacos anestésicos con mayor margen de seguridad.
4. Informar a anestesiólogos, equipos quirúrgicos y personal de pabellón sobre este fenómeno, al momento actual del conocimiento.
5. Garantizar el registro exhaustivo de la técnica anestésica y de eventos perioperatorios.
6. Orientar a los equipos cómo proceder frente a un caso y facilitar el estudio diagnóstico.

III. Definición de pacientes en riesgo

Se consideran pacientes de riesgo a aquellos con:

1. Antecedentes familiares de eventos neurológicos graves asociados a anestesia general, sin diagnóstico previo de enfermedad neurológica o metabólica.
2. Antecedentes personales de retardo en el despertar o complicaciones neurológicas posterior a anestesia general de etiología no explicada.
3. Pacientes que por vía materna tengan ascendencia de origen venezolano en cualquier grado (madre o abuela materna). Esto dado que la más probable causa del problema sea una variante genética del ADN mitocondrial, ADN que sólo es transmitido por la madre.

IV. Evaluación preoperatoria

Anamnesis

Antecedentes personales y familiares

Existencia de cualquiera de los criterios de riesgos definidos en el punto anterior.

Destacamos que la totalidad de los casos reportados en Chile, no presentaban ningún síntoma previo, condición neurológica o retraso en el desarrollo al momento de recibir anestesia[2].

Solicitud de exámenes preoperatorios

Los exámenes preoperatorios deben indicarse de acuerdo a la patología de base, características del procedimiento quirúrgico y condición clínica del paciente.

No se deben tomar exámenes preoperatorios específicos por el hecho de ser población de riesgo.

Nota: Actualmente, no se ha validado clínicamente el rol de la variante genética, ni de ninguna prueba genética como tamizaje para la toma de decisiones clínicas en la población. Según las recomendaciones internacionales, al momento actual la variante genética mitocondrial es clasificada como "de significado incierto".

Si bien en la totalidad de los pacientes que han hecho la complicación y que se han estudiado genéticamente ha aparecido la mutación descrita, por sí solo no es suficiente para establecer asociación o causalidad. Esto en conformidad con las recomendaciones de interpretación de variantes genéticas[5]. Para ello es necesario completar estudios funcionales y de caso-control, que se están realizando en este momento.

V. Preparación del pabellón

Máquina de Anestesia

Libre de agentes halogenados:

- Retirar completamente los vaporizadores del circuito.
- Purgar circuito y ventilador con flujo alto (≥ 10 L/min) durante 10 minutos mínimo.

Monitorización

En pacientes considerados de riesgo de acuerdo con los criterios mencionados anteriormente, se debe considerar:

- Monitorización de acuerdo con la condición clínica del paciente y procedimiento quirúrgico. No existe motivo actual que justifique modificar monitorización en población de riesgo (según criterios enumerados en el punto III).
- Electroencefalograma procesado (recomendable)[6].
- Utilizar el que se disponga en la institución. Contribuye a la titulación adecuada de anestésicos. Es deseable su uso dado que la aparición de supresión cerebral a dosis inusualmente bajas de halogenados podría servir como señal de alerta temprana.
- Laboratorio: Hemoglucotest y gasometría arterial con lactato solo en cirugías prolongadas.

Comunicación con el equipo clínico

- Reunión de coordinación con todo el personal antes del ingreso del paciente al pabellón.
- Plan de respuesta rápida para complicaciones.

VI. Manejo intraoperatorio

Al momento de elaborar estas recomendaciones, no existe evidencia concluyente que respalde la implementación de medidas preventivas o atenuantes, más allá de la adecuada selección de los fármacos anestésicos (Tabla 1).

Con la información disponible actual, los agentes anestésicos más probablemente implicados en generar la reacción adversa son los halogenados, y particularmente el sevoflurano.

En caso de ser posible, de acuerdo con el paciente y cirugía, se debe privilegiar una técnica de anestesia regional frente a anestesia general, asociado a sedación con alguno de los fármacos reconocidamente seguros.

En caso de optar por el uso de propofol, utilizar sistemas de infusión continua, en lo posible con modelos farmacocinéticos TCI[7]. Si no se dispone de TCI, se recomienda infusión manual tipo Steur y MacFarlan[8],[9].

En pacientes con ascendencia materna venezolana que han

Tabla 1. Recomendaciones Farmacológicas en pacientes de Riesgo (según punto III)

Categoría de Seguridad	Fármacos	Recomendación y consideraciones
 Seguros	Midazolam, dexmedetomidina, remifentanilo, fentanilo, rocuronio, vecuronio, atracurio, óxido nítrico	Preferir para inducción, mantenimiento y analgesia Rocuronio: reversible con sugammadex en cualquier momento
 Riesgo Parcial/Moderado	Propofol, ketamina, morfina, metadona	Usar con reservas; evaluar relación beneficio/riesgo Propofol: es el fármaco que se propone utilizar en población riesgo. En casos con variante + no han presentado daño neurológico. Nivel bajo de evidencia Ketamina: evidencia contradictoria en mitocondriopatías. Morfina: titulación cuidadosa
 Riesgo alto	Sevoflurano, isoflurano, desflurano	Evitar completamente Halogenados: Inhibición directa del Complejo I mitocondrial; alto riesgo de neurotoxicidad aguda y complicaciones neurológicas graves

sido sometidos previamente a anestesia con agentes halogenados sin presentar eventos adversos, no existe actualmente evidencia concluyente que permita afirmar la seguridad absoluta de su uso en futuras intervenciones.

En suma, se recomienda proceder con el manejo anestésico habitual, acorde a la edad del paciente y al tipo de cirugía a realizar, considerando la tabla de perfil de seguridad de los fármacos descrita.

VII. Período posoperatorio

Fase de recuperación inmediata

Evaluación neurológica sistemática y seriada por el equipo de recuperación.

Monitorización de:

- Nivel de consciencia y cognición.
- Capacidad de seguir órdenes simples.
- Respuesta motora.
- Patrón respiratorio.
- Glicemia y gasometría: Monitoreo seriado si hay retardo en el despertar o desviaciones de la fisiología habitual.

Manejo de complicaciones

Si se documenta retardo en el despertar proceder de la siguiente manera:

- Consultar inmediatamente Guía de Retardo en el Despertar SACH.
- Evaluación neurológica urgente.
- Solicitar glicemia, gasometría y exámenes de laboratorio generales: En varios de los casos documentados, en el posoperatorio inmediato se han detectado profundas alteraciones en la glicemia y acidosis metabólica con elevación del lactato.
- Consideración de traslado a Unidad de Cuidados Intensivos.
- Estudios complementarios de imágenes según Guía de Retardo en el Despertar de la SACH (anexo 1).
- Tomar muestra de sangre venosa según recomendaciones

del Ministerio de Salud de Chile:

- Obtener 3 a 5 mL de sangre venosa en tubo EDTA (tapa lila), registrar nombre, RUT/Pasaporte y fecha de la toma de muestra. Enviar a laboratorio para almacenamiento a 4°C. Asegurarse que la muestra no esté hemolizada, coagulada o congelada.
- Realizar interconsulta a Genética Clínica del centro correspondiente. Si el centro no cuenta con genetista se deberá contactar una vía gestión administrativa. Este profesional indicará y coordinará la realización de test genéticos, en caso de ser pertinente, con la muestra almacenada.
- En caso de tener un evento en horario inhábil, resguardar la muestra en el laboratorio clínico correspondiente y dejar consignado donde quedó la muestra. Se debe consignar que es para "Conservación", hasta nueva indicación.

VIII. Discusión

Todo indica que estamos frente a una condición genética nueva. Según la evidencia disponible, por el momento dicha alteración está asociada a un grupo poblacional específico.

En esta población hemos evidenciado una susceptibilidad frente a agentes anestésicos, particularmente los agentes halogenados. Las consecuencias de la interacción pueden incluir complicaciones graves e incluso la muerte de los pacientes afectados.

Existe un gran interés científico e investigación en curso para dilucidar la frecuencia de esta condición junto con los mecanismos de acción, de prevención y detección.

Desde la Sociedad de Anestesiología de Chile, estaremos constantemente revisando los avances en esta materia y publicando recomendaciones lo más actualizadas posibles para evitar nuevos eventos adversos.

Hacemos un llamado a la notificación estricta de nuevos casos sospechosos.

- centrodeenlace@minsal.cl
- eventocentinela@minsal.cl
- <https://www.sachile.cl/noticias/ministerio-de-salud-solicita-notificacion-de-eventos-adversos-en-anestesia.html>

Referencias

1. Ministerio de Salud de Chile. Sobre el manejo clínico frente a posibles eventos neurológicos postoperatorios. Circular B27/N°10; Santiago, 31 de julio de 2025. https://www.sachile.cl/upfiles/userfile/files/CIRCULAR_N-10_.pdf
2. Sociedad de Anestesiología de Chile. Medidas y manejo inicial frente a paciente con retardo en el despertar en el contexto postoperatorio; 2025. <https://www.sachile.cl/noticias/circular-de-minsal-b27-n10.html>
3. Española de Anestesiología S. Reanimación y Terapéutica del Dolor. Alerta Médica: Mutación genética en niños de procedencia venezolana y complicaciones anestésicas; 2025. https://www.se-dar.es/images/images/site/ACTUALIZACIONES/2025/SEPTIEMBRE/Draft_V8def_v02.pdf
4. Brody KM. Anesthetic management of the patient with mitochondrial disease: A review of current best evidence. *AANA J*. 2022 Apr;90(2):148–54. PMID:35343897
5. 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 Dec;41(12):2028–57. <https://doi.org/10.1002/humu.24107> PMID:32906214
6. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2019 Feb;74(2):211–24. <https://doi.org/10.1111/anae.14428> PMID:30378102
7. Hara M, Masui K, Eleveld DJ, Struys MM, Uchida O. Predictive performance of eleven pharmacokinetic models for propofol infusion in children for long-duration anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2017 Mar;118(3):415–23. <https://doi.org/10.1093/bja/aex007> PMID:28186264
8. Steur RJ, Perez RS, De Lange JJ. Dosage scheme for propofol in children under 3 years of age. *Paediatr Anaesth*. 2004 Jun;14(6):462–7. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01238.x> PMID:15153207
9. McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Paediatr Anaesth*. 1999;9(3):209–16. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.1999.00364.x> PMID:10320599

Fecha de última actualización: 19 de febrero de 2026.

Próxima revisión programada: 2027 o según cambios en la evidencia disponible.