

Toxicidad Idiosincrática al sevoflurano: Etiología Genética, Mecanismo Molecular y Alerta Global de Salud Pública

Idiosyncratic Toxicity to sevoflurane: Genetic Etiology, Molecular Mechanism and Global Public Health Alert

Carlos Alberto Lanz-Martínez

RESUMEN

Se ha identificado una nueva entidad nosológica, el síndrome de toxicidad asociada a sevoflurano (STAS), caracterizada por despertar tardío, síndromes distónicos y necrosis de los ganglios basales, inicialmente en pacientes pediátricos en el estado Carabobo, Venezuela.

La etiología descubierta en 2024 es la variante mitocondrial m.11232T>C, prevalente en la ascendencia materna del Estado Carabobo. El sevoflurano actúa como desencadenante que provoca un colapso energético agudo al exacerbar un fallo parcial del Complejo I. Tras escalar la alerta global en 2025, la Sociedad Venezolana de Anestesiología (SVA) implementó un Plan de Acción que incluye cribado genético prioritario, registro de casos y anamnesis detallada del linaje materno. Las recomendaciones intraoperatorias bajo el Principio de Precaución son:

ORCID: 0000-0003-4455-4403

Médico Cirujano por la Universidad Central de Venezuela
Especialista en Anestesiología, Hospital Miguel Pérez Carreño, Universidad Central de Venezuela.
Magíster en Bioética, Universidad Central de Venezuela.
Secretario de Doctrina de la Sociedad Venezolana de Anestesiología
Hospital Ortopédico Infantil
La Florida Instituto Clínico
Autor de correspondencia: Carlos Alberto Lanz-Martínez.
E-mail: carlosalanz@gmail.com

Recibido: 17 de febrero 2026

Aceptado: 20 de febrero 2026

evitar el sevoflurano en pacientes de riesgo, priorizar la Anestesia Intravenosa Total (TIVA), evitar el ayuno prolongado y la solución de lactato de Ringer; usar soluciones glucosada y monitorización cerebral.

Palabras clave: Sevoflurano, toxicidad idiosincrática, variante m.11232T>C, ADN mitocondrial, alerta global, Estado Carabobo

SUMMARY

A new nosological entity, sevoflurane-associated toxicity syndrome (STAS), characterized by delayed awakening, dystonic syndromes, and basal ganglia necrosis, has been identified, initially in pediatric patients in Carabobo, Venezuela. The etiology, identified in 2024, is the mitochondrial variant m.11232T>C, which is prevalent in the maternal ancestry of Carabobo state. Sevoflurane acts as a trigger that causes acute energy collapse by exacerbating the partial failure of Complex I. Following a global alert in 2025, the Venezuelan Society of Anesthesiology (SVA) implemented an Action Plan that included priority genetic screening, case registration, and detailed collection of maternal histories. Intraoperative recommendations under the Precautionary Principle are to avoid sevoflurane in high-risk patients, to prioritize Total Intravenous Anesthesia (TIVA), to avoid prolonged fasting and the use of Ringer's lactate solution, and to use glucose solutions and cerebral monitoring.

Keywords: Sevoflurane, idiosyncratic toxicity, m.11232T>C variant, mitochondrial DNA, global alert, Carabobo State.

El origen de una nueva entidad nosológica

En lo que llevamos de siglo, la comunidad anestesiológica mundial se enfrenta a una posible nueva y alarmante entidad nosológica. Esta afección, extremadamente rara pero potencialmente mortal o gravemente discapacitante, se manifiesta de forma inesperada tras la exposición al sevoflurano, el anestésico inhalatorio halogenado de mayor uso a nivel global, con una cuota de mercado estimada en un impresionante 75,25 % para el año 2025 (1).

La primera señal de alerta se produjo en 2003, en el estado Carabobo, Venezuela. Los reportes iniciales, centrados en la población pediátrica, describen un patrón clínico atípico y devastador: despertar tardío prolongado, seguido, en muchos casos, del desarrollo de síndromes distónicos graves, con evidencia radiológica de necrosis de los ganglios basales en el período posoperatorio inmediato o mediato. Estos hallazgos son inusuales para un agente con un perfil de seguridad generalmente excelente, como el sevoflurano.

Identificación de la Etiología Genética: La Variante m.11232T>C (2024)

Tras años de incertidumbre y de catalogar estos casos como “eventos aislados” o “complicaciones anestésicas no específicas”, se produjo un avance crucial en febrero de 2024. Impulsado por la Dra. Yaremy Hernández, médica venezolana y madre de uno de los pacientes, un laboratorio de genética molecular en España logró identificar la aparente causa subyacente de esta toxicidad idiosincrática (2).

Se detectó la presencia de la variante m.11232T>C del ADN mitocondrial (ADNmt) en 8 pacientes venezolanos evaluados. Un dato epidemiológico de importancia crucial fue la confirmación de que todos los afectados, 5 de ellos, comparten una ascendencia materna común en la región del estado Carabobo. Esta variante no solo es una mutación en el código genético, sino que afecta directamente al gen que codifica la subunidad ND4 (NADH deshidrogenasa subunidad 4) del Complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial.

Mecanismo Fisiopatológico Molecular

La presencia de la variante m.11232T>C en el ADN mitocondrial compromete la funcionalidad óptima del Complejo I (NADH:ubiquinona oxidoreductasa), el principal punto de entrada de electrones en la cadena respiratoria. Esta mutación compromete la transferencia electrónica desde el NADH a la coenzima Q, reduciendo el gradiente electroquímico necesario para la fosforilación oxidativa y, en consecuencia, la producción de ATP. La disfunción del Complejo I también favorece la acumulación de NADH, el desbalance redox y el incremento de especies reactivas de oxígeno, lo que amplifica el estrés mitocondrial basal en estos individuos.

En este contexto, el sevoflurano, un anestésico volátil con propiedades depresoras del metabolismo oxidativo puede actuar como un desencadenante farmacológico en sujetos portadores de variantes mitocondriales patogénicas. Se ha demostrado que el sevoflurano inhibe de manera dosis-dependiente la actividad de los complejos I y II, disminuye la entrada de piruvato en el ciclo de Krebs y reduce la capacidad de la mitocondria para sostener la fosforilación oxidativa bajo condiciones de estrés metabólico. En individuos con una reserva bioenergética ya comprometida por la variante m.11232T>C, esta inhibición adicional puede precipitar un estado de insuficiencia bioenergética aguda, caracterizado por disminución del ATP, acúmulo de lactato y riesgo de descompensación metabólica durante la exposición anestésica (3).

La interacción entre una vulnerabilidad genética primaria y un estímulo farmacológico secundario constituye un modelo clásico de “*two-hit mechanism*”, en el que la capacidad adaptativa mitocondrial se ve sobrepasada. Esto explica por qué algunos pacientes con variantes mitocondriales aparentemente benignas o de penetrancia variable pueden presentar eventos adversos severos únicamente en situaciones de estrés metabólico, como la anestesia general. En consecuencia, la identificación de variantes como m.11232T>C adquiere relevancia clínica para la estratificación del riesgo perioperatorio, la selección de agentes anestésicos y la implementación de estrategias de soporte metabólico.

El mecanismo postulado es un colapso energético agudo. La inhibición parcial basal del Complejo I por la mutación se exacerba con la exposición al sevoflurano, lo que conduce a un fallo crítico de la fosforilación oxidativa. Este déficit energético tiene consecuencias particularmente severas en tejidos con altísima demanda metabólica y escasa capacidad para compensar las fluctuaciones en la producción de ATP. Entre ellos, destacan las neuronas del cuerpo estriado, cuya fisiología depende de un suministro energético continuo para mantener gradientes iónicos, la recaptación de neurotransmisores y la actividad sináptica sostenida. El estriado — especialmente el putamen y el núcleo caudado — es notoriamente susceptible a cualquier forma de isquemia energética, ya sea por hipoxia, hipoglucemia o disfunción mitocondrial. Su arquitectura metabólica, rica en interneuronas GABAérgicas y proyecciones glutamatérgicas, lo convierte en un territorio de alto consumo de ATP y, por tanto, extremadamente vulnerable a la interrupción de la fosforilación oxidativa. Este proceso culmina en necrosis energética, un patrón de muerte celular característico de situaciones de colapso bioenergético agudo. La expresión anatómica de este fenómeno es la necrosis estriatal bilateral, un hallazgo radiológico y patológico distintivo en pacientes con variantes mitocondriales que presentan descompensación precipitada por agentes anestésicos.

La mutación se cataloga como una condición de herencia materna (mitocondrial), y su diagnóstico molecular puede realizarse mediante técnicas estandarizadas como la Reacción en Cadena de la Polimerasa – Polimorfismo de Longitud de Fragmentos de Restricción (PCR-RFLP) o secuenciación de alto rendimiento (Sanger o NGS) a partir de muestras de sangre periférica o hisopado bucal.

La Globalización de la Alerta de Salud Pública (2025)

La gravedad de la situación y la confirmación de la etiología genética transformaron el problema de un suceso local en una alerta global de salud pública.

- **Reportes Internacionales:** En 2025, la Sociedad de Anestesiólogos de Chile (SACH) emitió una alerta tras reportar 5 casos pediátricos graves, algunos de ellos fatales, con un cuadro clínico idéntico al de los venezolanos. Posteriormente, la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) confirmó la naturaleza mundial del problema, con un total de 19 casos reportados en países como Chile y EE.UU, Alemania, España y Guyana. Esta confirmación permitió establecer formalmente la etiología genética de la toxicidad.
- **Alertas Norteamericanas:** Las sociedades de anestesiología de Norteamérica también se sumaron a la alerta, enfatizando la alta morbilidad y mortalidad asociadas, destacando específicamente los infartos de ganglios basales y los desenlaces fatales como las manifestaciones más graves.

Respuesta y Plan de Acción de la Sociedad Venezolana de Anestesiología (SVA)

La Sociedad Venezolana de Anestesiología (SVA) validó la hipótesis genética y confirmó la existencia de 5 casos venezolanos adicionales que no se habían reportado formalmente hasta ese momento (4). Ante la realidad de ser la “Zona Cero” de la mutación, la SVA estableció un Plan de Acción urgente y multifacético:

- **Cribado Genético Prioritario:** Implementación de un programa de cribado genético poblacional en el estado Carabobo.
- **Registro Obligatorio:** Creación de un registro nacional obligatorio para todos los casos de “despertar tardío” pos-anestesia, con el fin de monitorizar la incidencia y detectar nuevos casos de toxicidad.
- **Auditoría retrospectiva:** Identificación de casos de lesiones neurológicas posoperatorias de causa por precisar.
- **Anamnesis Detallada:** Inclusión obligatoria del linaje materno en la anamnesis preoperatoria de todos los pacientes, con énfasis en la procedencia familiar venezolana o de la región de Carabobo.

Recomendaciones Intraoperatorias de la SVA: El Principio de Precaución

Bajo los principios bioéticos de No Maleficencia y Precaución, la SVA emitió directrices intraoperatorias estrictas para el manejo de pacientes con riesgo potencial o confirmado:

1. **Evitar el sevoflurano:** Es la recomendación principal y categórica ante cualquier sospecha de riesgo (paciente con ascendencia materna de Carabobo o antecedente familiar de despertar tardío/distonía pos-anestésica).
2. **Alternativas Anestésicas:** Priorizar técnicas de Anestesia Intravenosa Total (**TIVA**) o Anestesia Regional, eliminando el agente volátil desencadenante.
3. **Manejo Metabólico:**
 - o **Evitar el ayuno prolongado:** Para mantener un *pool* energético basal adecuado.
 - o **Evitar soluciones con lactato** (ej. Ringer Lactato): El lactato puede exacerbar una acidosis metabólica o sobrecargar rutas metabólicas ya comprometidas por el fallo mitocondrial.
 - o **Uso de soluciones glucosadas:** Para asegurar un aporte constante de glucosa como sustrato energético alternativo.
 - o **Monitoreo Neurofisiológico:** Uso estricto de monitoreo de la profundidad anestésica (ej. BIS o SedLine) para evitar sobredosis innecesarias y optimizar la administración de agentes.

Conclusión: Propuesta de un Nuevo Síndrome

El conjunto de la evidencia —la etiología genética definida, el mecanismo fisiopatológico claro (fallo mitocondrial por Complejo I) y la clínica específica (necrosis estriatal)— justifica la propuesta formal de una nueva entidad nosológica: el Síndrome de Toxicidad asociada a sevoflurano. Este fenómeno subraya la importancia de la farmacogenética y la necesidad de integrar el perfil genético mitocondrial en la evaluación preanestésica de poblaciones de riesgo.

REFERENCIAS

1. Anesthesia Drugs Market. Global Report 2026. Disponible en: <https://www.transparencymarketresearch.com/anesthesia-drugs-market.html>
2. 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*. 2016;0.1097/ALN.0000000000006029. DOI: 10.1097/ALN.0000000000006029
3. Hogarth K, Tarazi D, Maynes JT. The effects of general anesthetics on mitochondrial structure and function in the developing brain. *Front Neurol*. 2023;14:1179823.
4. Comunicado informativo de la Sociedad Venezolana de Anestesiología. Sociedad Venezolana de Anestesiología; 2026.p.4. Report No.: SVA0002.2026.
5. Sandín López E, Fernández López A, Fernández Torres B. Utilidad de la matriz de densidad espectral en la dosificación de halogenados. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2024;71(3):269.