

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Grado en Medicina

Tratamiento quirúrgico en Estado Epiléptico Super
Refractario relacionado con Malformación Arterio
Venosa.

Autor:

Mariano Andrés García Venegas

Director:

Dr. Jerónimo Lajara Blesa

Murcia, mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina

Grado en Medicina

Tratamiento quirúrgico en Estado Epiléptico Super
Refractario relacionado con Malformación Arterio
Venosa.

Autor:

Mariano Andrés García Venegas

Director:

Dr. Jerónimo Lajara Blesa

Murcia, mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: <i>García Venegas</i>	Nombre: <i>Mariana Andrés</i>
DNI: <i>071660557</i>	Grado <i>Medicina</i>
Facultad <i>Medicina</i>	
Título del trabajo: <i>Tratamiento quirúrgico en Estado Epiléptico Super Refractario relacionado con Malformación Arterio Venosa</i>	

El Dr. *Serónimo Sajona* tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

[Signature]
En Murcia, a *8* de *Mayo* de *2003*

Fdo.:

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutor, Dr. Jerónimo Lajara, por haber tutorizado y enfocado el proyecto con real interés. Me ha sabido guiar en todo momento y enseñarme nuevas referencias que me han sido de gran ayuda para el proyecto. Gracias por toda la ayuda recibida por el Dr. Hernán Acevedo y el equipo de cirugía de epilepsia del Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo, de Chile, por haberme facilitado los medios necesarios para la realización de este Trabajo Final de Grado ya que, de no ser así, no me habría sido posible disponer de los recursos e instalaciones que me han ayudado a desarrollar esta revisión.

Por último, pero no por ello menos importante, gracias a mi familia que han supuesto en todo momento un apoyo moral muy importante.

Listado de Abreviatura

EE, Estado Epiléptico

EER, Estado Epiléptico Refractario

EESP, Estado Epiléptico Super Refractario

MAV, Malformación Arteriovenosa Cerebral

RM, Resonancia magnética

TC, Tomografía computada

ÍNDICE

RESUMEN	I
1. INTRODUCCIÓN	1
2. METODOLOGÍA	5
3. DESCRIPCION CASO CLÍNICO	7
4. DISCUSIÓN	13
5. CONCLUSIONES	17
6. ANEXOS	19
6.1. Anexo 1. Publicación JCR aceptada	19
6.2. Anexo 2. Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)	27
7. BIBLIOGRAFÍA	29
8. TABLAS Y FIGURAS	33
8.1. Tablas	33
8.1.1. Tabla 1. Escala grado Spetzler-Martin.....	33
8.1.2. Tabla 2. Escala suplementaria Lawton-Young.....	34
8.1.3. Tabla 3. Clasificación Ampliada de la Escala de Engel para Resultados de Cirugía de Epilepsia..	35
8.2. Figuras.....	36
8.2.1. Figura 1.....	36
8.2.2. Figura 2.....	38

RESUMEN

Introducción: Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV) son un conjunto anormal de arterias y venas dilatadas del cerebro y caracterizadas por la pérdida de la organización vascular con una derivación arteriovenosa anormal. La probabilidad de ruptura de una MAV es baja, pudiendo causar déficit hasta en el 45% de los pacientes. La epilepsia puede asociarse con MAV siendo raro el estado epiléptico. La evolución a estado epiléptico refractario o estado epiléptico super refractario (EESR) es excepcional. Se presenta paciente con epilepsia asociada a MAV, con embolización y posterior complicación que evoluciona a EESR, donde se logró una resolución favorable con cirugía. **Paciente y método:** Paciente masculino de 70 años, con MAV temporal derecha no rota y epilepsia, libre de crisis desde el diagnóstico de ambas condiciones. Se realizó embolización logrando exclusión, pero con evolución a EESR. Tras estudio se realiza resección de MAV y resección parcial de zona de inicio de actividad epileptógena parieto-temporal. Además, se realizó una desconexión de región fronto-parietal central donde había evidencia de propagación de la actividad epiléptica. Paciente logra salir de estado crítico, con recuperación de conciencia y normalización de electroencefalogramas posquirúrgicos. A los 2 años evoluciona con epilepsia controlada (Engel IIa). **Discusión y conclusiones:** En síntesis, el abordaje quirúrgico es una opción en EESR y debe plantearse en un tiempo precoz de evolución (1-2 semanas). La cirugía se realizó para controlar EESR y fue una intervención exitosa. Esta estrategia puede lograr un cambio dramático en el pronóstico. La cirugía resectiva está indicada cuando hay evidencia etiológica en imágenes y focalidad eléctrica consistente en los estudios.

Palabras claves: estado epiléptico super refractario, malformación arteriovenosa cerebral, cirugía de epilepsia.

ABSTRACT

Introduction: Brain Arteriovenous Malformations (AVM) are an abnormal set of dilated arteries and veins within the brain and are characterized by loss of vascular organization with an abnormal arteriovenous shunt. The probability of AVM rupture is low, but it can cause deficits in up to 45% of patients. Epilepsy could be associated with AVM, and status epilepticus is rare. The evolution to refractory status epilepticus or super refractory status epilepticus (SRSE) is very rare. The objective is to present a patient with epilepsy associated with non-ruptured AVM, treated with embolization and a subsequent complication that evolves into SRSE, in which a favorable resolution was achieved after surgery.

Patient and method: 70-year-old male, with a diagnosis of non-ruptured right temporal AVM and epilepsy, who has been seizure free since the diagnosis, is reported. Embolization of the AVM was performed, achieving total exclusion, after the procedure presented seizures that evolved into SRSE. After investigation, an AVM resection and partial resection of the ictal onset zone on the right parieto-temporal region was performed, including a disconnection of the central fronto-parietal region, where there was evidence of propagation of ictal activity. Patient recovered from the critical condition after surgery, and also presented electrographic normalization. After 2 years, the epilepsy is well controlled (Engel IIa). **Discussion and conclusions:** The surgical approach is an option in SRSE, and it should be proposed early on, within a reasonable time of evolution (1-2 weeks). The active approach in this case, where the surgery was done for SRSE control, was a successful intervention. Especially when the features are consistent -there is etiological evidence in imaging and electrical focality in studies- there can be a dramatic change in the prognosis.

Keywords: super refractory status epilepticus, brain arteriovenous malformation, epilepsy surgery.

1. INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares son trastornos estructurales de los vasos sanguíneos y linfáticos que afectan al 4,5% de la población mundial en el nacimiento y durante la infancia.^[1] Estas anomalías se dividen en 2 grupos, tumores y malformaciones vasculares, siendo los primeros caracterizados por una hiperplasia de dicha anomalía, y los segundos por la ausencia de crecimiento o un aumento gradual de tamaño. En el caso de las malformaciones vasculares, no involucionan y se piensa que surgen de alteraciones en el proceso de angiogénesis en la etapa embrionaria o durante el desarrollo de los vasos luego del nacimiento.^[2] Su clasificación para fines de estandarización se basa en los criterios clínicos e histopatológicos de la Sociedad Internacional para el Estudio de Anomalías Vasculares (ISSVA), actualizado en 2018. Según la ISSVA estas malformaciones vasculares se dividen en cuatro grupos. El primer grupo incluye malformaciones vasculares simples, que involucran solo capilares (9%), venas (70%) o vasos linfáticos (15%). En este grupo se incluyen, las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV) (6%). El segundo grupo incluye malformaciones vasculares combinadas. El tercer grupo incluye malformaciones que se asocian a otras anomalías, y el último grupo malformaciones que afectan a vasos de gran calibre.^[3] Las malformaciones vasculares, también pueden dividirse funcionalmente en bajo flujo o alto flujo. Las lesiones de bajo flujo suelen ser malformaciones capilares, malformaciones venosas (VM) y malformaciones linfáticas (LM). Las lesiones de alto flujo implican la presencia de vasos arteriales e incluyen MAV y fístulas.^[4]

De forma particular, las Malformaciones Arteriovenosas (MAV) cerebrales son un conjunto anormal de arterias y venas dilatadas y displásicas, a nivel focal dentro del parénquima cerebral. Estas malformaciones se caracterizan por la pérdida de la organización vascular normal a nivel subarteriolar, con una falta de lecho capilar, lo que da como resultado una derivación arteriovenosa anormal.^[5] El conjunto de estos vasos se denomina nidus, el cual está conectado con las arterias de alimentación y las venas de drenaje sin la presencia de células del parénquima cerebral intercaladas entre los vasos del

nidus. Estas conexiones permiten que las MAV ejerzan un paro circulatorio en las estructuras cerebrales circundantes.^[6] Su incidencia exacta es incierta, estimándose que oscila entre 1,0 y 1,3 por 100.000 habitantes en un estudio en población caucásica^[7] y 1,34 por 100.000 habitantes en el estudio prospectivo “New York Islands AVM Study”.^[8] Otro reporte basado en autopsias, reveló que solo el 12% de los pacientes con MAV cerebral eran sintomáticos.^[9] Entre su etiopatogenia, se han descrito diversas mutaciones somáticas de los genes KRAS, NRAS, HRAS, BRAF y MAP2K1.^[10] Los tres últimos genes se han asociado con la aparición esporádica de MAV que representan el 95% de los casos,^[11] mientras que el 5% restante de los casos se atribuye a síndromes familiares autosómicos dominantes. No obstante, se han identificado factores de riesgo que coexisten con las MAV, como hemorragia intracraneal previa por traumatismo, radioterapia y epilepsia.^[12]

Independientemente de la etiología de las MAV, ya sea genética o adquirida, su desarrollo coincide con errores en la morfogénesis vascular en el plexo vascular primitivo. Se involucran factores de crecimiento angiogénicos y sus receptores, conexiones vasculares retenidas, cambios vasculares debido a respuestas inflamatorias y aumento del factor de crecimiento endotelial vascular impidiendo la formación adecuada de lechos capilares.^[6] Se produce entonces una dilatación arterial, con aumento de la presión intraluminal, infarto venoso, hemorragias intracraneales y aumento de la presión venosa, produciéndose manifestaciones que dependen de la región cerebral afectada. En este sentido, los síntomas de presentación de MAV cerebral son variados,^[7] desde los menos frecuentes como déficit neurológico y cefalea, a los más frecuentes relacionados con hemorragias intracerebrales espontáneas (30-50%) y convulsiones (20%). Otros síntomas descritos son mareos, vértigo, parestesia, irritabilidad, alteraciones visuales, trastornos de la marcha, inestabilidad e incluso trastornos del lenguaje, ataxia y dislalia.^[13]

Las MAV son lesiones cerebrovasculares raras que usualmente se diagnostican durante la edad adulta temprana y la expresión con hemorragia intracerebral puede causar una gran morbilidad y mortalidad.^[14] La incidencia de hemorragia espontánea en MAV, es de aproximadamente 0,5 por 100.000 personas por año, siendo la hemorragia intraparenquimatosa la más común, y

menos frecuentemente subaracnoidea o intraventricular.^{[8],[15]} Cabe señalar, que aproximadamente un 10 a 20% de las MAVs son diagnosticadas de forma incidental.^[15] No obstante, para su abordaje diagnóstico inicial, se puede utilizar la ecografía doppler para observar estructuras tubulares anecoicas que se canalizan hacia un nido central, y un flujo que muchas veces es turbulento en estas estructuras. A continuación, es relevante poder cuantificar los vasos de alimentación y drenaje, así como el tamaño de los nidos. Para esto, se puede utilizar la resonancia magnética (RM) en T2, que puede permitir la observación de vasos serpenteantes dilatados con brechas de flujo en relación con el edema. Para estimar el tamaño de la lesión, la angiografía por RM de cuatro dimensiones [4D] con contraste dinámico, tendría mayor precisión. De forma adicional, este estudio permite una observación más precisa de las características anatómicas de la lesión y el efecto que ejerce sobre las estructuras circundantes.^[16] La Angiografía por Sustracción Digital (DSA) es el “*Gold Standard*” para el diagnóstico de MAVs, ^[17] además de su utilidad en brindar información anatómica y fisiológica, como la configuración del nido, su relación con los vasos circundantes y la localización de la parte de drenaje o eferente de la MAV, se utiliza para la planificación, tratamiento y seguimiento posterior. En el caso de la presentación de una MAV rota, la angiografía por tomografía computada de cerebro (AngioTC), permitiría identificar los huecos de flujo y los alrededores del nido de la MAV. Sin embargo, la compresión del nido por el hematoma a menudo impide el diagnóstico por TC de la MAV en el contexto de una hemorragia intracerebral aguda, por ende, sigue siendo de mayor utilidad la RM o la angiografía.

El riesgo de ruptura de una MAV se estima entre 1 - 3%, si no es tratada. Este riesgo aumenta de 2 a 5 veces si se presenta una ruptura previa, siendo éste el factor predictor más importante.^[18] Otras variables que aumentan el riesgo de ruptura son la edad avanzada, la localización profunda y/o si hay presencia de drenaje venoso profundo exclusivo.^[19] Si bien la probabilidad de ruptura de MAV no es una cifra muy alta, la mortalidad posterior a esta ruptura presenta un rango entre 12 a 67%, así mismo, puede ocasionar déficits severos en los pacientes en hasta un 45%.^{[20],[21]} Es por esto, que los tratamientos actuales se centran en la prevención de la hemorragia intracerebral,^[14] donde se

recomienda que las MAVs sean excluidas por completo. Estos tratamientos también resultan ser útiles para el manejo de la epilepsia secundaria o para estabilizar déficits neurológicos progresivos.^{[19],[22]}

Las crisis epilépticas que se presentan en pacientes con MAVs, habitualmente son de inicio focal y suelen ser controladas con el uso de medicaciones anti crisis.^[14] La definición operativa del Estado Epiléptico (EE) distingue diferentes tipos de EE; si es convulsivo, la dimensión temporal de la definición operativa es 5 min, pero si es focal con compromiso de conciencia, son 10 min, es decir, no son autolimitadas. Por otro lado, se define al Estado Epiléptico Refractario (EER), cuando la actividad epiléptica es continua, no controlada por fármacos antiepilépticos (FAEs) de primera y segunda línea.^[23] Si esta situación no se revierte, la evolución puede avanzar a un Estado Epiléptico Super Refractario (EESR), definido como el EE que continúa más de 24 horas a pesar del tratamiento con anestésicos, incluyendo aquellos casos en los que las crisis recurren al reducir o intentar retirar los anestésicos.^[24] Se ha descrito, que un 12-43% de los pacientes en EE, progresan a EER, y hasta un 10-15% puede evolucionar a EESR.^[25] Los mecanismos por los cuales el EE evoluciona hasta un EESR no son totalmente comprendidos, pero se ha propuesto que después del inicio del EE hay una disminución progresiva de los receptores GABA funcionalmente activos, producto de la interiorización de éstos y un aumento progresivo de la expresión de los receptores NMDA activos en la membrana post sináptica, con el aumento del tono Glutamatérgico, propiciando la propagación y persistencia de la actividad epiléptica.^[26]

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado, es presentar un paciente con epilepsia asociada a MAV, con embolización y posterior complicación que evoluciona a Estado Epiléptico Super Refractario (EESR), que logra ser resuelto con un enfoque de cirugía de epilepsia resectiva.

2. METODOLOGÍA

Revisión sistemática de artículos científicos, a partir de un caso clínico atendido en el Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo, Santiago de Chile, durante el año 2022.

Se consultaron las bases de datos Pubmed, usando las referencias Mesh de MAV y EESR. No se determinó un límite de fecha exacto, pero intentando utilizar bibliografía con no más de 5 años de antigüedad y en idiomas español e inglés. Se incluyó literatura gris mediante búsqueda manual y se excluyeron los artículos ya incluidos en otros metaanálisis. Se revisaron los abstracts y, en caso necesario, los artículos completos, considerando todos los artículos que proporcionaban recomendaciones sobre la etiopatogenia, el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de las MAV y EESR.

Para este caso se utilizó como referencia la “*Clasificación de Spetzler-Martin*”,^[27] la que permite evaluar la complejidad de las MAVs, en base a tres criterios principales; el tamaño de la MAV, la localización y la relación con las arterias perforantes importantes. Esta clasificación va del grado I al grado V (Tabla 1), siendo el grado V el más complejo y difícil de tratar. En el año 2006, Spetzler y su equipo propusieron una actualización de la escala original de Spetzler-Martin para evaluar el riesgo de hemorragia en pacientes con MAV. Esta actualización incorpora factores clínicos adicionales, como la edad y el estado clínico del paciente, además del tamaño de la MAV, en la evaluación del riesgo de hemorragia (Tabla 2). Esta escala complementaria, conocida como “*Escala Suplementaria de Grado*”,^[28] se utiliza en conjunto con la escala original de Spetzler-Martin para proporcionar una evaluación más precisa del riesgo de hemorragia en pacientes con MAV, y con ello decidir la mejor opción terapéutica.

El pronóstico se evaluó de acuerdo con la “*Clasificación Ampliada de la Escala de Engel para Resultados de Cirugía de Epilepsia*”, propuesta internacionalmente^[29] para valorar el control de crisis post cirugía de epilepsia (Tabla 3). Esta escala clasifica los resultados en función de la frecuencia y la gravedad de las convulsiones después de la cirugía. Se describen cuatro categorías.

3. DESCRIPCION CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años, diestro, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipidemia en tratamiento. En 06/2016 debuta con crisis epilépticas tónico clónico generalizada (CTCG) en 3 oportunidades. Se realiza una tomografía computada de cerebro (TC) que revela imagen compatible con MAV, y se inicia tratamiento de epilepsia focal con levetiracetam (LEV). En su estudio posterior con resonancia magnética (RM) se revela MAV temporal derecha no rota (**fig 1.a-b**). Por recurrencia de crisis durante 2018, se asoció ácido valproico (AV) y se realiza finalmente angiografía (06/2018), concluyéndose MAV temporal derecha no rota (45 mm) con aneurisma de flujo Spetzler Martin 3 (**fig 1.c-d**). Se mantiene libre de crisis hasta el 2019. Se decide realización de embolización (01/2019) obteniéndose exclusión del 50% de MAV. Se realiza segunda embolización (05/2019), logrando exclusión completa (**fig 1.g-h**). El paciente presentó recurrencia de crisis epilépticas focales motoras en 06/2019, con clonías facio braquial(es) izquierda(s), sin compromiso de conciencia. Se repiten en 08/2019, sin lograr control con el incremento de dosis de FAEs orales, evolucionando rápidamente a un patrón clínico de epilepsia parcial continua, por lo que es ingresado a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del INCA (09/08/2019). Presenta deterioro paulatino de sensorio, con bradipsiquia y descenso de Glasgow (GCS). Evoluciona a EER sin respuesta a FAEs. Requiere ser intubado y manejado con politerapia: AV, LEV, Clonazepam (CLP), Lacosamida (LCS), Topiramato (TPM), Fenitoína (PHT), Fenobarbital (PB) y Metilprednisolona (MTP) en UCI. Debido a persistencia de crisis, se inicia tratamiento con uso de infusión de benzodiazepinas (Midazolam) y anestésicos (propofol, ketamina) con los cuales se logra patrón de estallido supresión, pero reaparecen crisis al intentar suspenderlos 24 horas después, diagnosticándose un EESR. Se realiza RM de control que evidencia extensa MAV temporal derecha, parcialmente embolizada, con zonas de necrosis cortical temporal y parietooccipital derecha, con gruesas venas de drenaje de superficie. Se observa además alteración de señal en región frontoparietal derecha que pudiera corresponder a edema vasogénico (dinámica de flujos) lo que orientó a un factor agravante y asociado de epileptogénesis (**fig 1.e-f, i-j**).

Se realiza EEG continuo durante su estancia en UCI, con un reporte de ingreso de paciente somnoliento, y previo a inducción anestésica, inscribe una desorganización de la actividad de los ritmos de base y presencia de actividad periódica a 1 Hz sobre región temporal posterior centroparietal y occipital derecha, que difunde en forma frecuente a hemisferio contralateral. Persiste patrón de Descargas Periódicas Lateralizadas – LPDs, asociado a compromiso de conciencia a pesar de ajustes de FAEs sugerente de EESR (**fig 2.a**). Se logra patrón estallido supresión con inducción anestésica el 13-19/08/19. Se consulta al equipo de Cirugía de Epilepsia por la evolución de EESR, donde las crisis se hacían presentes al intentar reducir los anestésicos e infusión de BZP. Se realiza video electroencefalograma (VEEG) prolongado (22/08/2019) (**fig 2.b-c-d**), que inscribe curva de base con actividad theta a 4 – 6 Hz, de mediano a bajo voltaje, distribuida simétricamente en ambos hemisferios, con escasa reactividad a estímulos, sin gradiente anteroposterior. Se registra actividad epileptiforme interictal ténporo-occipital derecha con máxima negatividad occipital (O2). Se registra además actividad ictal con múltiples crisis electrográficas y electro-clínicas durante 25 horas de registro (entre 6 – 9 crisis/hora), de predominio durante las primeras 20 horas de éste. Del punto de vista electroencefalográfico las crisis inician con actividad de puntas periódicas a 0.5 – 1.0 Hz, en región ténporo-occipital derecha, que 5 a 8 segundos después evolucionan a actividad rítmica en rango beta-alfa de bajo voltaje en igual localización, evolucionando posteriormente a actividad theta rítmica ténporo-occipital derecha. Dada la alta frecuencia de crisis por hora de registro VEEG, y su duración promedio, se consideraron concordantes con un EE electrográfico focal, cumpliendo además con los criterios actuales establecidos por la ACNS (2021), que considera su diagnóstico cuando las crisis electrográficas comprometen un 20% o más del total de un periodo de 60 minutos de registro.^[30]

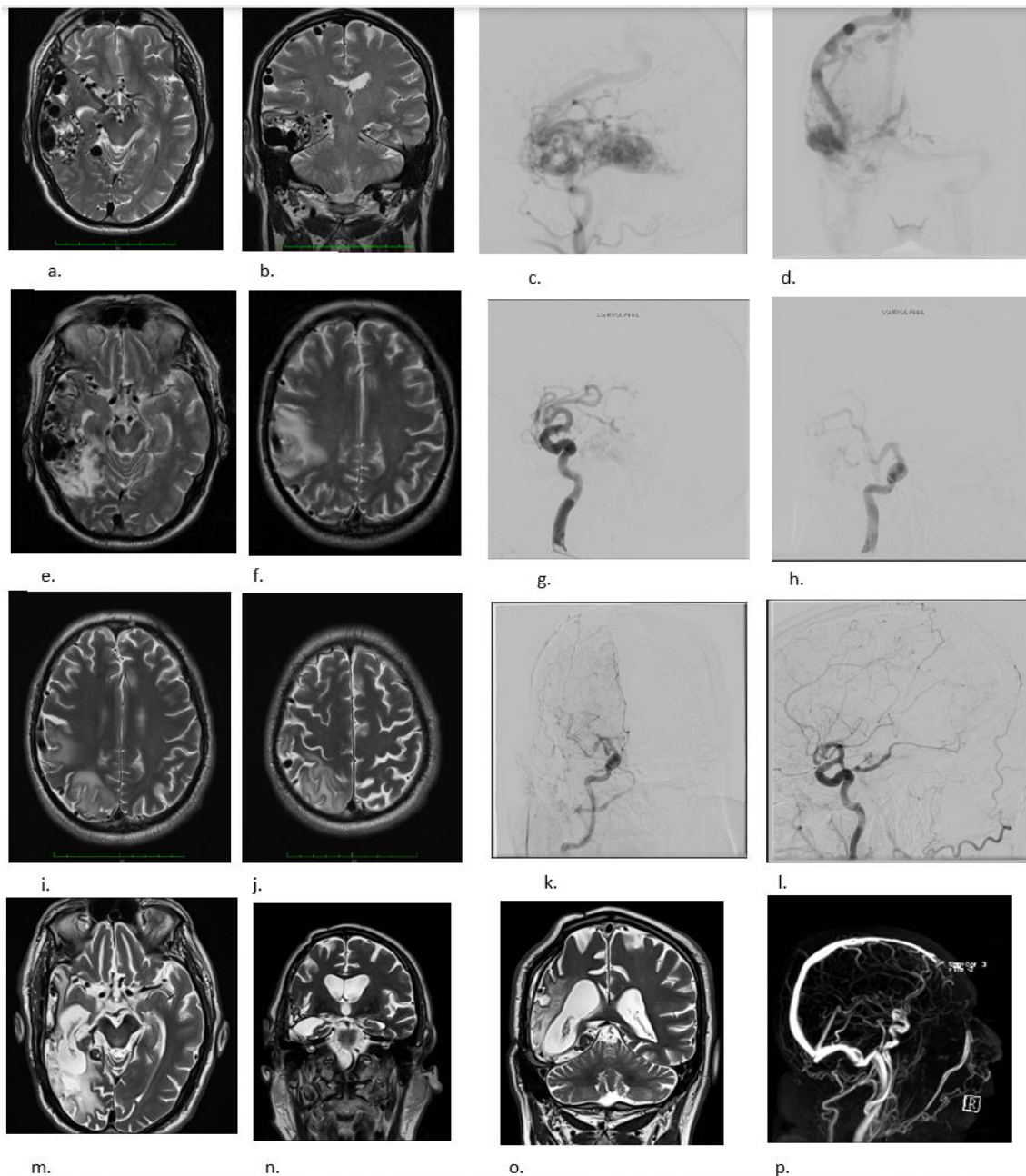


Figura 1. (a-b) RM (2018) corte axial y coronal T2: MAV temporal derecha no rota; **(c-d)** Angiografía diagnóstica (2018) MAV temporal derecha no rota (45mm) con aferencias desde ramas temporales de ACP y ACM derecha, aneurisma de flujo en rama temporal de ACP derecha, Spetzler Martin 3, drenaje venoso mixto superficial y profundo; **(e-f-i-j)** RM, corte coronal T2 (2019) extensa MAV temporal derecha, parcialmente embolizada, con zonas de necrosis cortical temporal y parietooccipital derecha, con gruesas venas de drenaje de superficie. Alteración de señal en región frontoparietal derecha que pudiera corresponder a edema vasogénico (dinámica de flujos); **(g-h)** Angiografía post embolización (05/2019) MAV embolizada con exclusión total;

(k- l) Angiografía postoperatoria (30/08/2021) MAV temporooccipital derecha embolizada y operada con exclusión completa; **(m-n-o)** RM T2, axial y coronal de lecho quirúrgico con exéresis temporal de MAV, desconexión cortical surco central; **(p)** Angio-RM revela exclusión completa de MAV

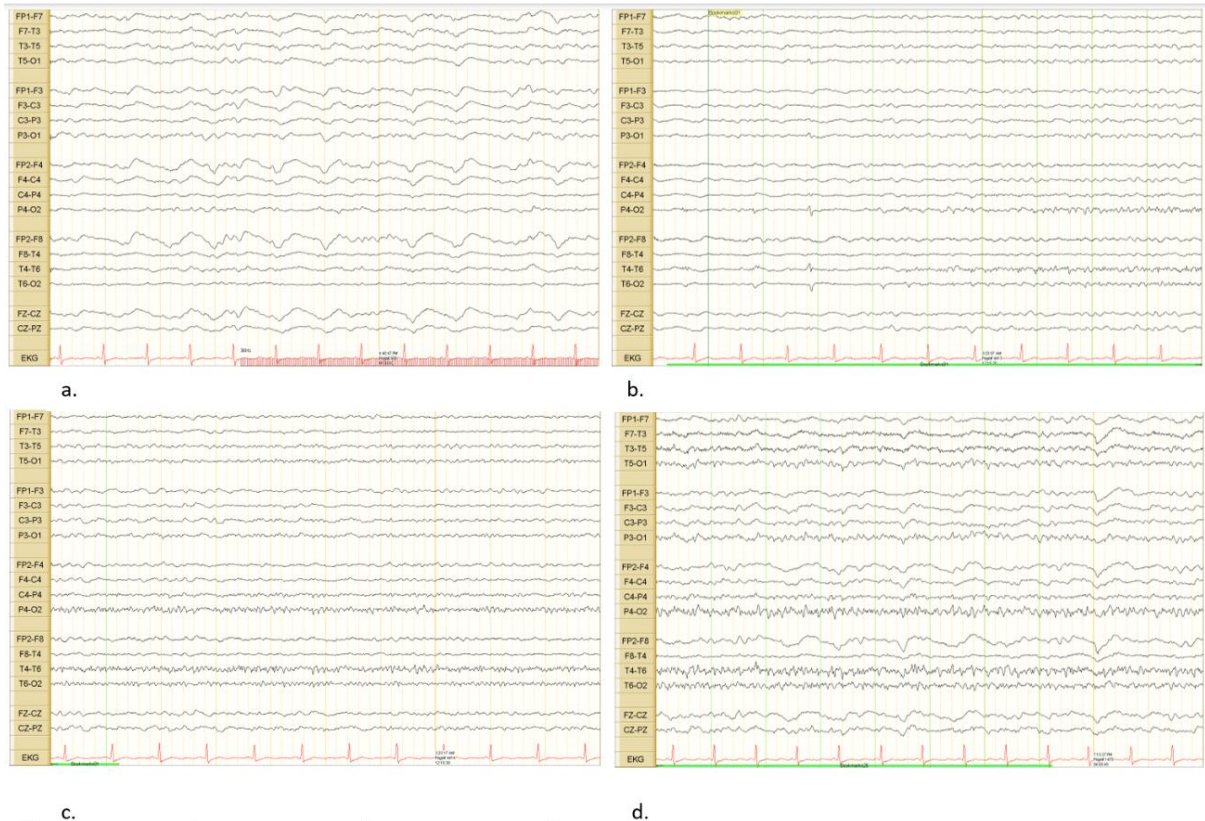


Figura 2. (a) EEG (12/08/2019) Actividad basal sin organización de gradiente, con actividad periódica de ondas lentas bilaterales, con fluctuación de frecuencia y mayor amplitud anterior derecha; **(b-c-d)** EEG (22/08/2019) Trazado hipovoltado con registro de crisis epiléptica de inicio focal temporooccipital derecho (T4-T6-O2). Múltiples crisis de similares características fueron registradas, con una duración de entre 90 y 180 segundos

Se presentó caso a reunión multidisciplinaria de cirugía de epilepsia, donde se propone abordaje quirúrgico, lo cual fue conversado con la familia, explicando alcances, riesgos y posibles beneficios. Se firma consentimiento y realiza intervención (27/08/19) con exéresis completa de MAV, donde se evidenció contenido de material de embolización extra y endovascular en parénquima temporal, el cual fue resecado. Posteriormente se realizó desconexión

subcortical de fibras en U fronto-parietal, en referencia anatómica y funcional al homúnculo de cara y brazo, con monitorización neurofisiológica intraoperatoria, con realización de estimulación motora cortical para delimitar la resección del tejido epileptogénico respetando corteza motora. Mediante esta intervención se logró el objetivo de controlar EESR, yugulando la actividad electroclínica. Luego de la recuperación postoperatoria, el paciente alcanza GCS 14, con hemianopsia izquierda y hemiparesia BC izquierda. Se controla en forma diferida imágenes con angiografía (08/21) (**fig 1.k-l**), RM y angio RM (07/21) (**fig 1.m-n-o-p**) observándose exclusión completa de MAV temporo-occipital derecha embolizada y operada. Seguimiento clínico a 2 años, paciente presenta crisis focales motoras de hemicara derecha esporádicas (Engel IIa). El paciente logra bipedestación estable y marcha con apoyo, hemiparesia izquierda leve. Lenguaje expresivo y comprensivo sin signos de deterioro. Mantiene rehabilitación motora continuada.

4. DISCUSIÓN

Las crisis epilépticas representan el segundo síntoma más frecuente de presentación de MAV cerebral. Un estudio, describió el curso clínico de 2 grupos de pacientes con epilepsia y MAV, evaluando la probabilidad de libertad de crisis a 2 años: el primero eran pacientes diagnosticados de epilepsia antes del diagnóstico de MAV cerebral, lo que asociaba estadísticamente una menor probabilidad de libertad de crisis, y un segundo grupo de pacientes que presentaron crisis epilépticas como síntoma inicial al diagnóstico de una MAV cerebral, los cuales presentaron una mayor probabilidad de libertad de crisis a los 2 años, esto también estaba asociado con un nido menor a 30 mm.^[7] En este caso, las crisis se presentaron como manifestación inicial de MAV y el nido era de 45 mm, siendo la evolución temprana favorable, con libertad de crisis con tratamiento durante 1 año. La realización de embolización y posible complicación isquémica secundaria se relacionó temporalmente con una descompensación de la epilepsia, que escaló rápidamente a crisis auto-sostenidas y a un EESR. En este segundo grupo descrito se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos de las crisis, como los relacionados directamente con la hemorragia y hemosiderosis, así como crisis secundarias a robo vascular, edema perinidal, y factores relacionados con el tamaño y ubicación del nido.^[22] Por otro lado, se han propuesto diversas aproximaciones terapéuticas para las MAVs cerebrales, entre ellas el seguimiento médico estrecho, particularmente en casos sin ruptura, la microcirugía, radiocirugía, embolización y en último caso la combinación entre los anteriores.

Aún existe falta de consenso en cuál debería ser el tratamiento de elección, donde se ha planteado considerar incluso otras variables como la presentación clínica, tipo de nido vascular, el tamaño, localización y anatomía vascular lo que hace difícil la decisión terapéutica.^[15]

Este caso genera reflexión frente a la asociación descrita entre Epilepsia y MAVs, así como las diferentes estrategias terapéuticas propuestas. En pacientes con epilepsia, la evolución hacia EESR resulta preocupante, ya que se han informado tasas de mortalidad entre 30 y 50%^[5] y un 13% de secuelas neurológicas graves.^[31] A la fecha, no hay un protocolo consensuado para su

resolución. Las opciones de tratamiento se seleccionan de acuerdo con cada contexto clínico en particular. Ante el fracaso de estrategias farmacológicas y la prolongación del EESR se han reportado favorables evoluciones con opciones quirúrgicas variadas que incluyen resecciones focales, lobares, multilobares, hemisferectomias (anatómicas, funcionales o modificadas), callosotomía y transecciones subpiales múltiples con o sin resección focal.^[32] Por otro lado, la recomendación de tratamiento en MAV apunta a un manejo más activo en Spetzler 1-2, mientras que en grados Spetzler 4-5 se sugiere un tratamiento más conservador y de seguimiento clínico e imagenológico.^{[28],[33]} Debido a la falta de consenso en el tratamiento de las MAVs no rotas Spetzler 3, se ha propuesto que este debe ser individualizado paciente a paciente. En este caso se muestra como el tratamiento con embolización generó una complicación secundaria, con un EESR, que debió ser evaluado con una estrategia de cirugía de epilepsia, abordando de forma integrada la lesión vascular y la red epileptogénica relevante.

En relación a la decisión de cirugía de epilepsia en este contexto, fue realizada luego de una discusión en equipo, de carácter multidisciplinario que incluyó tanto a intensivistas como al equipo de cirugía de epilepsia, decidiéndose la cirugía en vista del tiempo de evolución de refractariedad del EE con el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada, uso de diversos tratamientos médicos y fracaso terapéutico (con uso de anestésicos, múltiples FAEs y corticoides entre otras), la presencia de lesión extensa, pero focal dentro del hemisferio derecho, lateralización y focalización de actividad eléctrica del estudio neurofisiológico no invasivo y previo consentimiento post conversación extensa con familia, para aclarar objetivos de cirugía que consistían en intentar dar fin a proceso EESR, y no de la epilepsia como enfermedad, asumiendo riesgos por la complejidad de combinación de técnicas vascular más cirugía de epilepsia. La planificación quirúrgica tuvo dos objetivos, la visión desde la neurocirugía vascular para la resección de malformación y la resección del parénquima temporal no elocuente según los hallazgos del EEG. Se asocia la desconexión de tractos de propagación eléctrica hacia homúnculo motor de cara y brazo intentando no lesionar parénquima de elocuencia motora. Una vez realizada cirugía y logrado los objetivos del plan propuesto, el tratamiento posterior de

rehabilitación y la mantención de terapia combinada de FAEs convencionales, cambiaron favorablemente el pronóstico que se planteaba con un EESR no controlado. Se considera importante enfatizar que en estos casos de EESR, ya posterior a 2 semanas de evolución, debiera plantearse la posibilidad de realización de cirugía de epilepsia, donde la colaboración, interacción y ayuda entre profesionales del equipo de epilepsia y la UCI, pueden determinar un cambio dramático en el pronóstico de esta condición. El solo hecho de posponer decisiones, pueden tener repercusiones directas en las secuelas y riesgo de muerte de pacientes con EESR.^[24] El tipo de cirugía y el momento óptimo para realizarla no está claro en la literatura. La resección focal ha sido recomendada para pacientes con una zona ictal bien localizada en corteza no elocuente y persistencia de EESR a pesar de una terapia farmacológica apropiada (Nivel U, 7 estudios clase IV).^[32] Es probable que se acumule una morbilidad y mortalidad sustanciales mientras más sea la duración del EESR. Algunos autores han sugerido un período de dos semanas de tratamiento médico fallido como justificación suficiente para plantear la cirugía.^[24]

5. CONCLUSIONES

1. El enfoque de intervención, combinando la mirada vascular para el tratamiento de la MAV y de la cirugía de epilepsia ampliando la resección y desconexión de tejidos epileptógenos relevantes, permitió el control del EESR, consiguiendo un control adecuado de su epilepsia con Engel IIA a los 2 años de seguimiento.
2. Aun cuando los criterios y recomendaciones no están consensuados en la literatura, se destaca la necesidad de la aproximación de la cirugía de epilepsia en EESR.
3. Asimismo, es fundamental promover estudios multicéntricos y colaborativos que permitan recopilar datos de mayor volumen y calidad, lo que facilitará la evaluación comparativa de diferentes enfoques terapéuticos y el establecimiento de pautas de manejo más precisas y personalizadas. Estos avances, son esenciales para ofrecer mejores perspectivas y calidad de vida a los pacientes afectados por MAVs.

6. ANEXOS

6.1. Anexo 1. Publicación JCR aceptada

García V. Mariano, Acevedo G. Hernán, Venegas S. Viviana, Quintanilla G. Felipe, Mansilla D. Daniel. Tratamiento quirúrgico en estado epiléptico super refractario relacionado con malformación arterio venosa. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]. 2023; 61(1):78-86. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272023000100078&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272023000100078>. ISSN 0717-9227

CLINICAL CASE

Surgical treatment in super refractory status epilepticus related to arteriovenous malformation.

Mariano García V.¹, Hernán Acevedo G.², Viviana Venegas S.³, Felipe Quintanilla G.⁴, Daniel Mansilla D.³

ABSTRACT

Introduction: Brain Arteriovenous Malformations (AVM) are an abnormal set of dilated arteries and veins within the brain and are characterized by loss of vascular organization with an abnormal arteriovenous shunt. The probability of AVM rupture is low, but it can cause deficits in up to 45% of patients. Epilepsy could be associated with AVM, and status epilepticus is rare. The evolution to refractory status epilepticus or super refractory status epilepticus (SRSE) is very rare. The objective is to present a patient with epilepsy associated with non-ruptured AVM, treated with embolization and a subsequent complication that evolves into SRSE, in which a favorable resolution was achieved after surgery. **Clinical case:** 70-year-old male, with a diagnosis of non-ruptured right temporal AVM and epilepsy, who has been seizure free since the diagnosis, is reported. Embolization of the AVM was performed, achieving total exclusion, after the procedure presented seizures that evolved into SRSE. After investigation, an AVM resection and partial resection of the ictal onset zone on the right parieto-temporal region was performed, including a disconnection of the central fronto-parietal region, where there was evidence of propagation of ictal activity. Patient recovered from the critical condition after surgery, and also presented electrographic normalization. After 2 years, the epilepsy is well controlled (Engel IIa). **Discussion and conclusions:** The surgical approach is an option in SRSE, and it should be proposed early on, within a reasonable time of evolution (1-2 weeks). The active approach in this case, where the surgery was done for SRSE control, was a successful intervention. Especially when the features are consistent -there is etiological evidence in imaging and electrical focality in studies- there can be a dramatic change in the prognosis.

Key words: super refractory status epilepticus, brain arteriovenous malformation, epilepsy surgery.

Received: 15-07-2022

Accepted: 13-12-2022

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

¹ Medical Student, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Chile, Universidad Católica San Antonio de Murcia, España

² Epilepsy Surgery Team. Adult Neurosurgery Service. Institute of Neurosurgery Dr Alfonso Asenjo (INCA).

³ Epilepsy Surgery Team. Unit of Neurophysiology. Neurosurgery Institute Dr Alfonso Asenjo (INCA).

⁴ Resident of the Neurosurgery training program. Neurosurgery Institute Dr Alfonso Asenjo (INCA). Post Graduate School Universidad de Chile.

INTRODUCTION

Cerebral Arteriovenous Malformations (AVM) are abnormal set of arteries and veins dilated at a focal level within the brain parenchyma and are characterized by the loss of the normal vascular organization at the subarteriolar level, with a lack of a capillary bed that results in an abnormal arteriovenous shunt⁽¹⁾. Its exact incidence is uncertain, and it is estimated to range between 1.0 and 1.3 per 100,000 inhabitants in a study in a Caucasian population⁽²⁾ and 1.34 per 100,000 inhabitants in the prospective study "New York Islands AVM Study"⁽³⁾. Another report based on autopsies revealed that only 12% of patients with cerebral AVM were symptomatic⁽⁴⁾. The symptoms of cerebral AVM debut are varied⁽²⁾, from the less frequent ones such as neurological deficit and headache, to the more frequent ones related to spontaneous intracerebral hemorrhages (30-50%) and seizures (20%).

AVMs are rare cerebrovascular lesions that are usually diagnosed during early adulthood and [its] expression with intracerebral hemorrhage can cause significant morbidity and mortality⁽⁵⁾. The incidence of spontaneous hemorrhage in AVM is approximately 0.5 per 100,000 people per year, with intraparenchymal hemorrhage being the most common, and less frequently subarachnoid or intraventricular^(3,6). It should be noted that approximately 10 to 20% of AVMs are diagnosed incidentally⁽⁶⁾. The risk of rupture of an AVM is estimated between 1 - 3%, if it is not treated. This risk increases from 2 to 5 times if there is a previous rupture, this being the most important predictive factor⁽⁷⁾. Other variables that increase the risk of rupture are advanced age, deep location and/or the presence of exclusive deep venous drainage⁽⁸⁾. Although the probability of AVM rupture is not a very high figure, mortality after this rupture ranges from 12 to 67%, likewise, it can cause severe deficits in patients up to 45%^(9,10). For this reason, current treatments focus mainly on the prevention of intracerebral hemorrhage⁽⁵⁾, where it is recommended that AVMs be completely excluded. These treatments also turn out to be

useful for the management of secondary epilepsy or to stabilize progressive neurological deficits.^(8,11)

The epileptic seizures that occur in patients with AVMs usually have a focal onset and are usually controlled with the use of antiseizure medications (ASMs)⁽⁵⁾. The operational definition of Status Epilepticus (SE) distinguishes different types of SE considering both the semiology and the time duration; if it is convulsive, the temporal dimension of the operative definition is 5 min, but if it is focal with impaired awareness, it is 10 min, that is, they are not self-limited. On the other hand, Refractory Status Epilepticus (RSE) is defined when ongoing ictal epileptic activity is not controlled by first and second line ASMs⁽¹²⁾. If this situation is not reversed, it can evolve into Super Refractory Status Epilepticus (SRSE), defined as SE that continues for more than 24 hours despite treatment with anesthetics, including those cases in which seizures recur when reducing or trying to withdraw anesthetics⁽¹³⁾. It has been described that 12-43% of patients with SE progress to RSE and up to 10-15% may progress to SRSE⁽¹⁴⁾. The mechanisms by which SE evolves into a SRSE are not fully understood, but it has been proposed that after the onset of SE there is a progressive decrease in functionally active GABA receptors, as a result of their internalization, as well as a progressive increase in expression of active NMDA receptors in the postsynaptic membrane, with the increase of the Glutamatergic tone, contributing to the propagation and persistence of the epileptic activity⁽¹⁵⁾. The objective of this report is to present a patient with epilepsy associated with AVM, with embolization and subsequent complication that evolves into Super Refractory Status Epilepticus (SRSE), which was resolved with a resective epilepsy surgery approach.

CLINICAL CASE DESCRIPTION

A 70-year-old-right-handed male patient, with a history of hypertension and dyslipidemia who had been under treatment. In 06/2016, he debuted with three generalized tonic-clonic seizures (GTCS). A brain computed tomography (CT) scan was

performed, revealing an image compatible with AVM, and focal epilepsy treatment was started with levetiracetam (LEV). In a subsequent study with magnetic resonance imaging (MRI), a non-ruptured right temporal AVM was revealed (fig 1.a-b). Due to recurrence of seizures during 2018, valproic acid (VPA) was added on and an angiography was finally performed (06/2018), which showed an unruptured right temporal AVM (45 mm in diameter) with Spetzler Martin 3 flow aneurysm (fig 1.c-d). He was seizure free until 2019. It was decided to perform an embolization (01/2019), obtaining exclusion of 50% of the AVM. A second embolization was performed (05/2019), which achieved a complete exclusion (fig 1.g-h). The patient presented recurrence of focal motor seizures in 06/2019, characterized by left faciobrachial clonic movements without impaired awareness. These seizures recurred in 08/2019, without achieving control with increasing doses of oral ASMs, rapidly evolving into a clinical pattern resembling an Epilepsia Partialis Continua, for which he was admitted to the Neurosurgery Institute Dr. Asenjo (INCA) in the Intensive Care Unit (ICU) (08/09/2019). He presented gradual consciousness deterioration, including bradypsychia and decrease in Glasgow Coma Scale (GCS) score. It later evolved into an RSE, as it did not respond to ASMs. Intubation and ASM polytherapy were required, and further ASM trials were attempted that included VPA, LEV, Clonazepam (CLP), Lacosamide (LCS), Topiramate (TPM), Phenytoin (PHT), Phenobarbital (PB) and Methylprednisolone (MTP). Treatment with infusion of benzodiazepines (Midazolam) and anesthetics (Propofol, Ketamine) was started as well, achieving a burst-suppression pattern in the EEG. However, seizures reappeared when trying to suspend it 24 hours later, therefore a SRSE was diagnosed. A control MRI was performed showing an extensive and partially embolized right temporal AVM, with areas of right temporal cortical and right parieto-occipital necrosis, with thick surface drainage veins. Signal alteration was also observed in the right frontoparietal region that could correspond to vasogenic edema (flow dynamics), which pointed to an aggravating factor

associated with epileptogenesis (fig 1.e-f, i-j). A continuous EEG was performed during his stay in the ICU, with a first report done at admission and prior to anesthetic infusion that showed a disorganization of the background activity and the presence of lateralized periodic discharges at 1 Hz over the right posterior temporal and centroparieto-occipital head regions, at times also involving contralateral homologous head regions.

This pattern of Lateralized Periodic Discharges (LPDs) persisted, and was associated with ongoing altered mental status despite ASMs adjustments, in keeping with the diagnosis of RSE (fig 2.a). Burst-suppression pattern was achieved with anesthetic induction that was maintained for at least 6 days.

The Epilepsy Surgery team was consulted about the evolution of the SRSE, as the SE reappeared when trying to reduce the anesthetics and infusion of BZP. A prolonged 25-hour video electroencephalogram (VEEG) was performed (08/22/2019) (fig 2.b-c-d), which showed a background activity in the theta frequency range at 4-6 Hz with a low to medium voltage, symmetrically distributed over both hemispheres. No antero-posterior gradient or reactivity to stimuli was seen. This EEG showed also a frequent interictal epileptiform activity over right temporo-occipital head region, with a maximum negativity over occipital lead (O2), and several electrographic and electro-clinical seizures were captured during the recording (6 to 9 seizures per hour). Electrographically, the ictal EEG onset was characterized by periodic discharges at 0.5-1.0 Hz over the right temporo-occipital region, evolving 5 to 8 seconds later into a beta-alpha rhythmic activity over the same region, and later into a rhythmic theta activity involving the same leads. Considering both the high frequency of seizures per hour of VEEG recording, and their average duration, they were considered compatible with a diagnosis of focal electrographic SE, also meeting the current criteria established by the ACNS (2021), which considers its diagnosis when electrographic seizures compromise 20% or more of a period of 60 minutes of recording⁽¹⁶⁾. The case was presented at a multidisciplinary epilepsy

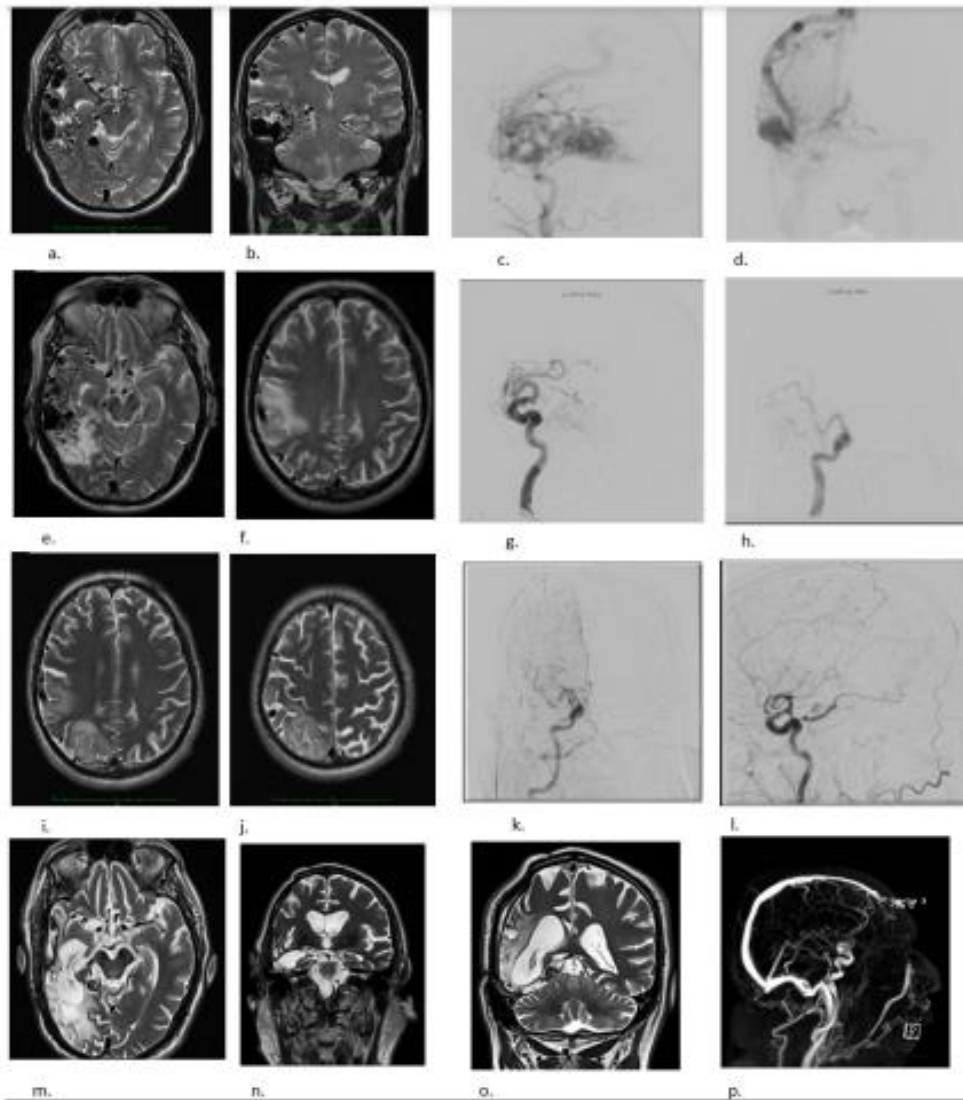


Fig 1. (a-b) MRI (2018) T2-weighted axial and coronal views: non-ruptured right temporal AVM; (c-d) Diagnostic angiography (2018) showing an unruptured right temporal AVM (45mm in diameter) with afferents from the temporal branches of the PCA and right MCA; outflow aneurysm in the right temporal branch of the PCA, Spetzler Martin 3; and mixed superficial and deep venous drainage; (e-f-i-j) MRI (2019), T2-weighted coronal view showing extensive partially embolized right temporal AVM, with areas of temporal cortical and right parieto-occipital necrosis, and thick surface drainage veins. T2 signal alteration in the right frontoparietal region that could correspond to vasogenic edema (flow dynamics); (g-h) Post embolization angiography (05/2019): Embolized AVM with total exclusion; (k-l) Postoperative angiography (08/30/2021): Complete exclusion of right temporo-occipital AVM after embolization and surgery; (m-n-o) T2-weighted, axial and coronal views of the surgical bed with temporal resection of the AVM and cortical disconnection of the central sulcus (p) Last MR angiography reveals a complete exclusion of AVM.

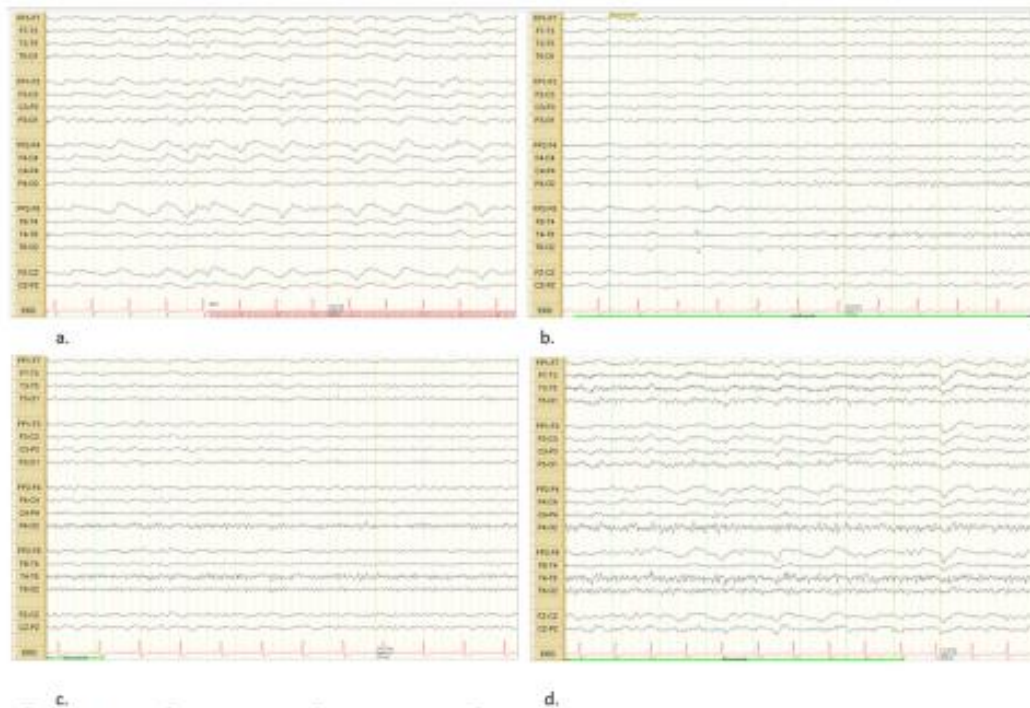


Fig 2. (a) EEG (08/12/2019): Background activity without an anterior to posterior gradient organization, accompanied by bilateral independent periodic discharges with slow wave morphology, showing fluctuation in frequency and maximum negativity over right anterior head region; **(b-c-d)** EEG (08/22/2019) Low-voltage background activity; during this recording, several right temporo-occipital focal onset seizures were captured, with a maximum negativity seen over T4-T6-O2 leads. They lasted between 90 and 180 seconds].

surgery meeting, and a surgical approach was proposed, which was discussed with the family, explaining scope, risks and possible benefits. Consent was obtained and the intervention was performed (08/27/19) with complete excision of the AVM, including the resection of temporal parenchyma in which extra and endovascular embolization material was observed. During the same procedure, subcortical disconnection of fronto-parietal U-fibers was performed, taking into account the anatomical and functional reference to the homunculus of the face and arm, using intraoperative neurophysiological monitoring; cortical motor stimulation helped to establish safe limits for epileptogenic tissue resection, thus the motor cortex was spared.

As a result of this surgical intervention, the objective of stopping the SRSE was achieved, controlling the electro-clinical ictal activity. Within the first days of postoperative recovery, the patient achieved a GCS score of 14, with a mild left hemianopsia and mild left brachio-crural hemiparesis. Imaging studies such as angiography (08/2021) (**fig 1.k-l**), MRI and MR angiography (07/2021) (**fig 1.m-n-o-p**) were obtained as control, showing a complete exclusion of the right temporo-occipital AVM. At the clinical follow-up at 2 years, the patient reported having sporadic right hemifacial focal motor seizures (Engel IIa). The patient achieved stability while standing and is now able to walk with aid, due to a mild left hemiparesis. No language deficits have been

reported. He maintains ongoing physiotherapy.

DISCUSSION

Seizures represent the second most frequent symptom of presentation with cerebral AVM. One study described the clinical evolution of 2 groups of patients with epilepsy and AVM, assessing the probability of seizure freedom at 2 years: the first group was patients diagnosed with epilepsy before the diagnosis of cerebral AVM, which statistically associated a lower probability of seizure freedom; the second group of patients who had seizures as an initial symptom at the diagnosis of a cerebral AVM, presented a greater probability of seizure freedom at 2 years, this finding was also associated with a nidus smaller than 30 mm in diameter. In this patient as well as in the second group, seizures presented as an initial manifestation of AVM and a nidus diameter of 45 mm, both were associated with a favorable early evolution, achieving seizure freedom with only ASMs treatment for 1 year. Embolization and a possible secondary ischemic complication were time-related to epilepsy decompensation, which rapidly escalated to self-sustained seizures and an SRSE. In the second group, various seizure pathophysiological mechanisms have been proposed, such as those directly related to hemorrhage and hemosiderosis, as well as those secondary to vascular steal, perinidal edema, and factors related to the size and location of the nidus⁽¹¹⁾. On the other hand, various therapeutic approaches have been proposed for cerebral AVMs, including close medical follow-up, particularly in cases without rupture, microsurgery, radiosurgery, embolization and, in the last case, the combination of the above. However, there is a lack of consensus on what the treatment of choice should be, where it has been proposed to consider, among other variables, age, clinical presentation, type of vascular nidus, size, location and vascular anatomy, which makes therapeutic decisions difficult.⁽⁶⁾

This case serves as a good starting point to discuss the association described between Epilepsy and AVMs, as well as the different therapeutic strategies proposed. In patients with epilepsy,

the evolution towards SRSE is worrying, since mortality rates between 30 and 50% (13) and 13% of serious neurological sequelae⁽¹⁷⁾ have been reported. To this date, there is no agreed protocol for its resolution. Treatment options are selected according to each particular clinical context. Facing the failure of pharmacological strategies and the prolongation of the SRSE, favorable evolutions have been reported with various surgical options, including focal, lobar or multilobar resections, hemispherectomies (anatomical, functional or modified), callosotomy and multiple subpial transections with or without focal resection⁽¹⁸⁾. On the other hand, the recommendation for treatment in AVM points towards a more active management in Spetzler grades 1-2, while in Spetzler grades 4-5 a more conservative treatment and clinical and imaging follow-up are suggested.^(19,20)

Due to the lack of consensus on the treatment of unruptured Spetzler 3 AVMs, it has been proposed that this should be individualized patient by patient. This case shows how the embolization treatment generated a secondary complication in the form of a focal SRSE, which required to be evaluated with an epilepsy surgery strategy in mind, in order to address both the vascular lesion and the relevant epileptogenic network in a comprehensive manner. In this context, the decision of epilepsy surgery for this patient was made after a multidisciplinary team discussion that included both intensivists and the epilepsy surgery team, deciding on surgical treatment in view of the time of evolution of refractoriness of the SE. Multiple other variables were taken into consideration, such as the risk of associated morbidity and mortality of both the SE and the surgery, the use of various medical treatments and their therapeutic failure including the use of anesthetics, multiple ASMs and corticosteroids, among others, the presence of an extensive but focal lesion within the right hemisphere, and the lateralization and focalization of the epileptiform activity with the information obtained from the non-invasive neurophysiological study. Consent was obtained prior to the surgery, after an extensive conversation with the family in which it was clarified that the objective of the

surgical procedure consisted in trying to stop the SRSE although the patient could continue having seizures. Surgical risks were explained as well, emphasizing the complexity of combining vascular and epilepsy surgery techniques. Surgical planning had two objectives, to perform the AVM resection following vascular neurosurgery criteria, and to expand the resection to also include non-eloquent temporal parenchyma that was part of the epileptogenic zone defined by clinical, imaging and EEG findings. The disconnection of ictal propagation tracts connecting the epileptogenic zone to the precentral motor area of the face and arm was performed as well, trying not to injure the eloquent motor parenchyma. Once surgery was performed and the objectives of the proposed plan were achieved, subsequent rehabilitation treatment and maintenance of combined conventional ASM therapy favorably changed the prognosis that was originally proposed for this patient. It is important to emphasize that in these cases of SRSE that already have 2 weeks of evolution, the possibility of performing epilepsy surgery should always be considered. Thus, the collaboration, interaction and help between professionals from the epilepsy team and the ICU can determine a dramatic change in the prognosis of this condition. The mere fact of postponing decisions can have direct repercussions on the sequelae and risk of death in patients with SRSE⁽¹³⁾. The type of surgery and

the optimal time to perform it is not clear in the literature. Focal resection has been recommended for patients with a well-defined ictal onset zone in non-eloquent cortex and persistent SRSE despite appropriate drug therapy (Level U, 7 class IV studies)⁽¹⁸⁾. Substantial morbidity and mortality are likely to accumulate the longer the duration of the SRSE. Some authors have suggested a period of two weeks of failed medical treatment as sufficient justification to consider surgery.⁽¹³⁾

CONCLUSION

We presented a clinical case of a patient with epilepsy and AVM, that evolved into a SRSE after an ischemic/necrotic lesion secondary to an initially successful embolization that was later complicated by reperfusion and extravasation of embolization material. An intervention combining the vascular approach for the treatment of AVM and epilepsy surgery was performed, thus expanding the resection and disconnection of relevant epileptogenic tissues. By performing this combined approach, the surgery allowed the control of the SRSE and at the same time an adequate control of his epilepsy with Engel IIA at 2 years of follow-up. The need to approach epilepsy surgery in SRSE is highlighted, although the criteria and recommendations yet to be agreed upon in the literature.

REFERENCES

1. Friedlander RM. Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med.* 2007;356(26):2704-12.
2. Khumtong R, Katawatee K, Amornpojnimmann T, Riabroi K, Sungkaro K, Korathanakhun P. Predictors of seizure control in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Epilepsy Behav EB.* 2022;128:108575.
3. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, et al. The New York Islands AVM Study: Design, Study Progress, and Initial Results. *Stroke.* 2003;34(5):e29-33.
4. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous Malformations of the Brain in Adults. *N Engl J Med.* 1999;340(23):1812-8.
5. Feghali J, Huang J. Updates in arteriovenous malformation management: the post-ARUBA era. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(1):34-9.
6. Solomon RA, Connolly ES. Arteriovenous Malformations of the Brain. Ropper AH, editor. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1859-66.
7. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Prospective, Population-Based Detection of Intracranial Vascular Malformations in Adults: The Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke.* 2003;34(5):1163-9.

8. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006;66(9):1350-5.
9. Van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Al-Shahi Salman R, et al. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain*. 2008;132(2):537-43.
10. Fukuda K, Majumdar M, Masoud H, Nguyen T, Honarmand A, Shaibani A, et al. Multicenter assessment of morbidity associated with cerebral arteriovenous malformation hemorrhages. *J NeuroInterventional Surg*. 2017;9(7):664-8.
11. Soldozy S, Norat P, Yağmurlu K, Sokolowski JD, Sharifi KA, Tvrdik P, et al. Arteriovenous malformation presenting with epilepsy: a multimodal approach to diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2020;48(4):E17.
12. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
13. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(10):2802-18.
14. Kantanen A-M, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-Peijari M, Bäcklund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy Behav*. 2015;49:131-4.
15. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci*. 2005;25(34):7724-33.
16. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitingner M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1-29.
17. Yonamoto A, Mukae N, Shimogawa T, Uehara T, Shigeto H, Sakata A, et al. Good seizure outcome after focal resection surgery for super-refractory status epilepticus: Report of two cases. *Surg Neurol Int*. 2022;13:164.
18. Ochoa JG, Dougherty M, Papanastassiou A, Gidal B, Mohamed I, Vossler DG. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus: A Review. *Epilepsy Curr*. 2021;21(6):405-15.
19. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery*. 2010;66(4):702-13; discussion 713.
20. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al; international ARUBA investigators. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):614-21.

Correspondence:

Mariano García V.
 Camino Otoñal 1056, Las Condes
 mariano.garcia.venegas@gmail.com
 Phone: +56981362932 - +34613321180

6.2. Anexo 2. Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)



Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Comité de Ética Científico

PROTOCOLO DE APROBACIÓN DE PROYECTOS CLÍNICOS

Con fecha 17 de Mayo de 2022, el CEC del S.S.M. Oriente analizó y aprobó el proyecto de investigación, titulado:

"Alternativa quirúrgica en estado epiléptico super refractario relacionado con malformación arteriovenosa no rota."

y que conducirá como Investigador Responsable el **Dr. Hernán Acevedo Gallardo**, en el **Instituto Nacional de Neurocirugía**, ubicado en José Manuel Infante 553, Providencia, RM, Chile.

Se analizó y aprobó los siguientes documentos del Proyecto de Investigación :

- Proyecto de investigación titulado "Alternativa quirúrgica en estado epiléptico super refractario relacionado con malformación arteriovenosa no rota."
- Resumen del Proyecto de investigación.

Tomó conocimiento de:

- Autorización de la Dra. María Teresa Labra, Directora del Instituto Nacional del Tórax, de fecha 11 de Mayo de 2022.
- Carta de fecha 13 de Mayo de 2022.Ref. Solicitud de análisis del proyecto de de investigación titulado "Alternativa quirúrgica en estado epiléptico super refractario relacionado con malformación arteriovenosa no rota."
- CV del Investigador Principal: Dr. Hernán Acevedo Gallardo.

Envío a usted la nómina de los miembros permanentes del CEC del S.S.M. Oriente al 17 de Mayo de 2022:

Dr. Ricardo Vacarezza Y	Bioeticista (Presidente)	No institucional
Dr. Lientur Taha M.	Neurocirujano (Vicepresidente)	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dra. M. Esther Meroni L.	Geriatra (Secretaria)	No institucional
EU Elena Núñez M.	Coordinadora	No institucional
Dr. Rómulo Melo Monsalve	Neurocirujano	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dr. Manuel Sedano Lorca	Gineco-Obstetra	Hospital Dr. Luis Tisné
Dr. Jorge Plasser Troncoso	Cirujano- Oncólogo	Hospital del Salvador
Dr. Pablo Vera Barroso	Médico Cirujano	Hospital del Salvador
Dr. Andrés Stuardo Luengo	Neurólogo	Hospital del Salvador
Sra. Angélica Sotomayor	Abogado	No institucional
Sr. Hugo Gutiérrez Guerra	Miembro de la Comunidad	No institucional

Dra. María Esther Meroni Lays
Secretaria




Santiago, 17 de Mayo de 2022

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Castillo-Rangel C, Marín G, Hernandez-Contreras KA, Zarate-Calderon C, Vichi-Ramirez MM, Cortez-Saldias W, et al. Atlas of Nervous System Vascular Malformations: A Systematic Review. *Life* 2022;12(8):1199.
2. Narsinh KH, Gautam A, Baker A, Cooke DL, Dowd CF. Vascular anomalies: Classification and management. 2021. page 345–60.
3. Ahlawat S, Fayad LM, Durand DJ, Puttgen K, Tekes A. International Society for the Study of Vascular Anomalies Classification of Soft Tissue Vascular Anomalies: Survey-Based Assessment of Musculoskeletal Radiologists' Use in Clinical Practice. *Curr Probl Diagn Radiol* 2019;48(1):10–6.
4. Ricci K. Advances in the Medical Management of Vascular Anomalies. *Semin Intervent Radiol* 2017;34(03):239–49.
5. Friedlander RM. Arteriovenous Malformations of the Brain. *New England Journal of Medicine* 2007;356(26):2704–12.
6. Sabayan B, Lineback C, Viswanathan A, Leslie-Mazwi TM, Shaibani A. Central nervous system vascular malformations: A clinical review. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(2):504–22.
7. Khumtong R, Katawatee K, Amornpojnimman T, Riabroi K, Sungkaro K, Korathanakhun P. Predictors of seizure control in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Epilepsy & Behavior* 2022;128:108575.
8. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP, et al. The New York Islands AVM Study. *Stroke* 2003;34(5).
9. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous Malformations of the Brain in Adults. *New England Journal of Medicine* 1999;340(23):1812–8.
10. Adams DM. Practical Genetic and Biologic Therapeutic Considerations in Vascular Anomalies. *Tech Vasc Interv Radiol* 2019;22(4):100629.
11. De Benedictis A, Pietrobattista A, Talamanca LF, Monti L, Paolantonio G, Natali GL, et al. “De novo” brain arteriovenous malformation in a child with congenital

porto-systemic shunt and multisystemic angiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2022;217:107236.

12. Rodrigues de Oliveira LF, Castro-Afonso LH de, Freitas RK de, Colli BO, Abud DG. De Novo Intracranial Arteriovenous Malformation—Case Report and Literature Review. *World Neurosurg* 2020;138:349–51.
13. Rinaldo L, Lanzino G, Flemming KD, Krings T, Brinjikji W. Symptomatic developmental venous anomalies. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(5):1115–25.
14. Feghali J, Huang J. Updates in arteriovenous malformation management: the post-ARUBA era. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5(1):34–9.
15. Solomon RA, Connolly ES. Arteriovenous Malformations of the Brain. *New England Journal of Medicine* 2017;376(19):1859–66.
16. Bertino F, Trofimova A V., Gilyard SN, Hawkins CM. Vascular anomalies of the head and neck: diagnosis and treatment. *Pediatr Radiol* 2021;51(7):1162–84.
17. Mohr JP, Kejda-Scharler J, Pile-Spellman J. Diagnosis and Treatment of Arteriovenous Malformations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(2):324.
18. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Prospective, Population-Based Detection of Intracranial Vascular Malformations in Adults. *Stroke* 2003;34(5):1163–9.
19. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw A V., Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006;66(9):1350–5.
20. van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Al-Shahi Salman R. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain* 2008;132(2):537–43.
21. Fukuda K, Majumdar M, Masoud H, Nguyen T, Honarmand A, Shaibani A, et al. Multicenter assessment of morbidity associated with cerebral arteriovenous malformation hemorrhages. *J Neurointerv Surg* 2017;9(7):664–8.

22. Soldozy S, Norat P, Yağmurlu K, Sokolowski JD, Sharifi KA, Tvrdik P, et al. Arteriovenous malformation presenting with epilepsy: a multimodal approach to diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus* 2020;48(4):E17.
23. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015;56(10):1515–23.
24. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011;134(10):2802–18.
25. Kantanen AM, Reinikainen M, Parviainen I, Ruokonen E, Ala-Peijari M, Bäcklund T, et al. Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy & Behavior* 2015;49:131–4.
26. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA_A Receptors, Loss of Inhibition, and a Mechanism for Pharmacoresistance in Status Epilepticus. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(34):7724–33.
27. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65(4):476–83.
28. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients With Brain Arteriovenous Malformations for Surgery. *Neurosurgery* 2010;66(4):702–13.
29. Engel J JCGSW. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Second edition. Lippincott Williams & Wilkins,; 2007.
30. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2021;38(1):1–29.
31. Yonamoto A, Mukae N, Shimogawa T, Uehara T, Shigeto H, Sakata A, et al. Good seizure outcome after focal resection surgery for super-refractory status epilepticus: Report of two cases. *Surg Neurol Int* 2022;13:164.

32. Ochoa JG, Dougherty M, Papanastassiou A, Gidal B, Mohamed I, Vossler DG. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus: A Review. *Epilepsy Curr* 2021;21(6):405–15.
33. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *The Lancet* 2014;383(9917):614–21.

8. TABLAS Y FIGURAS

8.1. Tablas

8.1.1. *Tabla 1. Escala grado Spetzler-Martin.^[27] Se utiliza para evaluar el riesgo quirúrgico de Malformaciones Arteriovenosas cerebrales (MAV). Se asigna un puntaje del 1 al 5 a la MAV según tres criterios: tamaño, ubicación y relación con el sistema venoso. Cuanto mayor sea el puntaje, mayor es la complejidad y el riesgo de la MAV*

Tamaño		
	Pequeña (<3 cm)	1
	Mediana (3-6 cm)	2
	Grande (>6 cm)	3
Localización		
	No elocuente	0
	Elocuente	1
Venas		
	Superficial	0
	Profunda	1
Grado		
		1-5

8.1.2. *Tabla 2. Escala suplementaria Lawton-Young.^[28] Se utiliza para evaluar el riesgo de hemorragia en pacientes con Malformaciones Arteriovenosas cerebrales (MAV). Incorpora otros factores clínicos como la edad del paciente, la presentación clínica y el tipo de nido vascular para estimar el riesgo de hemorragia. Se asigna un puntaje del 1 al 5, donde un puntaje más alto indica un mayor riesgo de hemorragia.*

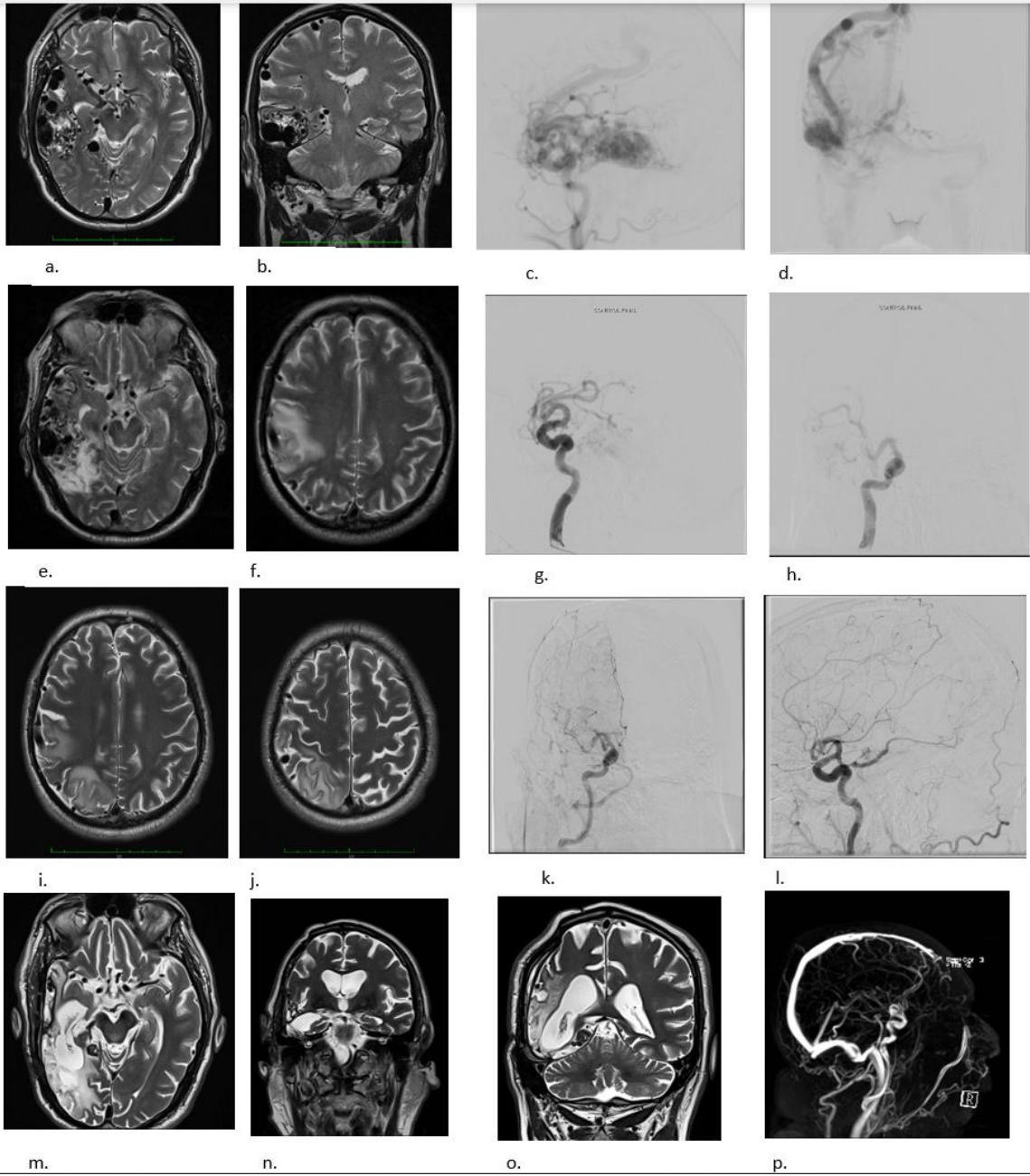
Edad		
	<20 años	1
	20 – 40 años	2
	>40 años	3
Presentación		
	No rota	0
	Rota	1
Patrón de nido		
	Compacto	0
	Difuso	1
Grado		1-5

8.1.3. *Tabla 3. Clasificación Ampliada de la Escala de Engel para Resultados de Cirugía de Epilepsia.^[29] Proporciona una evaluación detallada de los resultados postoperatorios en pacientes sometidos a cirugía de epilepsia, permitiendo una comprensión de los beneficios y limitaciones de este enfoque terapéutico.*

Categoría	Descripción
Engel Ia	Ausencia completa de convulsiones y de auras después de la cirugía.
Engel Ib	Ocasional aura simple, sin convulsiones, después de la cirugía.
Engel Ic	Ocasional convulsión focal sin generalización después de la cirugía, sin impacto significativo en la calidad de vida.
Engel IIa	Rara vez convulsiones. El paciente experimenta convulsiones ocasionales después de la cirugía, pero no afectan significativamente su calidad de vida.
Engel IIb	Ocasional convulsión focal sin generalización después de la cirugía, sin impacto significativo en la calidad de vida.
Engel IIIa	Convulsiones significativas pero mejoradas. El paciente tiene convulsiones frecuentes después de la cirugía, y aunque han mejorado en comparación con antes de la cirugía, aún tienen un impacto negativo en su calidad de vida.
Engel IIIb	Convulsiones frecuentes después de la cirugía, con cierta mejoría en comparación con antes de la cirugía, pero aún con un impacto negativo significativo en la calidad de vida.
Engel IV	Sin mejoría. El paciente no experimenta mejoría en sus convulsiones después de la cirugía.

8.2. Figuras

8.2.1. *Figura 1. (a-b) RM (2018) corte axial y coronal T2: MAV temporal derecha no rota; (c-d) Angiografía diagnóstica (2018) MAV temporal derecha no rota (45mm) con aferencias desde ramas temporales de ACP y ACM derecha, aneurisma de flujo en rama temporal de ACP derecha, Spetzler Martin 3, drenaje venoso mixto superficial y profundo; (e-f-i-j) RM, corte coronal T2 (2019) extensa MAV temporal derecha, parcialmente embolizada, con zonas de necrosis cortical temporal y parietooccipital derecha, con gruesas venas de drenaje de superficie. Alteración de señal en región frontoparietal derecha que pudiera corresponder a edema vasogénico (dinámica de flujos); (g-h) Angiografía post embolización (05/2019) MAV embolizada con exclusión total; (k- l) Angiografía postoperatoria (30/08/2021) MAV temporooccipital derecha embolizada y operada con exclusión completa; (m-n-o) RM T2, axial y coronal de lecho quirúrgico con exéresis temporal de MAV, desconexión cortical surco central; (p) Angio-RM revela exclusión completa de MAV.*



8.2.2. **Figura 2. (a) EEG (12/08/2019) Actividad basal sin organización de gradiente, con actividad periódica de ondas lentas bilaterales, con fluctuación de frecuencia y mayor amplitud anterior derecha; (b-c-d) EEG (22/08/2019) Trazado hipovoltado con registro de crisis epiléptica de inicio focal témporo-occipital derecho (T4-T6-O2). Múltiples crisis de similares características fueron registradas, con una duración de entre 90 y 180 segundos.**

