

## Guía clínica. Fármacos antiepilépticos de elección para crisis focales y generalizadas en adultos

Leopoldo Rivera-Castaño<sup>1</sup>, Horacio Senties-Madrid<sup>2</sup>, Jesús Berumen-Jaik<sup>3</sup> e Iris E. Martínez-Juárez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>CIMA Centro Internacional de Medicina, Chihuahua, Chihuahua; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>3</sup>Hospital Infantil Universitario, Torreón, Coahuila; <sup>4</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México. México

### Resumen

El pilar del tratamiento en pacientes con epilepsia son los fármacos antiepilépticos (FAE). En la actualidad se cuenta con un número importante de FAE en México. Para el manejo farmacológico del paciente con epilepsia se debe conocer la farmacocinética de los FAE, dosis, mecanismo de acción y formulaciones. La monoterapia permite la ausencia absoluta de crisis en entre el 70 y el 80% de los pacientes con epilepsias, ya sean focales o generalizadas. Cuando a pesar del uso de un FAE en monoterapia no se logre el control de las crisis epilépticas se debe considerar el uso de un segundo FAE, situación en la cual se propone la combinación en forma empírica de FAE con diferentes mecanismos de acción. En el paciente que persiste con crisis epilépticas con el uso de un FAE adecuado, a dosis adecuadas y con adherencia terapéutica deberá considerarse nuevamente el diagnóstico correcto del tipo de crisis y el diagnóstico diferencial, con una nueva evaluación clínica y de estudios de gabinete.

**Palabras clave:** Fármacos antiepilépticos. Monoterapia. Politerapia. Adulto.

### Clinical guideline. Antiepileptic drugs of choice for focal and generalized seizures in adult patients with epilepsy

### Abstract

The mainstay of treatment in patients with epilepsy is the use of antiepileptic drugs (AEDs). Currently, there are a significant number of AEDs in Mexico. For the pharmacological management of the patient with epilepsy, it is important to know the pharmacokinetics, dosage, mechanism of action, and formulations of the AEDs. 70-80% of patients with either focal or generalized seizures are completely seizure free on AED monotherapy. When, despite the use of AED in monotherapy, seizure freedom is not achieved, a second AED should be used; AEDs with different mechanisms of action are empirically combined

### Correspondencia:

Leopoldo Rivera-Castaño

E-mail: drleopoldo.rivera@yahoo.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-01-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000055

Disponible en internet: 09-08-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):25-32

[www.revexneurociencia.com](http://www.revexneurociencia.com)

*for this purpose. If a patient persists in having seizures with the use of an adequate AED, at appropriate doses and with therapeutic adherence, a correct diagnosis of the seizure type and a differential diagnosis should be reconsidered using a new clinical evaluation and auxiliary diagnostic tests.*

**Key words:** Antiepileptic drug. Monotherapy. Polytherapy. Adult.

## Introducción

La presente es una guía clínica de tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos en el primero y segundo niveles de atención. Su elaboración consistió en establecer las preguntas PICO y el desarrollo de estas; los niveles de evidencia se basaron en artículos publicados en revistas indexadas y en otras guías internacionales como las de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Guía de Epilepsia del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE), así mismo se emiten recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia (PPE).

### ¿Cuál es la farmacocinética de los fármacos antiepilépticos?

En general, los FAE más nuevos tienen una cinética más predecible y menores riesgos de interacciones medicamentosas. Esto se debe a que muchos están mínimamente o no unidos a las proteínas séricas, son principalmente eliminados por vía renal o metabolizados por isoenzimas sin citocromo P450 y tienen un potencial menor para inducir/inhibir varios sistemas de enzimas hepáticas<sup>1</sup> (Tabla 1).

### ¿Cuáles son las ventajas y cuáles las limitaciones que tiene la monoterapia en el control de la epilepsia en el adulto?

En la década de los 70 empezó a cuestionarse la práctica de inicio de terapia con polifarmacia por los efectos tóxicos de la misma, reconociendo que no existía evidencia científica de que dos o tres FAE eran más efectivos que uno solo. Por otro lado, los primeros estudios observacionales de aquella época reportaron que al pasar de politerapia a monoterapia los pacientes con crisis epilépticas tendieron a experimentar menos efectos secundarios con incluso mejor control de sus crisis<sup>2</sup>.

El FAE ideal debería ser eficaz para el control de cualquier tipo de crisis epilépticas, conociendo a la perfección su mecanismo de acción con una farmacocinética y farmacodinámica sencilla, sin unión a

proteínas plasmáticas y sin metabolitos activos para evitar interacciones con otros FAE o con otros fármacos, dada la comorbilidad que se presenta en las personas con epilepsia; que tenga una óptima relación entre eficacia y tolerabilidad/seguridad. Además, debería ser barato dada la necesidad del uso crónico. Los FAE actualmente en uso están muy lejos del perfil del FAE ideal<sup>3</sup>.

Brodie, et al., en el 2018 reportan los resultados de un estudio prospectivo de un total de 1,795 pacientes ingleses sin tratamiento previo que recibieron su primer FAE, con una edad media de 32 años (rango: 9 a 93 años), seguidos desde 1982 al 2012. El 63.7% de los pacientes se encontraban libres de crisis, el 57.3% con monoterapia estaban libres de crisis, el 6.4% con politerapia estaban libre de crisis y el 36.3%, considerados como refractarios, tomaban dos o más FAE sin control de las crisis, con un nivel de evidencia clase IV (Fig. 1 y Tabla 2)<sup>3</sup>.

La monoterapia es el estándar de oro para el inicio del tratamiento de las crisis focales y generalizadas en el adulto, con la finalidad de lograr el 100% de control; sin embargo, es importante considerar que de un 20 a un 30% no logra esta meta<sup>3</sup>.

### ¿Cuál es el FAE de primera elección en las crisis de inicio focal y cuál es el de primera línea en las crisis de inicio generalizado en el adulto?

Para el inicio de tratamiento, con base en la farmacocinética y farmacodinámica hay que iniciar con una dosis gradualmente progresiva para llegar a la dosis terapéutica recomendada, que en el adulto no siempre se calculan los miligramos por kilogramo de peso, particularmente en los FAE de nueva generación, considerando los aspectos relacionados con el FAE, con las características del paciente y los aspectos de costo/biodisponibilidad<sup>4-6</sup> (Tabla 3). El FAE de primera elección dependerá fundamentalmente de la confirmación clínica de epilepsia reconociendo el tipo de crisis en un primer nivel, el tipo de epilepsia en un segundo nivel y de ser posible en un tercer nivel el diagnóstico del síndrome epiléptico que presenta el paciente y en cuarto

**Tabla 1.** Dosis, mecanismo de acción, presentación y farmacocinética en el adulto de los FAE disponibles en México<sup>1</sup>

FAE	Dosis inicial	Dosis final	Mecanismo de acción	Presentación liberación prolongada	Presentación parenteral	Biodisponibilidad (%)	T. Máx. (h)	Volumen de distribución (l/kg)	Unión a PP 37°C (%)	Vida media (h)	Depuración (l/kg/h)
<b>BRV</b>	50 mg 1 toma	25-100 mg 2 tomas	SV2	No	Sí	100	0.25 a 3	0.5	≤ 22	9	3.6 l/h
<b>CBZ</b>	100-400 mg 2 a 3 tomas	600-1200 2 a 3 tomas	SC	Sí	No	75 a 85	2 a 24	0.8 a 2	70 a 80	16 a 24	0.133
<b>CLB</b>	5 mg 2 tomas	5 mg 2 tomas	G	No	No	90 a 100	2	0.9 a 0.4	87 a 90	20	-
<b>CLZ</b>	-	1-20 mg 1 a 3 tomas	G	No	No	80 a 90	1 a 4	3	80 a 90	20 a 60	0.09
<b>DZP</b>	Oral e i.v. 0.15-0.2 mg/kg máximo 10 mg/dosis	-	G	No	Sí	75 a 100	1 a 4	1.1	95	32 a 47	-
<b>ESM</b>	250 mg 2 tomas	1,500 mg 2 a 3 tomas	CC	No	No	90 a 95	3 a 7	0.65	0	30 a 60	0.01 a 0.015
<b>GBP</b>	300 mg 3 tomas	600 mg 3 tomas	G	No	No	60	2 a 4	0.9	0	4 a 6	0.12 a 0.13
<b>LCS</b>	100 mg 2 tomas	200 mg 2 tomas	SC	No	Sí						
<b>LEV</b>	125-500 mg 2 tomas	1,000-3,000 mg 2 tomas	SV2	Sí	Sí	95 a 100	0.6 a 1.3	0.5 a 0.7	< 10	6 a 8	0.6 ml/min/kg
<b>LTG</b>	12.50 mg 1 a 2 tomas	100-600 mg 1 a 2 tomas	SC	No	No	95 a 100	2 a 5	0.9 a 1.22	55	24 a 35	0.044 a 0.84
<b>OXC</b>	300-600 mg 2 tomas	600-2,400 mg 2 tomas	SC	Sí	No	95 a 100	4.5	0.7 a 0.8	40	4 a 9	-
<b>PB</b>	25-50 mg 1 a 2 tomas	100-200 mg 1 a 2 tomas	G	No	No	95 a 100	8	0.42 a 0.75	45 a 60	50 a 140	0.006 a 0.009
<b>PGB</b>	150 mg 2 o 3 tomas	200-600 mg 2 o 3 tomas	G	No	No	90 a 100	< 1	0.56	0	6.3	0.083

*(Continúa)*

**Tabla 1.** Dosis, mecanismo de acción, presentación y farmacocinética en el adulto de los FAE disponibles en México<sup>1</sup> (Continuación)

FAE	Dosis inicial	Dosis final	Mecanismo de acción	Presentación liberación prolongada	Presentación parenteral	Biodisponibilidad (%)	T. Máx. (h)	Volumen de distribución (l/kg)	Unión a PP 37°C (%)	Vida media (h)	Depuración (l/kg/h)
<b>PHT</b>	200-300 mg 2 o 3 tomas	300-500 mg 2 o 3 tomas	SC	No	Sí	85 a 90	10 a 15	0.5 a 0.8	70 a 95	7 a 48	0.003 a 0.02
<b>PRM</b>	100-125 mg 1 a 2 tomas	750-2,000 mg 1 a 2 tomas	G	No	No	90 a 100	3 a 4	0.6 a 1	20 a 30	5 a 18	0.006 a 0.009
<b>TPM</b>	25-50 mg 2 tomas	125-200 mg 2 tomas	M	No	No	80 a 100	3.7	0.55 a 0.8	9 a 17	15 a 23	0.022 a 0.036
<b>VGB</b>	500 mg 2 tomas	1,500 mg 2 tomas	G	No	No	60 a 80	2 a 3	0.8	-	4 a 7	0.102 a 0.114
<b>VPA</b>	200-500 mg 2 a 3 tomas	1,000-3,000 mg 2 a 3 tomas	M	Sí	Sí	< 100	1 a 8	0.1 a 0.4	88 a 92	15 a 17	0.01 a 0.115

FAE: fármaco antiepiléptico; BRV: brivaracetam; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; CLZ: clonazepam; DZP: diazepam; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LCS: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: phenobarbital; PGB: pregabalina; PHT fenitoína; PRM: primidona; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: valproato; i.v.: intravenoso; G: análogo del GABA; M: mecanismo de acción múltiple; SC: canal de sodio.

**Tabla 2.** Datos para la monoterapia en adultos

Datos	Evidencia	Recomendación
Los FAE tienen como objetivo el control total de las crisis y son eficaces si se prescriben correctamente para el síndrome o tipo de crisis adecuado	I y III	A
Se recomienda el inicio de tratamiento con un solo FAE	I y III	A
La dosis del FAE se debe indicar de forma lenta y progresiva hasta alcanzar la dosis terapéutica recomendada	IV	R-PPE
Es importante la toma regular del tratamiento y se debe informar al paciente de lo grave de una suspensión brusca	IV	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia.

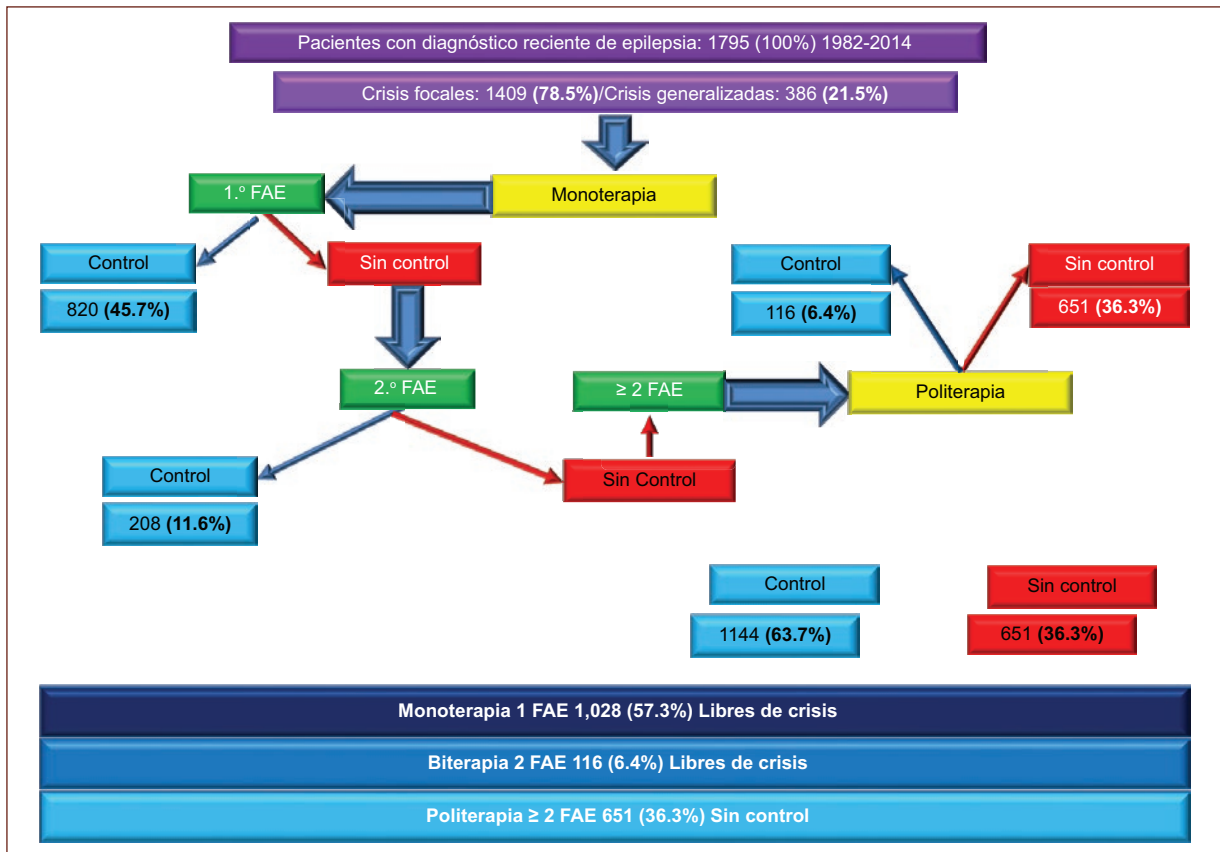
nivel sería el poder determinar la etiología de la epilepsia<sup>7-10</sup> (Tablas 4 y 5).

### ¿Cuándo se reconoce que un FAE de primera línea no es efectivo en el tratamiento de la epilepsia en el adulto y qué recomendaciones serían para el tratamiento con monoterapia con un segundo FAE?

Cuando a pesar de la toma de un FAE de primera línea a dosis y tomas adecuadas, con adherencia terapéutica del paciente, no es efectivo para el control de la epilepsia en el adulto, hay que reconsiderar nuevamente el diagnóstico correcto del tipo de crisis y el diagnóstico diferencial, con una nueva evaluación clínica y de estudios de gabinete<sup>6,12,20-22</sup> (Tabla 5).

### En el momento en que la monoterapia con dos o más regímenes no fue suficiente para el control total de las crisis: ¿qué fármacos antiepilépticos son los adecuados cuando se requiere combinar dos FAE, en el adulto?

Es un hecho que aún no existen estudios clase I, II o III para la biterapia. La posibilidad de que un 4 a 25%



**Figura 1.** Control farmacológico de las crisis epilépticas (adaptada de Chen, et al., 2018<sup>3</sup>).

**Tabla 3.** Variables al considerar el fármaco antiepiléptico (FAE) de primera elección en monoterapia<sup>6</sup>

Variables relacionadas al FAE	Variables relacionadas al paciente	Otras variables
- FAE primario para el tipo de crisis	- Antecedentes genéticos	- Disponibilidad del FAE
- Reacciones idiosincráticas	- Edad de inicio de las crisis	- Costo del FAE
- Efectos adversos dependientes de la dosis	- Género	
- Farmacocinética	- Comorbilidades	
- Farmacodinámica	- Medicamentos concomitantes	
- Teratogenicidad	- Capacidad para deglutir	
- Interacciones		
- Presentación acción corta/prolongada		

FAE: fármaco antiepiléptico.  
Adaptada de Glauser, et al., 2006<sup>6</sup>.

de los pacientes que no respondieron a la monoterapia puedan quedar libres de crisis con biterapia, es decir que requieran la administración de dos FAE para el control total de sus crisis, solo tiene evidencia clase IV<sup>3,23</sup>.

En forma empírica se ha propuesto la combinación de FAE con diferentes mecanismos de acción, mínima interacción entre los FAE y diferente espectro de los efectos adversos<sup>24,25</sup> (Tablas 1 y 6).

**Tabla 4.** Datos para la monoterapia en crisis de inicio focal en adultos\*<sup>9-19</sup>

Datos	Evidencia	Recomendación
Los FAE de elección para el inicio del tratamiento con monoterapia en las crisis de inicio focal son: CBZ, PHT, LTG y LEV	I y III	A
El nivel de evidencia para el VPA es de estudios clase II y III para el control de crisis de inicio focal	II y III	B
La evidencia para la monoterapia de las crisis de inicio focal con PB o con PRM son clase II y III sin evidencia estadísticamente significativa comparada con los efectos adversos de la CBZ y la PHT	II y III	C
La VGB, con solo un estudio clase I; en la actualidad los datos son insuficientes para recomendarla en monoterapia de crisis de inicio focal dado el riesgo-beneficio de afectación del campo visual	I y IV	C
Para BRV, GBP, OXC, PGB y TPM, los datos son insuficientes para su recomendación como monoterapia en epilepsia con crisis de inicio focal	IV	U

\*Los FAE están en orden alfabético y son los disponibles en México<sup>6,10-18</sup>.

FAE: fármaco antiepiléptico; PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; LEV: levetiracetam; VPA: valproato; PB: fenobarbital; PRM: primidona; VGB: vigabatrina; BRV: brivaracetam; GBP: gabapentina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; TPM: topiramato; LTG: lamotrigina.

**Tabla 5.** Datos para la monoterapia en crisis de inicio generalizado en adultos\*<sup>9-21</sup>

Datos	Evidencia	Recomendación
La LTG, el LEV y el VPA son FAE de primera elección para el manejo con monoterapia de las crisis de inicio generalizado motor y no motor en el adulto	II y III	A
Para el tratamiento con monoterapia de crisis de inicio generalizado no motor, los FAE de primera línea son la etosuximida y el VPA; la LTG puede también ser útil	II y III	A
El TPM puede ser útil como monoterapia en crisis de inicio generalizado motoras: tónico-clónicas, tónicas y clónicas	II y III	B
Las crisis de inicio generalizado motoras (mioclónicas) y no motoras (ausencias), se exacerban con la CBZ, la GBP, la PHT, la OXC y la VGB	IV	R-PPE
En el tratamiento de mujeres en edad fértil debe de considerarse el potencial teratogénico de los FAE, en especial del TPM y el VPA		R-PPE

\*Los FAE están en orden alfabético y son los disponibles en México<sup>9-21</sup>.

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia. PHT: fenitoína; CBZ: carbamazepina; LEV: levetiracetam; VPA: valproato; PB: fenobarbital; PRM: primidona; VGB: vigabatrina; BRV: brivaracetam; GBP: gabapentina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; TPM: topiramato; LTG: lamotrigina

**Tabla 6.** Datos para utilizar un segundo fármaco antiepiléptico (FAE) en monoterapia<sup>6,12,20-22</sup>

Datos	Evidencia	Recomendación
Si el primer FAE es mal tolerado a dosis bajas debe utilizarse otro FAE recomendado entre los de primera línea.	IV	R-PPE
Cuando se llega a una dosis terapéutica media del FAE elegido y no se logra el 100% de control en plazo máximo de seis meses, se debe utilizar otro FAE con perfil farmacológico diferente.	IV	R-PPE
Cuando es necesario cambiar de FAE, se introduce el otro FAE en forma gradual a la dosis recomendada y se valora la suspensión lentamente progresiva del primer FAE.	IV	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia.

La biterapia que ha demostrado ser más eficaz es la combinación de un bloqueador de canales de sodio (SC) con uno de amplio espectro con un mecanismo

de acción múltiple (M), como lamotrigina (LTG) y valproato (VPA), sin olvidar su potencial teratogénico (Tablas 7 y 8)<sup>23-36</sup>.

**Tabla 7.** Datos para la biterapia en crisis de inicio focal en el adulto<sup>24,25</sup>

Datos	Evidencia	Recomendación
Si la monoterapia con uno o varios regímenes de FAE con recomendación A-B no fue suficiente, deben combinarse dos FAE con recomendación A-B con diferente mecanismo de acción: (SC)+(M), (SC)+(SV2), (SC)+(G) o (SV2)+(M)	I-III	A
El VPA inhibe el proceso de glucoronidación incrementando la vida media de la LTG, por lo que se sugiere adicionar lentamente hasta llegar a una dosis mínima terapéutica la LTG cuando se combina con VPA, para evitar efectos adversos	I-III	A
La combinación de 2 FAE con el mismo mecanismo de acción como los de mecanismo múltiple (M)+(M) tiene datos insuficientes	IV	U
La combinación de 2 FAE con el mismo mecanismo de acción, como los bloqueadores del canal de sodio (SC)+(SC) o los análogos del GABA (G)+(G), no se recomienda, por reportes de ineficacia y aumento de los efectos adversos	IV	R-PPE
La combinación más eficiente de dos FAE de diferente mecanismo de acción para el control de crisis de inicio focal en el adulto que no responde a la monoterapia es (SC)+(M): LTG recomendación A + VPA recomendación B	IV	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia. G: análogo del GABA; M: mecanismo de acción múltiple; SC: canal de sodio; LTG: lamotrigina; VPA: valproato

**Tabla 8.** Datos para la biterapia en crisis de inicio generalizado en el adulto

Datos	Evidencia	Recomendación
Si la monoterapia con uno o varios regímenes de FAE con recomendación A no fue suficiente, deben combinarse dos FAE con recomendación A con diferente mecanismo de acción: (SC)+(M), (SC)+(SV2) o (SV2)+(M)	IV	R-PPE

FAE: fármaco antiepiléptico; R-PPE: recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia; M: mecanismo de acción múltiple; SC: canal de sodio. Adaptada de Chen, et al., 2018<sup>8</sup>.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Mitzel del Carmen Pérez-Carreta por su asistencia editorial para la elaboración de esta guía.

## Bibliografía

- Patsalos PN. Antiepileptic Drug Interactions. A Clinical Guide. 3<sup>rd</sup> ed. London, UK: Springer; 2016.
- Genton P, Roger J. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: a historical perspective. *Epilepsia*. 1997;38(Suppl 5):S2-5.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018; 75:279-86.
- Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-8.
- Baulac M, Patten A, Giorgi L. Long-term safety and efficacy of zonisamide versus carbamazepine monotherapy for treatment of partial seizures in adults with newly diagnosed epilepsy: results of a phase III, randomized, double-blind study. *Epilepsia*. 2014;55:1534-43.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-21.
- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531-42.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 137. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2012.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. Update ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial immunotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsies*. 2013;54(3):551-63.
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Mason AG. Antiepileptic drug immunotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011412.
- Xiao Y, Gan L, Wang J, Luo M, Luo H. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (11):CD008781.
- Nolan SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD001904.
- Nolan SJ, Sudell M, Tudur Smith C, Marson AG. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD012065.
- Nolan SJ, Tudur Smith C, Weston J, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD001031.
- Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD001911.



17. Nolan SJ, Marson AG, Weston J, Tudur Smith C. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD001769.
18. Nolan SJ, Muller M, Tudur Smith C, Marson AG. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD003615.
19. Campos MS, Ayres LR, Morelo MR, Carizio FA, Pereira LR. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:589-98.
20. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev.* 2000;22:75-80.
21. Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 8:31-6.
22. Thurman DJ, Begley CE, Carpio A, Helmers S, Hesdorffer DC, Mu J, et al. The primary prevention of epilepsy: a report of the prevention task force of the international league against epilepsy. *Epilepsia.* 2018;59:905-14.
23. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK. Adverse effects and drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res.* 2017;145:317-26.
24. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:157-63.
25. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure.* 2011;20:369-75.
26. Kumari S, Mishra CB, Tiwari M. Polypharmacological drugs in the treatment of epilepsy: the comprehensive review of marketed and new emerging molecules. *Curr Pharm Des.* 2016;22:3212-25.
27. Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology.* 2014;83:552-60.
28. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol.* 2014;71:985-93.
29. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2010;51:7-26.
30. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 study group. *Epilepsy Res.* 1997;26:423-32.
31. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia.* 1999;40:1141-6.
32. Taing KD, O'Brien TJ, Williams DA, French CR. Anti-epileptic drug combination efficacy in an in vitro seizure model-phenytoin and valproate, lamotrigine and valproate. *PLoS One.* 2017;12:e0169974.
33. Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD001909.
34. Poolos NP, Castagna CE, Williams S, Miller AB, Story TJ. Association between antiepileptic drug dose and long-term response in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;69:59-68.
35. Yasam VR, Jakkli SL, Senthil V, Eswaramoorthy M, Shanmuganathan S, Arjunan K, et al. A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9:1533-46.
36. Lee BI, No SK, Yi SD, Lee HW, Kim OJ, Kim SH, et al. Unblinded, randomized multicenter trial comparing lamotrigine and valproate combination with controlled-release carbamazepine monotherapy as initial drug regimen in untreated epilepsy. *Seizure.* 2018;55:17-22.