

Guía clínica. Suspensión del tratamiento crónico con antiepilépticos

María del C. Loy-Gerala^{1*}, Octavio M. Ibarra-Bravo², María del R. Márquez-Estudillo³, Francisco Mena-Barranco⁴, Francisco J. Rogel-Ortiz⁵, Sandra E. Silva-Sánchez⁶, Hilda, Villegas-Peña⁷ y Avril Molina-García⁸

¹Hospital General de Puebla Dr. Eduardo Vázquez Navarro, SSA, Puebla; ²Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán; ³Hospital Regional de Alta Especialidad, ISSSTE, Puebla; ⁴Hospital General ISSSTE, La Paz, Baja California Sur; ⁵PPE, Veracruz, Veracruz; ⁶Hospital Central Universitario, Chihuahua, Chihuahua; ⁷PPE Guadalajara, Jalisco; ⁸Hospital Infantil de Especialidades, Chihuahua, México

Resumen

La decisión de continuar o retirar los fármacos antiepilépticos (FAE) debe ser tomada en conjunto por el paciente, la familia y/o los cuidadores y el médico especialista, después de una amplia información y discusión de los riesgos y beneficios de su retirada. El paciente y los familiares deben comprender que hay un riesgo de recurrencia de crisis con y sin FAE y se debe tomar en cuenta el tipo de epilepsia, el pronóstico de esta y el estilo de vida del paciente. El retiro debe ser bajo la supervisión de un especialista (neurólogo clínico) y se considerará cuando se hayan cumplido por los menos dos años sin crisis. El tratamiento será retirado de manera gradual en un lapso de al menos 2-3 meses y se retirarán los antiepilépticos de uno por uno. El retiro de benzodiazepinas y barbitúricos será más lento, en no menos de 6 meses o más. Se deberá tener un acuerdo de que en caso de recaída de crisis se regresará a la última dosis previa a la dosis en la cual se presentó la recaída y se solicitará valoración por el especialista.

Palabras clave: Retirar. Fármacos antiepilépticos. Detener los fármacos antiepilépticos.

Clinical guide: discontinuing chronic antiepileptic drug treatment

Abstract

The decision to continue or withdraw the antiepileptic drugs (AEDs) should be taken jointly by the patient, family and/or caregivers and the specialist physician, after extensive information and discussion of the risks and benefits of the withdrawal of the AED. The patient and family members must understand that there is a risk of recurrence of seizures with and without AEDs. The type of epilepsy, the prognosis and the patient's lifestyle should be considered. The withdrawal should be made under the supervision of a specialist (clinical neurologist) and will be considered when they have been fulfilled for at least two years without seizures. The treatment will be gradually withdrawn within a period of at least 2-3 months and the antiepileptics will be removed one by one. Withdrawal of benzodiazepines and barbiturates will be slower, in no <6 months or more. An agreement must be made with respect that in the event of a seizure relapse, the patient will return to the last dose prior to the dose in which the relapse was presented and a clinical neurology interview will also be requested.

Key words: Withdraw. Antiepileptic drugs. Stop antiepileptic drugs.

Correspondencia:

*María del Consuelo Loy-Gerala

E-mail: marialoy1@gmail.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permayer 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: 28-01-2019

Fecha de aceptación: 28-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000058

Disponible en internet: 09-08-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):69-74

www.revexneurociencia.com

¿Cuánto tiempo debe estar el paciente sin presentar crisis epilépticas para considerar suspender los antiepilépticos?

Desde 1996 la Academia Americana de Neurología propuso una guía para la suspensión de antiepilépticos en pacientes libres de crisis epilépticas, con los siguientes criterios: libre de crisis tras 2-5 años de tratamiento, un solo tipo de epilepsia, exploración neurológica normal y un electroencefalograma (EEG) normal¹. Hay muy pocos cambios al respecto de la propuesta antes descrita. Existen muchos trabajos prospectivos y varios metaanálisis al respecto, y no hay un consenso uniforme con respecto al tiempo que un paciente debe estar en remisión antes de suspender el tratamiento y en diversos estudios se propone desde uno hasta cinco años de remisión²⁻⁸. El riesgo de recurrencia es mayor cuando el periodo libre de crisis epilépticas antes de la supresión de la medicación es menor de dos años que cuando es superior a este tiempo⁹. En pacientes libres de crisis durante dos años o más, el riesgo de recurrencia es tanto menor cuanto mayor es el periodo libre de crisis epilépticas antes de suspender la medicación. Así mismo, el riesgo de recurrencia es menor en pacientes que no presentaron crisis después de iniciado el tratamiento con antiepilépticos².

Varios estudios han demostrado que uno de cada tres pacientes presenta una recaída dentro de un periodo de dos años después de la retirada de antiepilépticos. El riesgo de recurrencia de crisis en el mismo periodo de tiempo es dos o tres veces la observada en pacientes que continúan con antiepilépticos. La revisión Cochrane 2015¹⁰ de estudios aleatorizados controlados sobre el retiro de antiepilépticos, se refiere a «retiro temprano» cuando este ocurre con menos de 2 años de tratamiento y «retiro tardío» cuando ocurre con más de 2 años de tratamiento. El periodo libre de crisis en niños para considerar la retirada de antiepilépticos puede ser considerablemente corto con respecto al de los adultos y depende del síndrome epiléptico. Esto es cierto para aquellos casos con evolución favorable, como la epilepsia benigna de la infancia y la epilepsia rolándica¹¹. En estos casos, el tratamiento puede ser suspendido después de un máximo de un año¹².

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda considerar retiro de medicamento en pacientes con un periodo mínimo de 2 años en remisión total de crisis.	Nivel de evidencia 1 Grado de recomendación A

¿Cuáles son los factores de riesgo para recurrencias de crisis epilépticas después de suspendido el antiepiléptico en pacientes pediátricos?

- Crisis generalizadas no motoras tipo ausencias: 20-30% de recaída.
- Crisis focal: 44% de recaída. Las crisis focales con consciencia disminuida tienen mayor riesgo de recaída.
- Epilepsia mioclónica juvenil: recurre en el 33-78%, solo el 2.5-26% pueden suprimir el tratamiento.
- Síndrome de West, Lennox-Gastaut y Dravet tienen alto riesgo de recurrencia.

Otros factores:

- Epilepsias sintomáticas: 41-42% de riesgo.
- Anomalías neurológicas presentes en el nacimiento.
- Cinco crisis por año en promedio: recaída del 68%.
- Crisis de duración prolongada.
- Antecedente de crisis febriles con riesgo de recaída dos veces mayor.
- Larga duración de la epilepsia antes de la remisión.
- Edad de inicio de la epilepsia menor a 2 años y mayor a 12 años.
- Diez crisis o más antes de la remisión.
- Retraso en el neurodesarrollo, coeficiente intelectual (CI) menor a 70.
- EEG con actividad epileptiforme antes del retiro.
- Menos de dos años sin crisis¹⁰.

Se tienen pocos estudios que demuestren que el sexo femenino y un antecedente familiar de epilepsia son factores de riesgo aumentado para recaída¹³⁻¹⁹.

Recomendaciones ante factores de riesgo de recurrencia de crisis epilépticas en niños	Grado de recomendación
Se pueden suspender los antiepilépticos en caso de epilepsia focal y la mayoría de las epilepsias generalizadas genéticas. Evaluar el no suspender el tratamiento en epilepsias generalizadas sintomáticas o de causa desconocida, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia parcial sintomática, debido a su alto porcentaje de recaída.	B
En niños, el principal factor de riesgo de recurrencia es la etiología, la continuación del tratamiento no garantiza la ausencia de recurrencias.	A
El EEG anormal, la edad de inicio de las crisis, discapacidad intelectual, exploración neurológica anormal en el nacimiento, alteraciones en estudios de neuroimagen, historia familiar de epilepsia y crisis febriles por sí solos no deberán	B

ser tomados como justificantes para evitar suspender el tratamiento si no existen otros predictores negativos asociados.	
El sexo no deberá ser un factor aislado para decidir el no suspender el antiepiléptico.	C
Se debe advertir que tomar dos o más antiepilépticos en el momento del inicio de retiro de tratamiento puede estar asociado a un riesgo mayor de recaída. De cualquier forma, no contraindica el retiro.	C
La decisión de frenar o continuar el tratamiento no depende del tipo de antiepiléptico retirado.	C

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
En pacientes con epilepsias con más de dos años libres de crisis, sin factores de riesgo, se recomienda el retiro gradual de los antiepilépticos, tomando esta decisión en conjunto con el paciente y/o los cuidadores.	Nivel de evidencia 1 Grado de recomendación B
En pacientes con epilepsias con más de dos años libres de crisis con factores de riesgo para recurrencia deberá evaluarse el riesgo/beneficio del retiro del FAE.	Nivel de evidencia 1 Grado de recomendación A

¿Cuáles son los factores de riesgo para recurrencia de crisis epilépticas después de suspendido el antiepiléptico en pacientes adultos?

Hay múltiples estudios que evalúan los factores de riesgo para recurrencia de crisis epilépticas en adultos. Considerando la metodología, el tipo de pacientes y de crisis epilépticas, son muy variados. En 2017 se publicó un modelo predictivo para recurrencia de crisis basado en múltiples estudios, encontrando varios factores de mayor peso⁹:

- Edad. En un estudio se reportó una mayor posibilidad de remisión a mayor edad de retiro de los fármacos antiepilépticos (FAE) ($p = 0.02$), con una remisión en el 45% de los pacientes. Otros muchos estudios han mostrado que entre más temprano haya sido la edad de inicio de la epilepsia previo al periodo de control de las crisis, mayor riesgo de recurrencia, así como mayor riesgo de recurrencia cuando la edad de presentación es infancia tardía o adolescencia^{1,9,16,20}.
- Retraso mental. Un CI menor a 70 y déficits motores son predictores independientes de recurrencia^{16,21}.
- Exploración neurológica anormal. Se reportó una recurrencia de crisis del 15% durante el primer mes en pacientes con exploración neurológica anormal^{21,22}.
- EEG interictal anormal. La presencia de un EEG anormal antes del retiro de los FAE o durante el primer año después del retiro de estos se asocia a mayor riesgo de recurrencia^{1,22,23}.
- Epilepsias sintomáticas tónico-clónico generalizadas y focales tienen un riesgo mayor de recurrencia^{9,20}.
- Edad de inicio de la epilepsia^{9,20}.
- La historia familiar de epilepsia aumenta el riesgo de recurrencia^{9,20}.
- A mayor número de FAE, mayor riesgo de recurrencia al retirarlos^{9,20}.

¿Cuáles son los factores de riesgo para recurrencia de crisis epilépticas después de suspendido el antiepiléptico en pacientes postoperados de cirugía de epilepsia?

En 2011 se publicó un estudio prospectivo de 310 pacientes postoperados de epilepsia mesial temporal, libres de crisis, a quienes se retiraron los FAE desde los 3 meses y hasta 1 año libres de crisis, reportando que la ausencia de esclerosis mesial hipocampal y la presencia de descargas interictales en el EEG son predictores independientes de recurrencia de crisis²⁴. La mayoría de los estudios reportan el mismo requerimiento de 1 a 2 años libres de crisis, sin aumento de la recidiva en seguimientos de hasta 10 años^{25,26}. Un estudio clase II en el 2009, prospectivo, aleatorizado, de pacientes posquirúrgicos que estuvieron libres de crisis durante 1 año, demostró un mayor índice de recurrencia en pacientes con esclerosis hipocampal, comparados con los que tenían epilepsia lesional²⁷. El único trabajo que incluye cirugías extratemporales es un estudio retrospectivo, con 106 pacientes diagnosticados con epilepsia y que presentaban lesiones evidentes en resonancia magnética, con mayor riesgo para los de mayor edad, mayor tiempo de epilepsia, EEG anormal postoperatorio, crisis postoperatorias tempranas, gliosis o displasia cortical focal y descargas interictales en el EEG y en el primer año posterior a la cirugía²⁸.

El estudio en población pediátrica más numeroso es un estudio multicéntrico europeo, retrospectivo, no controlado, en el que se incluyeron 766 pacientes menores de 18 años libres de crisis tras la cirugía (temporal y extratemporal) a los que se intentó retirar antiepilépticos, con un porcentaje de recurrencia de crisis

del 12%, y de estos un 30% no consiguió quedar libre de crisis de nuevo al reintroducir la medicación²⁹.

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda considerar la retirada de FAE en pacientes postoperados de cirugía de epilepsia después de 1-2 años libres de crisis, con factores de buen pronóstico.	Nivel de evidencia II Grado de recomendación B
En pacientes con factores de mal pronóstico, libres de crisis durante 1-2 años tras cirugía de epilepsia no se recomienda el retiro de los FAE.	Nivel de evidencia II Grado de recomendación C

¿Cuál es la utilidad del electroencefalograma para decidir el retiro de los antiepilépticos?

Aunque no hay ningún estudio que prediga en forma fidedigna la recurrencia de las crisis, varios estudios han mostrado que las anomalías en el EEG antes o después del inicio de retiro de los FAE incrementan el riesgo de recurrencia^{15,16}. Un reciente metaanálisis reporta que la presencia de paroxismos en el EEG previo al retiro de los FAE se asocian con un alto porcentaje de recurrencia (Tabla 1)²⁴.

¿Cuál es la probabilidad de recurrencia de crisis epilépticas en los pacientes a los que se les han retirado los antiepilépticos?

La probabilidad de recurrencia de crisis al suspender el tratamiento varía en diversos estudios al respecto y oscila desde un 20 hasta un 46%⁹. En los diferentes estudios al respecto se han encontrado factores de riesgo que inciden en forma notable en las probabilidades de recurrencia. Estos factores de riesgo son los siguientes: duración de la epilepsia antes de lograrse control de las crisis, número total de crisis (menos o más de 10), tiempo en remisión, edad de inicio de las crisis (con un riesgo discretamente mayor de recurrencia cuando la epilepsia inicia en la adolescencia o en la edad adulta), CI menor de 70, EEG anormal en el momento del retiro del FAE, epilepsia sintomática remota (es decir, epilepsia provocada por una lesión cerebral antigua), ausencia de un síndrome epiléptico autolimitado en relación con la edad y antecedente de crisis febriles^{13-19,30-32}.

Estos factores de riesgo tienen diferente peso pronóstico. Los de mayor importancia son: duración de la

Tabla 1. Factores pronósticos de recidiva después de cirugía de epilepsia

Buen pronóstico	Mal pronóstico
Cirugía a edad temprana	Cirugía después de los 30 años
Esclerosis hipocámpal	Epilepsia de larga evolución
Lobectomía temporal anterior	Estudio anatomopatológico normal
Libre de crisis 1-2 años posterior a cirugía	Resecciones neocorticales

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
En pacientes libres de crisis con actividad paroxística en el EEG y otros factores de riesgo no se recomienda el retiro de los FAE por un alto riesgo de recurrencia.	Nivel de evidencia I Grado de recomendación A

epilepsia, número total de crisis, deficiencia intelectual, epilepsia sintomática remota y ausencia de un síndrome epiléptico autolimitado. Se han elaborado tablas en las cuales se asigna un valor numérico a cada factor de riesgo⁹. La información de dichas tablas es simple: a mayor número de factores de riesgo de alta significación, mayor la probabilidad de recurrencia de crisis (nivel I).

Con respecto a las epilepsias de origen genético, debe señalarse que la epilepsia mioclónica juvenil comporta un riesgo muy elevado de recurrencia de crisis al suspender el tratamiento (riesgo relativo [RR]: de un 70 hasta un 95%), incluso en presencia de periodos muy largos de remisión^{33,34}. Es muy importante informarlo claramente al paciente en la toma de decisión (recomendación del Programa Prioritario de Epilepsia) (nivel I).

¿Cómo deben retirarse los FAE?

No existe consenso en los diferentes estudios que analizan este aspecto, ya que se proponen periodos de tiempo para retiro de los FAE que van desde 4 semanas hasta 12 meses. En un estudio controlado, aleatorizado, con 149 niños, no se encontraron diferencias con respecto a la recurrencia de crisis si los FAE se suspendían en un periodo de 6 semanas o de 9 meses. Otro estudio con 56 niños valorando periodos de retiro de FAE de 1 a 6 meses tampoco encontró diferencias en el RR. Finalmente, en otro estudio con

216 niños que valoraba periodos de 4-6 semanas vs. retiro de FAE en 4 a 6 meses tampoco se encontraron diferencias significativas en el RR. Por lo anterior, recomendamos un retiro gradual del FAE en un lapso de 4 a 6 meses^{35,36}.

Recomendación	Grado de recomendación y nivel de evidencia
Se recomienda un retiro gradual de FAE en un lapso de 4 a 6 meses.	Nivel de evidencia 2 Grado de recomendación: consenso PPE

¿Cuál es el riesgo de retirar los antiepilépticos, además de la recurrencia?

Además de los riesgos de recurrencia, deben tenerse en cuenta otros factores: riesgo de lesión física o muerte, calidad de vida, problemas sociales y psicológicos. Se debe considerar siempre el riesgo de perder la licencia de conducir o el empleo, siendo esto determinante en algunos adultos^{1,37}.

En un estudio prospectivo se encontró que después del retiro de los antiepilépticos y recaída de crisis epilépticas no se consideró que existe un riesgo elevado de crisis epilépticas resistentes a tratamiento. Este riesgo corresponde a un 1%, comparado con el 97% que remite una vez reiniciado el tratamiento. En una revisión del 2005 se reportó epilepsia refractaria al tratamiento una vez que se había retirado previamente en el 19% de los pacientes, lo cual se asoció más a pacientes con etiología sintomática, localización de la epilepsia y exploración neurológica anormal. En algunos pacientes con epilepsia controlada y comorbilidad asociada, esta puede incrementarse con el retiro de antiepilépticos, ya que el ácido valproico y la lamotrigina están indicados en la estabilización del estado de ánimo como en el trastorno bipolar, así como el topiramato se emplea también como tratamiento profiláctico de la migraña^{17,37}.

La recaída de crisis epilépticas tras el retiro del tratamiento puede traer una repercusión psicosocial y efectos financieros muy importantes. Dependiendo de la legislación del lugar donde radique el paciente, esta situación indica que se estará restringido para manejar por un lapso de 3 a 12 meses, además del mayor riesgo en su trabajo al presentar una crisis epiléptica y la repercusión en su calidad de vida y el estigma social, ya que las actividades cotidianas se pueden ver modificadas²².

¿Cuáles son los beneficios de retirar los antiepilépticos?

Los antiepilépticos están relacionados con efectos adversos a largo plazo, y que pueden incluir alteraciones cognitivas y conductuales. La suspensión de antiepilépticos puede ser de beneficio para personas con remisión de las crisis por largo tiempo si el beneficio de suspender el tratamiento es mayor que las alteraciones que pudieran causar los antiepilépticos.

Algunos de estos efectos son reducción de atención, alteraciones en la memoria y estado de ánimo y depresión; aunque sean leves pueden causar problemas en las actividades diarias, con la consecuente afectación en la calidad de vida. Su empleo diario y de manera crónica ofrece otros factores de riesgo como la teratogénesis, posibilidad de infertilidad en varones, interacción medicamentosa y toxicidad a largo plazo, y pseudodemencia como se presenta con fenitoína, incluso a dosis terapéuticas. Por otro lado, la recurrencia de crisis puede ser devastadora también desde el punto de vista emocional, y en la vida social se presenta el riesgo de pérdida del trabajo y autonomía, sobre todo para obtener licencia de manejo¹.

El empleo de antiepilépticos implica un gasto continuo económico para los individuos y sus familias, así como para el sistema público de salud cuando se administra de manera innecesaria (*World Health Organization*, 2012). Por lo tanto, cuando la epilepsia está en remisión, el retiro de antiepilépticos puede favorecer la calidad de vida¹⁷.

La función cognitiva en general mejora. En un estudio prospectivo con placebo controlado, doble ciego de 139 pacientes con al menos dos años libre de crisis se les aplicó pruebas neuropsicológicas antes y después del retiro de tratamiento, encontrándose mayor desempeño en las pruebas tras el retiro de medicamentos. También se encontró menor depresión e irritabilidad al retirar el medicamento²².

En un estudio retrospectivo de 766 pacientes menores de 18 años con valoraciones neuropsicológicas pre y posquirúrgicas con al menos un año de retiro del antiepiléptico, se observó que el retiro de fenobarbital y primidona se asoció con un aumento en el CI de 10 o más puntos. El hecho de disminuir la dosis de antiepiléptico y el retiro completo del medicamento fue predictivo de mejores resultados en las pruebas psicométricas en comparación con los niños que persistieron con su esquema antiepiléptico previo a la cirugía. Se observó que la memoria verbal se desarrolló mejor en niños a quienes se les retiró el tratamiento. Estos efectos

cognitivos y conductuales de los antiepilépticos se observan también en los nuevos antiepilépticos^{38,39}.

Bibliografía

- Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients summary statement. Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 1996;47:600-2.
- 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.
- Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. Guía Oficial de Práctica Clínica en Epilepsia. Sociedad Española de Neurología; 2012.
- Olmez A, Arslan U, Turanlı G, Aysun S. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure*. 2009;18:251-6.
- Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol*. 1994;35:534-45.
- Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology*. 1994;44:601-8.
- Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 9):25-8.
- Beghi E, Giussani G, Grosso S, Ludice A, La Neve A, Pisani F, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian league against epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 7):2-12.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16:523-31.
- Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;3:CD001902.
- Capovilla MD, Vigeveno MD. Topical review: benign idiopathic partial epilepsies in infancy. *Child Neurol*. 2001;16:874-81.
- Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology*. 1998;50:724-30.
- Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009;73:1041-5.
- Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012;53:1379-86.
- Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:22-5.
- Hixson JD. Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12:434-42.
- Tang X, Yu P, Ding D, et al. Risk factors for seizure reoccurrence after withdrawal from antiepileptic drugs in individuals who have been seizure-free for over 2 years. *PLoS One*. 2017;12:e0181710.
- Giussani G, Bianchi E, Canelli V, et al. Antiepileptic drug discontinuation by people with epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2017;58: 1524-32.
- Incekik F, Herguner OM, Altunbasak S, Mert G, Kiris N. Risk of recurrence after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. *J Pediatr Neurosci*. 2014;9:100-4.
- Schachter SC. Determining when to stop antiepileptic drug treatment. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:211-5.
- Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus study). *Epilepsia*. 2008;49:455-63.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KP. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord*. 2015;17:211-28.
- Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128:297-302.
- Rathore C, Panda S, Sarma PS, Radhakrishnan K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia*. 2011;52:627-35.
- Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS, Vickrey BG. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: a survey of U.S. Epilepsy center neurologists. *Epilepsy Behav*. 2007;10:219-22.
- McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004;127:2018-30.
- Kerling F, Pauli E, Lorber B, et al. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav*. 2009;15:476-80.
- Menon R, Rathore C, Sarma SP, Radhakrishnan K. Feasibility of antiepileptic drug withdrawal following extratemporal resective epilepsy surgery. *Neurology*. 2012;79:770-6.
- Boshuisen K, Uiterwaal C. The timetostop study I. Antiepileptic drug withdrawal policies after childhood epilepsy surgery in Europe. *Epilepsia*. 2010;51:181-9.
- Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. Medical research council antiepileptic drug withdrawal study group. *BMJ*. 1993;306:1374-8.
- Gherpelli JL, Kok F, dal Forno S, et al. Discontinuing medication in epileptic children: a study of risk factors related to recurrence. *Epilepsia*. 1992;33:681-6.
- Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology*. 1996;46:969-74.
- Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011;20:520-5.
- Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006;129:1269-80.
- Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med*. 1994;330:1407-10.
- Serra JG, Montenegro MA, Guerreiro MM. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering off matter for seizure recurrence? *J Child Neurol*. 2005;20:624-6.
- Bonnett LJ, Shukralla A, Tudur-Smith C, Williamson PR, Marson AG. Seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal and the implications for driving: further results from the MRC antiepileptic drug withdrawal study and a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1328-33.
- Overweg J. Withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs) in seizure-free patients, risk factors for relapse with special attention for the EEG. *Seizure*. 1995;4:19-36.
- Tinuper P, Avoni P, Riva R, et al. The prognostic value of the electroencephalogram in antiepileptic drug withdrawal in partial epilepsies. *Neurology*. 1996;47:76-8.