

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

### **Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos**

#### **PROBIÓTICOS Y TRASPLANTE FECAL EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Autora: Irene Villegas Martínez**

*Murcia, Septiembre 2025*

Título del Trabajo: PROBIÓTICOS Y TRASPLANTE FECAL EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Tutor/es: Mónica de la Fuente del Rey, Verónica Romero Ferreiro

## ÍNDICE

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. RESUMEN .....                                                                                           | 4  |
| 2. PALABRAS CLAVE.....                                                                                     | 4  |
| 3. INTRODUCCIÓN .....                                                                                      | 5  |
| 3.1. ¿Qué es la epilepsia? Definición y relevancia .....                                                   | 5  |
| 3.2. Epileptogénesis .....                                                                                 | 6  |
| 3.3. Tratamientos de la epilepsia .....                                                                    | 7  |
| 3.4. Microbioma y cerebro .....                                                                            | 8  |
| 3.5 Disbiosis Intestinal en Epilepsia .....                                                                | 9  |
| Estudios en modelos animales .....                                                                         | 9  |
| Estudios en epilepsia canina .....                                                                         | 10 |
| Estudios en humanos .....                                                                                  | 10 |
| 3.6 Mecanismos propuestos sobre la relación entre el eje Microbiota-Intestino-Cerebro y la epilepsia ..... | 11 |
| 4. OBJETIVOS.....                                                                                          | 14 |
| 5. METODOLOGÍA .....                                                                                       | 14 |
| 6. RESULTADOS .....                                                                                        | 15 |
| 6.1 Probióticos en investigación animal .....                                                              | 15 |
| 6.2 Probióticos en personas con epilepsia: estudios realizados .....                                       | 17 |
| 6.3 Trasplante de microbiota fecal en epilepsia .....                                                      | 18 |
| 7. DISCUSIÓN .....                                                                                         | 19 |
| Limitaciones de la evidencia .....                                                                         | 21 |
| Implicaciones clínicas .....                                                                               | 21 |
| Líneas futuras de investigación .....                                                                      | 22 |
| 8. CONCLUSIONES.....                                                                                       | 22 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA .....                                                                                      | 23 |

## 1. RESUMEN

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que afecta a más de 50 millones de personas en el mundo y que en un 30% de los casos resulta refractaria al tratamiento farmacológico. La búsqueda de estrategias terapéuticas complementarias ha llevado a explorar el papel de la microbiota en la epileptogénesis y la modulación de crisis. En este contexto, los probióticos han emergido como una alternativa potencial.

El presente trabajo revisa la evidencia científica disponible sobre el uso de probióticos en epilepsia, incluyendo estudios en modelos animales, ensayos en humanos y casos de trasplante de microbiota fecal. En modelos murinos, la administración de probióticos, principalmente de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, ha mostrado retraso en el inicio de crisis, reducción de su frecuencia y severidad, así como mejoras en parámetros neuroinflamatorios y de estrés oxidativo.

En humanos, aunque la evidencia es aún limitada, cuatro estudios piloto sugieren que entre un 28 y un 43% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente alcanzan una reducción  $\geq 50\%$  de crisis tras suplementación probiótica, además de mejoras en la calidad de vida y en marcadores inflamatorios. Un caso clínico reportó la desaparición de crisis tras un trasplante de microbiota fecal. Sin embargo, la heterogeneidad en diseño, dosis, duración y cepas utilizadas dificulta extraer conclusiones firmes.

A pesar de los resultados prometedores, la evidencia clínica no permite recomendar aún la suplementación probiótica como tratamiento estándar en epilepsia. Son necesarios ensayos clínicos controlados, multicéntricos y con análisis metagenómicos que identifiquen perfiles de respondedores y biomarcadores de eficacia. La combinación de probióticos con otras terapias no farmacológicas, como la dieta cetogénica o la estimulación vagal, constituye una vía de investigación de especial interés.

## 2. PALABRAS CLAVE

Epilepsia – Probióticos – Disbiosis – Eje microbiota-intestino-cerebro – Trasplante fecal

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1. ¿Qué es la epilepsia? Definición y relevancia

La epilepsia es un espectro de enfermedades en el que el denominador común es la aparición espontánea de crisis epilépticas, que se pueden manifestar de diversas formas (crisis tónico-clónicas, crisis focales, ausencias...). Según su definición, establecida por el organismo internacional para la epilepsia o ILAE (International League Against Epilepsy), la epilepsia es una enfermedad neurológica en la que se cumple cualquiera de las siguientes condiciones (Fisher et al., 2014):

- Al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) ocurridas con más de 24 horas de diferencia.
- Una sola crisis epiléptica no provocada (o refleja) y una probabilidad de recurrencia similar al riesgo general tras dos crisis no provocadas ( $\geq 60\%$ ) en los siguientes 10 años.
- Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

En la actualidad, la epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, con más de **50 millones de personas afectadas** en el mundo (se estima una prevalencia entre el 0,5 y el 1% de la población general). Su incidencia global se estima en torno a 61 casos por 100.000 personas-año, con cifras más altas en países de ingresos bajos y medios ( $\approx 82/100.000$ ) frente a países de ingresos altos ( $\approx 45/100.000$ ) (Fiest et al., 2017).

Esta patología se conoce desde la antigüedad, cuando la enfermedad era mal comprendida y a menudo asociada con lo sobrenatural. En textos sumerios y babilónicos del segundo milenio a.C., se describen crisis convulsivas atribuidas a la posesión por espíritus o castigos divinos. Hipócrates, en el siglo V a.C., fue uno de los primeros en romper con esta visión al proponer que la “enfermedad sagrada”, como se conocía entonces, tenía una causa natural localizada en el cerebro (Temkin, 1971).

Curiosamente, el ayuno fue uno de los primeros tratamientos en usarse para controlar las crisis epilépticas. Ya en la Grecia clásica, Hipócrates y otros médicos observaron que algunos pacientes con crisis mejoraban tras periodos de abstinencia alimentaria. Durante la Edad Media y el Renacimiento, el ayuno se mantuvo como una práctica ligada tanto a la medicina como a la espiritualidad (Magiorkinis et al., 2010). En el siglo

XX, con el auge de la investigación clínica, se redescubrió el potencial terapéutico del ayuno en el control de crisis, lo que condujo al desarrollo de la dieta cetogénica (DC) como una forma de imitar sus efectos metabólicos sin necesidad de privación alimentaria estricta (Freeman et al., 2007).

La epilepsia dista mucho de ser un problema resuelto. A pesar de disponer de un arsenal de hasta 30 fármacos con diversos mecanismos de acción, ninguno es realmente antiepileptogénico y la etiopatogenia fundamental de la epilepsia sigue siendo objeto de investigación. De hecho, se ha cambiado la terminología de “fármaco antiepiléptico” a “fármaco anticrisis” para incidir sobre la capacidad real de estos medicamentos, que es el control del síntoma principal de la epilepsia: las crisis (Abou-Khalil, 2025). Cuando no se consigue controlar las crisis con fármacos, hablamos de una **epilepsia refractaria**, que se da hasta en un 30% de los pacientes diagnosticados. En estos casos, se intenta otro tipo de medidas como la cirugía, las terapias de estimulación o la dieta cetogénica, pero el éxito suele ser escaso (Kwan et al., 2010).

En 2019, la OMS elevó la epilepsia a “**imperativo de salud pública**” ya que el riesgo de muerte prematura en estas personas es hasta tres veces mayor que en la población general, y sus vidas a menudo se ven afectadas por la estigmatización, la discriminación y la violación de los derechos humanos (World Health Organization, 2024).

### 3.2. Epileptogénesis

La epileptogénesis describe el proceso por el cual un cerebro inicialmente no epiléptico desarrolla la capacidad de generar crisis epilépticas de forma espontánea y no precipitada. Es un fenómeno dinámico y multifactorial que integra cambios moleculares, celulares y en las redes conformadas por las neuronas, que culminan en **hiperexcitabilidad y sincronización patológica** (Sumadewi et al., 2023). Entre las hipótesis explicativas mejor sustentadas destacan la neuroinflamación, las alteraciones tanto de los astrocitos como de la microglia, la pérdida de inhibición GABAérgica (el ácido gamma-aminobutírico o GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso) y la plasticidad sináptica/maladaptativa (Li et al., 2023; Sanz et al., 2024).

La **activación de microglía y astrocitos** es un rasgo característico de la epileptogénesis, tanto en modelos experimentales como en tejido humano obtenido en

cirugía. Diversas vías inflamatorias —como IL-1 $\beta$ /TLR4, TNF- $\alpha$ , prostaglandinas/COX-2 y TGF- $\beta$ — contribuyen a disminuir el umbral convulsivo y a potenciar la sincronización neuronal (ver definición Anexo 1). En modelos animales, el bloqueo farmacológico de estos puntos clave de señalización reduce la aparición de crisis, y actualmente se investiga como una posible estrategia modificadora de la enfermedad (Li et al., 2023; Sanz et al., 2024).

La epileptogénesis también implica un remodelado de circuitos neuronales: se produce una pérdida selectiva de interneuronas GABAérgicas y cambios en las espinas dendríticas que refuerzan la conectividad recurrente. Estas adaptaciones homeostáticas, inicialmente compensatorias, pueden volverse maladaptativas y sostener la **hiperexcitabilidad** (Jean et al., 2023).

Finalmente, en el ámbito metabólico, se ha postulado que existe una disfunción mitocondrial que conduce a una **crisis energética**, entendida como la incapacidad de la célula para generar suficiente ATP a partir de sus rutas oxidativas. Esta situación limita la disponibilidad de energía necesaria para mantener la homeostasis iónica y la función sináptica, lo que favorece la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumenta la vulnerabilidad de las neuronas. Dichos mecanismos se han vinculado de manera directa con la epileptogénesis (Madireddy & Madireddy, 2023).

### 3.3. Tratamientos de la epilepsia

El tratamiento de la epilepsia se centra en reducir la excitabilidad neuronal y limitar la sincronización patológica de las redes cerebrales. Actualmente se dispone de más de 30 fármacos anticrisis, como ya se ha mencionado, que se clasifican en función de su mecanismo de acción predominante, aunque muchos presentan acciones combinadas (Asadi-Pooya et al., 2023).

Los mecanismos de acción principales consisten en la modulación de los canales iónicos, fundamentalmente el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje (carbamazepina, lacosamida, lamotrigina...), o de los canales de calcio tipo T (etosuximida, zonisamida). Otros fármacos potencian la neurotransmisión inhibitoria GABAérgica (benzodiazepinas, barbitúricos), o reducen la transmisión excitatoria glutamatérgica (perampanel) (Abou-Khalil, 2025).

Cuando los fármacos anticrisis no consiguen un control aceptable de crisis, se opta por terapias no farmacológicas como la cirugía en caso de tener una zona epileptógena bien localizada (esclerosis medial del hipocampo, por ejemplo); la modulación del Sistema Nervioso Central (SNC) mediante el estimulador del nervio vago; o intervenciones dietéticas como la DC, que ya hemos mencionado anteriormente (Gouveia et al., 2024).

### 3.4. Microbioma y cerebro

Dentro del estudio de los mecanismos que pueden derivar en la génesis de circuitos epilépticos, se está considerando la posible influencia del microbioma y su relación con el SNC a través del **eje microbiota-intestino-cerebro (MIC)**, al igual que ocurre en otras patologías neurológicas (Cryan & O'Mahony, 2011; Carabotti et al., 2015; Sharon et al., 2020; Mayer et al., 2021).

La **microbiota**, como concepto, se refiere a la comunidad de microorganismos (bacterias, virus, hongos, etc.) que habitan, de forma estable, en un ambiente específico, como el intestino humano. El concepto de “microbioma” engloba tanto a estos microorganismos como a su material genético completo, metabolitos y el ambiente en el que habitan. Aunque estos dos términos se utilicen indistintamente en la literatura científica, la microbiota se refiere a los organismos en sí mismos, mientras que el microbioma incluye su material genético y todas las interacciones que estos microorganismos tienen con su entorno (Costello et al., 2009).

Los seres humanos convivimos con nuestra microbiota en una relación mutualista. El microbioma contribuye a numerosas funciones esenciales para el organismo humano, como son la síntesis de vitaminas y **ácidos grasos de cadena corta (AGCC)**, la inmunocompetencia, o la protección frente a microorganismos patógenos, entre otras (Hou et al., 2022). Cuando existe un desequilibrio o alteración en la composición, diversidad o función de esta microbiota, se produce lo que se denomina “**disbiosis**”. Esa disbiosis se ha asociado con **más de 300 patologías**, y en todas ellas subyace un estado de inflamación y oxidación, dos procesos que acontecen siempre conjuntamente (De la Fuente, 2018). Todas esas patologías pueden agruparse en tres grupos, en cada uno de ellos es uno de los sistemas homeostáticos, el nervioso, el endocrino o el inmunitario, el que resulta más directamente afectado (De la Fuente, 2021; Hou et al., 2022). En el caso del sistema nervioso, la disbiosis se ha relacionado con trastornos neurodegenerativos,



alteraciones del neurodesarrollo y epilepsia (Johnson & Foster, 2018; De la Fuente et al., 2021).

La interacción entre el microbioma intestinal y el SNC, llevada a cabo mediante la compleja red que representa el eje MIC, influye en muchos aspectos de la salud mental y física, del mismo modo que el estrés, o los estados emocionales afectan a esa microbiota (CITAS). Las líneas de investigación actuales enfatizan la importancia de adoptar estrategias terapéuticas centradas en la modulación de la microbiota para mejorar no solo la salud gastrointestinal, sino también, simultáneamente, la cerebral (Carabotti et al., 2015; Dinan et al., 2020). Además, las alteraciones en la composición microbiana pueden influir en la **permeabilidad** de la barrera epitelial, pero también en la hematoencefálica (BHE) aumentando la susceptibilidad a desarrollar todo tipo de enfermedades neurológicas (Braniste et al., 2014).

Sobre la posible relación entre la epilepsia y el microbioma intestinal, es de especial relevancia dilucidar varias cuestiones: ¿puede estar la microbiota involucrada en la etiopatogenia de la enfermedad? ¿existe evidencia de disbiosis en las personas con epilepsia?; y en el caso de que exista, ¿es esta disbiosis causa o efecto de la enfermedad? Veamos cuales son las hipótesis al respecto.

### **3.5 Disbiosis Intestinal en Epilepsia**

#### ***Estudios en modelos animales***

Los hallazgos en modelos animales respaldan una probable **conexión causal entre microbiota y epileptogénesis**. Los estudios realizados en modelos murinos apuntan a que la microbiota intestinal no solo se altera secundariamente a las crisis, sino que podría influir directamente en la susceptibilidad a presentar crisis epilépticas y su frecuencia (Ding et al., 2021).

Sobre la relación entre el sistema nervioso entérico y la presencia de crisis epilépticas en el SNC, se ha demostrado que la inflamación intestinal mediante agentes químicos conlleva una exacerbación de la actividad epiléptica en ratas (Riazi et al., 2008). La inducción de colitis aumentó la susceptibilidad a crisis inducidas por pentilentetrazol y redujo la efectividad de fármacos antiepilépticos; a la inversa, aliviar la inflamación intestinal tuvo un efecto protector contra las crisis (de Caro et al., 2019).

Consistentemente, estos animales con colitis mostraron señales de **neuroinflamación en el hipocampo** (activación de microglía y aumento de TNF- $\alpha$ ), sugiriendo que la inflamación entérica puede “activar” vías proconvulsivas en el SNC (Riazi et al., 2008).

El **estrés crónico** también modula negativamente la microbiota y puede facilitar la epileptogénesis. Medel-Matus et al. (2018) demostraron que ratones sometidos a estrés prolongado presentaban mayores tasas de *kindling* (crisis inducidas por estimulación repetitiva) asociadas a disbiosis; notablemente, este efecto se transfirió mediante trasplante de microbiota: ratones no estresados que recibieron microbiota de ratones estresados desarrollaron convulsiones más rápidamente, mientras que ratones estresados tratados con microbiota de control mostraron menor susceptibilidad. Este estudio sugiere que factores producidos por una microbiota alterada por estrés pueden actuar como desencadenante de crisis epilépticas (Medel-Matus et al., 2018).

### ***Estudios en epilepsia canina***

La epilepsia también afecta a otras especies, notablemente al perro, que constituye un modelo natural valioso por compartir similitudes con la enfermedad humana (Löscher, 2022).

En el estudio de Silvestrino et al., (2025) se comparó la microbiota fecal de perros con epilepsia idiopática (sin medicación) con la de perros sanos, controlando factores como dieta y raza. Los perros epilépticos presentaban una disbiosis marcada, con menor diversidad bacteriana y una pérdida de géneros productores de metabolitos beneficiosos. Específicamente, se encontró disminución significativa de bacterias fermentativas productoras de AGCC como bacterias de los géneros *Faecalibacterium*, *Prevotella* y *Blautia*, junto con un sobrecrecimiento de bacterias oportunistas proinflamatorias como las especies *Escherichia coli* y *Clostridium perfringens*. También se observó un aumento de *Bacteroides spp.* en los perros epilépticos, reflejando un desequilibrio en la comunidad microbiana intestinal.

### ***Estudios en humanos***

Diversos estudios observacionales que han comparado la microbiota fecal de pacientes epilépticos con la de controles sanos han encontrado una **disbiosis intestinal asociada a la epilepsia** (Gong et al., 2020; Lee et al., 2021). En general, la diversidad de la microbiota (alfa-diversidad) tiende a estar reducida en personas con epilepsia en

comparación con sujetos sanos, especialmente en epilepsias de inicio infantil o refractarias. Cabe notar que un estudio encontró lo contrario: mayor diversidad en pacientes con epilepsia resistente a fármacos (Peng et al., 2018), lo cual indica que la diversidad puede variar según poblaciones y metodologías.

Por otra parte, se han detectado alteraciones en la composición microbiana: frecuentemente se observa un **aumento relativo de filos bacterianos potencialmente proinflamatorios** como *Firmicutes* y *Proteobacteria*, junto con una disminución de filos considerados beneficiosos como *Bacteroidetes* y *Actinobacteria* en el intestino de pacientes con epilepsia (Xie et al., 2017). Un estudio en epilepsia focal halló elevaciones significativas de *Proteobacteria* y *Fusobacteria* (asociados a inflamación y autoinmunidad) y reducción de *Bacteroidetes* y *Actinobacteria* (con efecto inmunomodulador positivo) en comparación con controles sanos (Safak et al., 2020).

A nivel de género, aunque los resultados varían entre estudios, es común la pérdida de bacterias beneficiosas productoras de compuestos neuroactivos: por ejemplo, pacientes con epilepsia (especialmente aquellos con crisis más frecuentes) presentan menores poblaciones de *Bifidobacterium* y de bacterias tradicionalmente clasificadas en el género *Lactobacillus* respecto a controles (Peng et al., 2018).

En conjunto, a pesar de cierta heterogeneidad, estos estudios apuntan a una disbiosis intestinal característica en la epilepsia, cuyo grado podría relacionarse con la gravedad o refractariedad de las crisis. Este desequilibrio microbiano sistémico sugiere un papel del intestino en la fisiopatología epiléptica y ofrece un blanco potencial para intervenciones terapéuticas.

En esta línea, se está encontrando cierta evidencia sobre el papel de los cambios en la microbiota inducidos por la DC que podrían ser necesarios para su efecto antiepiléptico (Xie et al., 2017). El impacto de esta terapia dietética y su relación con la microbiota se desarrolla en el Anexo 2.

### **3.6 Mecanismos propuestos sobre la relación entre el eje Microbiota-Intestino-Cerebro y la epilepsia**

El mecanismo exacto por el cual la microbiota intestinal influye en la epilepsia aún no está completamente elucidado, pero varias teorías han sido propuestas (Figura 1).

- **Modulación del sistema inmunitario y la permeabilidad intestinal:** la microbiota intestinal puede influir en la respuesta inmunitaria de la mucosa intestinal y consecuentemente en la sistémica. Una disbiosis podría llevar a un estado proinflamatorio intestinal que, implicando a la inmunidad de esa mucosa, provoque el aumento de permeabilidad en el intestino. Esto favorece que metabolitos o constituyentes bacterianos (como el lipopolisacárido) entren en el torrente sanguíneo y aumentando la permeabilidad de la BHE (Braniste et al., 2014), se afecten las funciones cerebrales (Iannone, Gómez Eguílaz & De Caro, 2022; Peng et al., 2021; Rogers et al., 2016).
- **Activación de la microglía por metabolitos microbianos.** La activación de la microglía (células inmunitarias residentes en el SNC) ocurre durante la epileptogénesis, como se ha comprobado en animales de experimentación y en humanos (Yankam et al., 2017). Esta activación microglial puede ser inhibida por AGCC y metabolitos derivados del triptófano (Strandwitz, 2018). Especies como *Bifidobacterium longum* pueden mediar en el metabolismo del triptófano para mejorar la actividad de la microglía en el cerebelo (Zheng et al., 2023).
- **El desequilibrio entre el neurotransmisor inhibitorio GABA y el excitatorio glutamato** es una característica clave en la iniciación y propagación de las crisis. Determinadas especies como *Akkermansia muciniphila* pueden modular los niveles de GABA y aumentar la proporción GABA/glutamato en el hipocampo, lo que contribuiría a sus efectos anticrisis en modelos de DC (Olson et al., 2018). Especies de *Lactobacillus* también se han asociado con la producción de GABA, lo que generaría un efecto anticonvulsivo (Holmes et al., 2020)
- **Producción de AGCC por la microbiota:** los AGCC proporcionan energía a las neuronas, mantienen la homeostasis de glucosa y energía, y regulan la función de los neurotransmisores (Hu et al., 2018). Especies como *Akkermansia muciniphilla* degradan la mucina intestinal en AGCC (propionato, acetato) por lo que se ha relacionado una menor presencia de estas especies con un déficit de AGCC (Koh et al., 2016). Es notable que la epilepsia refractaria a menudo coincide con un déficit de energía (Arraujo et al., 2014), lo que sugiere que los AGCC podrían desempeñar un papel importante en la aparición y progresión de la epilepsia.

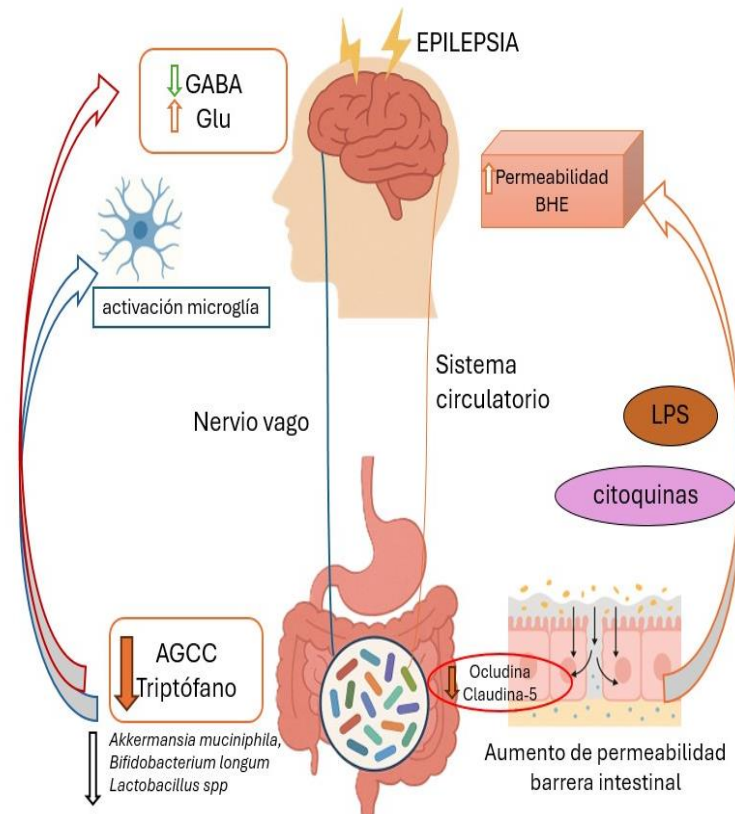


Fig. 1 Mecanismos por los que el eje MIC contribuye a la epileptogénesis. LPS: lipopolisacárido. BHE: barrera hematoencefálica. AGCC: ácidos grasos cadena corta. GABA: ácido gamma-aminobutírico. Glu: Glutamato.

- El **triptófano** es un precursor de la serotonina y se metaboliza a través de la vía de la quinurenina, produciendo ácido quinurénico, un antagonista del receptor NMDA que parece tener efectos anticrisis (Zhou et al., 2023). La relación entre los aminoácidos libres y la microbiota intestinal es bidireccional y se ha descrito que una menor metabolización de triptófano por la microbiota estaría relacionada con un balance a favor del glutamato y conllevaría, por tanto, una mayor hiperexcitabilidad. (Kumar et al., 2018).

Una vez expuesto el estado del conocimiento sobre la relación entre la microbiota intestinal y la epilepsia, se procede a abordar la pregunta fundamental: ¿podríamos mejorar los síntomas, o incluso curar la epilepsia, mediante la modulación de la microbiota utilizando probióticos o trasplante fecal? En este trabajo revisaremos la evidencia de la que disponemos actualmente para poder responder a esta pregunta.

#### **4. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica existente sobre el empleo de probióticos en epilepsia, tanto en modelos animales como en humanos, así como los ensayos realizados con trasplante de microbiota fecal en personas con epilepsia.

#### **5. METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Clinicaltrials.gov y Ebsco con los siguientes descriptores: (((EPILEPSY) OR (EPILEPTIC\*) OR (SEIZURE\*)) AND ((PROBIOTIC\*) OR (BIFIDOBACTER\*) OR (LACTOBACILL\*))). No se utilizaron filtros ni restricción de fechas. Se obtuvieron los resultados a fecha de 5 de mayo de 2025, con una actualización final el 22 de agosto de 2025 para añadir las últimas publicaciones antes de realizar el análisis final para este trabajo. También se utilizó la herramienta de inteligencia artificial Elicit para completar la búsqueda y analizar los resultados.

Para realizar una revisión sistemática de los estudios y ensayos clínicos sobre el tema, se eliminaron los artículos de revisión, mediante análisis de los títulos y la categorización de las publicaciones.

De estos, se revisaron los títulos y abstract, clasificándolos en estudios experimentales, en perros y en humanos. Únicamente cuatro publicaciones correspondieron a estudios realizados con probióticos en personas con epilepsia, por lo que se revisaron detalladamente buscando variables comunes. Sin embargo, los estudios no compartían variables ni diseño, por lo que no se pudo realizar un meta-análisis de los mismos.

Se intentó así mismo realizar un meta-análisis de los estudios preclínicos en modelos animales con probióticos. Sin embargo, los resultados de todos los estudios analizados estaban expresados en gráficas sin incluir datos cuantitativos de las variables medidas, por lo que tampoco se pudo ejecutar.

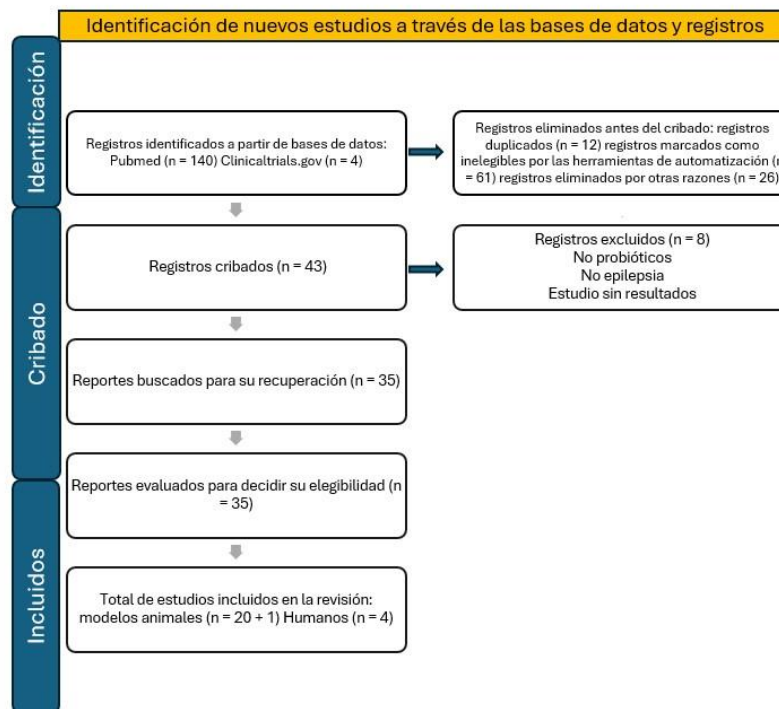


Fig. 2 Diagrama flujo de selección PRISMA.

En cuanto al trasplante fecal y su aplicación en epilepsia, se realizó una búsqueda en las bases de datos mencionadas con los siguientes descriptores: (fecal AND microbiota AND transplant\*) AND ((epilepsy) OR (seizure)), con los filtros de estudios en humanos, sin restricción de fecha ni de lengua. Se revisaron los resultados descartando publicaciones de revisión.

## 6. RESULTADOS

De los 140 resultados iniciales obtenidos en la búsqueda de probióticos en epilepsia, se eliminaron los artículos de revisión, duplicados e ilegibles, quedando 25 publicaciones, que se dividieron en 20 estudios preclínicos (modelos murinos), 1 ensayo en perros y 4 en humanos. En cuanto a la búsqueda de trasplante de microbiota fecal en personas con epilepsia, se obtuvieron 22 resultados de la búsqueda y, una vez descartadas las publicaciones de revisión, quedó únicamente un reporte de caso.

### 6.1 Probióticos en investigación animal

Los estudios revisados han evaluado la efectividad de la administración de probióticos en modelos de epilepsia fundamentalmente murinos, en los que se utiliza inducción

química (pilocarpina, *kindling* inducido por pentilentetrazol) o eléctrica para generar crisis espontáneas (Anexo 3). En estos modelos, el tratamiento con cepas bacterianas de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y formulaciones multicepa, administradas habitualmente por vía oral forzada mediante cánula diaria durante intervalos de 4 a 60 días, se asoció con un retraso en el inicio de las crisis, reducción de la severidad y menores tasas de *kindling* (Bagheri et al., 2019; Kilinc et al., 2021; Tahmasebi et al., 2025). Por ejemplo, en un estudio se observó un aumento en la latencia ( $p < 0,001$ ) junto con una disminución de la frecuencia de descargas ( $p < 0,01$ ) (Kizilaslan et al., 2022), mientras que otro encontró que casi ningún animal tratado con probióticos alcanzó el *kindling* completo (Tahmasebi et al., 2025). Asimismo, en un estudio en ratones se observó un incremento del 60% en el umbral convulsivo tras la suplementación probiótica (Wlaż et al., 2023). Sin embargo, algunos trabajos no hallaron beneficios significativos en cuanto a crisis recurrentes espontáneas en modelos de epilepsia focal (Zubareva et al., 2023).

Las intervenciones con probióticos también se correspondieron con cambios en marcadores neuronales, como el aumento del tono GABAérgico, y con modificaciones beneficiosas en perfiles inflamatorios y de estrés oxidativo. Los animales mostraron menos comportamientos tipo ansiedad/depresión y menores niveles cerebrales de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6 y óxido nítrico) comparados con ratas no tratadas, sugiriendo una reducción de la neuroinflamación. (Mu et al., 2022).

Los géneros utilizados fueron habitualmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Sin embargo, en varios estudios no se especificó el tipo de cepa o ni siquiera de especie en los probióticos utilizado. En su mayoría fueron probióticos multicepa, como por ejemplo VSL#3 (que contiene 8 cepas de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*) (Kizilaslan et al., 2022).

En cuanto al único ensayo clínico aleatorizado doble ciego en perros con epilepsia, se publicó el diseño del estudio pero no los resultados (Schmidt et al., 2023). Se pretendía suministrar un probiótico con la especie *Bifidobacterium longum* durante 6 meses a perros con epilepsia idiopática.



## 6.2 Probióticos en personas con epilepsia: estudios realizados

En la presente revisión se identificaron cuatro estudios clínicos que evaluaron el uso de probióticos como terapia adyuvante en epilepsia (ver Tabla 1). Tres de ellos correspondieron a ensayos piloto prospectivos de un solo brazo, mientras que uno adoptó un diseño prospectivo aleatorizado y controlado. La población incluida fue heterogénea: dos estudios se realizaron en adultos (Gómez-Eguilaz et al., 2018; Wang et al., 2022) y dos en población pediátrica (El-Rashidy et al., 2024; ElSharwaky et al., 2024).

| Estudio                           | Diseño del estudio                                          | Características de la población                                                                        | Intervención                                                                                        | Reducción de crisis                                                                                                | Marcadores inflamatorios                                                |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gómez-Eguilaz et al., 2018</b> | Estudio piloto prospectivo, ensayo clínico de un solo brazo | 45 adultos con epilepsia fármaco-resistente; edad y sexo no reportados                                 | Mezcla probiótica ( <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> ), 4 meses | 28,9% alcanzó $\geq 50\%$ reducción de crisis                                                                      | Se midieron cD-14, IL-6 y GABA; sin resultados cuantitativos reportados |
| <b>Wang et al., 2022</b>          | Ensayo clínico aleatorizado y controlado                    | 76 adultos (70 completaron); 50–75 años (media ~60); 48,6–51,4% mujeres; epilepsia del lóbulo temporal | <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>E. faecalis</i> (BIFICO), 2 cápsulas/día, 12 semanas  | 1–30% reducción: 31,4% (probióticos) vs. 5,7% (placebo), $p < 0,05$ ; 30–60%: 8,57% vs. 2,9%; 60–100%: 2,8% vs. 0% | No reportado                                                            |
| <b>El-Rashidy et al., 2024</b>    | Estudio piloto prospectivo, ensayo clínico de un solo brazo | 35 niños (21 completaron), edad mediana 11 años (2,5–15); 71,4% mujeres; epilepsia fármaco-resistente  | <i>Bacillus clausii</i> (Enterogermina), 1–2 viales/día según edad, 4 meses                         | 42,9% alcanzó $\geq 50\%$ reducción de crisis; $p < 0,005$ (frecuencia), $p < 0,001$ (severidad)                   | sCD14 mejoró ( $p < 0,001$ )                                            |
| <b>El-Sharkawy et al., 2024</b>   | Estudio piloto prospectivo, ensayo                          | 21 niños con epilepsia fármaco-resistente; edad y                                                      | Probiótico (tipo y dosis no especificados) diario, 4 meses                                          | 42,9% alcanzó $\geq 50\%$ reducción de crisis; $p = 0,002$                                                         | sCD14 disminuyó ( $p < 0,001$ )                                         |

|                             |                       |                                         |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|
| clínico de un<br>solo brazo | sexo no<br>reportados | (frecuencia),<br>p<0,001<br>(severidad) |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|

Tabla 1. Estudios en humanos con probióticos para epilepsia.

En cuanto a las intervenciones, tres estudios detallaron el tipo de probiótico administrado y dos indicaron la dosis y frecuencia, mientras que en el resto estos aspectos no fueron especificados. La duración de la intervención fue de 4 meses en tres estudios y de 12 semanas en uno.

En relación con la eficacia, tres ensayos informaron que entre un 28,9% y un 42,9% de los pacientes alcanzaron una reducción  $\geq 50\%$  de las crisis. En cuanto a la calidad de vida, tres estudios mostraron una mejoría significativa con datos cuantitativos, mientras que uno documentó mejoras sin aportar cifras. Finalmente, dos ensayos registraron descensos significativos en sCD14, y uno incluyó otras determinaciones inmunológicas y metabólicas, aunque sin resultados numéricos. Cabe mencionar que no se reportaron efectos adversos graves asociados al uso de probióticos en estos estudios.

### 6.3 Trasplante de microbiota fecal en epilepsia

Únicamente se encontró un reporte de caso sobre el TMF en epilepsia en humanos, que analizamos a continuación:

El caso documentado se publicó en 2017 (He et al.,). Se trata de una mujer con enfermedad de Crohn y epilepsia de difícil control durante 17 años. La paciente fue sometida a TMF repetidos como terapia para la colitis y, sorprendentemente, no solo entró en remisión intestinal sino que sus crisis epilépticas cesaron por completo. A más de un año del TMF, la paciente permanecía libre de crisis sin cambios en su medicación antiepiléptica. Los autores lo denominaron “cura” de la epilepsia asociada al TMF, siendo el primer reporte en la literatura que sugiere que modificar la microbiota puede abolir las crisis. Este caso inaugural plantea que en ciertos pacientes la epilepsia podría estar vinculada a una disbiosis severa que, al corregirse, revierte la hiperexcitabilidad neuronal.

## 7. DISCUSIÓN

El análisis de la evidencia disponible en modelos animales y en estudios clínicos preliminares en humanos sugiere que la modulación de la microbiota mediante la administración de probióticos podría contribuir al control de crisis, aunque los resultados deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad de los trabajos.

Los hallazgos en modelos animales han mostrado de manera consistente que la administración de probióticos puede disminuir la frecuencia y severidad de las crisis (Bagheri et al., 2019). Estos efectos se asocian a un incremento en la disponibilidad de metabolitos neuroactivos como GABA o AGCC, así como a una reducción de marcadores proinflamatorios a nivel cerebral.

Estos resultados son consistentes con los estudios previos realizados en modelos genéticos de epilepsia, en los que se había evidenciado cambios en la microbiota intestinal antes y durante el desarrollo de la epilepsia. Así, en ratas WAG/Rij (un conocido modelo de epilepsia ausencia hereditaria), se observó desde la juventud (1 mes de edad, previo al inicio de las crisis) una composición microbiana alterada, con reducción de la proporción *Bacteroidetes/Firmicutes* respecto a ratas sanas (Citraro et al., 2021). A los 4 meses, cuando las ratas WAG presentan numerosas ausencias, la disbiosis era más pronunciada (aún menor proporción *Bacteroidetes/Firmicutes*) y se detectó una marcada disminución de metabolitos neuroactivos derivados de la microbiota, en particular los AGCC como el butirato. Dado que el butirato es reconocido por su efecto antiinflamatorio y antiepiléptico en roedores (Morrison & Preston, 2016), se postuló que su carencia podría contribuir a la hiperexcitabilidad. De hecho, intervenir sobre la microbiota de estas ratas tuvo impacto en el fenotipo epiléptico: el trasplante de microbiota fecal (TMF) desde animales sanos logró alterar la composición microbiana de las ratas epilépticas y redujo significativamente el número de crisis de ausencia en este modelo (Citraro et al., 2021).

En humanos, aunque los estudios son escasos, los resultados tienden a replicar parcialmente lo observado en animales. El ensayo pionero de Gómez-Eguílaz et al. (2018) y el más reciente de Wang et al. (2022) mostraron reducciones significativas en la frecuencia de crisis en un subgrupo de pacientes con epilepsia farmacorresistente, junto con mejoras en síntomas emocionales y calidad de vida. Sin embargo, la magnitud

de la respuesta fue variable y no todos los pacientes se beneficiaron. Resulta llamativo el elevado número de revisiones bibliográficas sobre el tema en cuestión y que, sin embargo, sólo haya publicados cuatro estudios de baja calidad y en poblaciones no comparables. Las revisiones hacen referencia una y otra vez a los mismos estudios sin que se haya avanzado en los últimos años (Shirzadi et al., 2025). Por otro lado, el TMF ha mostrado, hasta la fecha, solo un caso documentado en una paciente con epilepsia farmacorresistente. En él, la paciente permaneció libre de crisis tras TMF repetidos realizados por enfermedad de Crohn, al menos durante un año, pero desconocemos la evolución posterior (He et al., 2017). No ha habido más casos reportados ni resultados de estudios, de momento.

Diversas vías fisiopatológicas podrían explicar la influencia de la microbiota sobre la epilepsia. Por un lado, la disbiosis intestinal se asocia con una mayor permeabilidad intestinal y de la BHE, facilitando la entrada de lipopolisacáridos y citocinas proinflamatorias que promueven la neuroinflamación (Braniste et al., 2014; Iannone et al., 2022). Por otro lado, los metabolitos microbianos regulan la neurotransmisión: los AGCC (butirato, acetato, propionato) pueden atravesar la BHE y modular la actividad neuronal, mientras que derivados del triptófano participan en la síntesis de serotonina y quinureninas con acción neuromoduladora (Koh et al., 2016; Zhou et al., 2023). Además, cepas bacterianas utilizadas habitualmente como probióticos como las pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* (actualmente redistribuido en varios géneros tras la reclasificación de 2020) y *Bifidobacterium* producen GABA, contribuyendo a restablecer el equilibrio excitación-inhibición alterado en epilepsia (Holmes et al., 2020). Se ha descrito que la especie *Lactocaseibacillus rhamnosus* reduce la activación de la microglía en el hipocampo a través del nervio vago mediante el eje MIC (Lui et al., 2021). Sin embargo, los estudios en modelos animales no han llegado a establecer una cepa específica que consistentemente disminuya la aparición de crisis epilépticas, y que sirva de base a posibles ensayos clínicos en humanos.

Finalmente, otra cuestión a tener en cuenta es el impacto de los fármacos anticrisis sobre la microbiota intestinal, que ha emergido como un campo de investigación creciente. Diversos estudios sugieren que estos fármacos no solo actúan a nivel del SNC, sino que también modifican la ecología intestinal. Un estudio prospectivo en pacientes tratados con ácido valproico mostró cambios en la composición microbiana,

con reducción de géneros considerados beneficiosos y aumento de bacterias potencialmente patógenas (Gong et al., 2022). En niños con epilepsia resistente, el tratamiento con valproato se asoció con una disminución de bacterias de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, que son muy relevantes en la homeostasis intestinal (He & Zhang, 2024). Los fármacos anticrisis, por tanto, podrían modular la respuesta inmunitaria y metabólica del huésped al impactar sobre la microbiota, abriendo la hipótesis de que parte de los efectos adversos sistémicos producidos por estos fármacos sean debidos a una disbiosis inducida (Ilhan et al., 2022).

## ***Limitaciones de la evidencia***

Pese a los resultados prometedores, la evidencia clínica es todavía insuficiente. Solo existen unos pocos ensayos en humanos, con tamaños muestrales reducidos, población distinta (niños/adultos) y diseños heterogéneos, por lo que no es factible obtener conclusiones consistentes. Las cepas empleadas, las dosis y la duración del tratamiento varían entre estudios, lo que impide establecer protocolos estandarizados. Tampoco se dispone de biomarcadores fiables que permitan predecir qué pacientes responderán mejor a la suplementación probiótica.

Otro aspecto poco explorado es la interacción entre probióticos y fármacos anticrisis. Varios estudios recientes han mostrado que los propios fármacos pueden alterar la microbiota intestinal (Gong et al., 2022; Ilhan et al., 2022). Esto plantea un círculo complejo en el que tanto la epilepsia como su tratamiento farmacológico modifican la ecología intestinal, lo que podría condicionar la respuesta a probióticos.

Por último, gran parte de los estudios preclínicos expresan resultados de manera cualitativa o mediante gráficas sin datos numéricos completos, lo que limita la posibilidad de realizar meta-análisis robustos.

## ***Implicaciones clínicas***

En la práctica clínica, los probióticos podrían plantearse como adyuvantes seguros en pacientes con epilepsia refractaria, especialmente en aquellos con disbiosis documentada o comorbilidades gastrointestinales. Sin embargo, no pueden considerarse

todavía una terapia de primera línea ni sustitutiva de los tratamientos establecidos. La falta de estandarización en las cepas y en los esquemas de administración constituye una barrera importante para su implementación generalizada.

Actualmente, hay un único ensayo clínico en marcha para evaluar formalmente el TMF en epilepsia farmacorresistente, cuya finalización se espera para este año 2025. Los resultados de este estudio permitirán ahondar en el conocimiento sobre el papel de la disbiosis en la epilepsia y determinar la seguridad de estas intervenciones.

### ***Líneas futuras de investigación***

Es prioritario avanzar hacia ensayos clínicos multicéntricos, con mayor número de participantes y diseño homogéneo, que evalúen probióticos específicos en epilepsia. Será fundamental incluir análisis metagenómicos y metabolómicos para correlacionar cambios en la microbiota con la respuesta clínica, lo que podría ayudar a definir perfiles de respondedores.

La investigación traslacional debería profundizar en cómo distintos fenotipos de epilepsia (focal, generalizada, genética, estructural) interactúan con el microbioma. Asimismo, se debería explorar la posible utilidad de biomarcadores derivados de la microbiota, como concentraciones de AGCC o metabolitos del triptófano, entre otros, para monitorizar la respuesta terapéutica.

Otra línea prometedora es la combinación de probióticos con otras intervenciones no farmacológicas, como la DC o la estimulación vagal, evaluando posibles efectos sinérgicos sobre el eje MIC.

## **8. CONCLUSIONES**

1. La microbiota intestinal influye en la fisiopatología de la epilepsia, a través de mecanismos de neuroinflamación, neurotransmisión y metabolismo energético.
2. La disbiosis favorece la epileptogénesis en modelos animales. En humanos los datos son más limitados pero apuntan en esta misma dirección.
3. Ensayos clínicos preliminares con probióticos muestran posibles beneficios en la frecuencia de crisis y el bienestar emocional, aunque con resultados heterogéneos.

4. La interacción bidireccional entre fármacos anticrisis y microbiota añade complejidad y podría explicar la variabilidad en la respuesta a tratamientos.
5. El trasplante de microbiota fecal sólo cuenta con un caso documentado en humanos, donde se observó la desaparición completa de las crisis tras el procedimiento, lo que sugiere un posible vínculo entre disbiosis severa y epilepsia.
6. La evidencia clínica actual es insuficiente para recomendar probióticos o TMF como terapias estándar; se requieren estudios más amplios que identifiquen biomarcadores y establezcan qué cepas concretas son efectivas en el tratamiento de la epilepsia.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Abou-Khalil, B. W. (2025). Update on antiseizure medications 2025. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 31(1), 125–164.
- Arraujo, B., Torres, L., Stein, M., Cabral, F. R., Heraí, R., & Okamoto, O. (2014). Decreased expression of proteins involved in energy metabolism in the hippocampal granular layer of rats submitted to the pilocarpine epilepsy model. *Neuroscience Letters*, 561, 46–51.
- Asadi-Pooya, A. A., Brigo, F., Lattanzi, S., & Blumcke, I. (2023). Adult epilepsy. *Lancet*, 402(10399), 412–424.
- Bagheri, S., Heydari, A., Alinaghipour, A., & Salami, M. (2019). Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy & Behavior*, 95, 43–50.
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Toth, M., et al. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science Translational Medicine*, 6(263), 263ra158.
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203–209.
- de Caro, C., Leo, A., Nesci, V., Ghelardini, C., di Cesare Mannelli, L., Striano, P., et al. (2019). Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *Scientific Reports*, 9, 13983.

- Citraro, R., Lembo, F., De Caro, C., Tallarico, M., Coretti, L., Iannone, L. F., et al. (2021). First evidence of altered microbiota and intestinal damage and their link to absence epilepsy in a genetic animal model, the WAG/Rij rat. *Epilepsia*, 62(2), 529–541
- Costello, E. K., Lauber, C. L., Hamady, M., Fierer, N., Gordon, J. I., & Knight, R. (2009). Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, 326(5960), 1694–1697
- Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 187–192
- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2020). Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 88(4), 223–224
- Ding, M., Lang, Y., Shu, H., Shao, J., & Cui, L. (2021). Microbiota-gut-brain axis and epilepsy: A review on mechanisms and potential therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 12, 742449
- El-Sharkawy, O. S., El-Rashidy, O. F., Elagouza, I. A. A., Nassar, B. A., & Taha, S. I. (2024). The beneficial effect of probiotics as an adjuvant treatment in childhood drug resistant epilepsy: A prospective pilot study. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 38.
- Fathy El-Rashidy, O., Elagouza, I. A. A., Salah El-Sharkawy, O., Taha, S. I. A., & Nassar, B. A. (2024). The beneficial effect of probiotics as an adjuvant treatment in childhood drug resistant epilepsy. *QJM: An International Journal of Medicine*, 117(Supplement\_2).
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., et al. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296–303
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., et al. (2014). ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482
- Freeman, J. M., Kossoff, E. H., & Hartman, A. L. (2007). The ketogenic diet: One decade later. *Pediatrics*, 119(3), 535–543
- De la Fuente, M. (2018). Oxidation and inflammation in the immune and nervous systems, a link between aging and anxiety. En T. Fulop et al. (Eds.), *Handbook of immunosenescence* (pp. 1–26). Springer.



- De la Fuente, M. (2021). The role of the microbiota-gut-brain axis in the health and illness condition: A focus on Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81(4), 1345–1360.
- De la Fuente del Rey, M., González-Pinto, A., & Pérez Miralles, F. C. (Coords.). (2021). *Documento de consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas*. Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP), Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB) y Sociedad Española de Neurología (SEN). ISBN: 978-84-17844-98-1
- Gong, X., Liu, X., Chen, C., Lin, J., Li, A., Guo, K., et al. (2020). Alteration of gut microbiota in patients with epilepsy and the potential index as a biomarker. *Frontiers in Microbiology*, 11, 517797
- Gong, X., Liu, Y., Liu, X., Li, A. Q., Guo, K. D., Zhou, D., & Hong, Z. (2022). Analysis of gut microbiota in patients with epilepsy treated with valproate: Results from a three months observational prospective cohort study. *Microbial Pathogenesis*, 162, 105340
- Gouveia, F. V., Warsi, N. M., Suresh, H., Matin, R., & Ibrahim, G. M. (2024). Neurostimulation treatments for epilepsy: Deep brain stimulation, responsive neurostimulation and vagus nerve stimulation. *Neurotherapeutics*, 21(3), e00308
- Gómez-Eguílaz, M., Ramón-Traperó, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2018). The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: A pilot study. *Beneficial Microbes*, 9(6), 875–881
- He, X., & Zhang, Y. (2024). Changes in gut flora in patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1480022
- He, Z., Cui, B. T., Zhang, T., Li, P., Long, C. Y., Ji, G. Z., & Zhang, F. M. (2017). Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World journal of gastroenterology*, 23(19), 3565–3568.
- Holmes, M., Flaminio, Z., Vardhan, M., Xu, F., Li, X., Devinsky, O., & Saxena, D. (2020). Cross talk between drug-resistant epilepsy and the gut microbiome. *Epilepsia*, 61(12), 2619–2628
- Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., et al. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 135

- Hu, J., Lin, S., Zheng, B., & Cheung, P. C. (2018). Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(8), 1243–1249
- Iannone, L. F., Gómez-Eguílaz, M., & De Caro, C. (2022). Gut microbiota manipulation as an epilepsy treatment. *Neurobiology of Disease*, 174, 105897
- Ilhan, Z. E., Brochard, V., Lapaque, N., Auvin, S., & Lepage, P. (2022). Exposure to anti-seizure medications impact growth of gut bacterial species and subsequent host response. *Neurobiology of Disease*, 167, 105664
- Jean, G., Carton, J., Haq, K., & Musto, A. E. (2023). The role of dendritic spines in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1173694
- Johnson, K. V., & Foster, K. R. (2018). Why does the microbiome affect behavior? *Nature Reviews Microbiology*, 16(10), 647–655
- Kilinc, E., Ankaralı, S., Ayhan, D., Ankaralı, H., & Torun, I. (2021). Protective effects of long-term probiotic mixture supplementation against pentylenetetrazole-induced seizures, inflammation and oxidative stress in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 93, 108630
- Kizilaslan, N., Sumbul, O., & Aygun, H. (2022). The beneficial effect of probiotics supplementation on penicillin-induced focal seizure in rats. *Neurochemical Research*, 47, 1466–1476
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165(6), 1332–1345
- Kumar, M., Ji, B., Babaei, P., Das, P., Lappa, D., Ramakrishnan, G., et al. (2018). Gut microbiota dysbiosis is associated with malnutrition and reduced plasma amino acid levels: Lessons from genome-scale metabolic modeling. *Metabolic Engineering*, 49, 128–142
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077
- Lee, H., Lee, S., Lee, D. H., & Kim, D. W. (2021). A comparison of the gut microbiota among adult patients with drug-responsive and drug-resistant epilepsy: An exploratory study. *Epilepsy Research*, 172, 106601

- Li, W., Wu, J., Zeng, Y., & Zheng, W. (2023). Neuroinflammation in epileptogenesis: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1269241
- Liu, Y., Sanderson, D., Mian, M. F., McVey, N. K., & Forsythe, P. (2021). Loss of vagal integrity disrupts immune components of the microbiota-gut-brain axis and inhibits the effect of *Lactobacillus rhamnosus* on behavior and the corticosterone stress response. *Neuropharmacology*, *195*, 108682
- Löscher W. (2022). Dogs as a Natural Animal Model of Epilepsy. *Frontiers in veterinary science*, *9*, 928009.
- Madireddy, S., & Madireddy, S. (2023). Therapeutic strategies to ameliorate neuronal damage in epilepsy by regulating oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation. *Brain Sciences*, *13*(5), 784
- Magiorkinis, E., Sidiropoulou, K., & Diamantis, A. (2010). Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior*, *17*(1), 103–108
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F., & Tillisch, K. (2021). Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience. *Journal of Neuroscience*, *41*(45), 9333–9340
- Medel-Matus, J. S., Shin, D., Dorfman, E., Sankar, R., & Mazarati, A. (2018). Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open*, *3*(2), 290–294
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, *7*(3), 189–200
- Mu, C., Nikpoor, N., Tompkins, T. A., Choudhary, A., Wang, M., Marks, W. N., et al. (2022). Targeted gut microbiota manipulation attenuates seizures in a model of infantile spasms syndrome. *JCI Insight*, *7*(12), e158521
- Peng, A., Qiu, X., Lai, W., Li, W., Zhang, L., Zhu, X., et al. (2021). Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, *164*, 106354.
- Peng, A., Qiu, X., Lai, W., Li, W., Zhang, L., Zhu, X., He, S., Duan, J., & Chen, L. (2018). Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, *147*, 102–107
- Riazi, K., Galic, M. A., Kuzmiski, J. B., Ho, W., Sharkey, K. A., & Pittman, Q. J. (2008). Microglial activation and TNF $\alpha$  production mediate altered CNS

- excitability following peripheral inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17151–17156
- Rogers, G. B., Keating, D. J., Young, R. L., Wong, M. L., Licinio, J., & Wesselingh, S. (2016). From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 738–748
- Şafak, B., Altunan, B., Topçu, B., & Eren Topkaya, A. (2020). The gut microbiome in epilepsy. *Microbial Pathogenesis*, 139, 103853
- Sanz, P., Rubio, T., & Garcia-Gimeno, M. A. (2024). Neuroinflammation and epilepsy: From pathophysiology to therapies based on repurposing drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4161
- Schmidt, T., Meller, S., Meyerhoff, N., Twele, F., Zanghi, B., & Volk, H. A. (2023). A six-month prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled, crossover, dietary trial design to investigate the potential of psychobiotics on seizure semiology and comorbidities in canine epilepsy: Study protocol. *BMC Veterinary Research*, 19(1), 57
- Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., & Mazmanian, S. K. (2020). The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 177(5), 1126–1142.
- Shirzadi, P., Farokh, P., Osouli Meinagh, S., Izadi-Jorshari, G., Hajikarimloo, B., Mohammadi, G., Parvardeh, S., & Nassiri-Asl, M. (2025). The influence of the probiotics, ketogenic diets, and gut microbiota on epilepsy and epileptic models: A comprehensive review. *Molecular Neurobiology*. Advance online publication
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*, 1693(Pt B), 128–133
- Sumadewi, K. T., Harkitasari, S., & Tjandra, D. C. (2023). Biomolecular mechanisms of epileptic seizures and epilepsy: A review. *Acta Epileptologica*, 5(1), 28
- Temkin, O. (1971). *The falling sickness: A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology* (2nd ed.). Johns Hopkins University Press.
- Wang, X., Ma, R., Liu, X., & Zhang, Y. (2022). Effects of long-term supplementation of probiotics on cognitive function and emotion in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 13.
- Wlaź, P., Wiater, A., Majewska, M., Wyska, E., Grąz, M., Śliwa-Dominiak, J., Gapińska, N., & Socała, K. (2024). Effect of dietary supplementation with

- Lactobacillus helveticus* R0052 on seizure thresholds and antiseizure potency of sodium valproate in mice. *Psychopharmacology*, 241(2), 327–340
- World Health Organization. (2024). Epilepsy
- Xie, G., Zhou, Q., Qiu, C. Z., Dai, W. K., Wang, H. P., Li, Y. H., Liao, J. X., Lu, X. G., Lin, S. F., Ye, J. H., Ma, Z. Y., & Wang, W. J. (2017). Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World Journal of Gastroenterology*, 23(33), 6164–6171
- Yankam, N. J., Costes, N., Bouillot, C., Bouvard, S., Fieux, S., & Becker, G. (2017). Quantitative longitudinal imaging of activated microglia as a marker of inflammation in the pilocarpine rat model of epilepsy using [11C]-(R)-PK11195 PET and MRI. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37(4), 1251–1263
- Zheng, H., Zhang, C., Zhang, J., & Duan, L. (2023). “Sentinel or accomplice”: Gut microbiota and microglia crosstalk in disorders of gut-brain interaction. *Protein & Cell*, 14(6), 726–742
- Zhou, K., Jia, L., Mao, Z., Si, P., Sun, C., Qu, Z., et al. (2023). Integrated macrogenomics and metabolomics explore alterations and correlation between gut microbiota and serum metabolites in adult epileptic patients: A pilot study. *Microorganisms*, 11(11), 2628
- Zubareva, O. E., Dyomina, A. V., Kovalenko, A. A., Roginskaya, A. I., Melik-Kasumov, T. B., Korneeva, M. A., Chuprina, A. V., Zhabinskaya, A. A., Kolyhan, S. A., Zakharova, M. V., Gryaznova, M. O., & Zaitsev, A. V. (2023). Beneficial effects of probiotic *Bifidobacterium longum* in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8451

# ANEXO 1

## DEFINICIONES

**Kindling:** modelo experimental de epileptogénesis en el que la aplicación repetida de estímulos subconvulsivantes, eléctricos o químicos, en estructuras cerebrales específicas (como la amígdala o el hipocampo) conduce progresivamente a una hiperexcitabilidad persistente de las redes neuronales. Este proceso culmina en la aparición de crisis epilépticas espontáneas, constituyendo un paradigma fundamental para el estudio de los mecanismos de epileptogénesis y la evaluación de fármacos.

**Microbioma:** Conjunto de los genomas, genes y productos de expresión de todos los microorganismos que forman parte de la microbiota. El término enfatiza el componente genético y funcional de la comunidad microbiana, en contraste con el aspecto puramente taxonómico de la microbiota.

**Microbiota:** Conjunto de comunidades microbianas (bacterias, arqueas, virus y hongos) que colonizan de forma estable diferentes superficies y cavidades del organismo, especialmente el tracto gastrointestinal, manteniendo una relación mayoritariamente mutualista con el huésped.

**Probiótico:** Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Habitualmente pertenecen a los géneros *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* (sensu lato), entre otros.

**Sincronización neuronal:** En el contexto de la epilepsia, la sincronización neuronal se define como la descarga simultánea y anormalmente coordinada de grandes poblaciones de neuronas, que excede los niveles fisiológicos de acoplamiento necesarios para la comunicación intercelular normal. Esta hiper-sincronización favorece la generación, amplificación y propagación de descargas paroxísticas a través de redes corticales y subcorticales, constituyendo un mecanismo central en la iniciación y mantenimiento de las crisis epilépticas.

**Trasplante de microbiota fecal (TMF):** Procedimiento que consiste en la administración de una preparación fecal procedente de un donante sano a un receptor,

con el fin de restablecer la diversidad y funcionalidad de la microbiota intestinal. También se denomina **transferencia de microbiota fecal**, y se ha consolidado como una terapia eficaz en infecciones recurrentes por *Clostridioides difficile*, con aplicaciones en investigación para otras patologías digestivas, metabólicas y neurológicas.

#### Referencias:

- Engel, J. Jr. (2013). Seizures and epilepsy. Oxford University Press.
- Gupta, S., Allen-Vercoe, E., & Petrof, E. O. (2016). Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 9(2), 229–239.
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 506–514.
- Löscher W. (2017). Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochemical research*, 42(7), 1873–1888.
- Marchesi, J. R., & Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*, 3, 31.

## ANEXO 2

### **Dieta cetogénica y microbiota intestinal**

La dieta cetogénica (DC), alta en grasas y muy baja en carbohidratos, es un tratamiento establecido desde hace décadas para epilepsias refractarias, especialmente en población pediátrica. Su efectividad está bien documentada, pero solo recientemente se ha empezado a dilucidar cómo la DC impacta el eje intestino-cerebro. Estudios de los últimos años sugieren que los cambios en la microbiota inducidos por la DC podrían ser clave en su efecto antiepiléptico (Xie et al., 2017).

En 2018, Olson et al. realizaron un estudio pionero publicado en *Cell* que demostró en modelo murino que la DC altera dramáticamente la microbiota intestinal y que la presencia de microorganismos es necesaria para que la dieta confiera protección contra las crisis. En ratones libres de gérmenes o tratados con antibióticos, la DC perdió su capacidad anticrisis; en cambio, al colonizar estos ratones con bacterias específicas asociadas a la DC, se restauró la protección. Identificaron dos especies clave aumentadas por la DC –*Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides merdae*– cuya administración reprodujo el efecto de la dieta: los ratones suplementados con estas bacterias probióticas mostraron mayor umbral convulsivo y menor actividad epiléptica incluso sin restringir carbohidratos. Este hallazgo sugiere que la DC favorece el crecimiento de microorganismos capaces de producir metabolitos anticonvulsivos (p. ej. ciertas vías de GABA o cetonas) y que transferir esos microbios o sus productos podría ser una alternativa terapéutica (Olson et al., 2018).

En humanos también se ha confirmado que la DC remodela profundamente la composición intestinal. Un estudio en niños con epilepsia refractaria mostró que la dieta cetogénica “corrige” en parte la disbiosis: tras 6 meses de DC, la microbiota de estos niños cambió significativamente, con incremento de la proporción *Bacteroidetes/Firmicutes* y de poblaciones beneficiosas como *Bifidobacterium* (Zhang et al., 2018). Otros estudios en niños y adultos han reportado aumentos de bacterias productoras de AGCC y reducción de potenciales patógenos tras comenzar con la DC (Dahlin et al., 2024). Sin embargo, también se ha reportado disminuciones de estos



mismos AGCC tras un mes de DC, por lo que la evidencia no es concluyente (Ferraris et al., 2021).

- Dahlin, M., Wheelock, C. E., & Prast-Nielsen, S. (2024). Association between seizure reduction during ketogenic diet treatment of epilepsy and changes in circulatory metabolites and gut microbiota composition. *eBioMedicine*, 109, 1054003
- Ferraris, C., Meroni, E., Casiraghi, M. C., Tagliabue, A., De Giorgis, V., & Erba, D. (2021). One month of classic therapeutic ketogenic diet decreases short chain fatty acids production in epileptic patients. *Frontiers in Nutrition*, 8, 613100
- Olson, C. A., Vuong, H. E., Yano, J. M., Liang, Q. Y., Nusbaum, D. J., & Hsiao, E. Y. (2018). The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 173(7), 1728–1741.e13
- Xie, G., Zhou, Q., Qiu, C. Z., Dai, W. K., Wang, H. P., Li, Y. H., Liao, J. X., Lu, X. G., Lin, S. F., Ye, J. H., Ma, Z. Y., & Wang, W. J. (2017). Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World Journal of Gastroenterology*, 23(33), 6164–6171
- Zhang, Y., Zhou, S., Zhou, Y., Yu, L., Zhang, L., & Wang, Y. (2018). Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Research*, 145, 163–168

# ANEXO 3

**Tabla de estudios en modelos murinos de epilepsia con probióticos**

| Probiótico/Intervención                                                                           | Modelo              | Resultados                                      | Marcadores inflamatorios                                         | Referencia              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>B. infantis</i> ; $3 \times 10^9$ UFC/día, 3 semanas | PTZ kindling        | Mejora de la actividad convulsiva               | No especificado                                                  | Bagheri et al., 2019    |
| Mezcla probiótica                                                                                 | PTZ kindling        | Mitiga la progresión de las crisis              | Prevención de neurodegeneración                                  | Shakoor et al., 2024    |
| <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i>                                       | PTZ agudo           | Efecto protector frente a convulsiones          | No especificado                                                  | Sabouri et al., 2021    |
| VSL#3 (multicepa comercial), 6 semanas                                                            | WAG/Rij (ausencias) | Alivia crisis de ausencia                       | ↓ citocinas proinflamatorias; ↑ factores neurotróficos           | Aygun et al., 2022      |
| <i>Bifidobacterium breve</i>                                                                      | PTZ kindling        | Disminuye crisis tónico-clónicas                | Vía ILK implicada;                                               | Ishii et al., 2024      |
| Manipulación dirigida de la microbiota intestinal                                                 | Espasmos infantiles | Atenúa las crisis                               | No especificado                                                  | Mu et al., 2022         |
| Mezcla probiótica                                                                                 | PTZ agudo           | Aumento tiempo de latencia hasta crisis         | Modulan GABA/glutamato y estrés oxidativo                        | Ciltas et al., 2023     |
| VSL#3 (multicepa comercial), 6 semanas                                                            | WAG/Rij (ausencias) | Efecto protector (electrofisiología/histología) | Cambios bioquímicos compatibles con ↓ inflamación (no detallado) | Aygun et al., 2023      |
| VSL#3 (multicepa comercial); $1.29 \times 10^{10}$ UFC/kg/día, 30 días                            | Penicilina (focal)  | Beneficio frente a crisis focales               | No especificado                                                  | Kızılaslan et al., 2022 |
| Mezcla probiótica $10^9$ UFC/día, 60 días                                                         | Otro                | Protección frente a crisis                      | ↓ inflamación y estrés oxidativo                                 | Kilinc et al., 2021     |
| <i>B. longum</i> ; $10^9$ UFC/día, 30 días                                                        | Litio-pilocarpina   | Efectos beneficiosos reportados                 | No especificado                                                  | Zubareva et al., 2023   |

|                                                                                                             | (TLE)                                                         |                                                                                  |                                            |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|
| <i>Streptococcus thermophilus</i> HA-110, <i>Lactococcus lactis</i> HA-136; $1 \times 10^8$ UFC/día, 4 días | Doxorrubicina + LPS + clorofenilalanina (espasmos infantiles) | Reducción frecuencia de espasmos                                                 | No especificado                            | Mu et al., 2022          |
| <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i>                                                 | PTZ kindling                                                  | Mejoras conductuales y electrofisiológicas                                       | No especificado                            | Tahmasebi et al., 2020   |
| <i>L. reuteri</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> ; $10^9$ UFC/mL                                     | PTZ kindling                                                  | ↓ severidad (días 8-28), ↑ latencia de inicio<br>Impacto beneficioso en conducta | Mejoras en respuestas inflamatorias        | Tahmasebi et al., 2025   |
| <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>                                                               | Kainato (estatus epileptico)                                  | ↓ crisis espontáneas y déficit cognitivo                                         | ↓ inflamación y estrés oxidativo           | Wang et al., 2022        |
| Mezcla probiótica                                                                                           | post-TCE, roedor                                              | ↑ eficacia antiepiléptica                                                        | No especificado                            | Aykin et al., 2025       |
| <i>Saccharomyces boulardii</i>                                                                              | PTZ kindling                                                  | — (foco en neuroinflamación/oxidación)                                           | Alivia neuroinflamación y estrés oxidativo | Mirzababaei et al., 2025 |
| <i>Lactobacillus fermentum</i> MSK 408                                                                      | PTZ agudo                                                     | — (modulación de microbiota)                                                     | No especificado                            | Eor et al., 2021         |
| <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052, 28 días                                                              | PTZ eléctrica                                                 | ↑ umbrales; ↑ potencia de valproato                                              | No especificado                            | Wlaż et al., 2024        |
| <i>Levilactobacillus brevis</i> LAB6                                                                        | PTZ                                                           | Mitiga desregulación eje intestino-cerebro (beneficio anticonvulsivo)            | No especificado                            | Matta et al., 2025       |

### Referencias:

Aygun, H., Akin, A. T., Kızılaslan, N., Sumbul, O., & Karabulut, D. (2022). Probiotic supplementation alleviates absence seizures and anxiety- and depression-like behavior in WAG/Rij rat by increasing neurotrophic factors and decreasing proinflammatory cytokines. *Epilepsy & Behavior*, 128, 108588.

- Aygun, H., Akin, A. T., Kızılaslan, N., Sumbul, O., & Karabulut, D. (2023). Electrophysiological, histopathological, and biochemical evaluation of the protective effect of probiotic supplementation against pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *European Journal of Neurology*, 30(11), 3540–3550.
- Bagheri, S., Heydari, A., Alinaghipour, A., & Salami, M. (2019). Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy & Behavior*, 95, 43–50.
- Ciltas, A. C., Toy, C. E., & Güneş, H., Yaprak, M. (2023). Effects of probiotics on GABA/glutamate and oxidative stress in PTZ-induced acute seizure model in rats. *Epilepsy Research*, 195, 107190.
- Eor, J. Y., Tan, P. L., Son, Y. J., Kwak, M. J., & Kim, S. H. (2021). Gut microbiota modulation by both *Lactobacillus fermentum* MSK 408 and ketogenic diet in a murine model of pentylenetetrazole-induced acute seizure. *Epilepsy Research*, 169, 106506.
- Ishii, T., Kaya, M., & Muroi, Y. (2024). Oral administration of probiotic *Bifidobacterium breve* ameliorates tonic-clonic seizure in a pentylenetetrazole-induced kindling mouse model via integrin-linked kinase signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9259.
- Kilinc, E., Ankarali, S., Ayhan, D., Ankarali, H., Torun, I. E., & Cetinkaya, A. (2021). Protective effects of long-term probiotic mixture supplementation against pentylenetetrazole-induced seizures, inflammation and oxidative stress in rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 98, 108830.
- Kızılaslan, N., Sumbul, O., & Aygun, H. (2022). The beneficial effect of probiotics supplementation on penicillin-induced focal seizure in rats. *Neurochemical Research*, 47(5), 1395–1404.
- Matta, T., Bishnoi, M., Gupta, S., Aggarwal, A., Chopra, K., & Kondepudi, K. K. (2025). GABA-producing *Levilactobacillus brevis* LAB6 mitigates pentylenetetrazol-induced gut-brain dysregulation in SD rats. *Journal of Neurochemistry*, 169(6), e70141.
- Mirzababaei, M., Babaei, F., Ghafghazi, S., Rahimi, Z., Asadi, S., Dargahi, L., Nassiri-Asl, M., & Haghnazari, L. (2025). *Saccharomyces boulardii* alleviates neuroinflammation and oxidative stress in PTZ-kindled seizure rat model. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398(2), 1625–1635.

- Shakoor, M. U., Tareen, F. K., Rehman, Z., Saghir, K. A., Ashraf, W., Anjum, S. M. M., Ahmad, T., Alqahtani, F., & Imran, I. (2024). Probiotics by modulating gut-brain axis together with brivaracetam mitigate seizure progression, behavioral incongruities, and prevented neurodegeneration in pentylenetetrazole-kindled mice. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 30(11), e70078.
- Tahmasebi, S., Bonab, S. F., Ghafouri-Fard, S., & Eslami, S. (2025). Preventive and therapeutic impact of probiotic supplementation on behavior and inflammatory responses in the PTZ-induced chemical kindling in rats. *Psychopharmacology*, 242(4), 783–792.
- Tahmasebi, S., Oryan, S., Mohajerani, H. R., Akbari, N., & Palizvan, M. R. (2020). Probiotics and *Nigella sativa* extract supplementation improved behavioral and electrophysiological effects of PTZ-induced chemical kindling in rats. *Epilepsy & Behavior*, 104(Pt A), 106897.
- Wang, X., Yang, C., Yang, L., & Zhang, Y. (2022). Modulating the gut microbiota ameliorates spontaneous seizures and cognitive deficits in rats with kainic acid-induced status epilepticus by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Frontiers in Nutrition*, 9, 985841.
- Właź, P., Wiater, A., Majewska, M., Wyska, E., Grąz, M., Śliwa-Dominiak, J., Gapińska, N., & Socła, K. (2024). Effect of dietary supplementation with *Lactobacillus helveticus* R0052 on seizure thresholds and antiseizure potency of sodium valproate in mice. *Psychopharmacology*, 241(2), 327–340.
- Zubareva, O. E., Dyomina, A. V., Kovalenko, A. A., Roginskaya, A. I., Melik-Kasumov, T. B., Korneeva, M. A., Chuprina, A. V., Zhabinskaya, A. A., Kolyhan, S. A., Zakharova, M. V., Gryaznova, M. O., & Zaitsev, A. V. (2023). Beneficial effects of probiotic *Bifidobacterium longum* in a lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8