

## APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA BROMELINA EN EL SISTEMA GASTROINTESTINAL EN HUMANOS: UNA REVISIÓN DE ALCANCE.

BROMELAIN AND ITS THERAPEUTIC APPLICATIONS IN THE HUMAN GASTROINTESTINAL SYSTEM: A SCOPING REVIEW.

González Taracena Moisés\*, Valencia Ruiz Keith Irina\*, Márquez Zamora Leticia\*, Ramírez López Erik\*, Martínez Báez Abdel Zaid\*.

\* Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública y Nutrición. México

### RESUMEN

**Introducción:** La bromelina se ha utilizado con fines terapéuticos desde el siglo XIX. Se han reportado distintos estudios tanto de experimentación in vitro como en animales e incluso en humanos que mostraron resultados favorables para el sistema gastrointestinal. **Objetivo:** Desarrollar una revisión de las investigaciones realizadas en las dos últimas décadas que refieren al uso terapéutico gastrointestinal de la bromelina en humanos, animales y experimentación in vitro. **Material y Método:** Se realizó una revisión exploratoria (scoping review) con base en los requerimientos de PRISMA para este tipo de revisiones. La búsqueda documental se llevó a cabo en los estudios publicados en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Académico, Springer Link y Wiley. **Resultados:** Se encontraron trece artículos, cinco ensayos clínicos, cuatro en animales y cuatro in vitro. Los resultados de los efectos terapéuticos de la bromelina fueron significativos por sus propiedades como analgésico, antiácido, anticancerígeno, antiinflamatorio, inmunomodulador, prebiótico, probiótico, en la disminución del estreñimiento y en el vaciamiento gástrico. **Conclusiones:** La bromelina tiene efectos benéficos a nivel gastrointestinal en humanos, solo se requiere profundizar en las evidencias para dar continuidad a las investigaciones de los últimos dos decenios. **Palabras Clave:** Bromelina; Enfermedades Gastrointestinales; Nutraceutico.

### ABSTRACT

**Introduction:** Bromelain has been used for therapeutic purposes since the 19th century. Different studies have been reported both in vitro experimentation and in animals and even in humans that showed favorable results for the gastrointestinal system. **Objective:** To develop a review of the investigations carried out in the last two decades that refer to the gastrointestinal therapeutic use of bromelain in humans, animals and in vitro experimentation. **Material and method:** An exploratory review (scoping review) was carried out based on the PRISMA requirements for this type of review. The documentary search was carried out in the studies published in the PubMed, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, Springer Link and Wiley databases. **Results:** Thirteen articles were found, five clinical trials, four in animals and four in vitro. The results of the therapeutic effects of bromelain were significant due to its properties as an analgesic, antacid, anticancer, anti-inflammatory, immunomodulatory, prebiotic, probiotic, in reducing constipation and gastric emptying. **Conclusions:** Bromelain has beneficial effects at the gastrointestinal level in humans, it is only necessary to deepen the evidence to continue the research of the last two decades.

**Key words:** Bromelain; Gastrointestinal diseases; Nutraceutical.

Correspondencia: Abdel Zaid Martínez Báez [abdel.martinezbz@uanl.edu.mx](mailto:abdel.martinezbz@uanl.edu.mx)

Recibido: 07 de marzo 2022, aceptado: 07 de abril 2022

©Autor2022



Citation: González Taracena M., Valencia Ruiz K.I., Martínez Báez A.Z., Márquez Zamora L., Ramírez López E. (2022) Aplicaciones terapéuticas de la bromelina en el sistema gastrointestinal en humanos: una revisión de alcance. *Revista Salud Pública y Nutrición*, 21 (2), 39-49. <https://doi.org/10.29105/respyn21.2-5>

### **Significancia o impacto del artículo**

Actualmente la información en cuanto a las aplicaciones terapéuticas de la bromelina en el sistema gastrointestinal es limitada, por lo que la presente revisión pretende recopilar toda la información disponible tanto en humanos como en animales y experimentación in vitro, que ayude a dilucidar los beneficios del nutraceutico en el sistema previamente mencionado propiciando más investigación al respecto, para que en un futuro pueda utilizarse ampliamente, lo que podría disminuir los costos y efectos secundarios asociados al tratamiento tradicional.

### **Introducción**

La piña (*Ananas comosus* L.) es cultivada principalmente en América del Sur, esta fruta se ha utilizado como medicina tradicional en distintas culturas desde el siglo XIX (Abbas et al., 2020; Mohd Ali et al., 2020). Desde el año 1876 se conoce como bromelina a un complejo enzimático que se encuentra en la *Ananas comosus* L. al cual se le atribuyen sus propiedades terapéuticas (Abbas et al., 2020; Mohd Ali et al., 2020).

Debido a su composición, la *Ananas comosus* ha demostrado actividades funcionales de beneficio para el sistema gastrointestinal, así como para el mantenimiento del peso ideal y un buen balance nutricional (Chaudhary et al., 2019; Zdrojewicz et al., 2018). La bromelina está compuesta por un complejo de diferentes tiol-endopeptidasas y sus propiedades se deben principalmente a su composición que incluyen enzimas proteolíticas (Abbas et al., 2020; Arefin et al., 2020; Bhattacharyya, 2008).

Distintos trastornos gastrointestinales comprometen el estado nutricional de los pacientes, en cuanto a los trastornos esofágicos el cáncer de esófago que tiene como pilar de tratamiento la esofagectomía que propicia síntomas postoperatorios como la pérdida del apetito, la saciedad precoz, la disfagia, la aspiración y el reflujo lo que puede afectar el estado nutricional de las personas (Watanabe et al., 2020).

La esofagitis eosinofílica se reconoce como una forma particular de respuesta inmunoalérgica no mediada por IgE del esófago, desencadenada en la mayoría de los casos por alimentos (Pérez-Martínez et al., 2018). La enfermedad por reflujo

gastroesofágico (ERGE) que muchas veces está relacionada con la alimentación y desencadena síntomas y/o complicaciones que pueden provocar afectaciones al estado nutricional de las personas. (Fass et al., 2021; Huerta-Iga et al., 2016).

Por otro lado, están los trastornos gastroduodenales como la gastroparesia que se caracteriza por trastornos gastrointestinales superiores, incluidos náuseas o vómito y retraso en el vaciamiento gástrico (Tack et al., 2018).

También están los trastornos intestinales como el síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional gastrointestinal que tiene un impacto importante en el estado nutricional y funcionamiento social de los pacientes (Ford et al., 2020). El estreñimiento también provoca afectaciones en el estado nutricional ya que tiene como principal característica la dificultad o poca frecuencia de los movimientos intestinales. (Serra et al., 2017).

En cuanto a los desórdenes de la vesícula biliar y esfínter de Oddi una de las afecciones más peligrosas está la colangitis ascendente aguda que es una afección potencialmente mortal que involucra inflamación aguda e infección del conducto biliar común causada por bacterias que ascienden desde el esfínter de Oddi causando la tríada de Charcot de fiebre, ictericia y dolor abdominal (Wilkins et al., 2017).

De los desórdenes anorrectales la gastroenteritis aguda se define por la frecuencia de 3 o más evacuaciones con heces líquidas o acuosas en un solo día, pero una duración de no más de 14 días, la duración es lo que se usa para diferenciarla de una diarrea crónica, que comúnmente es infecciosa, ya que se origina por un microorganismo patógeno (Polanco Allué, 2015).

Por último, cualquier enfermedad bucal, de origen congénito, infeccioso, traumático, inflamatorio o neoplásico e incluso después de las cirugías correctivas, puede afectar las funciones rutinarias de la cavidad bucal e impactar negativamente la ingesta de alimentos y líquidos lo que impacta negativamente al estado nutricional (Giridhar, 2016).

Para el tratamiento de afecciones gastrointestinales existen tres clases principales de fármacos: laxantes,

reductores de ácido y antieméticos (Khan, 2020). Sin embargo, durante el tratamiento de patologías comunes como la ERGE o el SII; estos medicamentos pueden generar efectos adversos que podrían minimizarse o eliminarse al utilizar un compuesto natural como la bromelina (Fox & Muniraj, 2016).

Entre las aplicaciones clínicas de la bromelina que se han reportado están la fibrinólisis, antiagregante plaquetario, anticancerígeno, así como gastrointestinales, mucolítica e incluso el mejoramiento de la absorción de antibióticos (Hale, 2004; Maurer, 2001; Murthy, 2006; Pavan et al., 2012; Ramli et al., 2017; Stepek et al., 2005, 2006; Tochi et al., 2008; Zhou, Wang, Xu, et al., 2017). En cuanto a las aplicaciones de la bromelina en el tracto gastrointestinal se tiene información limitada en general y en especial en humanos, por lo que una revisión de los ensayos disponibles en cuanto a dicha actividad tanto en humanos, animales e in vitro puede ayudar a propiciar más ensayos clínicos que establezcan el efecto benéfico de la bromelina en el sistema gastrointestinal, tener mayor conocimiento sobre dosis adecuadas en humanos y usos específicos en diferentes patologías.

La recopilación documental del uso de la bromelina a nivel gastrointestinal puede ayudar a disminuir los costos de tratamientos de enfermedades por la disminución del uso de los fármacos específicos. La mayor proporción de la bromelina se encuentra en las partes no comestibles de la piña. La recopilación de la información existente en un documento único actualizado podría servir de base para la población la cual se beneficiaría por el acceso al conocimiento de los beneficios terapéuticos de la bromelina. De esta manera, quizás se expandiría su comercialización y accesibilidad. Esta revisión de alcance tiene como objetivo recopilar la información existente de los últimos dos decenios que refiere a investigaciones referentes a la descripción del uso terapéutico gastrointestinal de la bromelina en humanos, animales y experimentación in vitro.

### **Material y Método**

Fue realizada una revisión de alcance tomando como base la declaración PRISMA para revisiones de alcance (Page et al., 2021; Tricco et al., 2018). Para analizar el efecto gastrointestinal en ensayos clínicos,

en animales e in vitro, las búsquedas bibliográficas se realizaron en seis bases de datos electrónicas Mendeley, Web of Science, Wiley, Science Direct, Springer Link y Pub Med. Las palabras claves para la búsqueda en la base de datos "Scopus" fueron las siguientes: bromelain OR pineapple AND gastric OR bowel. Para ser incluidos en esta revisión, los estudios tenían que haber implementado ensayos clínicos, estudios in vitro y en animales. Los documentos considerados para la inclusión bibliográfica fueron los que analizaron los efectos terapéuticos de la piña y/o la bromelina en los últimos dos decenios hasta el presente y que fueron escritos en lengua inglesa y española.

Se realizó el análisis de los artículos completos basándose en los criterios de selección previamente definidos, fue realizado por dos de los autores, para determinar cuáles serían excluidos y cuales incluidos en el artículo y un tercer autor que arbitraba en caso de discordancia.

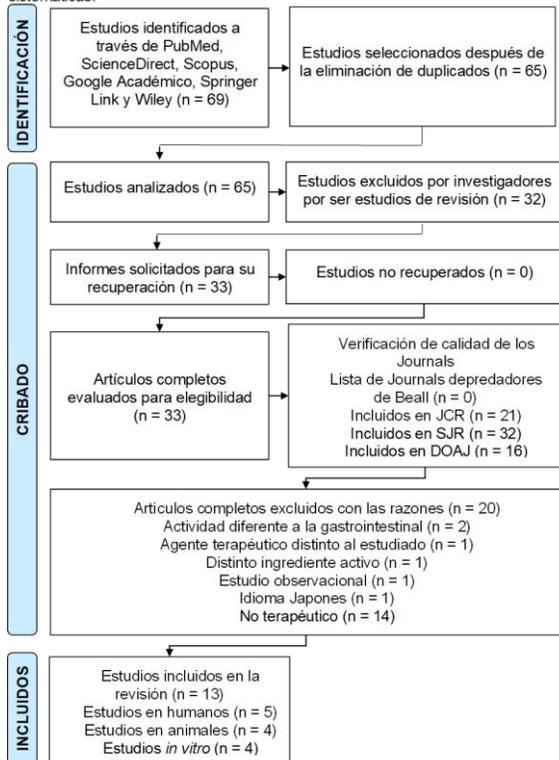
### **Resultados**

Se identificaron 69 estudios, una vez eliminados los duplicados quedaron 65 para ser analizados, durante el análisis se descartaron 32 artículos por ser estudios de revisión, evaluándose los 33 artículos restantes descartando 20 de ellos por no ser de índole terapéutica, estudiar una actividad diferente a la gastrointestinal, utilizar un agente terapéutico distinto al que se buscaba, idioma distinto al inglés o español y ensayos no terapéuticos.

La calidad de los artículos se verificó que no estuvieran incluidos en la Lista de Journals depredadores de Beall y que estuvieran incluidos en el Journal Citation Reports (JCR), SCImago Journal Rank (SJR), Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Finalmente se incluyeron 13 artículos en la revisión que cumplieron con los criterios de inclusión, fue elaborado un diagrama de flujo en el que se describió este proceso con los estudios identificados para esta revisión (ver figura 1).

**Figura No.1.** Diagrama para la búsqueda en bases de datos en revisiones sistemáticas.



Fuente: (Page et al., 2021); JCR: Journal Citation Reports; SJR: Scimago Journal & Country Rank; DOAJ: Directory of Open Access Journal.

En la tabla 1 se presenta la revisión de alcance en la que se realizó un análisis bibliométrico de los 13 artículos seleccionados se presentan, población de estudio, países, tipo de estudio y resultados significativo. Del total, el 38.4% son ensayos clínicos de diferente tipo publicados entre el 2013 y el 2021; el 30.8% fueron ensayos experimentales en animales, publicados entre 2014 y 2017 y el 30.8% fueron ensayos experimentales in vitro, publicados entre 2013 y 202. El 53.8% de los artículos incluidos fueron reportados en Turquía, Australia y España. El 93.3% de los estudios refieren resultados significativos.

**Tabla No.1.** Análisis bibliométrico de los ensayos seleccionados

| Autor                                  | Año  | País          | Población  | Tipo de estudio                           | Resultados significativos |
|--|------|---------------|--|---|---------------------------|
| <b>Ensayo clínico</b>                  |      |               |  |   |                           |
| Valle et al.                           | 2021 | Australia     | 20 pacientes con tumores mucinosos peritoneales inoperables o que declinaron la cirugía, mayores de 18 años  | Ensayo clínico fase I                     | Si                        |
| De la Barrera-Núñez, et al.            | 2014 | España        | 34 pacientes (17 masculinos y 17 femeninos) con una edad media de 23.82 ± 3.9 años   | Ensayo clínico prospectivo de doble-ciego | No                        |
| Pellicano, et al.                      | 2009 | Italia        | 53 pacientes (22 masculinos y 31 femeninos) con una edad media de 54 ± 2.5 años con dispepsia funcional y negativos para <i>Helicobacter pylori</i>                              | Estudio piloto prospectivo                | Si                        |
| Altınbas, et al.                       | 2013 | Turquía       | 126 pacientes (64 masculinos y 62 femeninos) de entre 19-80 años sometidos a colonoscopia  | Ensayo clínico controlado aleatorizado    | Si                        |
| Simsek, et al.                         | 2013 | Turquía       | 19 pacientes (17 masculinos y 2 femeninos) de entre 21-53 años con obesidad (IMC 49.73 ± 9.22 kg / m <sup>2</sup> ), sometidos a colocación de balón intragástrico               | Ensayo clínico unicéntrico                | Si                        |
| <b>Ensayo experimental en animales</b> |      |               |  |   |                           |
| Zhou, Wang, Feng, et al.               | 2017 | China         | 54 ratas macho Sprague-Dawley (5-7 semanas de edad, con un peso entre 200-220 g)   | Ensayo experimental en animales           | Si                        |
| Zhou, et al.                           | 2017 | China         | 84 ratas Sprague-Dawley (50% macho y 50% hembra) con un peso de 180 a 220 g  | Ensayo experimental en animales           | Si                        |
| Sahbaz, et al.                         | 2014 | Turquía       | 30 ratas Wistar albinas hembras en edad reproductiva con un peso de 200-250 g  | Ensayo experimental en animales           | Si                        |
| Begum, et al.                          | 2015 | Corea del Sur | 96 cerdas raza Landrace Yorkshire  | Ensayo experimental en animales           | Si                        |
| <b>Ensayo experimental in vitro</b>    |      |               |  |   |                           |
| Raeisi, et al.                         | 2020 | Irán          | No aplica, al ser ensayo in vitro se utilizaron células de carcinoma gástrico humano y de adenocarcinoma de mama humano  | Ensayo experimental in vitro              | Si                        |
| Campos, et al.                         | 2020 | Portugal      | No aplica, al ser un ensayo in vitro para probar los efectos prebióticos de la harina de piña  | Ensayo experimental in vitro              | Si                        |
| Amini, et al.                          | 2013 | Australia     | Las líneas celulares de carcinoma gástrico (KATO-III y MKN45) y dos quimioresistentes subpoblaciones de la línea celular de adenocarcinoma de colon HT29 (HT29-SM21 y HT29-SF12) | Ensayo experimental in vitro              | Si                        |
| Islam, et al.                          | 2021 | Bangladesh    | No aplica, al ser un ensayo in vitro para probar la eficacia de una bebida probiótica que mezcla suero y jugo de piña  | Ensayo experimental in vitro              | Si                        |

Fuente: Propia; PEG-EL: solución electrolítica de polietilenglicol; IMC: Índice de Masa Corporal.

En cuanto a los estudios experimentales, 4 realizados en animales y 4 in vitro con resultados significativos en las siguientes propiedades: antiestreñimiento, antiinflamatorio, inmunomodulador y en la disminución del estreñimiento, pero con las limitantes que implica el realizar estudios experimentales en animales e in vitro, por lo que se requiere de la realización de ensayos clínicos que puedan fortalecer la evidencia y llegar a establecer dosis seguras y funcionales (Amini et al., 2013; Begum et al., 2015; Campos et al., 2020; Islam et al., 2021; Raeisi et al., 2020; Sahbaz et al., 2015; Zhou, Wang, Feng, et al., 2017; Zhou, Wang, Xu, et al., 2017).

#### Uso de la bromelina en ensayos clínicos con aplicación en el sistema gastrointestinal

Respecto a los ensayos clínicos, la tabla 2 refiere las dosis, fuente, uso aplicación gastrointestinal, actividad y resultados significativos. De los cinco ensayos, cuatro de ellos reportaron resultados significativos, entre los que se destaca el ensayo clínico controlado aleatorizado de Altinbas et al., (2013) en la que utilizaron una población grande de 126 pacientes, se utilizó 1 litro de jugo de piña en combinación con polietilenglicol, que mejoró la limpieza intestinal previo a la colonoscopia.

Con respecto a los ensayos clínicos, de los cinco estudios descritos, tres de ellos utilizaron bromelina combinada con otros compuestos y los restantes utilizaron bromelina de forma exclusiva (Altinbas et al., 2013; de la Barrera-Núñez et al., 2014; Pellicano et al., 2009; Şimşek et al., 2013; Valle et al., 2021). Cuatro de los cinco artículos tuvieron resultados significativos en las siguientes actividades y propiedades de la bromelina: vaciamiento gástrico, analgésica, antiácido y anticancerígena (Altinbas et al., 2013; Pellicano et al., 2009; Şimşek et al., 2013; Valle et al., 2021).

En un estudio sobre el efecto de la bromelina en el vaciamiento gástrico realizado por Şimşek et al., (2013), se utilizó un 1 litro de jugo de piña tres días antes de la extracción de balón endoscópico se logró disolver efectivamente los restos de comida en el estómago. En el estudio de Altinbas et al., (2013) se utilizó un litro de jugo de piña en combinación con polietilenglicol, lográndose la limpieza intestinal previo a la colonoscopia. En el estudio de Pellicano et al., (2009) se evaluó el beneficio de utilizar un suplemento que contenía bromelina entre sus

ingredientes llamado TUBES gastro® (alginato de sodio, bicarbonato de sodio, bromelina y una mezcla de aceites esenciales) como antiácido para pacientes con dispepsia funcional; la eficacia del tratamiento se midió mediante una escala visual analógica (EVA), 68% de los pacientes mostraron una mejora en dicha puntuación.

En el estudio elaborado por Valle et al., (2021) analizaron la acción anticancerígena de la bromelina mediante un compuesto de bromelina y acetilcisteína (BromAc®) administrado a 33 pacientes con tumores mucinosos peritoneales inoperables. La dosis suministrada de BromAc® fue la siguiente Bromelina 20-60 mg y Acetilcisteína 1.5-2 g administrado por guía radiológica en una solución glucosada al 5%. Los autores evaluaron a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de BromAc® donde observaron un perfil de seguridad manejable con el uso de este compuesto. Además, encontraron que el compuesto afectó el marco protector (oncoproteínas) y la estructura biológica clave del tumor.

El ensayo clínico donde no se encontraron resultados significativos fue el realizado por De la Barrera-Núñez et al. (2014). En esa investigación estudiaron el efecto de la bromelina en la inflamación, dolor y apertura bucal en el postoperatorio de pacientes con extracción de tercer molar. Los autores usaron una dosis de 150 mg/día de bromelina en los tres primeros días y 100 mg en los días 4 a 7 de los postoperados. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento, se observó una tendencia hacia menos inflamación y mayor apertura oral en el grupo que recibió bromelina, en comparación con el grupo que recibió placebo.

**Tabla No.2. Principales resultados del uso de bromelina en ensayos clínicos con aplicación en el sistema gastrointestinal.**

| Referencia                         | Dosis  | Fuente    | Uso       | Aplicación gastrointestinal       | Actividad            | Resultados significativos |
|------------------------------------|--|-----------|-----------|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|
| (Şimşek et al., 2013)              | 1 litro jugo de piña   | Natural   | Exclusivo | Colocación de balón intragástrico | Vaciamiento gástrico | Si                        |
| (de la Barrera-Núñez et al., 2014) | Bromelina (150 mg días 1-3 y 100 mg días 4-7)  | Sintética | Exclusivo | Dolor e inflamación oral          | Analgésica           | No                        |
| (Altınbaş et al., 2013)            | 2 litros de solución electrolítica de polietilenglicol con 1 litro de jugo de piña   | Natural   | Combinado | Colonoscopia                      | Vaciamiento gástrico | Si                        |
| (Pellucano et al., 2009)           | Suplemento dietético TUBES gastro® (alginato de sodio, bicarbonato de sodio, bromelina y una mezcla de aceites esenciales) 0.80 g dos veces al día | Sintética | Combinado | Dispepsia funcional               | Antiácido            | Si                        |
| (Valle et al., 2021)               | Bromelina 30-60 mg con 1.5-2g acetilcisteína   | Sintética | Combinado | Tumores mucinosos peritoneales    | Anticancerígena      | Si                        |

Fuente: Propia; mg: miligramo; g: gramo.

### Uso de la bromelina en ensayos en animales e in vitro con aplicación en el sistema gastrointestinal

La tabla 3 muestra las dosis utilizadas, fuente, aplicación gastrointestinal, actividad y resultados significativos de los ensayos en animales e in vitro. De los ocho ensayos, cuatro fueron realizados en animales, todos ellos utilizaron la bromelina exclusivamente con resultados significativos en las siguientes propiedades: disminución del estreñimiento, antiinflamatorio e inmunomodulador; (Begum et al., 2015; Sahbaz et al., 2015; Zhou, Wang, Feng, et al., 2017; Zhou, Wang, Xu, et al., 2017). Se destaca su efecto antiinflamatorio en dos de los estudios con dosis similares, en el estudio de Sahbaz et al., (2015) utilizaron bromelina disuelta en 1 ml de solución salina con una dosis de 10 mg/kg de peso corporal, mientras en el estudio de Zhou, Wang, Feng, et al., (2017) utilizaron bromelina de fruta purificada en dosis de 10 mg/kg y 80 mg/kg de peso corporal intragástrico disuelto en solución salina. Ambos tuvieron resultados significativos con dosis similares.

En otro de los estudios, realizado por Begum et al., (2015) se buscó comprobar la actividad inmunomoduladora de la bromelina, fue realizado en lechones donde se utilizó una dosificación de 2 g/kg de bromelina. Se encontró que los lechones lactantes alimentados con la dosis de 2 g/kg de bromelina presentaron un aumento en la ganancia de peso diaria, una IgG sérica más alta y menor nitrógeno ureico en sangre, además de un aumento en los recuentos de linfocitos en sangre y proteína de la leche de las cerdas.

En el estudio de Zhou, Wang, Xu, et al., (2017) utilizaron una dosis de 5 y 20 mg/kg la cual incrementó significativamente el tránsito intestinal y el vaciamiento gástrico en las ratas constipadas; mientras que la bromelina en dosis de 5, 10 y 20 mg/kg obtuvo el mismo efecto previamente descrito en ratas no constipadas.

De los cuatro ensayos realizados in vitro, tres de ellos utilizaron la bromelina combinada con otros compuestos y en el ensayo restante la utilizaron de forma exclusiva. Los cuatro obtuvieron resultados significativos en las siguientes actividades: prebiótica, probiótica y anticancerígena; entre las que se destacan la actividad anticancerígena (Amini et al., 2013; Campos et al., 2020; Islam et al., 2021; Raeisi et al., 2020). Dos estudios, el de Amini et al., (2013) y el de Raeisi et al., (2020), se enfocaron en la actividad anticancerígena, utilizaron la bromelina en conjunto con agentes quimioterapéuticos como el cisplatino y el 5-fluorouracilo. En ambos casos se obtuvieron resultados significativos, ya que se redujo la proliferación de cáncer gástrico. En el estudio de Amini et al., (2013) la combinación de bromelina con cisplatino inhibió células cancerígenas tanto gástricas como del colon.

Otra de las actividades estudiadas con el uso de bromelina es la prebiótica que puede derivarse de la planta Ananas Comosus L. en el estudio de Campos et al., (2020) informaron sobre la biodisponibilidad y bioaccesibilidad de las fracciones de subproductos de la piña en todo el tracto gastrointestinal (TGI) simulado. Al evaluar su potencial prebiótico in vitro. Hallazgos destacables dentro de la simulación del TGI fueron que las harinas de piña digeridas fueron utilizadas por bacterias intestinales humanas en particular Lactobacillus y Bifidobacterium que aseguraron el mantenimiento o la mejora del crecimiento de microorganismos específicos y modularon su metabolismo.

Se realizó experimentación in vitro en el estudio de Islam et al. (2021), que desarrollaron una bebida probiótica fermentada con Lactobacillus acidophilus, derivado de cuajada de leche y jugo de piña. La supervivencia del cultivo probiótico en la bebida durante la digestión gastrointestinal in vitro fue superior al 80% durante el periodo de conservación de 56 días. Los autores sugieren que esta bebida

puede tener buenas cualidades funcionales y nutricionales para el consumo humano.

generar beneficios en la salud de la población (Kringel et al., 2020; Ramli et al., 2017).

**Tabla No.3. Principales resultados del uso de bromelina en ensayos en animales e in vitro con aplicación en el sistema gastrointestinal.**

| Referencia                       | Dosis   | Fuente    | Uso       | Aplicación gastrointestinal | Actividad          | Resultados significativos | Técnica del estudio |
|----------------------------------|---|-----------|-----------|-----------------------------|--------------------|---------------------------|---------------------|
| (Zhou, Wang, Xu, et al., 2017)   | 5, 10 y 20 mg / Kg de bromelina   | Natural   | Exclusivo | Estreñimiento               | Anti-estreñimiento | Sí                        | En animales         |
| (Sabbaz et al., 2015)            | Bromelina disuelta en 1 mL de solución salina con una dosis de 10 mg / kg / de peso corporal de por vía intraperitoneal durante 10 días   | Sintética | Exclusivo | Adhesión intestinal         | Antiinflamatoria   | Sí                        | En animales         |
| (Begum et al., 2015)             | Dieta a base de maíz y soja + 2 g / kg de bromelina   | Sintética | Exclusivo | Dibiosis intestinal         | Inmunomoduladora   | Sí                        | En animales         |
| (Zhou, Wang, Feng, et al., 2017) | BFP 10 mg / kg y 80 mg / kg de peso corporal, intragástrico, disuelto en solución salina  | Natural   | Exclusivo | Colitis                     | Antiinflamatoria   | Sí                        | En animales         |
| (Islam et al., 2021)             | Bebida con 8% de azúcar e inoculación de <i>L. acidophilus</i> activado (0.8 x 10 <sup>9</sup> UFC mL <sup>-1</sup> ) en 450 mL de fruta pasteurizada, con 25% de suero y 75% de jugo de piña | Natural   | Combinado | Dibiosis intestinal         | Probiótica         | Sí                        | In vitro            |
| (Campos et al., 2020)            | Se añadió 1 g de harina seca a 20 mL de agua destilada, se realizaron tres experimentos independientes  | Natural   | Exclusivo | Dibiosis intestinal         | Probiótica         | Sí                        | In vitro            |
| (Raiesi et al., 2020)            | Bromelina (0.11 µM) + Cisplatino (0.63 µM); Bromelina (0.13-1 µM) + 5-FU (0.41-10 µM)   | Sintética | Combinado | Cáncer gástrico             | Anticancerígena    | Sí                        | In vitro            |
| (Amini et al., 2013)             | Solución de bromelina (1.000 µg / mL) con cisplatino (15.000 µg / mL)   | Sintética | Combinado | Cáncer gástrico             | Anticancerígena    | Sí                        | In vitro            |

Fuente: Propia; mg: miligramo; kg: kilogramo; mL: mililitro; g: gramo; BFP: Bromelina de Fruta Purificada; UFC: Unidad

Los medicamentos más comúnmente utilizados en patologías que afectan al sistema gastrointestinal como los antiácidos pueden ocasionar efectos adversos como impactación fecal, náusea, vómito y dolor abdominal; además no se recomienda su uso prolongado en ciertas poblaciones como la pediátrica y los adultos mayores (Salisbury & Terrell, 2022). En este respecto la bromelina tiene la ventaja de que puede ser asimilada por el cuerpo humano en dosis de hasta 12 gramos al día sin provocar efectos secundarios, incluso después del uso prolongado (Arefin et al., 2020; Pavan et al., 2012). Debido a que la bromelina es estable a bajos niveles de pH no se ve afectada por este factor para poder ejercer actividades benéficas en el sistema gastrointestinal (Tochi et al., 2008).

Las concentraciones de bromelina son más elevadas en los tallos de la piña que en la fruta, se producen 0.6 kg de tallos de piña y generalmente se desechan después de pelarlos, por lo que además podría ser más económica la producción de la bromelina a partir de los tallos a comparación de la fruta que es comestible, siendo esta una gran oportunidad buscar el aprovechamiento de estos desechos y a la vez

## Discusión

Todos los estudios muestran fortalezas y debilidades. Entre las limitaciones mostradas de los estudios de ensayos clínicos, el de Vallet et al (2021) muestra que es un ensayo en fase I por lo cual aún no se puede establecer la eficacia del tratamiento hasta fortalecer la evidencia, mientras que en el De la Barrera Nuñez et al (2014) se necesitan más estudios para investigar la hipótesis de que se pueden aplicar diferentes regímenes de dosificación de bromelina asociado con un mayor efecto antiinflamatorio en el manejo postoperatorio de terceros molares impactados, asimismo, en el estudio de Pellicano et al (2009) al ser un estudio piloto se realiza a pequeña escala, es corto en viabilidad. En el de Antibas (2013) se compararon los resultados con el antiguo estándar de oro en cuanto a régimen de preparación intestinal, es decir, 4 litros de solución PEG-ES (solución electrolítica de polietilenglicol), en lugar de una dosis dividida de PEG-ES. Esa fue la principal limitación del estudio, porque un régimen de dosis dividida de PEG-ES se ha convertido en el estándar de oro para la limpieza intestinal antes de un procedimiento colonoscópico. En el estudio de Simsek et al (2013) es un estudio unicéntrico con un número reducido de pacientes.

En cuanto a los ensayos experimentales en animales, se requiere la realización de ensayos clínicos que evalúen sus efectos y seguridad. En cuanto a los ensayos experimentales in vitro, se requiere fortalecer la evidencia por medio ensayos in vivo y comprobar los beneficios se requiere probar la bebida y su efecto probiótico en ensayos clínicos.

Los cuatro ensayos clínicos restantes se realizaron con una menor población y calidad en la metodología, en donde sólo uno de ellos no obtuvo resultados significativos que fue el realizado por de la Barrera-Núñez et al., (2014).

Al considerar la información recopilada, el realizar más ensayos clínicos con mayor población y mejor metodología podría fortalecer la evidencia y posteriormente ayudar a establecer las dosis a utilizar para obtener un beneficio clínicamente significativo (Altinbas et al., 2013; de la Barrera-Núñez et al.,

2014; Pellicano et al., 2009; Şimşek et al., 2013; Valle et al., 2021)

### Conclusiones

Con base en la descripción realizada en la presente revisión donde se recopiló información de los últimos 21 años de investigación, se encontró que el uso terapéutico gastrointestinal de la bromelina en humanos, animales y experimentación in vitro muestra beneficios en distintas patologías del sistema gastrointestinal.

En cuanto a los ensayos clínicos se obtuvieron resultados significativos en las siguientes actividades: vaciamiento gástrico, analgésica, antiácido y anticancerígena. En cuanto los ensayos realizados en animales mostraron resultados significativos en las siguientes actividades: antiestreñimiento, antiinflamatoria e inmunomoduladora; mientras que los ensayos experimentales in vitro significativos en las siguientes actividades: prebiótica, probiótica y anticancerígena.

La bromelina proporciona beneficios en el sistema gastrointestinal en humanos, solo se requiere incrementar la cantidad y calidad de la evidencia, con la realización de más ensayos con metodología apropiada para estudios clínicos.

### Agradecimiento

Agradecemos a la Facultad de Salud Pública y Nutrición que forma parte de la Universidad Autónoma de Nuevo León, por brindarnos las herramientas necesarias para la realización del artículo y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT-México), le expresamos nuestro agradecimiento por las becas otorgadas con números de apoyo 759459 y 790240.

### Financiamiento

El estudio fue financiado por ninguna institución, se realizó por medio de recursos propios de los investigadores.

### Bibliografía

- Abbas, S., Shanbhag, T., & Kothare, A. (2020). Applications of bromelain from pineapple waste towards acne. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 1001–1009. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.032>
- Altinbas, A., Aktas, B., Yilmaz, B., Ekiz, F., Deveci, M., Basar, O., Simsek, Z., Coban, S., Tuna, Y., Uyar, M. F., & Yuksel, O. (2013). Adding pineapple juice to a polyethylene glycol-based bowel cleansing regime improved the quality of colon cleaning. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(1–2), 83–87. <https://doi.org/10.1159/000354094>
- Amini, A., Ehteda, A., Masoumi, S., Moghaddam, Akhter, J., Pillai, K., & Morris, D. L. (2013). Cytotoxic effects of bromelain in human gastrointestinal carcinoma cell lines (MKN45, KATO-III, HT29-5F12, and HT29-5M21). *OncoTargets and Therapy*, 6, 403–409. <https://doi.org/10.2147/OTT.S43072>
- Arefin, P., Habib, S., Arefin, A., & Arefin, S. (2020). A review of clinical uses of bromelain and concerned purification methods to obtain its pharmacological effects efficiently. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(July), 469–478. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.SP1.066>
- Begum, M., Li, H. L., Hossain, M. M., & Kim, I. H. (2015). Dietary bromelain-C.3.4.22.32 supplementation improves performance and gut health in sows and piglets. *Livestock Science*, 180, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2015.07.013>
- Bhattacharyya, B. K. (2008). Bromelain: An overview. *Indian Journal of Natural Products and Resources*, 7(4), 359–363. <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/5694>
- Campos, D. A., Coscueta, E. R., Vilas-Boas, A. A., Silva, S., Teixeira, J. A., Pastrana, L. M., & Pintado, M. M. (2020). Impact of functional flours from pineapple by-products on human intestinal microbiota. *Journal of Functional Foods*, 67(January), 103830. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103830>

- Chaudhary, V., Kumar, V., Singh, K., Kumar, R., Kumar, V., & Vipul Chaudhary, C. (2019). Pineapple (*Ananas cosmosus*) product processing: A review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(3), 4642–4652. <http://apps.fao.org>
- de la Barrera-Núñez, M. del C., Yáñez-Vico, R. M., Batista-Cruzado, A., Heurtebise-Saavedra, J. M., de Oyagüe, R. C., & Torres-Lagares, D. (2014). Prospective double-blind clinical trial evaluating the effectiveness of bromelain in the third molar extraction postoperative period. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 19(2), 157–162. <https://doi.org/10.4317/medoral.19105>
- Fass, R., Boeckxstaens, G. E., El-Serag, H., Rosen, R., Sifrim, D., & Vaezi, M. F. (2021). Gastroesophageal reflux disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00287-w>
- Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M., & Camilleri, M. (2020). Irritable bowel syndrome. *The Lancet*, 396(10263), 1675–1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
- Fox, R. K., & Muniraj, T. (2016). Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases. *Medical Clinics of North America*, 100(4), 827–850. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.009>
- Giridhar, V. U. (2016). Role of nutrition in oral and maxillofacial surgery patients. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 7(1), 3–9. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.196146>
- Hale, L. P. (2004). Proteolytic activity and immunogenicity of oral bromelain within the gastrointestinal tract of mice. *International Immunopharmacology*, 4(2), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2003.12.010>
- Huerta-Iga, F., Bielsa-Fernández, M. V., Remes-Troche, J. M., Valdovinos-Díaz, M. A., & Tamayo-de la Cuesta, J. L. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de Mexico*, 81(4), 208–222. <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2016.04.003>
- Islam, M. Z., Tabassum, S., Harun-ur-Rashid, M., Vegarud, G. E., Alam, M. S., & Islam, M. A. (2021). Development of probiotic beverage using whey and pineapple (*Ananas cosmosus*) juice: Sensory and physico-chemical properties and probiotic survivability during in-vitro gastrointestinal digestion. *Journal of Agriculture and Food Research*, 4(November 2020), 100144. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2021.100144>
- Khan, E. (2020). *Medications Used for the Gastrointestinal System BT - Understanding Pharmacology in Nursing Practice* (P. Hood & E. Khan (eds.); pp. 319–344). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-32004-1\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-32004-1_11)
- Kringel, D. H., Dias, A. R. G., Zavareze, E. da R., & Gandra, E. A. (2020). Fruit Wastes as Promising Sources of Starch: Extraction, Properties, and Applications. *Starch/Stärke*, 72(3–4). <https://doi.org/10.1002/star.201900200>
- Maurer, H. R. (2001). Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 58(9), 1234–1245. <https://doi.org/10.1007/PL00000936>
- Mohd Ali, M., Hashim, N., Abd Aziz, S., & Lasekan, O. (2020). Pineapple (*Ananas cosmosus*): A comprehensive review of nutritional values, volatile compounds, health benefits, and potential food products. *Food Research International*, 137(July), 109675. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109675>
- Murthy, K. S. (2006). Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annual Review of Physiology*, 68, 345–374. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.0405.04.094707>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M.,

- Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pavan, R., Jain, S., Shraddha, & Kumar, A. (2012). Properties and Therapeutic Application of Bromelain: A Review. *Biotechnology Research International*, 2012, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2012/976203>
- Pellicano, R., Strona, S., Simondi, D., Reggiani, S., Pallavicino, F., Sguazzini, C., Bonagura, A. G., Rizzetto, M., & Astegiano, M. (2009). Benefit of dietary integrators for treating functional dyspepsia: a prospective pilot study. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*, 55(3), 227–235.
- Pérez-Martínez, I., Rodrigo, L., & Lucendo, A. J. (2018). Eosinophilic esophagitis: An evidenced-based approach to diagnosis and treatment. *Medicina Clinica*, 152(11), 444–449. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.022>
- Polanco Allué, I. (2015). Microbiota y enfermedades gastrointestinales. *Anales de Pediatría*, 83(6), 443.e1-443.e5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.07.034>
- Raeisi, E., Aazami, M. H., Aghamiri, S. M. R., Satari, A., Hosseinzadeh, S., Lemoigne, Y., & Heidarian, E. (2020). Bromelain-based chemotherapeutic combination effect on human cancer cells: In-vitro study on AGS and MCF7 proliferation and apoptosis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 33(3), 155–161. <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0028>
- Ramli, A. N. M., Aznan, T. N. T., & Illias, R. M. (2017). Bromelain: from production to commercialisation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(5), 1386–1395. <https://doi.org/10.1002/jsfa.8122>
- Sahbaz, A., Aynioglu, O., Isik, H., Ozmen, U., Cengil, O., Gun, B. D., & Gungorduk, K. (2015). Bromelain: A natural proteolytic for intra-abdominal adhesion prevention. *International Journal of Surgery*, 14, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijss.2014.12.024>
- Salisbury, B. H., & Terrell, J. M. (2021). *Antacids. In StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Serra, J., Mascort-Roca, J., Marzo-Castillejo, M., Delgado Aros, S., Ferrándiz Santos, J., Rey Diaz Rubio, E., & Mearin Manrique, F. (2017). Clinical practice guidelines for the management of constipation in adults. Part 1: Definition, aetiology and clinical manifestations. *Gastroenterologia y Hepatologia*, 40(3), 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.02.006>
- Şimşek, Z., Altınbaş, A., Delibaşı, T., & Yüksel, O. (2013). Incomplete stomach emptying as a complication of intragastric balloon treatment and a solution suggestion: Pineapple juice drinking. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 24(4), 330–333. <https://doi.org/10.4318/tjg.2013.0739>
- Steppek, G., Buttle, D. J., Duce, I. R., Lowe, A., & Behnke, J. M. (2005). Assessment of the anthelmintic effect of natural plant cysteine proteinases against the gastrointestinal nematode, *Heligmosomoides polygyrus*, *in vitro*. *Parasitology*, 130(2), 203–211. <https://doi.org/10.1017/S0031182004006225>
- Steppek, G., Lowe, A. E., Buttle, D. J., Duce, I. R., & Behnke, J. M. (2006). *In vitro* and *in vivo* anthelmintic efficacy of plant cysteine proteinases against the rodent gastrointestinal nematode, *Trichuris muris*. *Parasitology*, 132(5), 681–689. <https://doi.org/10.1017/S003118200500973X>
- Tack, J., Van den Houte, K., & Carbone, F. (2018). Gastrointestinal motility disorders. *Current Opinion in Gastroenterology*, 34(6), 428–435. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000473>
- Tochi, B. N., Wang, Z., Xu, S. Y., & Zhang, W. (2008). Therapeutic application of pineapple

- protease (Bromelain): A review. *Pakistan Journal of Nutrition*, 7(4), 513–520.  
<https://doi.org/10.3923/pjn.2008.513.520>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garrity, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473.  
<https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Valle, S. J., Akhter, J., Mekkawy, A. H., Lodh, S., Pillai, K., Badar, S., Glenn, D., Power, M., Liauw, W., & Morris, D. L. (2021). A novel treatment of bromelain and acetylcysteine ( BromAc ) in patients with peritoneal mucinous tumours : A phase I first in man study. *European Journal of Surgical Oncology*, 47(1), 115–122.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.10.033>
- Watanabe, M., Otake, R., Kozuki, R., Toihata, T., Takahashi, K., Okamura, A., & Imamura, Y. (2020). Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surgery Today*, 50(1), 12–20.  
<https://doi.org/10.1007/s00595-019-01878-7>
- Wilkins, T., Agabin, E., Varghese, J., & Talukder, A. (2017). Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Primary Care*, 44(4), 575–597.  
<https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.002>
- Zdrojewicz, Z., Chorbińska, J., Biezyński, B., & Krajewski, P. (2018). Health-promoting properties of pineapple. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*, 14(2), 133–142.  
<https://doi.org/10.15557/PiMR.2018.0013>
- Zhou, Z., Wang, L., Feng, P., Yin, L., Wang, C., Zhi, S., Dong, J., Wang, J., Lin, Y., Chen, D., Xiong, Y., & Peng, J. (2017). Inhibition of epithelial TNF- $\alpha$  receptors by purified fruit bromelain ameliorates intestinal inflammation and barrier dysfunction in colitis. *Frontiers in Immunology*, 8(NOV), 1–10.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01468>
- Zhou, Z., Wang, L., Xu, M., Yin, L., Yang, F., & Hui, S. (2017). Fruit bromelain ameliorates rat constipation induced by loperamide †. *RSC Advances*, 45252–45259.  
<https://doi.org/10.1039/c7ra06109a>