

La bromelina y su aplicación terapéutica antiinflamatoria en humanos: una revisión de alcance

Bromelain and its anti-inflammatory therapeutic application in humans: a scope review

Areli ACOSTA FLORES¹, Angélica CASTELLANOS ESPINOSA¹, Andrea MARTÍNEZ RODRÍGUEZ², Erick RAMÍREZ LÓPEZ¹, María Alejandra SÁNCHEZ PEÑA¹, Daniel LÓPEZ CAMARILLO¹, Abdel Zaid MARTÍNEZ BÁEZ¹

¹ Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Especialidad en Nutriología Clínica.

² Hospital San Vicente, Nutrición Clínica.

Recibido: 6/marzo/2023. Aceptado: 19/abril/2023.

RESUMEN

Introducción: La bromelina es una mezcla de cisteína proteasas que se encuentra en el tejido obtenido de la piña, *Ananas comosus* Merr, perteneciente a la familia de las bromeliáceas. Estudios *in-vivo* e *in-vitro* han demostrado su eficacia terapéutica antiinflamatoria por medio de la eliminación de moléculas de la superficie celular, disminución de niveles de plasmaquininas, inhibidor de prostaglandinas, citocinas proinflamatorias, además que aumenta la permeabilidad tisular mediante fibrinólisis y promueve la reabsorción del líquido de edema en la circulación sanguínea.

Objetivo: En la presente revisión se analiza la evidencia disponible sobre la aplicación y dosificación terapéutica antiinflamatoria en humanos de la bromelina.

Material y métodos: Se recopilaron artículos con una temporalidad de 2010 a 2023 sobre bromelina y su actividad antiinflamatoria en humanos, basado en los criterios PRISMA. La búsqueda bibliográfica se realizó en siete bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus, Springer Link, Ovid, Redalyc, Scielo y Wiley.

Resultados: Seis de los doce artículos seleccionados para la realización del trabajo ponen de manifiesto el potencial de la bromelina como posible alternativa al tratamiento antiinfla-

matorio. Estos estudios han informado diferencias significativas reportando efectos terapéuticos entre los grupos de estudio con la administración desde 160 mg/d, 500mg/d, 1000 mg/d, 1000 FIP y 3000 FIP respectivamente con diferentes esquemas de dosificación.

Discusión: Una de las principales desventajas que se observó en los artículos revisados fue que la metodología es muy variada lo cual dificulta su comparación. La información actualizada sobre el uso de la bromelina en la inflamación es escasa en su aplicación en humanos, en comparación con otros nutracéuticos.

Conclusiones: La importancia de la utilidad de la bromelina como agente antiinflamatorio radica en el tratamiento de la inflamación. Es necesario incrementar los estudios dobles ciego con dosis específicas en humanos que evalúen marcadores inflamatorios en diferentes procesos patológicos.

PALABRAS CLAVE

Bromelina, Nutrición, Uso clínico, Inflamación, antiinflamatorio.

ABSTRACT

Introduction: Bromelain is a mixture of cysteine proteases found in tissue obtained from pineapple, *Ananas comosus* Merr, belonging to the bromeliad family. In-vivo and in-vitro studies have shown anti-inflammatory therapeutic efficacy through the elimination of molecules from the cell surface, a decrease in plasmakinin levels, a prostaglandin inhibitor, pro-inflammatory cytokines, in addition to increasing

Correspondencia:
Abdel Zaid Martínez Báez.
abdel.martinezbz@uanl.edu.mx

tissue permeability through fibrinolysis and promoting the re-absorption of edema fluid in the bloodstream.

Objective: This review aims to analyze the available evidence on the application and anti-inflammatory therapeutic dosage in humans of bromelain.

Material and methods: Articles with a period from 2010 to 2023 on bromelain and its anti-inflammatory activity in humans were collected, based on the PRISMA criteria. The bibliographic search was carried out in seven electronic databases: PubMed, Scopus, Springer Link, Ovid, Redalyc, Scielo and Wiley.

Results: Six of the twelve articles selected to carry out the work show the potential of bromelain as a possible alternative to anti-inflammatory treatment. These studies have reported significant differences reporting therapeutic effects between study groups with administration from 160 mg/d, 500mg/d, 1000 mg/d, 1000 FIP and 3000 FIP respectively with different dosing schedules.

Discussion: One of the main disadvantages observed in the reviewed articles was that the methodology is very varied, which makes it difficult to compare them. At the moment, information on the use of bromelain in inflammation is scarce in its application in humans, compared to other nutraceuticals.

Conclusion: The importance of the usefulness of bromelain as an anti-inflammatory agent lies in the treatment of inflammation. It is necessary to increase double-blind studies with specific doses in humans that evaluate inflammatory markers in different pathological processes.

KEYWORDS

Bromelain, Nutrition, Clinical use, Inflammation, anti-inflammatory.

INTRODUCCIÓN

La bromelina es una mezcla de cisteína proteasas (enzimas proteolíticas con un grupo sulfhidrilo) que se encuentra en el tejido obtenido de la piña, *Ananas comosus* Merr, perteneciente a la familia de las bromeliáceas^{1,2}. Habitualmente se comercializan bromelinas obtenidas del tallo y del fruto¹. Sin embargo, está documentado que otras partes de la piña como la cáscara, corazón y corona también contienen bromelina^{1,2}.

Los países con mayor producción de piña en 2021 fueron China (16%), Filipinas (8.9%), Costa Rica (8.6%), Brasil (8.1%) e Indonesia (7.3%), conforme a los datos arrojados por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación³. México es considerado un exportador pequeño de piña, siendo Veracruz el principal estado productor.

La bromelina de tallo consta de únicamente una cadena polipeptídica, 211 o 212 aminoácidos de longitud, una sola cadena de oligosacáridos se une a este polipéptido, lo que hace que la masa molar sea alrededor de 23,8 kDa. La secuencia

de aminoácidos en la bromelina (ver tabla 1) tiene mucha similitud con la secuencia de la papaína, actinidina, proteinasa y quimopapaína. Esta secuencia reveló que la bromelina es un miembro de la familia de la papaína⁴.

De todas las enzimas proteolíticas de la piña a las que se les atribuyen propiedades terapéuticas, la bromelina es la más estudiada. Tiene efectos fibrinolíticos, proteolíticos, antifúngicos, antibacterianos, antitrombóticos. Sin duda, la propiedad que más resalta es su capacidad antiinflamatoria, lo cual permite entender el efecto anticancerígeno que puede llegar a tener al reducir la incidencia y contribuir en la inhibición de la progresión del cáncer⁵.

La absorción en los humanos permanece biológicamente activa en el intestino, con una vida media de 6-9 horas⁶. Se considera que la bromelina tiene muy baja toxicidad. Una dosis de bromelina de 12g/día puede ser consumida sin efectos secundarios importantes y dosis diarias de 200 a 2000 mg se puede tomar durante periodos prolongados⁷.

Tabla 1. Composición de aminoácidos de la bromelina de tallo

Aminoácidos	Fruta verde	Fruta madura
Lisina	7.8	8.3
Histidina	1.4	1.3
Arginina	8.6	9.1
Ácido Aspártico	29.8	29.8
Treonina	13.8	13.8
Serina	32.2	32
Ácido Glutámico	23.2	23.4
Prolina	11.6	12
Glicina	32.6	32.2
Alanina	23.8	24.4
Cisteína	10.0	10.0
Valina	19.8	20.1
Metionina	6.0	5.8
Isoleucina	16.4	16.2
Leucina	10.0	10.0
Tirosina	22.4	22.2
Fenilalanina	7.6	8.0
Triptófano	5.6	-

Fuente: ⁴.

La bromelina se ha utilizado con fines terapéuticos desde 1957. Fue Vicente Marcano un científico de origen venezolano quien la descubrió en 1891 y su extracción e investigación comenzó a partir de 1894⁵. Diversos estudios han demostrado su eficacia terapéutica antiinflamatoria^{8,9}. Sin embargo, no se ha determinado un consenso donde se establezca la dosis de uso exclusivo de bromelina para alcanzar un efecto terapéutico antiinflamatorio en seres humanos, debido a la falta de estudios de revisión y metaanálisis que respalden el uso de bromelina como nutraceutico. Por lo tanto, en la presente revisión se pretende analizar la evidencia disponible sobre la aplicación terapéutica antiinflamatoria en humanos de la bromelina, en ensayos clínicos donde se haya encontrado una dosis que establezca efectos terapéuticos favorables. Gracias a esta revisión lograremos identificar los usos que se han desarrollado en diferentes ensayos clínicos, para una posible utilidad de dosis terapéutica en el área de nutrición como un coadyuvante para la terapia.

LA BROMELINA Y LA INFLAMACIÓN

Mecanismos antiinflamatorios de la bromelina

La inflamación es una respuesta que utiliza el organismo a diferentes factores de estrés tanto endógenos como exógenos⁸. La falla en la resolución del proceso inflamatorio es un mecanismo patológico de mucha importancia debido al poder que tiene para promover la progresión de diversas enfermedades. El propósito de la respuesta inflamatoria aguda es proteger al huésped de amenazas como infecciones o lesiones, pretende eliminar agentes que puedan causar algún daño al organismo y busca promover la homeostasis. Sin embargo, cuenta esta no se regula, se da paso a una inflama-

ción crónica la cual es un iniciador de varias enfermedades: cardiovasculares, obesidad, diabetes, inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depresión, Parkinson y COVID-19¹⁰.

La bromelina se ha estudiado ampliamente en estados de enfermedad inflamatoria¹¹. La bromelina ganó aceptación universal como agente fitoterapéutico debido a su historial de uso seguro y ausencia de efectos secundarios¹².

Algunos de los mecanismos antiinflamatorios de la bromelina descritos en la literatura se enlistan en la tabla 2. La bromelina es un inhibidor de la prostaglandina ciclooxigenasa-2 (Cox-2), puede influir en la coagulación sanguínea inhibiendo la producción y, por ende, disminuyendo las concentraciones de prostaglandina E2 (PGE2) y tromboxano A2, los cuales son mediadores de inflamación. COX-2 y la síntesis de PGE2, están vinculados a la carcinogénesis y a la progresión tumoral^{2,8,13}.

La bromelina disminuye la síntesis de ciertas citocinas proinflamatorias (IL-1B, IL-6 y TNF-a) cuando el organismo está estimulado por alguna condición que provoque inflamación e induzca a la sobreproducción de dichas citocinas, también disminuye el efecto dañino de la glicación avanzada mediante la degradación proteolítica de los receptores mismos de este proceso y controla la inflamación^{6,14}.

MATERIALES Y MÉTODOS

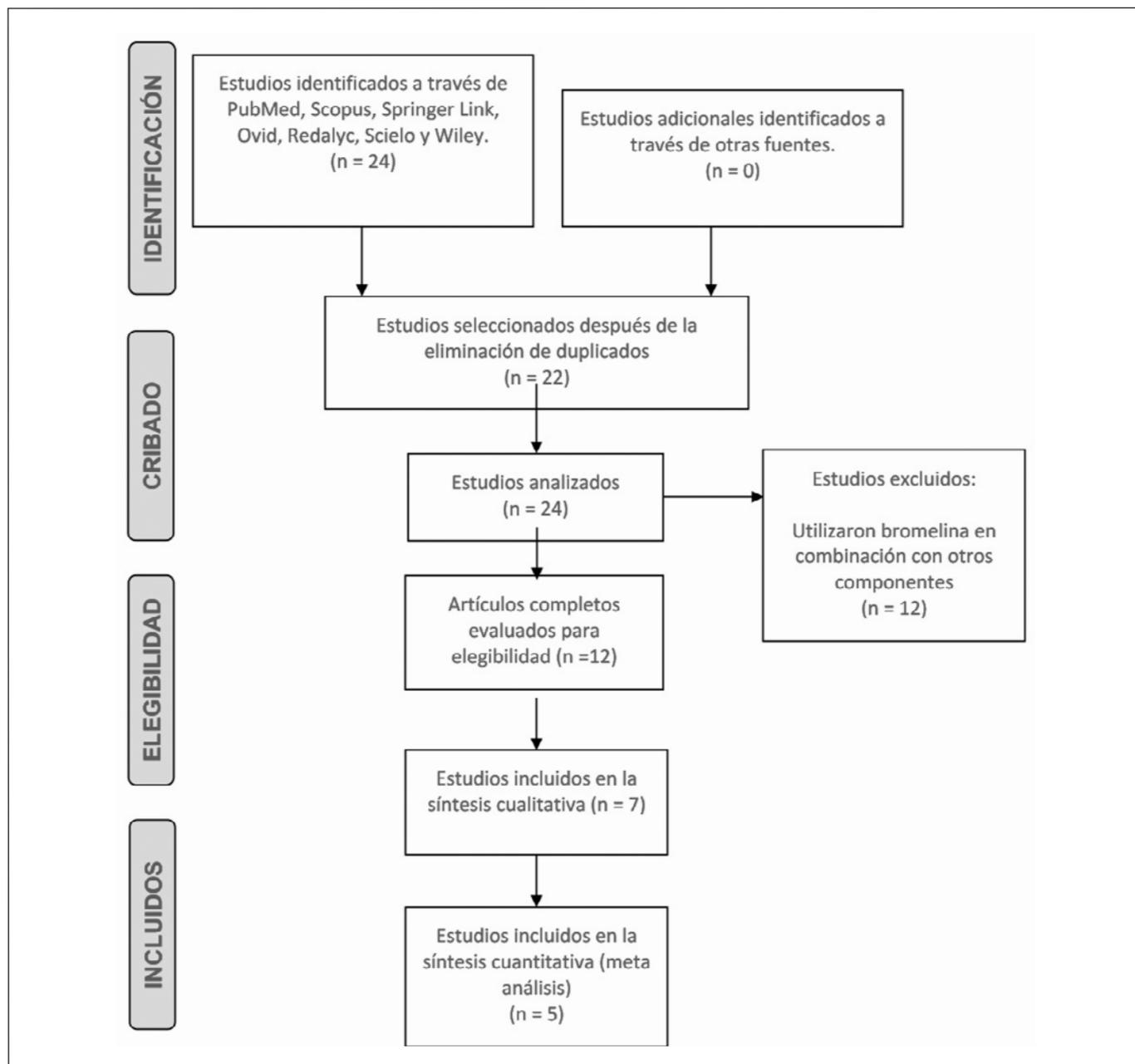
El presente estudio es una revisión de alcance y su diseño de estudio se basa en la guía para el reporte de revisiones de alcance PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (figura 1).

Tabla 2. Mecanismos de acción que apoyan a inhibir el proceso de inflamación

Acción de la bromelina	Mecanismo
Eliminación de moléculas de la superficie celular, incluidas CD44 y CD128	Reducción de la migración de leucocitos a las zonas inflamadas y previene la adhesión de leucocitos a los vasos sanguíneos en lugar de la inflamación. Además, regula el requerimiento de linfocitos en el sitio de inflamación
Fibrinolisis	Aumenta permeabilidad tisular y disminuye edemas mediante la reabsorción del líquido del edema en la circulación sanguínea
Inhibidor de la prostaglandina ciclooxigenasa-2 (Cox-2)	Disminuye la producción de ciertos mediadores de inflamación: sustancia P, prostaglandina E2 (PGE2) y tromboxano B2. Los cuales son componentes importantes en el proceso inflamatorio relacionado a la carcinogénesis
Disminución de la secreción de citocinas proinflamatorias: IL-1B, IL-6 y TNF-a	Principales reguladores de la inflamación en diferentes patologías como: cáncer, osteomielofibrosis y artritis reumatoide.
Degradación proteolítica del receptor de productos finales de glicación avanzada	Disminuyó el efecto dañino de los productos finales de glicación y mejoro la inflamación
Activa las células <i>natural killers</i>	Aumenta la producción del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos de IL-2, IL-6 y disminuye la activación de las células T auxiliares, principales mediadores antiinflamatorios.

Fuente: ^{6,8,13-16}.

Figura 1. Proceso de elección de artículos según método PRISMA



Se realizó la búsqueda de estudios clínicos realizados en humanos publicados entre el año 2010 y 2023, en idioma inglés y español y en los que hayan utilizado marcadores inflamatorios.

La búsqueda se realizó en bases de datos como PubMed, Scopus, Springer Link, Ovid, Redalyc, Scielo y Wiley, las palabras clave de búsqueda fueron: "bromelina", "nutrición", "uso clínico de la bromelina", "enfermedades inflamatorias", "bromelina en enfermedades inflamatorias" (idioma español), "bromelain", "nutrition", "bromelain", "anti-inflammatory" (idioma inglés), utilizando operadores como "OR", "AND" y "NOT".

RESULTADOS

Mecanismos antiinflamatorios encontrados con dosis significativamente efectivas

Seis de los doce artículos seleccionados para la realización del trabajo ponen de manifiesto el potencial de la bromelina como posible alternativa al tratamiento antiinflamatorio, sobre todo por su capacidad de disminuir el grado de inflamación como se observa en la tabla 3. Estos estudios han informado diferencias significativas reportando efectos terapéuticos entre los grupos de estudio con la administración desde 160 mg/d

Tabla 3. Marcadores antiinflamatorios utilizados y efecto terapéutico antiinflamatorio significativamente efectivo

Fuente	Marcadores de inflamación		Dosis	Efecto terapéutico antiinflamatorio
	Escalas de valoración	Pruebas serológicas		
21	<i>No utilizó</i>	Interlucinas: 5,6,8, 10, 13, IFN γ y MCP-1	Bromelina 1: 3000 FIPBromelina 2: 1000 FIP	Significativo
17	Score WOMAC SF-26	Marcador de peroxidación lipídica (MDA), nitritos y PGE2	500 mg/d	Significativo
22	<i>No utilizó</i>	Fibrinógeno en plasma, Proteína C reactiva	1050 mg/día (3X350 mg/día)	No significativo
23	Score visual analogo (VAS)	IL-25, TNF- α , EGFR, and β -FGF en suero	Preoperatoria: 30000 unidades Postoperatoria: 30000 unidades	No significativo
4	Diferencia de medición postoperatorias y línea de la base (edema), diferencia entre la apertura interscical máxima inicial y postoperatoria (trismo), consumo de analgésicos (dolor), escala PoSse*	<i>No utilizó</i>	40 mg cada 6 horas durante 7 días	Significativo
18	Índice de placa**, índice gingival*** y sangrado al sondaje.	<i>No utilizó</i>	500 mg 2 veces a día	Significativo
24	Escala Visual Analógica (EVA), la hinchazón la midieron mediante la distancia desde la comisura de la boca hasta el lóbulo de la oreja siguiendo el abultamiento de la mejilla	<i>No utilizó</i>	200 mg cada 6 hrs durante 3 días.	No significativo
25	EVA, distancia intersticial antes de la cirugía, el día 3 y 8 postoperatorio (trismo)	<i>No utilizó</i>	150 mg por 3 días y 100 mg los días 4 y 7.	No significativo
19	Escala de Rankin modificada (mRS) y el índice de Barthel	Metaloproteinasa-9 de la matriz (MMP9) en plasma	500 mg de bromelina 2 veces al día durante 14 días	Significativo
20	EVA y la hinchazón posquirúrgica mediante el uso de un sistema de escaneo facial 3D de medición precisa que mide la superficie completa del rostro.	<i>No utilizó</i>	500 unidades FIP* por tableta. Administración 1000, 2000 y 4500	Significativo
26	EVA	<i>No utilizó</i>	Bromelina a 40 mg/6hrs/6 días en todos los pacientes	No significativo
27	Escala de cicatrices de Vancouver modificada (MVSS), Short Form (SF)-36 cuestionario para adultos y el Documento Final de Burns Cuestionario (BOQ) para los niños.	<i>No utilizó</i>	Polvo con 2 gramos de enzima (bromelina) y 20 g de gel como vehículo	No significativo

*Escala PoSse: evalúa la percepción del paciente de los efectos adversos en 7 subescalas; alimentación, habla, sensación, apariencia, dolor, enfermedad e interferencia con las actividades diarias. **Índice de placa: este índice mide el grosor de la placa en un tercio gingival; ***Índice gingival: la sonda se arrastró sobre la superficie externa de la encía. *FIP: Federación farmacéutica internacional. 1 unidad FIP de bromelina se define como la cantidad de enzima que hidroliza la caseína en péptidos no precipitables con ácido en condiciones estándar a una velocidad inicial. Fuente: Elaboración propia.

(40mg cada 6 horas)⁴, 500mg/d (una toma)¹⁷, dos artículos coincidieron con dosis de 1000 mg/d (500mg cada 12 horas)^{18,19}, 1000 FIP (una toma)²⁰ y 3000 FIP (una toma)²¹. Una de las principales desventajas que se observó en los artículos revisados fue que la metodología es muy variada lo cual dificulta su comparación. De estos 6 artículos con dosis efectivas, todos cumplen con un tipo de metodología aleatorizada^{4,17-21}, cinco son doble ciego^{4,18-21} y únicamente uno es estudio piloto monociego¹⁷.

DISCUSIÓN

El objetivo de la revisión es describir las dosis terapéuticas que tengan un efecto antiinflamatorio en humanos.

En el estudio de Tan y Li²³, un grupo que recibió bromelina (30,000 unidades en el preoperatorio y 3,000 unidades posoperatoria) tuvo una mejora significativa en la respuesta inflamatoria (disminución de niveles de IL-25 y TNF- α), así como una activación de las vías de reparación tisular con el aumento de EGFR y BFGF. Sin embargo, una cuestión a evaluar sería si la sobreactivación de la proteína EGFR sería perjudicial para la producción anormal celular.

En otro estudio de Sinurat¹⁹, lograron una disminución significativa del nivel de metaloproteinasa de la matriz 9 (MMP9) en plasma con una dosis de 500mg/día de bromelina. La MMP9 altera la barrera hematoencefálica en la fase inicial después de una isquemia cerebral, lo que da lugar a fugas, infiltración de leucocitos, edema cerebral y hemorragia. Por eso la inflamación es un aspecto importante de la fisiopatología del accidente cerebrovascular, debido a que la condición isquémica desencadena la activación de la microglía que actúa como un sensor y es una célula inmunitaria residente del SNC, ésta activa las proteinasas neurovasculares como la MMP, particularmente MMP9.

En el artículo de Muller²¹ demostraron que con el uso de 3000 y 1000 FIP de bromelina hubo una disminución significativa en la IL-10 y de la IFN γ , lo que sugiere que la bromelina ejerce cierto efecto inmunomodulatorio que favorece al efecto antiinflamatorio.

Por otro lado, en el estudio de Kasemsuk¹⁷ en pacientes con osteoartritis de rodilla leve a moderada, observó una reducción significativa de PGE2 a la semana 4 en el grupo de diclofenaco y en el grupo de la bromelina (500 mg por día) se observó en la semana 4 y 16, ambas con significancia estadística.

La razón por la cual eligieron la bromelina como tratamiento farmacológico complementario en estudios como el de Zarandi¹⁸, Eslami²⁴, Inchingolo²⁶ y Bormann²⁰, se debe a las características intrínsecas (características internas y esenciales en la fabricación) estudiadas de la bromelina sintética. Por otro lado, aunque los medicamentos alopáticos tienen una alta eficacia, tienen numerosos efectos adversos

incluidos los trastornos gastrointestinales, hematológicos, renales y su propensión a causar reacciones cutáneas y mucosas. Por esta razón, revisar el uso de nutracéuticos como la bromelina ha sido de interés, ya que se ha comprobado que después de la administración oral se absorbe bien y no tiene ningún efecto adverso significativo en el uso a largo plazo.

Según los resultados del estudio de Ghensi⁴, confirman el potencial antiinflamatorio de la bromelina (usando 40 mg de bromelina cada 6 horas durante 7 días) fue capaz de reducir la hinchazón facial en un grado moderado cuando se usa sola. Sin embargo, parece claro que para obtener los mejores resultados antiedema es indispensable el uso de dexametasona. Cabe destacar que el uso de bromelina junto con dexametasona ejerce una especie de efecto sinérgico en el control de la hinchazón facial, obteniendo resultados que justifican su uso combinado principalmente en aquellas cirugías que por dificultades intrínsecas dan motivo a esperar la aparición de intenso edema postoperatorio. La formación de edema puede diferir significativamente de un individuo a otro lo que hace que la comparación de los efectos sea complicada. Conclusiones similares se encontraron en el estudio de Kasemsuk¹⁷, los cuales mencionaron que no se puede tener conclusiones en la diferencia de tratamientos: diclofenaco vs. bromelina, debido a los resultados.

En el estudio de Inchingolo²⁶, se proporcionaron 160 mg por día de bromelina y se encontró que no hubo cambio significativo comparado con el medicamento Ketoprofeno, siendo una respuesta favorable, ya que con bajas dosis de bromelina se puede lograr el mismo efecto antiinflamatorio y al ser una sustancia natural en la que se ha descrito que no presenta efectos adversos en las dosis mencionadas, podría ser una buena alternativa.

CONCLUSIÓN

La importancia de la utilidad de la bromelina como agente antiinflamatorio radica en el tratamiento de la inflamación de los tejidos blandos y traumatismos, en inflamaciones localizadas, especialmente en presencia de edema y también en reacciones tisulares postoperatorias.

En los diferentes estudios se utilizaron distintas dosis de bromelina y se encontraron resultados con significancia estadística en relación a su efecto antiinflamatorio, pero debido a la variabilidad en las dosis no se pudo determinar una recomendación sólida de dosis terapéutica a utilizar.

La información actualizada sobre el uso de la bromelina en la inflamación es escasa en su aplicación en humanos, en comparación con otros nutracéuticos. La actividad antiinflamatoria de la bromelina es bastante limitada, proporcionada en particular por estudios en modelos animales. Se requieren estudios con metodología más estricta para poder evaluar su actividad biológica correlacionándolos con marcadores infla-

matorios serológicos específicos como CD44, CD128, fibrinógeno, prostaglandina E2, tromboxano B2, citocinas proinflamatorias IL-1B, IL-6 y TNFa.

Con el presente estudio se evidencia que es necesario incrementar los estudios dobles ciego con dosis específicas en humanos que evalúen marcadores inflamatorios en diferentes procesos patológicos.

REFERENCIAS

- Misran E, Idris A, Mat Sarip SH, Ya'akob H. Properties of bromelain extract from different parts of the pineapple variety Morris. *Biocatal Agric Biotechnol* [Internet]. 2019;18(101095):101095. doi: 10.1016/j.bcab.2019.101095
- Chakraborty AJ, Mitra S, Tallei TE, Tareq AM, Nainu F, Cicia D, et al. Bromelain a potential bioactive compound: A comprehensive overview from a pharmacological perspective. *Life (Basel)* [Internet]. 2021;11(4):317. doi:10.3390/life11040317
- Villalobos DP, Figueroa-Rodríguez KA, Escobar-Gutiérrez AJ. ¿ Por qué necesitamos más investigación sobre la piña (Ananas comosus L. Merr.)? Una discusión basada en una revisión bibliométrica. *Rev Bras Frutic* [Internet]. 2023;45: e-090. doi: 10.1590/0100-29452023090
- Ghensi P, Cucchi A, Bonaccorso A, et al. In Vitro Effect of Bromelain on the Regenerative Properties of Mesenchymal Stem Cells: *J Craniofac Surg*. 2019;30(4):1064-1067. doi:10.1097/SCS.0000000000004862
- Agrawal P, Nikhade P, Patel A, Mankar N, Sedani S. Bromelain: A potent phytomedicine. *Cureus* [Internet]. 2022;14(8):e27876. doi: 10.7759/cureus.27876
- Rathnavelu V, Alitheen NB, Sohila S, Kanagesan S, Ramesh R. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep*. 2016;5(3):283-288. doi:10.3892/br.2016.720
- Amini A, Morris DL, Masoumi-Moghaddam S, Springer International Publishing. *Utility of Bromelain and N-Acetylcysteine in Treatment of Peritoneal Dissemination of Gastrointestinal Mucin-Producing Malignancies*; 2016. Accessed March 24, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-28570-2>
- Muhammad ZA, Ahmad T. Therapeutic uses of pineapple-extracted bromelain in surgical care - A review. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2017;67(1):121-125.
- de Souza GM, Fernandes IA, Dos Santos CRR, Falci SGM. Is bromelain effective in controlling the inflammatory parameters of pain, edema, and trismus after lower third molar surgery? A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res PTR*. 2019;33(3):473-481. doi:10.1002/ptr.6244
- Panigrahy D, Gilligan MM, Serhan CN, Kashfi K. Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;227(107879):107879. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107879>
- Heaton LE, Davis JK, Rawson ES, et al. Selected In-Season Nutritional Strategies to Enhance Recovery for Team Sport Athletes: A Practical Overview. *Sports Med*. 2017;47(11):2201-2218. doi:10.1007/s40279-017-0759-2
- González MC, González AAP. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Habanera Cienc Médicas*. 2019;18(1):30-44.
- Hikisz P, Bernasinska-Slomczewska J. Beneficial properties of bromelain. *Nutrients* [Internet]. 2021;13(12):4313. doi: 10.3390/nu13124313
- Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use: *Cell Mol Life Sci*. 2001;58(9):1234-1245. doi:10.1007/PL00000936
- Oh-ishi S, Uchida Y, Ueno A, Katori M. Bromelain, a thilprotease from pineapple stem, depletes high molecular weight kininogen by activation of Hageman factor (factor XII). *Thromb Res*. 1979;14(4):665-672. doi:10.1016/0049-3848(79)90121-X
- Smyth RD, Brennan R, Martin GJ. Systemic biochemical changes following the oral administration of a proteolytic enzyme, bromelain. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1962;136:230-236.
- Kasemsuk T, Saengpetch N, Sibmooh N, Unchern S. Improved WOMAC score following 16-week treatment with bromelain for knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2531-2540. doi:10.1007/s10067-016-3363-1
- Zarandi A, Faramarzi M, Kashefi-Mehr A, Ataie A, Rahbar M. Effect of Anaheal (Bromelain) Drug on the Periodontal Clinical Indices in Nonsurgical Periodontal Treatment of Patients with Chronic Periodontitis. *Pesqui Bras Em Odontopediatria E Clínica Integrada*. 2018;18(1):1-9. doi:10.4034/PBOCI.2018.181.115
- Sinurat PP, Sjahrir H, Rambe AS, Ganie RA. The Alteration of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Level after the Addition of Bromelin 500 mg to Standard Therapy of Acute Ischemic Stroke and Its Correlation with Outcome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(4):624-628. doi:10.3889/oamjms.2018.151
- Bormann KH, Weber K, Kloppenburg H, et al. Perioperative Bromelain Therapy after Wisdom Teeth Extraction - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Three-Armed, Cross-Over Dose-Finding Study. *Phytother Res PTR*. 2016;30(12):2012-2019. doi:10.1002/ptr.5707
- Müller S, März R, Schmolz M, Drewelow B, Eschmann K, Meiser P. Placebo-controlled randomized clinical trial on the immunomodulating activities of low- and high-dose bromelain after oral administration - new evidence on the antiinflammatory mode of action of bromelain. *Phytother Res PTR*. 2013;27(2):199-204. doi:10.1002/ptr.4678
- Ley CM, Ni Q, Liao X, Gao HL, Robinson N. Bromelain and cardiovascular risk factors in diabetes: An exploratory randomized, placebo controlled, double blind clinical trial. *Chin J Integr Med*. 2016;22(10):728-737. doi:10.1007/s11655-016-2521-2
- Tan Y, Li P. Bromelain has significant clinical benefits after extraction of the third molar during chemotherapy in patients with hematologic tumor. *Oncol Lett*. 2018;15(3):2962-2966. doi:10.3892/ol.2017.7673

24. Eslami H, Yazdani J, Khorshidi-Khiyavi R, et al. Effect of Supplementary Administration of Anaheal on Reducing Pain, Swelling and Trismus after Mandibular Third Molar Surgery: A Splitmouth Controlled Randomized Clinical Trial. *Pesqui Bras Em Odontopediatria E Clínica Integrada*. 2018;18(1):1-9. doi:10.4034/PBOCI.2018.181.79
25. de la Barrera-Núñez MC, Yáñez-Vico RM, Batista-Cruzado A, Heurtebise-Saavedra JM, Castillo-de Oyagüe R, Torres-Lagares D. Prospective double-blind clinical trial evaluating the effectiveness of Bromelain in the third molar extraction postoperative period. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2014;19(2):e157-162. doi:10.4317/medoral.19105
26. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, et al. Clinical trial with bromelain in third molar exodontia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(9):771-774.
27. Krieger Y, Rubin G, Schulz A, et al. Bromelain-based enzymatic debridement and minimal invasive modality (mim) care of deeply burned hands. *Ann Burns Fire Disasters*. 2017;30(3):198-204.