

# Bromelaína como tratamiento de la artrosis: revisión de estudios clínicos

Sarah Brien<sup>1</sup>  
George Lewith<sup>1</sup>  
Ann Walker<sup>2</sup>  
Stephen M. Hicks<sup>2</sup>  
Dick Middleton<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University of Southampton, Southampton, <sup>2</sup>University of Reading, Reading y <sup>3</sup>Medic Herb UK Ltd, UK

**Tipo de artículo:** Revisión

**Link al artículo original (en inglés):**  
<http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/content/full/1/3/251>

**Publicado originalmente en:**  
eCAM 2004;1(3)251-257  
doi:10.1093/ecam/neh035

**Journals Subscription Department**  
Oxford University Press  
Great Clarendon Street  
Oxford, OX2 6DP, UK  
Tel: +44 (0)1865 353907  
Fax: +44 (0)1865 353485

(c) The Authors (2006). Published by Oxford University Press. All rights reserved.  
(c) Los Autores (2006) En Castellano

The online version of this article has been published under an open access model. Users are entitled to use, reproduce, disseminate, or display the open access version of this article for non-commercial purposes provided that: the original authorship is properly and fully attributed; the Journal and Oxford University Press are attributed as the original place of publication with the correct citation details given; if an article is subsequently reproduced or disseminated not in its entirety but only in part or as a derivative work this must be clearly indicated.

For commercial re-use, please contact [journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:journals.permissions@oxfordjournals.org)

**Palabras clave:** bromelaína - hierbas - artrosis - enzimas proteolíticas - revisión

La bromelaína, un extracto de la planta de la piña, ha demostrado presentar propiedades antiinflamatorias y analgésicas, por lo que podría constituir un tratamiento alternativo y seguro para la artrosis. Todos los estudios previos, ensayos no controlados o estudios comparativos, señalan su uso potencial en el tratamiento de la artrosis. Este artículo revisa los mecanismos de sus posibles efectos terapéuticos, los ensayos clínicos que existen hasta la fecha que hayan evaluado su uso en la artrosis y considera las implicaciones respecto a su seguridad como suplemento para la artrosis, ofreciendo una revisión de la evidencia sobre las dosis adecuadas para el tratamiento de esta afección. Los datos disponibles hasta el momento señalan la necesidad de realizar más ensayos para establecer la eficacia y la dosis óptima de la bromelaína y la necesidad de una adecuada monitorización prospectiva de los efectos adversos en este tipo de afecciones crónicas como la artrosis.

EN LOS ÚLTIMOS años ha aparecido un elevado número de estudios para corroborar uno de los usos terapéuticos tradicionales de los extractos de bromelaína, como es en el tratamiento de los trastornos inflamatorios del sistema músculoesquelético. Este artículo pretende revisar la evidencia clínica que existe sobre el uso de bromelaína en la artrosis.

La artrosis es la forma más común de afección articular en los países occidentales. En los EEUU la prevalencia de artrosis varía desde el 3.2% al 33%, dependiendo de la articulación afectada (Ref. 1). Esta prevalencia aumenta con la edad, y las diferencias entre los dos sexos son evidentes (Ref. 2). También puede provocar importante discapacidad (Ref. 2). El riesgo de discapacidad atribuible a la artrosis de rodilla sola es mayor que ningún otro trastorno entre la gente de edad avanzada (Ref. 3), aparte de las enfermedades cardíacas. Los factores de riesgo asociados tanto al desarrollo (por ejemplo, la herencia, edad, sexo femenino, obesidad, traumatismos) como a la progresión de esta enfermedad [por ejemplo, obesidad, densidad ósea baja, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)] han sido identificados (Ref. 4); la obesidad se considera un factor de riesgo importante tanto para el desarrollo como para la progresión de la artrosis (Ref. 5,6). Dado que la medicina alopática es incapaz de detener esta progresión, el tratamiento médico está dirigido a reducir el dolor y aumentar la funcionalidad mediante el uso de AINEs, otros analgésicos, inyecciones intraarticulares de esteroides y, como último recurso, el reemplazo mediante una prótesis articular.

Debido a la elevada incidencia de efectos adversos, especialmente gastrointestinales, asociados tanto al elevado uso de AINEs no selectivos y selectivos de la COX-2 (Ref. 7-9), se aportaría un gran beneficio a los que padecen de artrosis mediante tratamientos alternativos efectivos y más seguros.

## BROMELAÍNA

La bromelaína es un suplemento alimenticio que podría suponer un tratamiento alternativo a los AINEs para los pacientes con artrosis. La bromelaína es un extracto acuoso crudo obtenido tanto del tallo como del fruto de la planta de la piña, el cual contiene cierto número de enzimas proteolíticas (Ref. 10,11) y ha mostrado posibles efectos beneficiosos debido a sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias. En la actualidad, la bromelaína se utiliza para la inflamación aguda y las lesiones deportivas. No constituye un producto médico con licencia y puede adquirirse libremente en dietéticas y farmacias tanto en EEUU como en Europa.

### Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción de la bromelaína ya han sido revisados en publicaciones previas (Ref. 10-12). La bromelaína ha mostrado presentar una variedad de propiedades beneficiosas, como acciones antiinflamatorias y analgésicas, además de efectos antiedematosos, antitrombóticos y fibrinolíticos (Ref. 11). La evidencia experimental sugiere que la acción antiinflamatoria de la bromelaína está mediada por los siguientes factores: a) por aumento de la actividad fibrinolítica sérica (Ref. 13), reduciendo los niveles de fibrinógeno en plasma (Ref. 14) y bradikina (lo que disminuye la permeabilidad vascular) y reduciendo, por tanto, el edema y el dolor (Ref. 15); b) modulando los niveles de prostaglandina (mediante la reducción de los niveles de PGE2 y de tromboxano A2); y c) a través de la modulación de moléculas de adhesión de la superficie de ciertas células inmunitarias (Ref. 16-20), las cuales intervienen en la patogénesis de la artrosis (Ref. 21). Sin embargo, muchos de estos estudios son de baja calidad y se necesitan más datos para clarificar los mecanismos de su acción definitivos.

Los datos también indican que la bromelaína tiene propiedades analgésicas, como por ejemplo, en el dolor inflamatorio en humanos (Ref. 22), la inflamación urogenital (Ref. 23) y en varios modelos animales de inflamación (Ref. 13,23). Se piensa que sus propiedades analgésicas

son el resultado de su influencia directa en los mediadores del dolor como la bradikina (Ref. 15), así como efectos indirectos a través de sus acciones antiinflamatorias (por ejemplo, la reducción del edema, desechos y complejos inmunes), que disminuyen el dolor.

### Estudios clínicos

La primera vez que se informó que la bromelaína parecía tener un valor como analgésico/antiinflamatorio para su uso tanto en artritis reumatoide como en pacientes con artrosis fue en 1964 (Ref. 24). Ensayos clínicos han evaluado la efectividad de la bromelaína utilizando más frecuentemente preparaciones que contienen diferentes complejos de enzimas proteolíticas y diferentes concentraciones de bromelaína. Se han utilizado tres complejos: a) Phlogenzyme™ (PHL), que contiene las enzimas proteolíticas de la bromelaína (90 mg/comp), tripsina y rutina; b) Wobenzym™ (WOB), contiene bromelaína (45 mg/comp), papaína, tripsina, quimotripsina, pancreatina, lipasa y amilasa; y c) Wobenzym N™ (WOB-N), el cual contiene bromelaína (45 mg/comp), tripsina, papaína, quimotripsina, pancreatina y rutina. La bromelaína ha sido evaluada en el tratamiento de la artrosis de dos articulaciones, la rodilla (Ref. 24-30) y el hombro (evaluado bajo el término global de periartrosis humeroescapular) (Ref. 31,32). Las Tablas 1 y 2 resumen estos estudios que han investigado el efecto de la bromelaína en la artrosis de rodilla y hombro, respectivamente.

La mayoría de estudios que evalúan la bromelaína para la artrosis han sido o bien estudios abiertos (Ref. 24,30) o bien estudios de equivalencia diseñados para evaluar la efectividad comparativa y la seguridad respecto al tratamiento estándar con AINEs (Ref. 25-29, Klein, 1994, datos no publicados). Cierta número de estos estudios no están publicados [como se muestra en la revisión de Leipner y cols. (Ref. 25)], incluyendo dos estudios controlados con placebo diseñados para evaluar la eficacia de la bromelaína en la artrosis de rodilla. Las siguientes secciones revisarán los estudios que han sido realizados hasta la fecha. La comparación directa entre estos ensa-

yos es difícil debido a las diferentes dosis o preparaciones de bromelaína que han sido administradas. La mayoría de estudios tienen determinados problemas metodológicos que hacen difícil extraer conclusiones definitivas.

## BROMELAÍNA PARA LA ARTROSIS DE RODILLA

Se han identificado diez estudios que han evaluado los efectos de la bromelaína en la artrosis de rodilla (Tabla 1). Los primeros estudios registrados que evaluaban la bromelaína fueron una serie de casos de 28 pacientes con artritis reumatoide u artrosis moderada o severa, descritos por Cohen y Goldman (Ref. 24). Estos estudios indicaron que el uso de bromelaína, a dosis variables (las dosis fueron relativamente bajas comparadas con estudios posteriores) y duración de administración diferente, tuvo efectos clínicos positivos en 18 pacientes (medido mediante evaluación de la reducción en la tumefacción de tejidos blandos, dolor y/o rigidez de las articulaciones), y no se registró ningún efecto adverso asociado al tratamiento en los casos observados. Por lo tanto, estos datos proporcionan una base plausible para nuevas evaluaciones del uso de bromelaína en trastornos musculoesqueléticos.

En la revisión de Leipner y cols. (Ref. 25) se presentaron cuatro estudios no publicados: dos ensayos clínicos controlados con placebo y dos estudios randomizados controlados. Estos estudios fueron diseñados para evaluar la efectividad comparativa de la bromelaína con un tratamiento estándar, el AINE diclofenaco (DF). No se observó una mejoría significativa en el resultado obtenido en ninguno de los dos ensayos controlados con placebo aunque, los dos estudios son de calidad metodológica pobre. La medida de resultado para uno de los ensayos no publicados podría haber sido inapropiada y los dos estudios podrían haber sido de baja potencia (el tamaño de la muestra de ambos estudios fue de n60). Además, al igual que en la mayoría de estudios que evalúan la bromelaína para esta indicación, el periodo de tratamiento fue corto (duración de 3 semanas) comparado con la práctica habitual donde esta preparación suele ser prescrita durante 2-3 meses en la

primera vez. Por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos dos estudios de eficacia. Sin embargo, tanto la seguridad como la tolerabilidad en ambos estudios fueron adecuadas y solo aparecieron efectos adversos menores (principalmente gastrointestinales) y las tasas de abandono fueron bajas (5% en ambos estudios). El ensayo clínico controlado, aleatorizado y a doble ciego de Klein y Kullich (Ref. 27) consiste en 73 pacientes con artrosis de rodilla en los que comparan el preparado comercial con enzimas proteolíticas (Phlogenzym(r)) incluyendo bromelaína (entre otras enzimas proteolíticas) con una dosis de DF (100-150 mg/d) (Ref. 24). En este estudio se observó una reducción de un 80% de los índices dolor equivalente para los dos tratamientos durante 3 semanas de terapia y 4 semanas de seguimiento con aparición de pocas reacciones adversas en ambos tratamientos. Los dos ensayos comparativos no publicados apuntaron que el tratamiento con bromelaína (540 mg/día como parte de complejos PHL o WOB) redujeron los síntomas de la artrosis y que la reducción fue comparable al tratamiento estándar. Sin embargo, de nuevo el periodo de tratamiento en estos dos estudios fue corto y no fue posible identificar si los estudios tenían adecuado poder estadístico ya que no estaban disponibles los cálculos del tamaño de la muestra. La tolerabilidad fue buena para ambos, PHL y WOB. No obstante, se registró una elevada tasa de reacciones adversas (ninguna de ellas seria) en el estudio con WOB, con una tasa registrada del 50% de los sujetos tanto en el grupo de tratamiento con WOB como en el de DF. Estas observaciones no publicadas muestran, por tanto, evidencia contradictoria sobre el uso de la bromelaína en la artrosis, pero ponen de manifiesto un potencial problema de seguridad de este tratamiento.

Cuatro ensayos publicados evaluaron la efectividad de la bromelaína en la artrosis de rodilla (Ref. 26-29). Estos estudios utilizaron similares periodos de tratamiento (3 ó 4 semanas) y dosis diarias similares del tratamiento estándar, DF (150-100 mg/día); sin embargo, se evaluaron diferentes dosis de bromelaína (varían desde 540 a 1890 mg/día). El primer estudio presentado por Singe y Oberleitner (Ref. 26) evaluó

la bromelaína a una dosis de 945 mg/día (una dosis más alta que la utilizada en la mayoría de los estudios) frente a DF tras 4 semanas de tratamiento y, aunque la evaluación de la equivalencia no se informó, ambos grupos mostraron reducciones similares en el resultado principal. No obstante, hubo más reacciones adversas (principalmente gastrointestinales: 13 en el grupo WOB frente a 9 en el grupo de DF) y abandonos (20% WOB frente a 10% DF) comparadas con el grupo de tratamiento estándar, lo que despierta preocupaciones sobre las cuestiones de la seguridad y tolerabilidad de la bromelaína a dosis tan altas. Estas cuestiones sobre seguridad y tolerabilidad no fueron replicadas en el estudio de Tilwe y cols. (Ref. 29), en el cual se administró una dosis diaria de bromelaína de 1890 mg/día (en el formato de complejo PHL) frente al grupo comparativo con DF. En este estudio no se evaluó la equivalencia, pero ambos grupos mostraron una reducción de los síntomas de dolor e hinchazón (comparable entre los grupos) y también en la flexibilidad articular (la mejoría fue significativamente superior en el grupo PHL). La tolerabilidad se estimó buena (no hubo abandonos) y no se presentaron problemas de seguridad en este estudio, a pesar de las altas dosis utilizadas. El último estudio comparativo realizado por Singer y cols (Ref. 28) comparó la bromelaína (en complejo PHL) a una dosis de 540 mg/día frente a DF en 68 sujetos. Este estudio demostró que la bromelaína mostraba una mejoría significativamente superior en los dos resultados principales (índice de Lequesne,  $P = 0.017$ ) y en el sumatorio de las escalas de dolor ( $P = 0.047$ ) comparado con el DF. La tolerabilidad y la seguridad fueron aceptables y los niveles de ambas fueron similares en los dos grupos. En resumen, los cuatro ensayos comparativos indican que la bromelaína aparece tan efectiva como el tratamiento estándar en la artrosis de rodilla, pero la utilización de dosis altas merece una consideración sobre cuestiones de seguridad.

Por último, Walker y cols. (Ref. 30) han descrito recientemente un estudio abierto de un mes de intervención terapéutica de bromelaína utilizando dos regímenes de tratamiento (200 y 400 mg) en adultos sanos ( $n = 77$ )

con dolor agudo de rodilla sin diagnóstico médico. Los resultados identificaron una mejoría significativa comparada con la línea basal en ambas variables de resultado principales [síntomas evaluados por el Índice de Artrosis de la Universidad de Western Ontario McMaster, la WOMAC (Ref. 32)] y en las variables resultado secundarias (bienestar psicológico global) en las dos dosis. Además, hubo una mejoría en las medias de la puntuación total de síntomas, la rigidez y la función física y bienestar psicológico fueron significativamente superiores en las dosis altas comparado con el grupo de dosis bajas. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas de este estudio ya que existen varias limitaciones metodológicas. Entre ellas se incluye la cuestión de la potencia del estudio, que no se ha llevado a cabo: no hubo grupo control (y, por tanto, el sesgo no se puede eliminar) y estos pacientes no tenían un diagnóstico formal de su dolor de rodilla.

En conclusión, la bromelaína parece tener potencial en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Sin embargo, es importante remarcar que existen una serie de cuestiones metodológicas que son comunes a los estudios presentados, como la posibilidad de una potencia inadecuada, periodos de tratamiento cortos, incorrectos o ausencia de periodos de seguimiento para monitorizar posibles reacciones adversas. Además, la dosis óptima para esta afección es todavía desconocida. Sería aconsejable un ensayo clínico de fase II para identificar la dosis óptima y monitorizar sistemáticamente la seguridad antes de llevar a cabo un estudio definitivo de eficacia.

Tabla 1. Resumen de los estudios que evalúan la efectividad de la bromelaina como tratamiento para la artrosis de rodilla

AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	n	DOSES	AFECCIÓN	PERIODO DE TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO	EFECTOS ADVERSOS	RESULTADO PRINCIPAL	CONCLUSIÓN
Cohen & Goldman (24)	Serie de casos no controlados	29	60-160 mg/día de bromelaina	Artrosis moderada a severa (25 AR; 2 OA; 10 A y AR; y 1 gota)	3 semanas a 13 meses	Hasta hinchazón de tejidos blandos	No referidos	Hinchazón y dolor de tejidos blandos	Reducción de la hinchazón de tejidos blandos en un 72.4%
Leipner y cols. (25) Serie de estudios no publicados en OA, incluyen Phlogenzym <sup>TM</sup> (PHL), Wobenzym <sup>TM</sup> (WOB), Wobenzym N <sup>TM</sup> (WOB-N). Los estudios que investigan OA se señalan.	a) ECA controlados con placebo D b) 60 (ref. 31)		PHL 3x2 comp/día (540 mg/día de bromelaina) frente a placebo	Artrosis de rodilla (57%) o de cadera (43%)	3 semanas	NC	No EAS referidos. Dos RAD referidos en el grupo PHL	Suma de varios tipos de dolor (activo, a la presión, descanso, noche) y disfunción (escalas categóricas de 4 puntos) medidas del índice de Lequesne	Reducción similar en las variables resultado principales para ambos grupos. Diferencias NS de grupo. Abandono n = 1 (PHL)
	b) 60 (ref 32)		PHL 3x2 comp/día (540 mg/día de bromelaina) frente a placebo	OA de rodilla	3 semanas	NC	No EAS referidos. Dos RAD referidos en el grupo PHL	Índice de Lequesne	Reducción similar en las variables resultado principales para ambos grupos. Diferencias NS de grupo. Abandono n = 3 (1 PHL)
	c) ECA DC comparativos	b) 60 (ref 38)	PHL 3x2 comp/día (540 mg/día de bromelaina) frente a DF (100-150 mg/día)	OA de rodilla	3 semanas	NC	No EAS referido. Una RAD (0 PHL; 1 DF)	Índice de Lequesne	Reducción en los principales resultados para ambos grupos. Diferencias NS de grupo. Abandono n = 1 (0 PHL)
	(iv) ECA DC comparativos	(iv) 60 (ref 45)	WOB 4x7 comp/día (945 mg/día de bromelaina) frente a DF (100-150 mg/día)	OA de rodilla	3 semanas	NC	No EAS referido pero 30 RAD (15 WOB; 15 DF)	Índice de Lequesne	Reducción en los principales resultados para ambos grupos. Diferencias NS de grupo. Abandono n = 2 (0 WOB)
Singer y Oberleitner (26)	ECA DC comparativos	80	WOB 4x7 comp/día (945 mg/día de bromelaina) frente a DF (100 mg)	OA de rodilla	4 semanas	4 semanas	No EAS referido. 22 RAD (13 WOB) principalmente CI pero reacción alérgica cutánea en n=1	Movilidad y dolor (escala de cinco puntos) por la mañana	Equivalencia no evaluada pero reducciones similares en los resultados para ambos grupos diferencias NS de grupo. Abandono n = 1.2 (0 WOB; 4 DF)
Klein y Kullich (27)	ECA DC comparativos	73	PHL 3x2 comp/día (540 mg/día de bromelaina) frente a DF (100-150 mg/día)	OA de rodilla	3 semanas	4 semanas	1 en 36 (2.8%) (dolor de cabeza, probablemente no relacionado)	Índice de Lequesne (dolor y función)	Reducción de índices de dolor en un 80% mantenido durante 4 semanas post-tratamiento. La equivalencia se encontró en la semana 3 (Mann White = 0.47) y semana 7 (Mann White = 0.55)
Singer y cols. (28)	ECA DC comparativos	68 (ref 37)	PHL 3x2 comp/día (540 mg/día de bromelaina) frente a DF (100-150 mg/día)	OA de rodilla	3 semanas	4 semanas	No EAS referido. 14 RAD (7 PHL; 7 DF)	Índice de Lequesne y sumatorio de puntuaciones de dolor	Grupo PHL mostró una reducción significativa comparado con DF tanto en Lequesne (P = 0.017) como para las puntuaciones de dolor (P = 0.047). Abandono n = 5 (3 PHL)
Tilwe y cols. 2001 (29)	ECA SC, comparativo	50	PHL 4x7 comp/día (1890 mg/día de bromelaina) frente a DF (100-150 mg/día)	Artrosis de rodilla	3 semanas	4 semanas	"bien tolerado"; no se refieren EA específicos.	Escala de Likert para evaluar el dolor	Equivalencia no evaluada. Reducción del dolor (NS), flexibilidad (P < 0.05) e hinchazón (NS) en ambos grupos. La flexibilidad en el grupo PHL fue significativamente mayor (P < 0.05) que en el grupo DF
Walker y cols. (30)	Abierto. En dos rangos de dosis	77	BromelainaTM 200 o 400 mg/día	Dolor de rodilla leve a moderado	4 semanas	4 semanas	No EAS. EA menores (n = 19) principalmente GI	WOMAC, es decir puntuación total, dolor, rigidez y función	Puntuación total WOMAC significativa a ambas dosis. (P = 0.0001 para 200 mg; P = 0.000001 para 400 mg). Diferencias significativas entre ambos grupos para puntuación total [(P = 0.036), rigidez (P = 0.026), función física (P = 0.021), bienestar.]

Citas mencionadas en esta columna hacen mención a las referencias contenidas en las publicaciones enumeradas en la primera columna. PHL, Phlogenzym; WOB, Wobenzym; DF, diclofenaco; DC, doble ciego; SC, simple ciego; ECA, ensayo clínico aleatorizado; EA, efectos adversos; EAS, efectos adversos serios; RAD, reacción adversa a drogas; CI, gastrointestinales; WOMAC, Índice de Atrofia de la Universidad de Western Ontario McMaster; NC, no conocido; NS, no significativo. BromelinaTM contiene 200 mg de bromelaina por comprimido. PhlogenzymTM cada comprimido contiene bromelaina (90 mg), tripsina (48 mg), papaina (45 mg), papaína (60 mg), tripsina (24 mg), quimotripsina (1 mg), pancreatina (100 mg), lipasa (100 mg), amilasa (100 mg), rutina (50 mg).

## BROMELAÍNA PARA LA ARTROSIS DE HOMBRO

Dos estudios han evaluado el uso de bromelaína en la artrosis de hombro (Ref. 31, Klein, 1994, datos no publicados) (Tabla 2). Ambos estudios han evaluado el complejo PHL, que ha sido utilizado a las mismas dosis diarias (equivalentes a 540 mg de bromelaína al día) y durante el mismo periodo de tratamiento de 3 semanas sin seguimiento. El primer estudio (de Klein, 1994) es un ensayo clínico no publicado doble ciego controlado con placebo. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento al finalizar el estudio. El nivel de efectos adversos y la tasa de abandono fueron bajos. No obstante, existen una serie de apreciaciones a nivel metodológico. No queda claro si el estudio tenía la adecuada potencia para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento y si con los estudios de artrosis de rodilla el periodo de tratamiento y la falta de un periodo de seguimiento eran inadecuados, además de que la dosis óptima no queda clara. El segundo estudio de Klein y cols. (Ref. 31) fue diseñado para comparar PHL frente el tratamiento estándar DF (100 mg/día) en n = 40 pacientes con artrosis de hombro. No se observaron diferencias entre los grupos en las principales variables de resultado (suma de las puntuaciones de dolor) y la tolerabilidad y seguridad fueron adecuadas a esas dosis. Sin embargo, este estudio también tiene el defecto de ser posiblemente poco potente, tener un periodo de tratamiento corto y un periodo de seguimiento limitado.

En resumen, los datos obtenidos de estos dos estudios no proporcionan

apoyo suficiente para garantizar la efectividad y seguridad de la bromelaína en la artrosis de hombro. Se necesitan más estudios con adecuada potencia para identificar la dosis óptima y el adecuado periodo de tratamiento para esta afección.

## Resumen de los Ensayos Clínicos que evalúan la Bromelaína en la Artrosis

El uso de bromelaína en el tratamiento de la artrosis parece prometedor. No obstante, una serie de cuestiones metodológicas señalan la importancia de futuros estudios, sobre todo ensayos clínicos de fase II para identificar la dosis óptima, seguidos de ensayos aleatorizados definitivos controlados con placebo que confirmen su eficacia en el tratamiento de la artrosis.

## BROMELAÍNA Y EFECTOS ADVERSOS

La bromelaína se ha utilizado como tratamiento de numerosas enfermedades, además de la artrosis de rodilla y hombro (Tabla 1). No se ha informado de eventos adversos serios asociados al consumo de la bromelaína o de las piñas en estos estudios. Los efectos adversos que se han registrado son principalmente gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas y flatulencia) y otros como dolor de cabeza, cansancio, boca seca, erupción cutánea y reacciones alérgicas (no especificadas).

Los ensayos que evalúan la bromelaína en la artrosis han utilizado dosis de bromelaína en el rango de 540-1890 mg/día. La seguridad y tolerabilidad de la bromelaína a dosis bajas parecen adecuadas con un perfil de

Tabla 2. Resumen de los estudios que evalúan la efectividad de la bromelaína como tratamiento para la artrosis de hombro (periartrosis humeroescapular)

AUTORES	DISEÑO DEL ESTUDIO	n	DOSIS	AFECCIÓN	PERIODO DE TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO	EFECTOS ADVERSOS	RESULTADOS PRINCIPALES	CONCLUSIÓN
Klein y cols. (33) no publicado	ECA, DC, controlado con placebo	60	PHL 3x2 comps/día (540 mg/día de bromelaína) frente a placebo	Periartritis humeroescapular	3 semanas	N/A	No EAS referidos. Tres RAD (1 PHL)	Suma de la puntuación de varios tipos de dolor (activo, a la presión, descanso, noche) y disfunción (escala categórica de cuatro puntos)	No diferencias significativas entre grupos en resultados principales tras 3 semanas de tratamiento. n = 4 abandonos (2 PHL)
Klein y cols. (31)	ECA, DC, comparativo	40	PHL 3x2 comps/día (540 mg/día de bromelaína) frente a DF (100 mg/día)	Periartritis humeroescapular tendopática	3 semanas	N/A	No EAS referidos. Tres RAD (2 PHL)	Suma de la puntuación de varios tipos de dolor (activo, a la presión, descanso, noche) y disfunción (escala categórica de cuatro puntos)	No diferencias significativas entre grupos en resultados principales tras 3 semanas de tratamiento (P = 0.14). n = 5 abandonos (3 PHL)

PHL, Phlogenzym; DF, diclofenaco; DC, doble ciego; ECA, ensayo clínico aleatorizado; EAS, efectos adversos serios; RAD, reacción adversa a drogas; GI, gastrointestinal; N/A, no aplicable. Phlogenzym™ cada comprimido contiene enzimas proteolíticas en las siguientes dosis: bromelaína (90 mg), tripsina (48 mg), rutina (100 mg).

seguridad similar, si no mejor, comparado con el tratamiento estándar. No obstante, los estudios que han utilizados dosis más altas de bromelaína [945 mg/día (Ref. 6); 1890 mg/día (Ref. 29)] parecen ser dosis más conflictivas. Los autores que emplearon las dosis más altas indicaron que la medicación fue bien tolerada. La dosis de 945 mg/día, sin embargo, mostró una mayor incidencia de reacciones adversas y más abandonos comparado con los perfiles del tratamiento estándar con AINEs. Se necesita un estudio en fase II para identificar la seguridad y eficacia/efectividad de la bromelaína. Además, es concebible que los pacientes en la práctica real tomen bromelaína por periodos de tiempo más largos de los que han sido evaluados por los estudios actuales en la artrosis. Se necesitan más trabajos para evaluar la seguridad a largo plazo de este suplemento. Por último, existe otra serie de cuestiones sobre seguridad que necesitan ser estudiadas. Entre estas encontramos investigar la posibilidad de efectos renales (debido a la modulación en la biosíntesis de prostaglandinas), potenciando los efectos de la acción de anticoagulantes [por ejemplo, warfarina (Ref. 33)] y aumento de la absorción de antibióticos (Ref. 11).

### Dosis en estudios con humanos

La revisión de Maurer (Ref. 11) indicó que la bromelaína ha sido utilizada en el rango diario de dosis de 200-2000 mg, y posee acción terapéutica a partir de 160 mg/día. Los ensayos que evalúan la bromelaína en la artrosis han utilizado bromelaína a dosis terapéuticas más altas, en el rango de 540-1890 mg/día. La seguridad y tolerabilidad a las dosis más bajas parecen ser adecuadas. Los datos indican que la bromelaína a estas dosis parece resultar tan efectiva como el tratamiento estándar con al menos un perfil similar de seguridad y tolerabilidad. Los dos estudios que emplean unas dosis diarias más altas [945 mg/día (Ref. 26) y 1890 mg/día (Ref. 29), ambos ensayos clínicos] mostraron que la dosis de 945 mg/día mostró resultados similares al DF, mientras que la dosis de 1890 mg/día parecía ser superior al DF en una de las variables resultados principales (hinchazón articular). Todavía no se han llevado a cabo estudios

formales en fase II para evaluar la dosis óptima. No obstante, el estudio reciente de Walter y cols. (Ref. 30) en dolor agudo de rodilla mostró un efecto dosis-dependiente entre las dos dosis de 200 y 400 mg al día, en un periodo de tratamiento de un mes. Se necesitan más estudios para identificar las dosis óptimas para el tratamiento de la inflamación crónica articular sobre periodos más largos de tiempo (por ejemplo, 3-4 meses) en el contexto de un ensayo aleatorizado enmascarado.

### RESUMEN

Los datos existentes en la actualidad señalan el potencial de la bromelaína en el tratamiento de la artrosis. Sin embargo, son necesarios más estudios antes de que pueda extraerse una conclusión definitiva. Se necesitan especialmente ensayos que puedan establecer la eficacia y estudios sobre el rango de dosis para poder identificar la dosis adecuada (con una adecuada monitorización de eventos adversos). Por último, los trabajos futuros deberían centrarse en los parámetros dosis-respuesta y en el uso a largo plazo de la bromelaína en afecciones crónicas como la artrosis.

### CONFLICTO DE INTERESES

Dick Middleton es consultor en Lichtwer Pharma UK Ltd, empresa que fabrica la bromelaína. Steven Hicks fue becado por Lichtwer para una beca de investigación de postgrado del 1998 al 2002. ➤

## REFERENCIAS

1. Lawrence RC, Helmich CG, Arnett F, et al. Estimates of prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
2. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PR, et al. Osteoarthritis: New Insights. Part 1. The disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133:635-46.
3. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framington study. *Am J Public Health* 1994;84:351-8.
4. Doherty M. Risk factors for the progression of knee osteoarthritis. *Lancet* 2001;358:775-6.
5. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128:179-89.
6. Minor MA, Hewitt JE, Webel RR, Anderson SK, Kay DR. Efficacy physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1396-1405.
7. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105(16):315-85.
8. Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104(3A):23S-29S.
9. Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *Can Med Assoc* 2002;167:1131-7.
10. Cooreman WM, Scharpe S, Demeester J, Lauwers A. Bromelain, biochemical and pharmacological properties. *Pharm Acta Helv* 1976;51:73-97.
11. Maurer HR. Bromelain: biochemistry, pharmacology and medical use. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:1234-45.
12. Taussig SJ, Batkin S. Bromelain, the enzyme complex of Pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol* 1988;22:191-230.
13. Pirotta F, de Giuli-Morghen C. Bromelain: anti-inflammatory and serum fibrolytic activity after oral administration in the rat. *Drugs Exp Clin Res* 1978;4:1-20.
14. Livio M, Bertoni MP, De Gaetano G, Donati MB. Effects of bromelain on fibrinogen level, prothrombin complex and platelet aggregation in the rat - a preliminary report. *Drugs Exp Clin Res* 1978;4:49-53.
15. Kumakura S, Yamashita M, Tsurufuji S. Effect of Bromelain or kaolin-induced inflammation in rats. *Eur J Pharmacol* 1988;150:295-301.
16. Hale LP, Hayes BF. Bromelain treatment of human T cells removes CD44, CD45RA, E2/MIC2, CD6, CD7, CD8 and Leu 8/LAM1 surface molecules and markedly enhances CD-2Mediated T cell activation. *J Immunol* 1992;149:3809-16.
17. Kleef R, Delohery TM, Bovbjerg DH. Selective modulation of cell adhesion molecules on lymphocytes by Bromelain protease 5. *Pathobiology* 1996;64:339-46.
18. Mynott T, Ladhams A, Scarmato P, Engwerda C. Bromelain from pineapple stems, proteolytically blocks activation of extracellular regulated kinase-2 in T cells. *J Immunol* 1999;163:2568-75.
19. Hale LP, Greer PK, Sempowski GD. Bromelain treatment alters leukocyte expression of cell surface molecules involved in cellular adhesion and activation. *Clin Immunol* 2002;104:183-90.
20. Hale LP. Proteolytic activity and immunogenicity of oral bromelain within the gastrointestinal tract of mice. *Int Immunopharm* 2004;4:255-64.
21. Mojcik C, Shevach E. Adhesion molecules: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum* 1997;40:991-1004.
22. Bodi T. The effects of oral bromelains on tissue permeability to antibiotics and pain response to bradykinin: double blind studies on human subjects. *Clin Med* 1966;73:61-5.
23. Uhlig G, Seifert J. Die Wirkung proteolytischer Enzyme auf das posttraumatische Syndrom. *Fortschritte der Medizin* 1981;15:554-6.
24. Cohen A, Goldman J. Bromelain therapy in rheumatoid arthritis. *Penn Med J* 1964;67:27-30.
25. Leipner J, Iten F, Saller R. Therapy with proteolytic enzymes in rheumatic disorders. *Biodrugs* 2001;15:779-89.
26. Singer F, Oberleitner H. Drug therapy of activated arthrosis. On the effectiveness of an enzyme mixture versus diclofenac. *Wien Med Wochenschr* 1996;146:55-8.
27. Klein G, Kullich W. Short-term treatment of painful osteoarthritis of the knee with oral enzymes: a randomised, double-blind study versus Diclofenac. *Clin Drug Invest* 2000;19:15-23.
28. Singer F, Singer C, Oberleitner H. Phlyoenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee. *Int J Immunother* 2001;17:135-41.
29. Tilwe GH, Beria S, Turakhia NH, Dafary GV, Schiess W. Efficacy and tolerability of oral enzyme therapy as compared to diclofenac in active osteoarthritis of the knee joint: an open randomised controlled clinical trial. *Journal of the Association of Physicians of India*. JAPI 2001;49:621.
30. Walker AF, Bundy R, Hicks SM, Middleton RW. Bromelain reduces mild acute knee pain and improves well being in a dose dependant fashion in an open study of otherwise healthy adults. *Phytomedicine* 2002;9:681-6.
31. Klein G, Kullich W, Brugger A. Phlogenzym in der Behandlung der Periarthropathia humeroscapularis tendopathica simplex. *Arzt Praxis* 1997;51:879-85.
32. Bellamy N, Buchanan W, Goldsmith C, Campbell J, Stitt L. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to anti-rheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Rheumatology* 1988;15:1833-40.
33. Stenton SB, Bungard TJ, Ackman ML. Interactions between warfarin and herbal products, minerals, and vitamins: A pharmacist's guide. *Can J Hosp Pharm* 2001;54:184-90.

Recibido el 9 de febrero de 2004; aceptado el 29 de julio de 2004

## AGRADECIMIENTOS

S.B. está financiado por una beca de la Asociación Hospital Savings.  
G.L. ha sido financiado de una beca de la Fundación Maurice Laing.  
A.W. y S.M.H. han sido financiados por la University of Reading.

## Consejo Editorial de eCAM

[www.oxfordjournals.org/ecam/edboards.html](http://www.oxfordjournals.org/ecam/edboards.html)

## Revista Digitalis

[www.e-digitalis.com](http://www.e-digitalis.com)

[cartaslectores@e-digitalis.com](mailto:cartaslectores@e-digitalis.com)