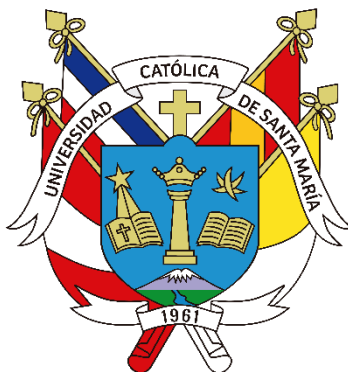


**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y**  
**Biotechnológicas**  
**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**



**PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA  
PAPAÍNA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Tesis presentada por el Bachiller:

**Castillo Apaza, Paola Sol**

para optar el Título Profesional de  
Química Farmacéutica

Asesor:

**Mg. Candia Puma, Mayron Antonio**

**Arequipa - Perú**

**2024**

UCSM-ERP

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**TITULACIÓN CON TESIS**

**DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR**

Arequipa, 19 de Diciembre del 2023

Dictamen: 006523-C-EPF-B-2023

Visto el borrador del expediente 006523, presentado por:

2016203602 - CASTILLO APAZA PAOLA SOL

Titulado:

**PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA PAPAÍNA: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

29520165 - TORRES VELA FERNANDO ANTERO  
DICTAMINADOR



29201360 - VILLANUEVA SALAS JOSE ANTONIO  
DICTAMINADOR



40617097 - NIETO MONTESINOS RITA MILAGROS  
DICTAMINADOR



# PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA PAPAÍNA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

## INFORME DE ORIGINALIDAD

5%

INDICE DE SIMILITUD

7%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

3%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://repositorio.ucsm.edu.pe">repositorio.ucsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	2%
2	<a href="http://repositorio.continental.edu.pe">repositorio.continental.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
3	<a href="http://repositorio.uceva.edu.co">repositorio.uceva.edu.co</a> Fuente de Internet	1%
4	<a href="http://tesis.ucsm.edu.pe">tesis.ucsm.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://repositorio.uroosevelt.edu.pe">repositorio.uroosevelt.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://repositorio.unphu.edu.do">repositorio.unphu.edu.do</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Apagado

*Dedicatoria*

*A Dios, por permitirme seguir adelante en esta etapa, por mantenerme fiel en mi camino profesional, por darme fuerzas en mis momentos de flaqueza y a la vez permitir creer en él para que todo esto sea posible.*

*A mi familia, en particular a mis padres Moisés Gonzalo Castillo Prieto y Paulina Apaza Incahuasi, por haber sido los principales responsables de mi desarrollo personal. Su apoyo incondicional, su motivación constante para que siga adelante, sin ellos no habría logrado todo lo que he conseguido hasta ahora.*

### *Agradecimiento*

*Inicio agradeciendo a mis padres, por ser mi guía y estar siempre apoyándome en cada momento y a todas las personas por brindarme su apoyo para que todo esto sea posible.*

*Al Mg. Candia Puma, Mayron Antonio por su disposición para aclarar mis dudas, darme buenos consejos y asesorarme para culminar mi proyecto de tesis.*

*A los miembros de jurado calificador, por sus recomendaciones, por su apoyo brindado en la composición y revisión de mi proyecto de tesis.*

*Gracias.*

## RESUMEN

En los últimos tiempos, se han llevado a cabo investigaciones detalladas acerca de las enzimas proteolíticas y sus efectos positivos en la salud humana. Existe una preferencia por tratamientos que emplean sustancias naturales, las cuales tienen un impacto positivo para la salud sin ocasionar daño al organismo. Entre estas alternativas, se destacan las enzimas proteasas, siendo una de ellas, presente en la papaya (*Carica Papaya*), lo cual presentan diversos usos en la industria farmacéutica. Por lo tanto, se realiza un análisis detallado de las actividades farmacológicas, tales como su acción antibacteriana y su papel en la curación de lesiones en la piel. Además, se investigarán las aplicaciones farmacotécnicas de la papaína., destacando su uso en la preparación de apósitos y geles para la remoción de caries.

Se ejecutaron las búsquedas de los artículos científicos en plataformas como ScienceDirect, Springer, PubMed, utilizando términos de búsqueda relacionados con la papaína, “antibacterial action of papain”, “therapeutic action of papain for skin wounds” y “pharmaceutical preparation of papain in dressings”, “pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal”. La indagación se extendió en tres repositorios de información, revisando todos los artículos pertinentes publicados desde 2017 hasta el 25 de noviembre de 2022, con la exclusión de duplicados, revisiones, libros y secciones de libros.

El resultado de la búsqueda bibliográfica en ScienceDirect, Springer, PubMed, utilizando términos de “antibacterial action of papain” y “therapeutic action of papain for skin wounds” se encontraron 630 artículos. Del mismo modo, la búsqueda de “pharmaceutical preparation of papain in dressings”, “pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal” arrojó 63 artículos en estas plataformas. Después de aplicar los criterios para incluir y excluir, se hallaron 10 documentos científicos que abordaban sobre “antibacterial action of papain” y “therapeutic action of papain for skin wounds” y 8 artículos que contenían información relacionada con “pharmaceutical preparation of papain in dressings” y “pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal”.

En los estudios sobre las propiedades farmacológicas de la papaína, se ha demostrado que presenta potencial antibacteriano y su papel en la curación de lesiones en la piel. Su acción antibacteriana se atribuye a su capacidad para romper enlaces proteicos y descomponer biopelículas bacterianas. En el contexto de las lesiones en la piel, la papaína facilita la cicatrización al realizar el desbridamiento de tejidos dañados y contribuir al lecho de las heridas.

En cuanto a las propiedades de farmacotécnicas de la papaína, se ha demostrado que su inclusión en la composición de apósitos beneficia el tratamiento de heridas cutáneas y tratar infecciones bacterianas. Además, el empleo de la papaína en la formulación de geles para eliminar caries, su aplicación como método químico mecánico demuestra ser eficaz en la erradicación de las caries, destacando su carácter invasivo.

Sin embargo, la evidencia existente presenta cierta incertidumbre debido a la falta de información que respalde de manera concluyente los resultados obtenidos. Por lo tanto, se hace necesario realizar estudios más detallados con el fin de recabar información sustancial acerca de la eficacia y seguridad de las propiedades farmacológicas y farmacotécnicas de la papaína, con el objetivo de garantizar su uso apropiado.

Hasta el momento, la evidencia disponible respalda principalmente el uso de la papaína para reducir infecciones bacterianas y en la curación de lesiones en la piel. Además, su aplicación en la composición de apósitos y geles para la remoción de caries.

**Palabras clave:** Papaína, farmacología, preparación farmacéutica.

## ABSTRACT

In recent times, detailed research has been carried out on proteolytic enzymes and their positive effects on human health. There is a preference for treatments that use natural substances, which have a positive impact on health without causing harm to the body. Among these alternatives, protease enzymes stand out, one of them being present in papaya (*Carica Papaya*), which has various uses in the pharmaceutical industry. Therefore, a detailed analysis of the pharmacological activities, such as its antibacterial action and its role in healing skin lesions, is carried out. In addition, the pharmacotechnical applications of papain will be investigated, highlighting its use in the preparation of dressings and gels for caries removal.

Searches for scientific articles were carried out on platforms such as ScienceDirect, Springer, and PubMed, using search terms related to papain, "antibacterial action of papain", "therapeutic action of papain for skin wounds" and "pharmaceutical preparation of papain in dressings", "pharmaceutical preparation of papain in gels for caries elimination". The information will be expanded in three information repositories, reviewing all relevant articles published from 2017 to November 25, 2022, with the exclusion of duplicates, reviewed, books and book sections.

The result of the bibliographic search in ScienceDirect, Springer, PubMed, using terms of "antibacterial action of papain" and "therapeutic action of papain for skin wounds" 630 articles were found. Similarly, searching for "pharmaceutical preparation of papain in dressings", "pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal" returned 63 articles on these platforms. After applying the inclusion and exclusion criteria, 10 scientific documents were found that addressed "antibacterial action of papain" and "therapeutic action of papain for skin wounds" and 8 articles that contained information related to "pharmaceutical preparation of papain in dressings" and "pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal".

In studies on the pharmacological properties of papain, it has been shown to have antibacterial potential and its role in the treatment of skin wounds. Its antibacterial action is attributed to its ability to break protein bonds and break down bacterial biofilms. In the context of cutaneous wounds, papain facilitates healing by debriding damaged tissues and contributes to the wound bed.

Regarding the pharmacotechnical properties of papain, its inclusion in the composition of dressings has been shown to benefit the treatment of skin wounds and treat bacterial infections. Furthermore, the use of papain in the formulation of gels to eliminate cavities, its application as a chemo-mechanical method proves to be effective in the eradication of cavities, highlighting its invasive nature.

However, the existing evidence presents some uncertainty due to the lack of information that conclusively supports the results obtained. Therefore, it is necessary to carry out more detailed studies to gather substantial information about the efficacy and safety of the pharmacological and pharmacotechnical properties of papain, with the aim of guaranteeing its appropriate use.

So far, the available evidence mainly supports the use of papain to reduce bacterial infections and in the healing of skin lesions. In addition, its application in the composition of dressings and gels for caries removal.

**Keywords:** Papain, pharmacology, pharmaceutical preparation.

ÍNDICE GENERAL	
<i>Dedicatoria</i> .....	4
<i>Agradecimiento</i> .....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT .....	8
ÍNDICE DE TABLAS .....	12
ÍNDICE DE FIGURAS.....	13
LISTA DE ABREVIATURAS .....	14
1. INTRODUCCIÓN .....	15
<b>1.1. JUSTIFICACIÓN</b> .....	17
<b>1.1.1. Social</b> .....	17
<b>1.1.2. Económico</b> .....	
<b>1.1.3. Ambiental</b> .....	
<b>1.2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN</b> .....	
<b>1.2.1. Objetivo general</b> .....	18
<b>1.2.2. Objetivo específico</b> .....	18
2. METODOLOGÍA .....	19
<b>2.1. Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	21
<b>2.2. Base de datos</b> .....	22
<b>2.3. Recopilación de información</b> .....	22
3. CUERPO DE LA REVISIÓN.....	23
<b>3.1. ASPECTOS TEÓRICOS RELACIONADOS CON LA PAPAYA</b> .....	23
<b>3.1.1. Definición</b> .....	23
<b>3.1.2. Morfología y taxonomía</b> .....	24
<b>3.2. ASPECTOS TEÓRICOS RELACIONADOS CON LA PAPAÍNA</b> .....	24
<b>3.2.1. Definición</b> .....	24
<b>3.2.2. Tipos de papaína</b> .....	25
<b>3.2.3. Composición química y propiedades físicas de la papaína</b> .....	26
<b>3.3. ESTRATEGIA DEL PLAN DE BÚSQUEDA</b> .....	26
<b>3.4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE PAPAÍNA</b> .....	32
<b>3.4.1. PROPIEDAD FARMACOLÓGICA DE LA PAPAÍNA COMO AGENTE ANTIBACTERIANO</b> .....	33
<b>3.4.2. PROPIEDAD FARMACOLÓGICA DE LA PAPAÍNA FRENTE A LA CURACIÓN DE LESIONES EN LA PIEL</b> .....	38

<b>3.5. PREPARACIONES FARMACÉUTICAS DE LA PAPAÍNA .....</b>	<b>45</b>
<b>3.5.1. PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS DE LA PAPAÍNA PRESENTES EN APÓSITOS.....</b>	<b>46</b>
<b>3.5.2. PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS DE LA PAPAÍNA COMO GEL PARA EL TRATAMIENTO DE CARIES.....</b>	<b>53</b>
4. CONCLUSIONES .....	60
5. RECOMENDACIONES.....	61
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Taxonomía de la papaya.....	24
<b>Tabla 2.</b>	Propiedades farmacológicas de la papaína .....	32
<b>Tabla 3.</b>	Síntesis de los resultados de investigaciones sobre la propiedad antibacteriana de la papaína.....	35
<b>Tabla 4.</b>	Síntesis de los resultados de investigaciones sobre la propiedad farmacológica de la papaína en el tratamiento de heridas en la fase de cicatrización.....	40
<b>Tabla 5.</b>	Preparaciones farmacéuticas que contienen papaína.....	46
<b>Tabla 6.</b>	Se muestra la clasificación de apósitos según su complejidad, naturaleza, permeabilidad, interacción biológica, acción terapéutica.....	47
<b>Tabla 7.</b>	Composición de un apósito con acción desbridante a base de papaína.....	48
<b>Tabla 8.</b>	Síntesis de los resultados de investigaciones acerca de las preparaciones farmacéuticas con papaína que poseen propiedad antibacteriana.....	49
<b>Tabla 9.</b>	Composición del gel enzimático para la remoción de caries.....	53
<b>Tabla 10.</b>	Síntesis de los resultados de investigaciones acerca de las preparaciones con papaína destinadas a productos dentales.....	55

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Fruto, planta y flor de la papaya.....	23
<b>Figura 2.</b>	Esquema de flujo de trabajo de revisión sistema.....	27
<b>Figura 3.</b>	Esquema de flujo de trabajo de revisión sistema.....	28
<b>Figura 4.</b>	La distribución anual de los artículos recopilados de las bases de datos ScienceDirect, Springer y PubMed, abarcando el periodo de 2017 a 2022, referentes a las propiedades farmacológicas de la papaína como agente antibacteriano y en la curación de lesiones en la piel.....	29
<b>Figura 5.</b>	La distribución anual de los artículos recopilados de las bases de datos ScienceDirect, Springer y PubMed, abarcando el periodo de 2017 a 2022, referentes a las propiedades farmacotécnicas de la papaína presentes en apósitos y geles para el tratamiento de caries.....	30
<b>Figura 6.</b>	Mecanismo de la papaína en la destrucción de la biopelícula bacteriana...	34
<b>Figura 7.</b>	Representación esquemática del probable mecanismo de acción de la papaína en la fibrinólisis. t-PA: Activador tisular del plasminógeno.....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AMPK</b>	Proteína quinasa activada
<b>ANNAT</b>	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
<b>ART</b>	Tratamiento restaurativo atraumático
<b>BC</b>	Celulosa bacteriana
<b>BG</b>	Glutaraldehído
<b>CMCR</b>	Método químico mecánico para la eliminación de caries
<b>EBE</b>	Emulsión buffer encapsulante
<b>EC</b>	Comisión de enzimas
<b>FAO</b>	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
<b>HSS</b>	Humanidades y Ciencias Sociales
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OxBC</b>	Celulosa bacteriana oxidada
<b>PVA</b>	Poli (alcohol vinílico)
<b>STM</b>	Science, Technical and Medical

## 1. INTRODUCCIÓN

Las proteasas constituyen un tipo de enzima con la capacidad de descomponer los enlaces peptídicos presentes en otras proteínas para obtener aminoácidos libres (1). Se encuentra en plantas, animales, hongos y microorganismos (2). En tiempos recientes, la enzima extraída de la papaya (*Carica papaya*) ha sido objeto de investigación debido a su clasificación como una enzima proteasa. Según los estudios, se han identificado aplicaciones y beneficios en el campo médico, farmacéutico, ambiental y comercial (3).

La (*Carica papaya*), comúnmente conocida como papaya, pertenece a la familia Caricácea y es una planta herbácea (4). Existen alrededor de 30 grupos en todo el mundo (5). En la región de Amazonas en el Perú, existe gran diversidad de estas frutas, siendo la más importante la papayita de monte y el babaco (6). Estas frutas son destacadas por su alto valor nutricional, potencial económico y su papel de sostenibilidad en las comunidades locales (7). La relevancia de la papaya radica en la existencia de carotenoides, retinol, magnesio, calcio y potasio (8). Un componente primordial es la presencia de enzima proteasa llamada papaína (9).

La papaína constituye una enzima natural de la papaya (*Carica papaya*), se clasifica como una enzima proteasa, se obtiene del látex de esta planta (10). Se encuentra en mayor cantidad en el fruto, menor cantidad en las hojas y el tallo (11), presentándose como un fluido lechoso (12). Esta enzima ha sido empleada en distintos sectores industriales debido a su capacidad de mantener su actividad en entornos de temperatura tanto altos como bajas y su longevidad (13). Se recurre a métodos de inmovilización e ingeniería enzimática para potenciar su rendimiento (14).

En el ámbito farmacológico actual, la papaína ha sido objeto de estudios que señalan como beneficiosa en procesos inflamatorios, infecciones locales, forúnculos, celulitis, artritis reumatoidea y obesidad. Además, se ha evidenciado su utilidad en el tratamiento de traumatismo como hematomas, contusiones, edemas, úlceras varicosas y quemaduras, mostrando incluso acción antibacteriana en infecciones bucodentales y heridas superficiales (15).

Por otro lado, la papaína demuestra propiedades farmacotécnicas en ciertas formulaciones que incorporan esta enzima. Su uso como vehículo en excipientes para la preparación de formulaciones que cumplen con sus propiedades fisicoquímicas y la biodisponibilidad del producto farmacéutico (16). Se destaca su uso como adyuvante, potenciando su penetración en fármacos (17). Asimismo, investigaciones recientes exploran el uso de la papaína en formulaciones de apósitos, productos dentales, cosméticos y productos depilatorios, incluyendo cremas hidratantes que deben cumplir con diversos parámetros necesarios para su aplicación (18) (19).

En el ámbito industrial, esta enzima tiene un gran potencial, ya que es considerada segura según las regulaciones del Reglamento Federal de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos, así como con las pautas alimentarias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), se reconoce como un complemento en el sector alimentario en el contexto de las buenas prácticas de fabricación de alimentos (20).

La papaína también se ha empleado como agente para suavizar carnes. debido a sus propiedades proteolíticas, las cuales descomponen varios enlaces en las proteínas presentes en la carne (21). En la elaboración de cerveza, la papaína se emplea para hidrolizar las proteínas, lo que contribuye a prevenir la formación de sedimentos proteicos de la cebada en el proceso cervecero (22). Además, investigaciones recientes han revelado nuevas aplicaciones de la papaína en las industrias textil y agrónoma (23).

Los distintos usos de la papaína, como un producto natural de gran utilidad, ha suscitado un interesante debate en el ámbito de la investigación. En el contexto peruano, el estudio en el ámbito de la salud se ha visto influenciada por la creciente preferencia de la población por enfoques naturales y orgánicos de sustancias sintéticas, lo que ha llevado a un cambio en las prioridades investigativas.

De acuerdo con lo anterior mencionado, el objetivo de este estudio investigativo es revisar la evidencia disponible sobre las propiedades farmacológicas de la papaína, tales como su actividad antibacteriana y en el tratamiento de heridas en la piel. Además, se analizará sus propiedades farmacotécnicas de la papaína en apósitos y geles para el tratamiento de caries.

## 1.1. JUSTIFICACIÓN

### 1.1.1. Social

En tiempos recientes, ha crecido la inclinación hacia la investigación de la papaína debido a sus múltiples beneficios y aplicaciones en diversos campos, especialmente en la industria farmacéutica. En este contexto, se han llevado investigaciones destinados a demostrar los beneficios y distintas aplicaciones de la papaína, tanto *in vivo* como *in vitro*, donde se investiga su eficacia en entornos controlados de laboratorio. La creciente base de conocimientos sobre la papaína y sus beneficios promete ofrecer soluciones valiosas y sostenibles en el futuro.

### 1.1.2. Económico

La demanda de la fruta de papaya ha aumentado de manera continua. La producción de frutas tropicales, como la papaya, ha ido ganando una posición destacada en respuesta a las preferencias cambiantes de los consumidores a nivel global. Esta tendencia se ha traducido en una mayor oferta de productos saludables en los mercados, lo que refleja la creciente conciencia de la relevancia de una dieta balanceada y nutritiva. La papaya, con su sabor dulce y su riqueza en vitaminas, minerales y antioxidantes, se ha convertido en una elección popular entre los consumidores que buscan opciones alimenticias que promuevan su bienestar. Este aumento en la demanda y producción de papaya también ha impulsado la economía de las regiones que se dedican a su cultivo. Además, la papaya se considera como una fuente de trabajo en las regiones donde se desarrolla su cultivo, lo que tiene un impacto positivo en las comunidades locales.

### 1.1.3. Ambiental

La papaína no solo tiene aplicaciones útiles en diversas industrias, sino que también presenta ventajas ambientales al ser una alternativa a productos químicos sintéticos, ser biodegradable y promover prácticas agrícolas sostenibles. En conjunto, la papaína se posiciona como un ejemplo valioso, cómo la innovación y la adopción de enfoques naturales pueden ser beneficioso desde una perspectiva industrial, en la conservación y sostenibilidad. Su uso consciente en diversas aplicaciones no solo satisface las necesidades de las industrias, sino que también aborda desafíos medioambientales clave, contribuyendo así a un futuro más saludable y equilibrado para nuestro planeta.

## 1.2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

### 1.2.1. Objetivo general

- Analizar la evidencia disponible sobre las actividades farmacológicas y farmacotécnicas de la papaína.

### 1.2.2. Objetivo específico

- Describir la propiedad farmacológica de la papaína como antibacteriano, según informado en la literatura científica.
- Exponer la actividad farmacológica de la papaína frente a la curación de lesiones en la piel, según lo documentado en las referencias científicas relevantes.
- Describir las propiedades farmacotécnicas de la papaína en apósitos, según lo informado en la literatura científica.
- Exponer las propiedades farmacotécnicas de la papaína en forma de gel para tratar las caries, según lo reportado en la literatura científica.

Al realizar una revisión sistemática bibliográfica en la actualidad de las propiedades farmacológicas y farmacotécnicas, se encontró un déficit en la documentación de artículos desde una visión general, por lo cual, esta investigación cumple con los siguientes criterios:

**Originalidad:** Según los datos científicos en la actualidad, la información de las propiedades farmacológicas y farmacotécnicas son pocas, por lo tanto, esta investigación es totalmente innovadora y única.

**Relevancia contemporánea:** El tema de investigación resulta ser novedoso, por su déficit de información actualizada desde una visión científica. Al lograr los objetivos de esta investigación, da a conocer un impacto significativo en la comunidad científica al disponer de un nuevo material de investigación de las propiedades farmacológicas y farmacotécnicas de la papaína.

**Relevancia social:** La relevancia social de esta investigación radica en su potencial para enriquecer el conocimiento y contribuir al desarrollo de nuevas ideas y estrategias que beneficien a la comunidad médica y farmacéutica.

## 2. METODOLOGÍA

En este estudio, se emplea un enfoque de diseño documental, específicamente una revisión en la literatura científica, para obtener un panorama actualizado del tema de las propiedades farmacológicas de la papaína, específicamente en su papel como antibacteriano y en el tratamiento de heridas en la piel, así como en aplicaciones farmacotécnicas en la formulación de apósitos y geles para el tratamiento de caries de la papaína. Durante el proceso recopilatorio de información surge la pregunta principal: ¿Cuáles son las propiedades farmacológicas de la papaína como antibacteriano y en la curación de lesiones en la piel?, ¿Cuáles son sus propiedades farmacotécnicas en la elaboración de apósitos y geles para el tratamiento de caries?

Es primordial mencionar que las revisiones sistemáticas son un tipo de estudio observacional y retrospectivo que reúne distintas investigaciones a partir de fuentes primarias. Estos estudios son primordiales en las distintas investigaciones científicas, ya que se basan en métodos rigurosos y proporcionan respuestas a preguntas fundamentales y objetivos establecidos de la revisión sistemática.

Este tipo de revisiones sistemáticas han tenido gran relevancia significativa, especialmente en el área de Farmacia y Bioquímica, donde se busca mejorar la comprensión científica de los procesos relevantes. En este estudio, se llevó a cabo una revisión en la literatura científica utilizando el método PRISMA como procedimiento (24).

Es importante considerar que el método PRISMA se constituye de distintos elementos mínimos que respalden la presentación de informes en observaciones, análisis y metaanálisis con el propósito de elevar la calidad de los informes (24).

En este estudio, se realizó una lista detallada de artículos científicos de verificación, tomando en cuenta las directrices del método PRISMA. Estos instrumentos se utilizaron para identificar y clasificar el proceso de investigación. Los resultados y los objetivos mencionados por los autores a partir de las fuentes consultadas se consideraron los aspectos más relevantes (24).

Se seleccionaron detalladamente los artículos científicos que abordaran la efectividad de las propiedades farmacológicas de la papaína, específicamente en su papel como antibacteriano y en la curación de lesiones en la piel. Además, sus aplicaciones farmacotécnicas en la formulación de apósitos y geles para el tratamiento de caries. Se tomaron en cuenta aquellos artículos que presentaron mayor relevancia con la interrogante de la investigación y se limitó la búsqueda a artículos publicados desde el año 2017 al 25 de noviembre del 2022 para garantizar información actual y relevante para la investigación. Para obtener la cantidad de artículos científicos y trabajos de investigación, se siguió un proceso de selección dado por tres fases: preselección, filtrado y selección definitiva.

En el diseño de los lineamientos estratégicos para la revisión sistemática, se buscó ser lo más específico para asegurar una revisión exhaustiva de investigaciones que guarden relación con la pregunta de la investigación en la literatura científica.

## 2.1. Criterios de inclusión y exclusión

Los artículos se seleccionarán según los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de publicación de artículos originales de fuentes confiables.
- Los hallazgos obtenidos en la base de datos, usando las palabras claves: “antibacterial action of papain”, “therapeutic action of papain for skin wounds”; “pharmaceutical preparation of papain in dressings”, “pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal”
- Repositorio de la Universidad Católica de Santa María.

Se emplearán los siguientes criterios para la exclusión:

- Base de datos que no muestren una fuente confiable.
- Artículos que no muestren relación con las variables del estudio.

La recolección e indagación de datos se realizará de forma independiente, considerando los criterios de inclusión y exclusión. Esto ayudará a identificar a los documentos que se utilizará en la revisión sistemática, de acuerdo con el interés para el desarrollo de la investigación. Siempre se tomará como prioridad realizar una revisión sistemática adecuada, basada en el tema de investigación. Por lo cual, se llevará una búsqueda basada en datos verificados y formales.

## 2.2. Base de datos

La recopilación de datos sobre las propiedades farmacológicas y farmacotécnicas se realizará en las bases de datos electrónicas: ScienceDirect, Springer y PubMed, a las cuales se accederá a través del repositorio en línea de la Universidad Católica de Santa María. Los estudios que se considerarán en esta revisión sistemática abarcarán desde el año 2017 hasta el 25 de noviembre del 2022.

Las fuentes de datos específicos de búsqueda son:

- **ScienceDirect**

“Antibacterial action of papain”, “therapeutic action of papain for skin wounds”;  
“pharmaceutical preparation of papain in dressings”, “pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal”

- **Springer**

“Antibacterial action of papain”, “therapeutic action of papain for skin wounds”;  
“pharmaceutical preparation of papain in dressings”, “pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal”

- **PubMed**

“Antibacterial action of papain”, “therapeutic action of papain for skin wounds”;  
“pharmaceutical preparation of papain in dressings”, “pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal”

## 2.3. Recopilación de información

Una vez seleccionados las investigaciones, se procederá a recopilar información relevante sobre las propiedades farmacológicas y farmacotécnicas. Para las propiedades farmacológicas, se registrará los datos como: título, autor, compuesto activo enzimático, bioactividad, mecanismo de acción y conclusión. Para las propiedades farmacotécnicas: título, autor, compuesto activo enzimático, método formas farmacéuticas y conclusión.

### 3. CUERPO DE LA REVISIÓN

#### 3.1. ASPECTOS TEÓRICOS RELACIONADOS CON LA PAPAYA

##### 3.1.1. Definición

La fruta papaya, conocida científicamente como *Carica papaya*, es una planta tropical frutal de forma alargada y color amarillo o naranja cuando está madura (25). Originalmente, se conocía con el nombre de Olocoton. Este fruto es conocido por varios nombres comunes, tales como papayo, melón papaya, melón de árbol o fruta lechosa (26). Se ilustra el fruto, la planta y la flor de la papaya en la **Figura 1**.



**Figura 1.** A: Fruto, B: Planta, C: Flor de la papaya (27).

### 3.1.2. Morfología y taxonomía

La papaya tiene su origen en los Andes Orientales, la cuenca del Amazonas y América central. Es un arbusto que crece rápidamente y tiene una vida breve. Las raíces se sitúan en proximidad del nivel superior del suelo y sus hojas presentan contextura gruesa de color verde oscuro, están divididas en 5 a 7 lóbulos, sin presentar una forma definida. Las flores son dioicas, rara vez son monoicas, con 5 pétalos y 5 sépalos. Los frutos son sumamente agradables al paladar, con pulpa carnosa y lobulada que contiene una pulpa de tonalidad anaranjada y múltiples semillas oscuras se hallan en el interior del fruto (28). La taxonomía de la papaya se presenta en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Taxonomía de la papaya (29).

<b>Reino</b>	<b>Plantea</b>
<b>División</b>	<b>Magnoliophyta</b>
<b>Clase</b>	<b>Magnoliopsida</b>
<b>Orden</b>	<b>Parietales</b>
<b>Familia</b>	<b><i>Caricáceas</i></b>
<b>Especie</b>	<b><i>Carica papaya</i></b>

## 3.2. ASPECTOS TEÓRICOS RELACIONADOS CON LA PAPAÍNA

### 3.2.1. Definición

Según la clasificación en la nomenclatura Enzyme Commission (EC), se organiza a las enzimas de acuerdo con su función y actividad (30). La papaína se clasifica con el

código EC 3.4.22.2 y pertenece al tipo de cisteína endopeptidasa (31). Este tipo de enzima se encarga de la ruptura de enlaces peptídicos presentes en las proteínas mediante el proceso de hidrólisis, lo que implica la ruptura de cadenas polipeptídicas (32).

### 3.2.2. Tipos de papaína

#### 3.2.2.1. Papaína en estado natural

Se lleva a cabo mediante el proceso de deshidratación del látex al exponerlo al aire libre o utilizando hornos convencionales. Es un producto con baja calidad, escasa estabilidad biológica y una duración limitada en el tiempo. Su actividad proteolítica es relativamente baja, alrededor de 350 unidades de tirosina por miligramo aproximadamente. El rendimiento obtenido a partir del látex fresco equivale a aproximadamente el 20% en peso (33).

#### 3.2.2.2. Papaína semirrefinada

Se obtiene el látex por secado en ambientes controlados. Su vida útil es aproximadamente entre medio año y ocho meses y su eficiencia proviene de la transformación del látex. equivale a aproximadamente a un cuarto del peso total. Su capacidad proteolítica es inferior a la de la papaína purificada, presenta alrededor de 450 a 500 unidades de tirosina por miligramo (33).

#### 3.2.2.3. Papaína refinada

Este tipo de papaína es la más pura, se caracteriza por su alta estabilidad biológica y ausencia total de contaminantes. La capacidad proteolítica de esta variante es superior a la de las formas de papaína mencionadas anteriormente, alcanzando un rango de 800 a 1000 unidades de tirosina por miligramo o más. La producción de esta papaína implica un proceso complejo que consta de etapas secuenciales, que incluyen

homogeneización, clarificación, filtración a través de placas calificantes, concentración, filtración esterilizante y atomización (33).

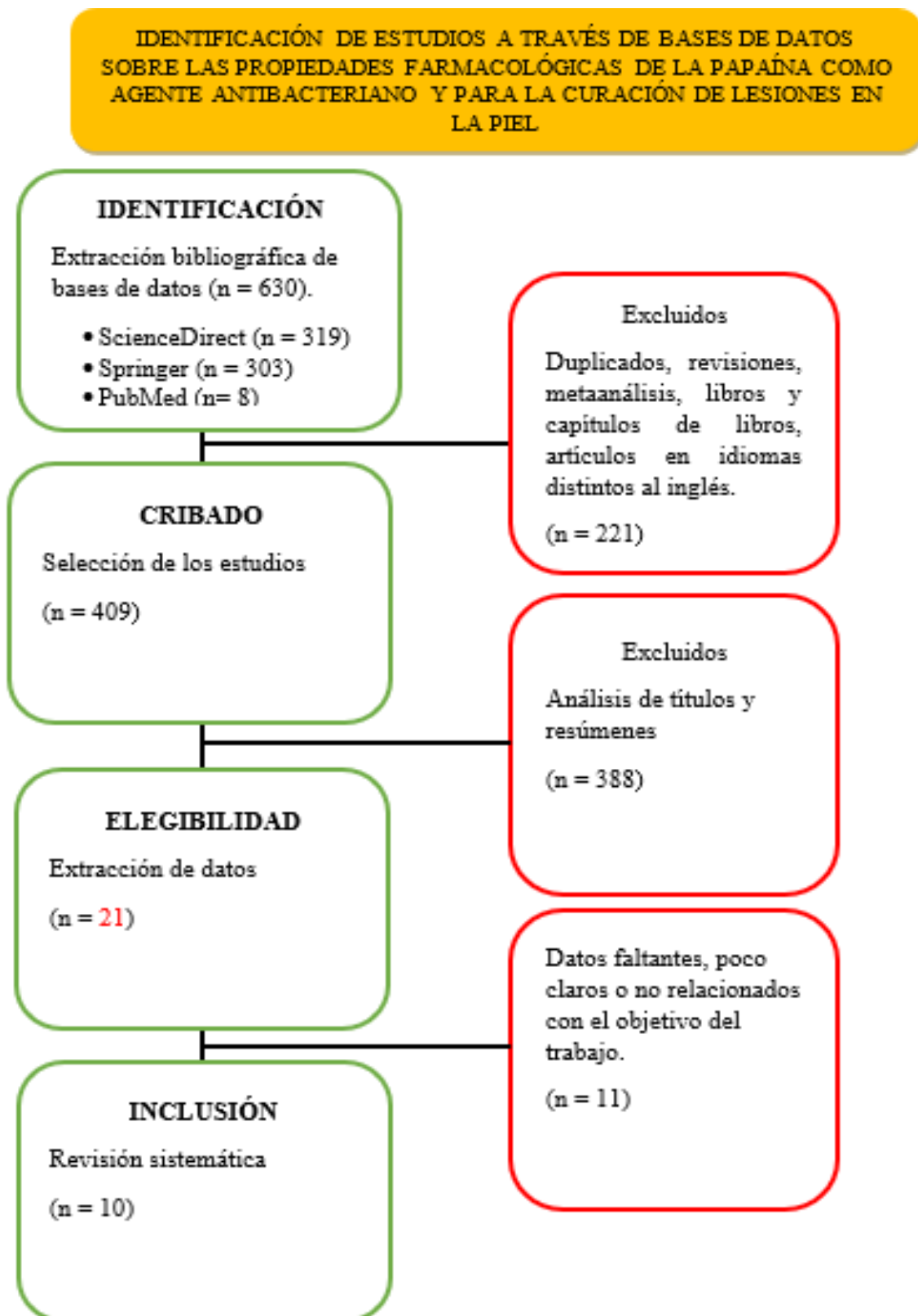
### 3.2.3. Composición química y propiedades físicas de la papaína

Presenta una cadena sencilla compuesto por una secuencia de 212 aminoácidos y posee un peso molecular de 23,406 Dalton. (34). La papaína presenta un pH óptimo entre el rango de 3,0 a 9,0 (35). De igual manera su temperatura óptima se encuentra entre 60 a 70 °C (36). Se sabe que la papaína es muy sensible a temperaturas altas, causando su inactividad enzimática (37). La papaína pertenece al grupo funcional de tiol, con un sitio activo conformado por Cis 25, His 159 y Asp 158. (38). Muestra una amplia capacidad de degradación de proteínas, péptidos de longitud reducida, enlaces de amida y ésteres derivados de aminoácidos (39).

La papaína presenta como un polvo en forma de gránulos de tonalidad blanca o marrón claro. No se disuelve en agua ni en la mayoría de los disolventes orgánicos como el alcohol etílico o metílico. (40). En el líquido lechoso de la planta, se encuentran enzimas proteolíticas, como la papaína y el quimo papaína. Además, es un compuesto azufrado conocido como bencilglucosinolato (41).

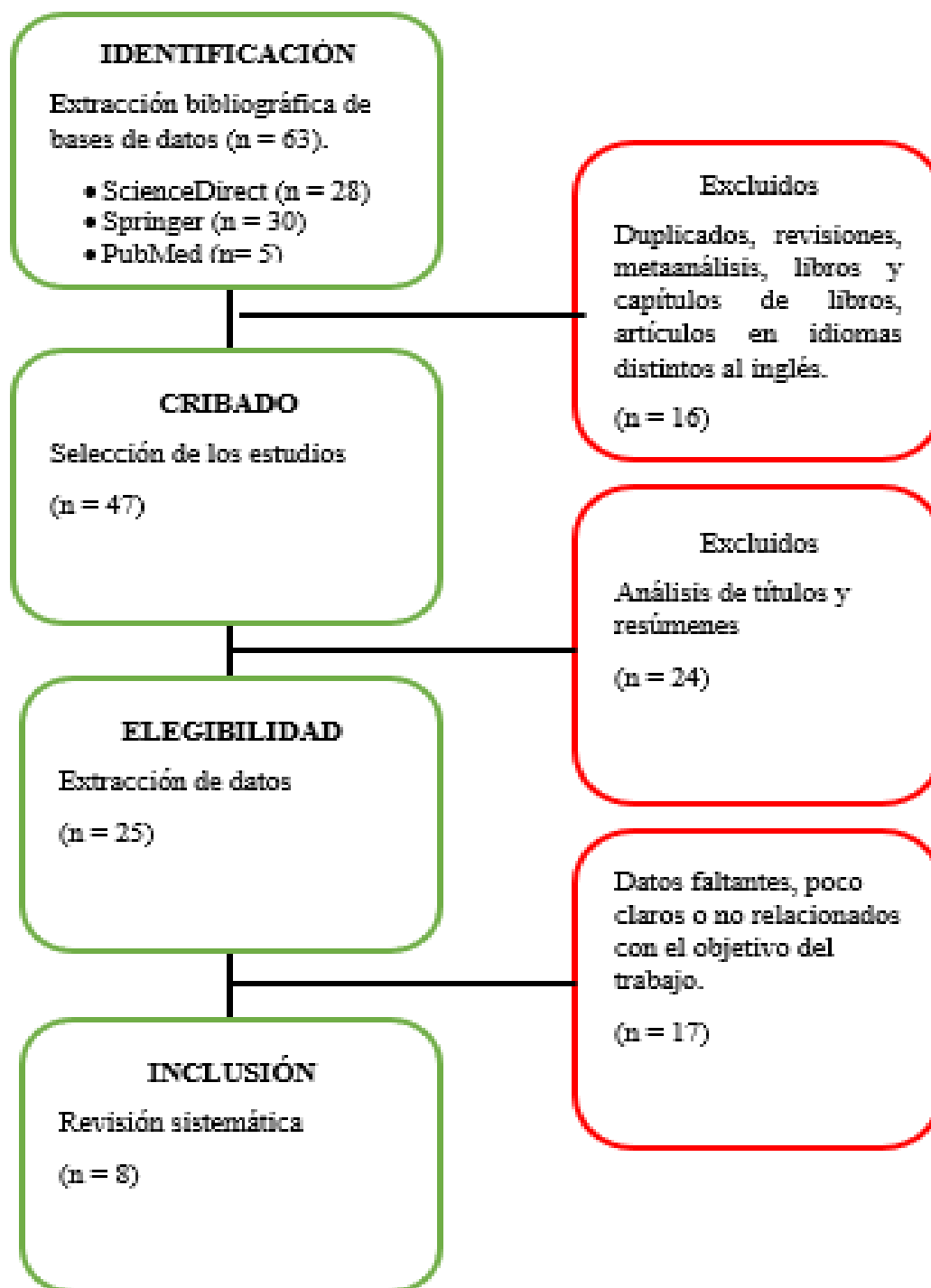
### 3.3. ESTRATEGIA DEL PLAN DE BÚSQUEDA

En esta investigación, se presenta una secuencia del análisis detallado y estructurado de la literatura disponible de las propiedades farmacológicas de la papaína, tanto como agente antibacteriano y para la curación de lesiones en la piel **Figura 2**. De igual forma sobre las propiedades farmacotécnicas de la papaína presentes en apósitos y geles para el tratamiento de caries **Figura 3**.



**Figura 2.** Esquema de flujo de trabajo de revisión sistema (Elaboración propia).

**IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS A TRAVÉS DE BASES DE DATOS  
SOBRE LAS PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS DE LA PAPAÍNA  
PRESENTES EN APÓSITOS Y GELES PARA EL TRATAMIENTO DE  
CARIES**

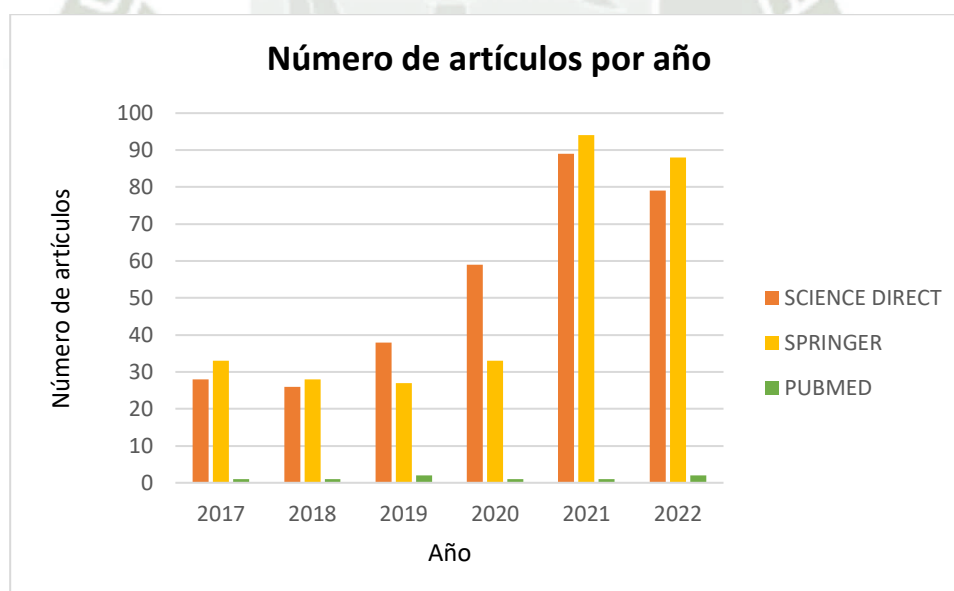


**Figura 3.** Esquema de flujo de trabajo de revisión sistema (Elaboración propia).

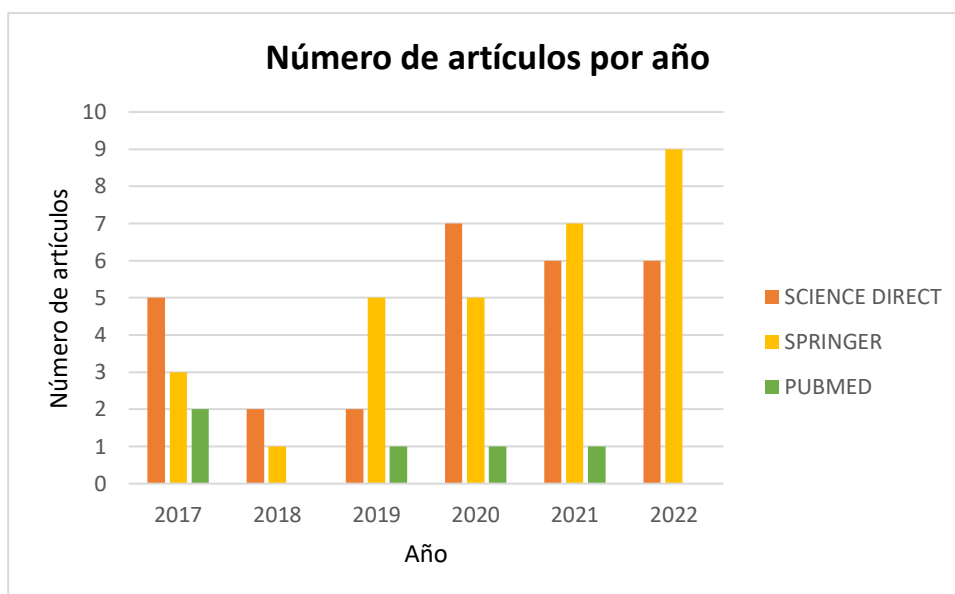
La evaluación sistemática llevada a cabo en las plataformas de datos utilizando los términos de búsqueda “antibacterial action of papain” y “therapeutic action of papain for skin wounds”. Los resultados de búsqueda en la **Figura 2**, la suma total fue de 630 artículos. De estas, plataformas de datos de ScienceDirect, Springer y PubMed se obtuvieron 319, 303 y 8 artículos, respectivamente.

En cuanto a la búsqueda de artículos sobre “pharmaceutical preparation of papain in dressings” y “pharmaceutical preparation of papain in gels for caries removal” se observa en la **Figura 3**. Se seleccionaron 63 artículos en la plataforma de datos de ScienceDirect, Springer y PubMed se obtuvieron 28, 30 y 5 artículos.

Para el análisis de la distribución del tiempo de los artículos escogidos, se abarcó un intervalo de tiempo entre los años de 2017 hasta el 25 de noviembre del 2022, como se observa la **Figura 4** y **Figura 5**.



**Figura 4.** Distribución anual de los artículos recopilados de las bases de datos ScienceDirect, Springer y PubMed, abarcando el periodo de 2017 a 2022, referentes a las propiedades farmacológicas de la papaína como agente antibacteriano y en la curación de lesiones en la piel.



**Figura 5.** Distribución anual de los artículos recopilados de las bases de datos ScienceDirect, Springer y PubMed, abarcando el periodo de 2017 a 2022, referentes a las propiedades farmacotécnicas de la papaína presentes en apósitos y geles para el tratamiento de caries.

La base de datos bibliográficos puede definirse como compilaciones digitales de fuentes publicadas, focalizándose principalmente en artículos de revistas, que están identificados por títulos particulares, identidades de los autores, resúmenes (42).

ScienceDirect constituye una de las bases de datos más extensas de investigación científica, técnica y de salud. Presenta revistas científicas con más de 2.500 artículos y más de 11.000 libros. Proporciona respuesta de alta calidad que son fundamentales para la investigación (43).

Por su parte, Springer destaca por ser una editorial científica internacional, presenta una colección entre áreas de ciencia, técnica y medicina (STM, por sus siglas en inglés), humanidades y ciencias sociales (HSS, por sus siglas en inglés). Cada año la editorial Springer publica más de 1200 revistas y más de 3000 libros, consta de varios temas que

incluyen biomedicina, ciencias biológicas, medicina, física, ingeniería, ciencias de computación y economía, entre otros (44).

Por último, PubMed es una plataforma de información de acceso gratuito, la mayoría de su contenido pertenece a la base de datos MEDLINE y de otras revistas científicas que no forman parte de MEDLINE. Se enfoca en el campo de la salud, con una cifra que supera los 19 millones de referencias bibliográficas. Facilita la realización de búsquedas simples y avanzadas a través de la exploración por campos y terminologías específicas (45).

En el criterio de selección del tema de las propiedades farmacológicas de la papaína como antibacteriano y para la curación de lesiones en la piel, se siguió tres etapas en la que se analizaron un total de 630 estudios. En la primera etapa, se excluyeron 221, mientras que en la segunda etapa se excluyeron 388 artículos. En la etapa de recopilación de datos, se eliminaron 11 artículos, resultando en la selección final de 10 artículos para el análisis sistemático, según se evidencia en la **Figura 2**.

De igual forma, en el tema de las propiedades farmacotécnicas de la papaína presentes en apósitos y geles para el tratamiento de caries, se identificaron un total de 63 estudios. En la primera etapa, se excluyeron 16 artículos, seguido por la exclusión de 24 artículos en la segunda etapa. En la etapa de recopilación de datos, se eliminaron 17 artículos, resultando en la selección final 8 artículos para el análisis sistemático, según se evidencia en la **Figura 3**.

Teniendo en cuenta que una revisión sistemática debe poder ser reproducida de forma independiente para asegurar una mayor confiabilidad en sus descubrimientos (46). La revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo un plan de búsqueda específica, como componente del procedimiento, con el objetivo de revisar mayor cantidad de literatura posible.

### 3.4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE PAPAÍNA

La papaína, ha demostrado tener diversas propiedades farmacológicas en las investigaciones, lo que la convierte en un compuesto de interés en el área de la medicina. En la **Tabla 2** se muestra distintas propiedades farmacológicas de la papaína.

**Tabla 2.** Propiedades farmacológicas de la papaína

PROPIEDAD FARMACOLÓGICA	DEFINICIÓN
<b>Propiedad antiinfecciosa</b>	La papaína ha demostrado actividad antimicrobiana y antibacteriana, que resulta una opción prometedora para el tratamiento de infecciones. Esta propiedad es particularmente valiosa en la lucha contra la resistencia de los antibióticos (47).
<b>Propiedad cicatrizante</b>	La papaína cumple con un papel significativo en la aceleración de la cicatrización de heridas y quemaduras. Su propiedad cicatrizante beneficia a la regeneración del tejido y reduce las posibles infecciones bacterianas (48).
<b>Propiedad antiinflamatoria</b>	La papaína ha demostrado su capacidad de reducir la inflamación en diferentes partes del cuerpo. Su propiedad antiinflamatoria puede ser de gran ayuda para la artritis reumatoide, donde la inflamación crónica es un factor clave de esta enfermedad. al reducir la inflamación, la papaína puede mejorar la calidad de vida de los pacientes (49).

<b>Propiedad antiulcerosa</b>	La papaína también se ha utilizado para las úlceras crónicas. Su propiedad cicatrizante y antiinflamatorio puede ser de gran ayuda al tratamiento de estas úlceras (50).
<b>Propiedad digestiva</b>	La papaína puede ayudar a la digestión de los alimentos. Se utiliza como suplemento enzimático para el tratamiento de trastornos gastrointestinales y mejorar la absorción de nutrientes (51).
<b>Propiedad contra la obesidad</b>	La papaína puede ayudar al tratamiento de la obesidad al modular la vía de AMPK, reduciendo así la adipogénesis, la inflamación y el tejido adiposo (52).

En esta búsqueda de revisión sistemática de las propiedades farmacológicas de la papaína, se abordarán la actividad antibacteriana, su actividad para la curación de lesiones en la piel. Se investigarán los posibles mecanismos de acción de la papaína frente a distintos tipos de bacterias, así como sus propiedades en el tratamiento de heridas en la piel con la finalidad de reparar el tejido dañado.

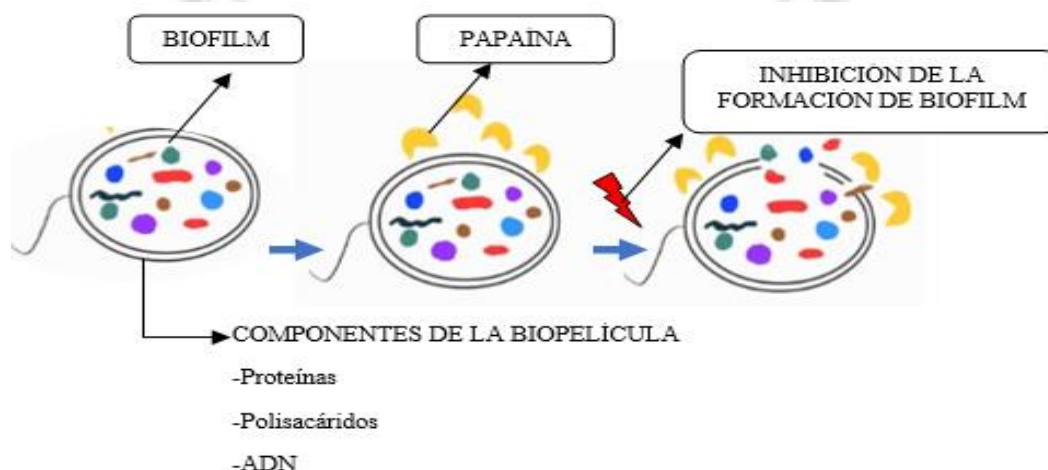
### **3.4.1. PROPIEDAD FARMACOLÓGICA DE LA PAPAÍNA COMO AGENTE ANTIBACTERIANO**

En los últimos tiempos, el uso excesivo de antibióticos ha emergido como una preocupación global para la salud. (53). Esto ha dado lugar a la resistencia bacteriana, lo que ha impulsado la búsqueda de nuevos tratamientos para combatir las infecciones bacterianas (54). En la actualidad, existen distintas alternativas con propiedades antibacterianas, y una de las opciones es el uso de enzimas con acción antibacteriana, en este estudio se analiza su propiedad farmacológica de la enzima de la papaya.

La enzima de la papaya actúa descomponiendo las proteínas que forman parte de la membrana de las bacterias y provocando la desintegración de la estructura celular.

Este proceso puede alterar la estructura de la membrana, debilitándola y generando una lisis celular y en última instancia, a la muerte de la bacteria.

Además, se ha demostrado que la papaína es eficaz en la destrucción de la biopelícula bacteriana (55). Estas biopelículas constituyen grupos microbianos que se aferran a superficies vivas o abióticas y pueden ser difíciles de eliminar debido a su resistencia a los agentes antibacterianos convencionales. La papaína puede romper la matriz que mantiene unidas a las bacterias en las biopelículas, lo que ayuda a su eliminación como se evidencia en la **Figura 6**.



**Figura 6.** Mecanismo de la papaína en la destrucción de la biopelícula bacteriana.

(Elaboración propia).

El espectro de la papaína ha mostrado actividad antibacteriana en algunas bacterias Grampositivas y Gramnegativas. Aunque la papaína no se utiliza como tratamiento antibiótico de primera línea, puede ser útil en situaciones donde se puede utilizar como una alternativa o parte de terapias combinadas. La seguridad de la papaína como agente antibacteriano aún se encuentra en investigación.

La papaína, en particular, ha sido objeto de estudio debido a su habilidad de inhibir el desarrollo de bacterias y prevenir infecciones (56). En la **Tabla 3** se recopilan varios estudios actuales sobre las propiedades antibacterianas de la papaína, donde se detalla el compuesto activo, la bioactividad, el mecanismo de acción, el modelo de estudio y conclusiones relacionadas con la papaína.

**Tabla 3.** Síntesis de los resultados de investigaciones sobre la propiedad antibacteriana de la papaína.

Título, Autor	Compuesto Activo enzimático	Bioactividad	Mecanismo de acción de la papaína	Modelo de estudio	Conclusión
El uso de papaína para la eliminación de biopelículas formadas por <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Campylobacter jejuni</i> patógenos. Song et al. (57)	Papaína	Antibacteriano Antibiopelícula	Inhibición del crecimiento de las biopelículas bacterianas.	Cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Campylobacter jejuni</i> .	La papaína presenta efecto como un agente antibiopelícula contra las cepas <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Campylobacter jejuni</i> . Este resultado ayudaría a contribuir a futuras investigaciones y desarrollo de nuevas terapias farmacológicas.
Proteasas, actinidina, papaína y tripsina reducen la biopelícula oral en la lengua en sujetos ancianos e <i>in vitro</i> . Mugita et al. (58)	Papaína	Antibacteriano Antibiopelícula	Inhibición del crecimiento de las biopelículas bacterianas.	Cepas <i>Actinomyces oris</i> y <i>Escherichia coli</i> . Muestra de biopelícula oral de ancianos.	Las enzimas proteolíticas, como la papaína, tuvieron un efecto de reducción en la biopelícula oral, descomponiendo las fimbrias y ejerce una inhibición

Song et al.<sup>58</sup> realizaron una investigación experimental con el objetivo de explorar la aplicación de la papaína para erradicar de biopelículas formadas por *Staphylococcus aureus* y *Campylobacter jejuni*. Estas cepas bacterianas fueron aisladas en muestras de carne de bovino y de pollo, lo que les proporcionó una base realista para el estudio de la eficacia de la papaína en condiciones relevantes. Los hallazgos de esta investigación revelaron que la papaína a concentraciones que variaron entre 0.31 y 5.0 µg/mL, presenta una capacidad para inhibir la formación de biopelículas, incluso se observó a concentraciones tan bajas de papaína. Es relevante destacar que la viabilidad celular de los cultivos no se vio afectada cuando se sometieron a concentraciones máximas de 5.0 µg/mL de papaína. Además, se evidenció que la papaína es efectiva en la eliminación de biopelículas maduras, lo que respalda su potencial como agente antibiopelícula en la lucha contra infecciones bacterianas. Estos hallazgos coinciden con investigaciones previas. Bridge M et al.<sup>59</sup> quien encontró que el extracto de papaya, que incluye papaína, podría potenciar el efecto antibacteriano, especialmente contra las bacterias *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

Cada vez más pruebas respaldan la efectividad de la papaína en el combate contra infecciones bacterianas y la formación de biopelículas se respalda en otros estudios, como, Llanos et al.<sup>60</sup> en donde señaló que la enzima de la papaya tiene un efecto antibacteriano comparable a la vancomicina. Ambas sustancias se emplean con el mismo propósito, que es dañar la pared celular bacteriana de *Staphylococcus aureus*. Calixte et al.<sup>61</sup> también respalda la efectividad para combatir bacterias del extracto metanólicos de las hojas de la fruta papaya que contiene papaína en relación con el *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Además, Aravind et al.<sup>62</sup> recopiló datos sobre la capacidad antibacterianas de la Carica papaya, incluyendo su acción frente a *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Staphylococcus aureus*, fortaleciendo aún más la evidencia de la eficacia de la papaína en el combate contra infecciones bacterianas.

Esamah et al.<sup>63</sup> realizó un estudio con el propósito de determinar la actividad antibacteriana de las proteasas, como la papaína frente a las cepas de *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*, aisladas en muestras de carne de vacuno. Los

resultados de este estudio destacaron mayor susceptibilidad de las cepas de *Escherichia coli* en comparación de *Listeria monocytogenes*. En ambos casos, se llevaron a cabo pruebas con concentraciones variables de papaína, que oscilaron entre 0.1 y 2.0 mg/mL para *Escherichia coli* y entre 0.2 y 4.0 mg/mL para *Listeria monocytogenes*. Esta diferencia en la susceptibilidad de las bacterias a la papaína podría deberse a las disparidades en la estructura de sus paredes celulares. *Escherichia coli* es una bacteria Gramnegativa, su pared celular es diferente a la de *Listeria monocytogenes*, que es una bacteria Grampositiva, estas diferencias se debe a su composición de su pared celular que puede influir en la eficacia de la papaína como agente antibacteriano. Además, el estudio reveló que a medida que la cantidad de papaína se incrementaba, se observaba una mayor reducción de las cepas de ambas bacterias, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*. Este hallazgo sugiere que la papaína tiene un efecto dosis-dependiente en la inhibición del crecimiento bacteriano. A concentraciones más altas, se logra una mayor reducción de la población bacteriana, un resultado que concuerda con el estudio de Neyra et al. <sup>64</sup> quien determinó la cantidad mínima necesaria para inhibir de la solución obtenido de las hojas de *Carica papaya* mediante el uso de etanol en el desarrollo de *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*, concluyendo ser más eficaz contra la *Listeria monocytogenes*.

Además, Sanches et al. <sup>62</sup> investigaron la acción antibacteriana de la solución etanólico y metanólico de *Carica papaya* sobre la cepa *Staphylococcus aureus*. Los resultados de este estudio revelaron su actividad antibacteriana en ambos extractos, posiblemente debido a la presencia de la enzima papaína y otros componentes que se encuentran en el fruto de *Carica papaya*. Tobar et al. <sup>65</sup> también investigó la capacidad antimicrobiana y proteolítica de la solución de las hojas y solución en etanol de la papaya, lo que se sugiere que la papaína presente en la papaya podría ser responsable de estos efectos.

Desde la perspectiva de Muguita et al. <sup>66</sup> se presentó en su investigación la reducción de biopelículas orales, tanto en la lengua de ancianos como *in vitro*, mediante el uso de enzimas proteolíticas como la papaína, actidina y tripsina. El

experimento se llevó a cabo in vitro utilizando muestras de *Actinomyces oris* y *Escherichia coli*, así como biopelículas reconstruidas obtenidas de la capa de la lengua. Los hallazgos de esta investigación evidenciaron que la papaína a una concentración de 10.00 mg/ml redujo significativamente las biopelículas de *Actinomyces oris* al igual que tripsina y actidina, destacando su potencial efecto antibiofilm. Estos hallazgos sugieren la prometedora aplicación de enzimas proteolíticas como la papaína en la lucha contra las biopelículas orales.

### **3.4.2. PROPIEDAD FARMACOLÓGICA DE LA PAPAÍNA FRENTE A LA CURACIÓN DE LESIONES EN LA PIEL**

El tratamiento de una herida implica la reparación de la barrera epitelial dañada, un proceso que consta de tres etapas. Las fases de reparación del tejido dañado, incluye la hemostasia, inflamación, proliferación y curación, culminando en el proceso de cicatrización. La vulnerabilidad de la primera línea defensa contra las infecciones, facilita la entrada de microorganismos externos, lo que genera una pérdida de líquidos (67).

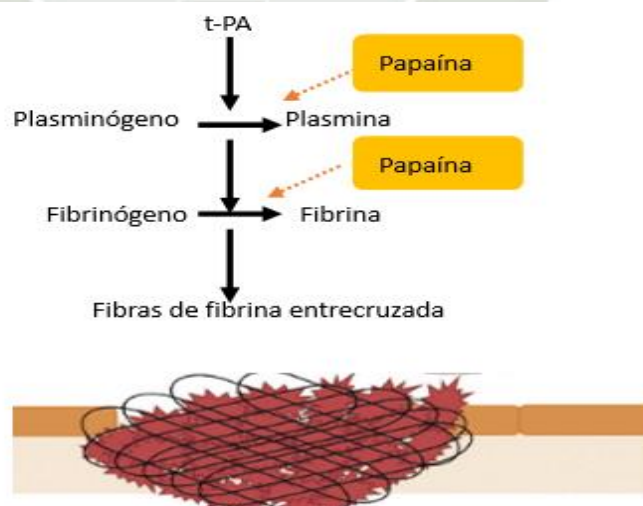
En la fase inicial de hemostasia, tras iniciarse el sangrado, se genera la constricción vascular, formación de trombos, y expansión de coágulos para ser eliminados por fibrinólisis. La formación de una lámina basal en capa endotelial facilita la cicatrización. En la segunda etapa de inflamación, se controla el sangrado y se eliminan las células dañadas. La acción de las plaquetas iniciada por trombina genera el crecimiento de leucocitos, acelerando el proceso de cicatrización y previene la infección. En la tercera etapa de proliferación, mediante el inicio de la angiogénesis de las plaquetas y las células inflamatorias impulsa la proliferación de fibroblastos, generando el cierre de la herida (68).

Una vez cerrada, las fibras de colágeno intervienen en la etapa de maduración. En algunos casos, se produce un exceso de producción de colágeno, lo que se conoce como hipergranulación. La apoptosis contribuye a la eliminación de estas

células muertas y reducir el tejido en exceso. Como alternativa, se estudia el uso de las enzimas con acción desbridante para acelerar el proceso de cicatrización, eliminando el tejido necrótico (69).

La debridación se define como la eliminación del tejido hipergranulado, necrótico o activo (70). Existe diferentes métodos de debridación, entre los cuales se encuentra los quirúrgicos, autolíticos, mecánicos, biológicos y enzimáticos. El método específico abordado en este estudio es el desbridamiento enzimático (71). Consiste en la utilización de enzimas provenientes del exterior en combinación con las enzimas proteolíticas internas en las heridas, promoviendo también del desplazamiento de células en el proceso de formación del epitelio (72).

Entre los diferentes tipos de enzima desbridantes se encuentran la papaína, que tiene la capacidad de descomponer los tejidos desvitalizados (73). Se ilustra en la **Figura 7** el probable modo en que la papaína lleva a cabo su mecanismo de acción consiste en la capacidad de activar el plasminógeno, transformándolo en plasmina, la cual a su vez actúa disolviendo el fibrinógeno y la fibrina. Además, la papaína presenta la ventaja de ser selectiva, evitando causar daño al tejido sano (74).



**Figura 7.** Ilustración gráfica del probable mecanismo de acción de la papaína en la fibrinólisis. t-PA: Activador tisular del plasminógeno. (Elaboración propia).

**Tabla 4.** Síntesis de los resultados de investigaciones sobre la propiedad farmacológica de la papaína en el tratamiento de heridas en la fase de cicatrización.

<b>Título, Autor</b>	<b>Compuesto Activo enzimático</b>	<b>Bioactividad</b>	<b>Mecanismo de acción de la papaína</b>	<b>Modelo de estudio</b>	<b>Conclusión</b>
Liposomas potenciadores de la permeación cargados con proteasa para el tratamiento de la fibrosis cutánea derivada de quemaduras de segundo grado.  Sahu et al. (76)	Papaína	Quemaduras	Acción desbridante del tejido muerto	Ratones con fibrosis cutánea a causa de quemaduras de segundo grado	La papaína mejora el potencial de reducción de la fibrosis cutánea por su acción desbridante de tejido hipergranulado.
Perspectivas históricas sobre el desarrollo de estándares	Papaína	Quemaduras	Acción desbridante del tejido muerto y		La papaína se posiciona como un elemento esencial en la mejora de

actuales de atención para el desbridamiento enzimático.  Hetzmann et al (74)			ayuda a los exudados purulentos y mucoides	Pacientes con quemaduras en la mano.	la atención médica en el tratamiento de quemaduras con escaras. Sin embargo, no se debe utilizar en quemaduras por escaldaduras.
Evaluación del efecto de la aplicación de gel de papaina al 3% en la cicatrización de heridas cutáneas en ratones  Figueiredo et al. (80)	Papaina	Cicatrización	Desbridamiento del tejido desvitalizados o necrótico	Ratones con lesiones en la piel	El gel de papaina al 3% puede mejorar la cicatrización de heridas cutáneas en ratones.
Papaina inmovilizada sobre membrana de alginato para aplicación de apósitos para heridas  Moreira et al. (82)	Papaina	Cicatrización	Desbridamiento del tejido desvitalizados o necrótico	Ratones con lesiones en la piel	La papaina inmovilizada en la membrana de alginato promueve la cicatrización.

<p>Un nuevo liposoma elástico para la administración cutánea de papaina y su aplicación en cicatrices hipertróficas.</p> <p>Chen et al. (81)</p>	<p>Papaina</p>	<p>Cicatrización hipertrófica</p>	<p>Desbridamiento del tejido desvitalizados o necrótico</p>	<p>Conejo con lesiones en la oreja</p>	<p>Los hallazgos mostraron el potencial de la papaina como producto eficaz para el tratamiento tópico de cicatrices.</p>
<p>Apósitos de papaina obtenidos a partir de mezclas de poli (alcohol vinilico) y alginato de calcio como nueva forma farmacéutica: preparación y evaluación preliminar</p> <p>Dutra et al. (83)</p>	<p>Papaina</p>	<p>Cicatrización</p>	<p>Desbridamiento del tejido desvitalizados o necrótico</p>	<p>Muestras de células HepG-2</p>	<p>La papaina ayuda al desbridamiento de la piel y aceleramiento del proceso de curación.</p>

Heitzmann et al.<sup>74</sup> realizaron una investigación observacional centrada en desbridamiento enzimático en quemaduras, con un énfasis particular en la papaína como un agente efectivo. Este estudio involucró la aplicación de papaína en pacientes con quemaduras profundas en las manos, utilizando gasas quirúrgicas para este propósito. Los resultados revelaron que el tratamiento con papaína resultó eficaz en el 90% de los casos mostrando una notable mejoría en el proceso de curación. Estos hallazgos, fueron respaldados por el trabajo de Salehi et al.<sup>75</sup> quienes realizaron un ensayo clínico de bajo sesgo para evaluar la desbridación enzimática como complemento a la cirugía temprana en pacientes con quemaduras. La elección de la papaína debido a su historial favorable en este contexto. Los resultados fueron contundentes, el grupo tratado con papaína mostró una reepitelización y desbridamiento significativamente más rápido en contraste con el conjunto de tratamiento estándar. Aunque el estudio no abordó la presencia de exudado, destacó la efectividad de la papaína en contraste con otros tratamientos convencionales, lo que es relevante en el campo de la farmacología de la papaína y su aplicación clínica.

Por otro lado, Sahu et al.<sup>76</sup> y su equipo llevaron a cabo un ensayo experimental utilizando liposomas potenciadores de permeación cargados con proteasa y aplicaron papaína en un modelo animal de quemaduras de segundo grado. Los resultados indicaron un potencial en la reducción de la fibrosis causada por quemaduras térmicas. Estos hallazgos han contribuido significativamente al conocimiento farmacológico de la papaína en la reducción de la fibrosis y la disminución del colágeno en heridas de quemaduras térmicas de segundo grado. Estos resultados están en línea con el trabajo de Telgenhoff et al.<sup>77</sup> quienes presentaron datos preliminares que sugieren que la enzima papaína puede facilitar el desbridamiento enzimático de las heridas. Este hallazgo, es fundamental que destaque la capacidad de la papaína para descomponer tejido muerto y fibrina en la herida, lo que impulsa la limpieza y preparación de la zona para la cicatrización.

Además, Morales et al.<sup>78</sup> contribuyeron a nuestra comprensión informando un aumento en el proceso de generación de vasos sanguíneos dérmicos, la deposición

de colágeno tipo I y colágeno maduro como resultado del tratamiento con papaína. Estos hallazgos respaldan la noción de que los componentes activos de la papaya, como la papaína, están intrínsecamente relacionados con la eficacia de su efecto curativo en heridas. En una perspectiva complementaria, Nayak et al.<sup>79</sup> enfatizaron el efecto curativo directo de las heridas con el extracto acuoso de la papaya aplicado tópicamente. Además, demostraron un aumento en el marcador de colágeno (hidroxiprolina) y mejoras en la matriz del tejido de granulación después del tratamiento. Estos resultados resaltan el impacto positivo de la papaína. En conjunto, estos estudios ofrecen una sólida base científica para comprender la farmacología de la papaína y su aplicación en el proceso de curación de quemaduras. La investigación de estos autores resalta la importancia de la papaína como una estrategia terapéutica eficaz para el manejo de quemaduras.

La siguiente etapa de una herida superficial es la cicatrización de la piel, un proceso crucial en la recuperación de tejido dañado. Varios estudios y ensayos han demostrado la eficacia de la papaína, en la etapa de cicatrización de heridas.

En la investigación llevada a cabo por Figueiredo et al.<sup>80</sup> se analizó el impacto de la papaína al 3% en la cicatrización de heridas en ratones. Los resultados revelaron que la papaína redujo significativamente el tiempo de curación del área dañada. Además, se observó que la papaína al 3% contribuye a la organización del colágeno y sus fibras elásticas, lo que es esencial para la reparación de la piel. Este hallazgo destaca la capacidad de la papaína para acelerar y mejorar el proceso de cicatrización. En el estudio de Chen Y-Y et al.<sup>81</sup> aporta una visión más profunda sobre cómo la papaína interviene en la vía de señalización de la cicatrización y la disminución del colágeno en casos de cicatrices hipertróficas. Se demostró que los liposomas cargados con papaína interactúan en la reducción de las fibras de colágeno y la disminución de TGF- $\beta$ , es una proteína que desempeña un papel en la creación de cicatrices hipertróficas. Además, se evidenció que la papaína influye en factores clave como Smad y NF- $\kappa$ B, que

desempeñan un rol fundamental en el proceso biológico de reparación y cicatrización de heridas.

Desde su perspectiva de Moreira et al.<sup>82</sup> se presenta una innovadora alternativa en la que la papaína se incorpora en una membrana de alginato para su aplicación en heridas. Esta combinación demostró que suma propiedades curativas de ambos materiales, y en ensayos de citotoxicidad *in vitro*, se comprobó que posee propiedades proteolíticas. Esto confirma que los apósitos a base de papaína pueden promover la cicatrización de heridas de manera segura y efectiva. Estos hallazgos coinciden con Dutra et al.<sup>83</sup> quienes investigaron la efectividad de la papaína en una mezcla de poli (alcohol vinílico) y alginato de calcio. Esta combinación demostró su capacidad para facilitar el desbridamiento químico de la piel y favorecer la rápida recuperación.

Además, Leitao et al.<sup>84</sup> destacaron la importancia de la regeneración de la dermis y demostraron que el extracto de la papaya, especialmente la papaína, contribuye a la limpieza y preparación de la herida para la regeneración del tejido sano. Además, se observó que la papaína estimula la formación de la granulación, un proceso esencial en la regeneración de la dermis y un paso crucial para que las células de la piel reparen la herida de manera eficiente.

En conjunto, estos estudios resaltan el papel fundamental del impacto de la papaína en la cicatrización de heridas, ya que acelera el proceso, mejora la organización del colágeno y estimula la formación de la granulación, lo que contribuye a una recuperación más eficaz y una menor formación de cicatrices anómalas.

### **3.5. PREPARACIONES FARMACÉUTICAS DE LA PAPAÍNA**

La papaína ha demostrado ser un componente versátil en diversas preparaciones farmacéuticas, consolidándose como una alternativa terapéutica valiosa y económica.

Las últimas investigaciones han revelado un espectro amplio de aplicaciones para la papaína, posicionándola como una herramienta multifuncional en el campo de la medicina y la salud. En la **Tabla 5** se muestra las distintas preparaciones farmacéuticas que contienen papaína.

**Tabla 5.** Preparaciones farmacéuticas que contienen papaína (Elaboración propia).

<b>PRODUCTO FARMACEÚTICO</b>	<b>USO</b>
<b>Cremas tópicas</b>	Se utilizan para el tratamiento de heridas, quemaduras y daños cutáneos por su acción desbridante y antiinflamatorio
<b>Geles en el tratamiento de caries</b>	Aplicación de la papaína en el método químico mecánico para la remoción de caries (CMCR).
<b>Uso en la elaboración de cosméticos</b>	Utilización de exfoliantes a base de papaína como agente desbridante, resulta ser más eficaz que los exfoliantes con ácidos lácticos.
<b>Uso en elaboración de apósitos</b>	Apósitos que contiene papaína para promover la cicatrización.
<b>Enzimas digestivas</b>	Tabletas orales que contienen papaína para la descomposición de proteínas en el sistema digestivo.
<b>Suplementos alimenticios</b>	Capsulas o comprimidos que contienen papaína como un suplemento dietético.

### **3.5.1. PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS DE LA PAPAÍNA PRESENTES EN APÓSITOS**

Los apósitos se clasifican como biomateriales que simulan a la matriz extracelular (MEC) de la piel (86). La función principal es absorber el exudado y

servir como una barrera contra los microorganismos y cuerpos extraños que pueden provocar infecciones. Sin embargo, es posible mejorar con agentes desbridantes en su composición (85).

Estos apósitos deben generar la formación de un nuevo tejido nuevo, que cumplan con las condiciones óptimas de humedad, temperatura, pH e intercambio gaseoso (87). Por lo que los apósitos deben cumplir con cuatro funciones primordiales sobre el manejo del tejido, manejo de infecciones, mantener el balance de humedad y servir como soporte de la revitalización (88). En la **Tabla 6** se presenta la clasificación de diferentes tipos de apósitos.

**Tabla 6.** Se muestra la clasificación de apósitos según su complejidad, naturaleza, permeabilidad, interacción biológica, acción terapéutica (88).

Complejidad del apósito	Naturaleza del biomaterial polimérico	Permeabilidad del apósito	Interacción biológica	Acción terapéutica
Tradicional	Natural (celulosa)	Permeable	Pasivo	Ninguna
Avanzado	Sintético (silicona/PU)	Permeable	Interactivo	Manejo de exudado
	Sintético (PU, rayón viscoso, polietileno y acrilato)	Semipermeable	Interactivo	Formación de tejido de granulación
	Sintético (Acrílico)	Permeable	Interactivo (película transparente)	Manejo de exudado y formación de tejido de granulación
	Natural (Acetato de celulosa impregnado de parafina)	Permeable	Interactivo	Manejo de exudado
	Mezcla de polímeros naturales y sintéticos (Carboximetilcelulosa y PEG)	Permeable	Interactivo: hidrogel	Desbridante
	Natural (Fibras de celulosa)	Permeable	Bioactivo	Manejo de infecciones
	Mezcla de polímeros naturales y sintéticos (poliéster y celulosa)	Permeable	Bioactivo	Manejo de infecciones y de exudado

En la actualidad se enfatiza los apósitos desbridantes para remover el tejido dañado, se da mediante la incorporación en nanopartículas con enzimas biocatalizadoras presentes en plantas y animales (89). Una de estas enzimas es la papaína, que puede ser inmovilizada en un soporte polimérico para mejorar su eficacia en la cicatrización de heridas. La inmovilización de la papaína preserva

su actividad enzimática, lo que es especialmente importante en condiciones climáticas adversas, y facilita su recuperación del entorno de la herida. La inmovilización de la papaína puede lograrse mediante métodos como la adsorción física o la conjugación, resultando en una estabilidad superior y una mayor carga de actividad enzimática. y fácil separación de los productos. Además, la buena biocompatibilidad de la inmovilización enzimática ofrece ventajas adicionales, como una síntesis rentable, la retención de humedad, el control de infecciones, la acción desbridante y la reducción del dolor en la etapa de cicatrización de heridas (90). En la **Tabla 7** se presenta la composición base de un apósito que contiene papaína.

**Tabla 7.** Composición de un apósito con acción desbridante a base de papaína  
(Elaboración propia).

COMPUESTO	PROPIEDAD	FUNCIÓN
Papaína	Enzima desbridante	Propiedad desbridante del tejido necrótico.
Celulosa bacteriana PVA (acetato de polivinílico) Alginato de calcio Carboximetilcelulosa	Sustrato de soporte	Compuesto semipermeable que sirve como soporte estructural del apósito.
Carboximetilcelulosa Alginato de sodio	Agente gelificante Hidrocoloide	Proporciona la consistencia gelatinosa del apósito. Mantiene un ambiente húmedo en la herida.
Fosfato de cisteína EDTA	Estabilizador	Proporciona estabilidad y vida útil del apósito.

**Tabla 8.** Síntesis de los resultados de investigaciones acerca de las preparaciones farmacéuticas con papaína que poseen propiedad antibacteriana.

Título, Autor (es)	Compuesto activo enzimático	Formulación	Formas farmacéuticas	Conclusión
<p>Apósitos de papaína obtenidos a partir de mezclas de poli (alcohol vinílico) y alginato de calcio como nueva forma farmacéutica: preparación y evaluación preliminar</p> <p>Dutra et al. (91)</p>	<p>Papaína</p>	<p>En presencia de papaína al 2%, se mezcla con películas basadas en una combinación de poli (alcohol vinílico) y alginato de calcio mediante el método de fundición.</p>	<p>Apósito</p>	<p>Presentó películas transparentes, suaves, flexibles y mecánicamente resistentes, ideales para su uso como apósitos para heridas, en presencia de papaína al 2%.</p>
<p>Apósito bioactivo para heridas que utiliza celulosa bacteriana cargada con compuesto de papaína: morfología,</p>	<p>Papaína</p>	<p>Se formuló glutaraldehído (BG) cargados con membranas de</p>	<p>Apósito</p>	<p>El apósito a base de papaína en celulosa bacteriana demostró un potencial para su aplicación en el campo biomédico. Además,</p>

<p>carga/liberación y propiedades antibacterianas</p> <p>Asanorong et al (92)</p>		<p>papaína al 2% mediante el proceso de inmovilización.</p>		<p>redujo la cristalinidad de la fibra de celulosa.</p>
<p>Papaína inmovilizada sobre membrana de alginato para aplicación de apósitos para heridas</p> <p>Moreira flinhlo et al. (94)</p>	<p>Papaína</p>	<p>Se formuló con alginato cargados con membranas de papaína al 2% mediante el proceso de inmovilización.</p>	<p>Apósito</p>	<p>Se demostró el apósito preparado presento características de un pH neutro y temperatura de 25°C cumplen con las condiciones óptimas de un apósito.</p>
<p>Inmovilización de papaína sobre celulosa bacteriana de membrana hetero funcional como estrategia potencial para el desbridamiento de heridas cutáneas.</p> <p>Vasconcellos et al. (93)</p>	<p>Papaína</p>	<p>Se formuló en la celulosa bacteriana oxidada (OxBC) con papaína al 2% mediante el proceso de inmovilización</p>	<p>Apósito</p>	<p>Se demostró el apósito preparado presento características de un pH neutro y temperatura de 25°C cumplen con las condiciones óptimas de un apósito y mejorar la bioactividad de la papaína.</p>

La formulación de apósitos a base de papaína ha suscitado interés en el ámbito de la investigación farmacológica. Dutra et al. <sup>91</sup> propusieron el objetivo de elaborar la formulación de apósitos a base de papaína utilizando una combinación poli (alcohol vinílico) y alginato de calcio, respectivamente. El poli (alcohol vinílico) desempeña el papel de polímero, mientras que el alginato de calcio actúa como un polisacárido esencial. La combinación de estos dos compuestos resultó la mezcla de PVA/AlgCa que se completó con una concentración de 2% de papaína. Los hallazgos de este estudio mostraron que, a un pH de 7.4, la papaína se mantuvo estable, lo que es un hallazgo crucial para la efectividad de los apósitos. Además, las películas con la presencia de este polisacárido en concentraciones bajas exhibieron características deseables. Eran homogéneas, transparentes y presentaban superficies lisas sin dominios evidentes ni segregación aparente. Además, se observó un aumento en su porcentaje de elasticidad, lo cual se atribuye al efecto plastificante del polímero.

Asanarong et al. <sup>92</sup> se centró en el análisis de la eficacia de un apósito elaborado a partir de papaína inmovilizada en celulosa bacteriana (BC) con el objetivo que el producto presente en la simplicidad y eficacia en su aplicación. Para este propósito, se obtuvo la celulosa bacteriana de *Komagataeibacter hansenii* mediante un proceso de fermentación. Cabe destacar que la celulosa bacteriana actúa como una biopelícula, lo que la hace especialmente adecuada para su uso en apósitos. La inmovilización de la papaína se realizó en dos tipos de celulosa bacteriana, BC puro y BC reticulado con glutaraldehído (BG). Previamente la papaína se activó en solución tampón de fosfato-cisteína-EDTA. Luego, a través de un proceso de absorción física, se sumergió en solución de papaína al 2 % p/v a 25 °C. Los hallazgos de esta investigación mostraron el éxito de la inmovilización de la papaína en las fibrillas de BC, lo que es un hallazgo significativo. El uso de la celulosa bacteriana como plantilla polimérica permitió la incorporación de la papaína en la fibra de celulosa, con la capacidad de liberarla de la membrana durante al menos 24 horas. Además, la utilización de glutaraldehído potenció la acción enzimática de la papaína unida a la fibra BC, lo que indica un mayor potencial terapéutico.

Vasconcelos et al. <sup>93</sup> presentó un estudio más amplio sobre la inmovilización de la papaína en membranas de celulosa bacteriana, específicamente en celulosa bacteriana oxidada (OxBC). El objetivo principal de este estudio es ofrecer una alta actividad proteolítica para su posible aplicación en futuros apósitos bioactivos. Para lograr este objetivo, se empleó el método de absorción física, mediante el cual se sumergió la membrana de OxBC en una solución de papaína al 2% utilizando un tampón citrato-fosfato para formar las biopelículas del apósito. Los hallazgos de esta investigación mostraron que la inmovilización de la papaína se logra mediante la unión covalente y la adsorción física en condiciones ideales, que abarcan una temperatura de 45 °C y un pH de 7.0, junto con una concentración de papaína al 2% (p/v). Además, se observó una estabilidad térmica mejorada en contraste con la papaína libre. Asimismo, la distribución de la papaína en la membrana de OxBC mostró una liberación constante y una vida útil más prolongada (93).

Continuando con los hallazgos de nuestra investigación, Moreira et al. <sup>94</sup> llevaron a cabo una investigación en la cual optaron por inmovilizar la papaína en alginato de calcio. En este estudio, la papaína se inmovilizó a una concentración de 2% en membranas de alginato de calcio (CaAlg). La inmovilización se realizó en condiciones a una temperatura de 25 °C y con un pH neutro. La membrana se sumergió en 30 ml de tampón fosfato que contenía papaína al 2%. Los hallazgos de esta investigación indicaron que la papaína inmovilizada mantuvo su integridad y actividad enzimática, lo que sugiere un potencial beneficio en términos de almacenamiento prolongado y acción enzimática sostenida en comparación con la papaína en su forma libre. Además, se observó una menor desactivación de la enzima durante el almacenamiento en comparación con la papaína libre. Estos resultados subrayan la viabilidad y la utilidad de la inmovilización de la papaína en alginato de calcio como una estrategia efectiva para mejorar las propiedades de los apósitos farmacéuticos.

### 3.5.2. PROPIEDADES FARMACOTÉCNICAS DE LA PAPAÍNA COMO GEL PARA EL TRATAMIENTO DE CARIES

La salud bucal consta un aspecto primordial en la salud. Para mantener una buena higiene bucal, se debe prevenir las enfermedades que se debe a distintas causas. De tal manera, se busca tratamientos que sean eficaces y seguros para el tratamiento de diferentes afecciones (95).

En la actualidad, se han desarrollado geles específicos para la eliminación químico mecánico de las caries, es un procedimiento que ha sido objeto de estudios exhaustivos para su aplicación en lesiones cariosas. Este enfoque innovador ha sido validado y respaldado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la denominación de "Atraumatic Restorative Technique" (Técnica Restaurativa No Traumática) (96).

La formulación del gel cumple una función crucial al dirigirse selectivamente a la formación de colágeno presente en la lesión cariosa, preservando simultáneamente la integridad de la dentina sana. Esta nueva preparación farmacéutica ha brindado a los cirujanos dentistas una alternativa favorable para tratar la caries dental, destacándose por prescindir de la necesidad de anestesia local o el uso de dispositivos que puedan causar molestias (97).

El empleo de este método no solo contribuye a que el proceso sea menos traumático para el paciente, sino que también mitiga el riesgo de afectar el tejido sano. De esta manera, el uso de estos geles se presenta como una alternativa no invasiva e innovadora en el campo odontológico. En la **Tabla 9** se detalla la composición base del gel enzimático, proporcionando información adicional sobre los componentes esenciales de este producto (98).

**Tabla 9.** Composición del gel enzimático para la remoción de caries (Elaboración propia).

COMPUESTO	PROPIEDAD	FUNCIÓN
Papaína	Enzima	Enzima desbridante
Propilenglicol	Solvente Humectante	Contribuye a dar la textura y la capacidad de adherirse a la superficie dental.
Peptina Cítrica	Gelificante- Espesante	Ayuda a la consistencia y viscosidad del gel.
Trietanolamina	Regulador de pH Ajuste de acidez o basicidad	Mantiene el gel dentro del rango de pH específico. Ajusta la acidez o basicidad del gel.
Mono laurato de sorbitano	Emulsionante	Ayuda a que la mezcla sea homogénea
Fosfato disódico Fosfato dipotásico	Tampón	Ayuda a resistir cambios de pH.
Azul de tiolunamida	Colorante	Para darle color al gel.
Agua destilada c. s. p 100ml	-	-

**Tabla 10.** Síntesis de los resultados de investigaciones acerca de las preparaciones con papaína destinadas a productos dentales.

<b>Título, Autor (es)</b>	<b>Compuesto activo enzimático</b>	<b>Formulación</b>	<b>Formas farmacéuticas</b>	<b>Conclusión</b>
Gel de papaína BRIX3000® para el tratamiento de la caries en pacientes adultos.  Mancini et al. (112)	Papaína	Marca registrada	Jeringas de 0.5, 1.0, 3.0 y 5.0 mL.  Pomos de 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 y 6.0 mL.	El gel de papaína BRIX3000 presenta una alternativa en el tratamiento de caries. Además de reducir el tejido dañado, hace que sea un tratamiento menos invasivo.
Tiempo de tratamiento, experiencia de dolor y aceptabilidad de la técnica para la eliminación de caries en dientes primarios utilizando el método ART con o sin gel de papaína Brix3000™: un	Papaína	Marca Registrada	Jeringas de 0.5, 1.0, 3.0 y 5.0 mL.  Pomos de 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 y 6.0 mL.	El Brix 3000® demostró ser aceptable para pacientes con caries debido a su presentación en forma de gel, que resulta menos invasiva

<p>ensayo clínico controlado, aleatorio y preliminar</p> <p>De Souza et al. (101)</p>				
<p>Comparación de la eficacia de dos agentes químico mecánicos para la eliminación de caries (gel de hipoclorito de sodio al 2,25% y Brix 3000®), en la eliminación de caries y la cooperación del paciente: un ensayo clínico controlado aleatorio</p> <p>Alkhouli et al. (102)</p>	<p>Papaina</p>	<p>Marca Registrada</p>	<p>Jeringas de 0.5, 1.0, 3.0 y 5.0 mL.</p> <p>Pomos de 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 y 6.0 mL.</p>	<p>El Brix 3000® a base de papaina presentó ser eficaz en la eliminación de caries y ser aceptado en pacientes infantiles.</p>
<p>Evaluación del esmalte hipo mineralizado en el desarrollo después del pretratamiento de la superficie con gel Papacarie Duo®</p> <p>Lee et al. (105)</p>	<p>Papaina</p>	<p>Marca Registrada</p>	<p>Jeringa de 1 mL</p>	<p>El gel Papacarie Duo® presentó estabilidad y biodisponibilidad, garantizando su eficacia en la remoción de caries y posicionándose como una alternativa menos invasiva y cómoda.</p>

En 2012, se introdujo al mercado el Brix 3000<sup>®</sup>, reconocido como un agente químico mecánico. El Brix 3000<sup>®</sup> es un producto de presentación en gel diseñado para la remoción atraumática de lesiones cariosas. Este compuesto contiene una concentración de 3,000 U/mg de papaína (99). Vasquez et al.<sup>100</sup> detalla que el Brix 3000<sup>®</sup>, es un gel con acción enzimática basada en papaína, encapsulada mediante la tecnología de Emulsión Buffer Encapsulante (E.B.E). Esta tecnología no solo estabiliza la papaína, sino que también aumenta su actividad enzimática hasta un 60%. La incorporación de EBE en la formulación del Brix 3000<sup>®</sup> asegura la estabilidad de la enzima y contribuye a su liberación constante en el transcurso de proteólisis en la fibra de colágeno afectada por la caries. El trabajo de Sousa et al.<sup>101</sup> respalda estos hallazgos al destacar la capacidad de liberación controlada del Brix 3000<sup>®</sup>, donde la papaína encapsulada permite una liberación gradual y específica de la enzima. Esto contribuye a mantener un pH óptimo y asegura una efectiva proteólisis sobre el colágeno dañado.

En cuanto a la tolerabilidad y toxicidad, Alkhouli et al.<sup>102</sup> subraya que el Brix 3000<sup>®</sup>, al ser a base de papaína, presenta menor toxicidad en comparación con otros productos químicos utilizados en la remoción de caries. Además, resalta la mejora en la aceptabilidad del tratamiento, especialmente para pacientes con temor, al proporcionar un proceso sin dolor. Vasquez et al.<sup>100</sup> respalda este punto al indicar que el gel Brix 3000<sup>®</sup>, al ser una formulación en gel, presenta mejor manipulación y disminuye el riesgo de disolución en la cavidad bucal.

Alkhouli et al.<sup>102</sup> destaca la eficacia del Brix 3000<sup>®</sup> en la descomposición de caries, comparándolo con métodos como el hipoclorito de sodio o técnicas rotatorias tradicionales. Los resultados positivos señalan las propiedades farmacotécnicas de la papaína encapsulada en el Brix 3000<sup>®</sup>. Mafaz et al.<sup>103</sup> en comparación con una fresa mecánica, demuestra que el Brix 3000<sup>®</sup> a base de papaína, gracias a sus propiedades químico mecánicas, mejora el tiempo de remoción del tejido comprometido, disminuye la sensibilidad durante las intervenciones y no causa daño al tejido saludable.

Bartolluci et al.<sup>104</sup> certifica sus propiedades farmacotécnicas, como biocompatibilidad, inocuidad y baja toxicidad, permitiendo su uso en pacientes embarazadas según la ANMAT. Estas certificaciones resaltan la seguridad y eficacia del Brix 3000® en la remoción de caries. Varea et al.<sup>104</sup> respalda el uso del gel para la remoción enzimática por ser un método mínima intervención clínica, un mayor impacto psicológico positivo, favoreciendo la aceptación del paciente.

Otro producto que existe en el mercado farmacéutico para la remoción químico mecánico de la caries es el gel Papacarie Duo®. De acuerdo con, Leet et al.<sup>105</sup> En su ensayo clínico, destaca la eficacia del gel Papacarie Duo® en mujeres embarazadas. La aplicación de este método químico mecánico demostró una reducción notable del dolor dental, una mayor aceptabilidad y un tiempo de excavación significativamente menor en comparación con el método ART (Atraumatic Restorative Treatment). Además, la formulación del Papacarie Duo® aseguró la eliminación específica del tejido cariado, presentando así un enfoque seguro y no tóxico para mujeres embarazadas. Tal como, Adham et al.<sup>106</sup> respalda los hallazgos de Leet et al.<sup>105</sup> al incluir el uso del Papacarie Duo® como método químico mecánico en mujeres embarazadas. La seguridad del producto, especialmente en mujeres embarazadas, se establece como un elemento crucial, respaldando así su aplicabilidad clínica.

Martins et al.<sup>107</sup> aporta una perspectiva valiosa al considerar el uso de Papacarie Duo® con extracto de Bixa orellana. Esta combinación se identifica como un tratamiento convencional con resultados prometedores. La inclusión del extracto de Bixa orellana demostró una reducción significativa de microorganismos, alivio de síntomas dolorosos y una mayor satisfacción del paciente. Este enfoque terapéutico ofrece una alternativa atractiva en el ámbito odontológico, subrayando la versatilidad y eficacia de Papacarie Duo®.

Motta et al.<sup>108</sup> corrobora la eficacia del gel Papacarie Duo® en la remoción de tejido afectado por caries. La opción mínimamente invasiva se destacó, disminuyendo significativamente la presencia de *Streptococcus* y *S. mutans*. Estos

resultados respaldan la aplicabilidad internacional del Papacarie Duo® como una opción efectiva y menos invasiva en la eliminación de caries dental.

Arenas et al. <sup>109</sup> encontró que la técnica de remoción químico mecánico. La aplicación de Papacarie Duo resultó eficaz tanto en dientes permanentes como temporales. Estos hallazgos fortalecen la evidencia de la utilidad del Papacarie Duo® en diferentes contextos dentales y respaldan su aplicabilidad en la práctica odontológica. Gonzales et al. <sup>110</sup> respalda la efectividad del gel de papaína al demostrar su eficacia para erradicar la porción deteriorada de los dientes. Estos resultados nacionales respaldan la utilidad del Papacarie Duo® como opción terapéutica efectiva en diferentes regiones geográficas y contextos clínicos. Estos hallazgos refuerzan la posición de la papaína como un componente farmacotécnicas de gran relevancia en el ámbito odontológico, consolidando su papel como herramienta eficaz en el tratamiento de problemas dentales.

Fronza et al. <sup>111</sup> en su estudio clínico, utilizó la aplicación del gel a base de papaína para erradicar la caries, el estudio determinó que la papaína es una excelente opción para pacientes con ansiedad y falta de colaboración, reforzando la efectividad del Papacarie Duo® en situaciones clínicas específicas.

#### 4. CONCLUSIONES

Tras realizar una exhaustiva búsqueda de información acerca de la papaína, se puede afirmar que esta enzima tiene un potencial terapéutico prometedor para el tratamiento de diversas enfermedades, así como un amplio uso en la industria farmacéutica. No obstante, es importante destacar que se requiere mayor investigación teórica y práctica para lograr resultados óptimos.

- Se ha revisado la evidencia relacionada con la propiedad farmacológica de la papaína como antibacteriano. Se ha demostrado que la papaína posee acción antibacteriana debido a su mecanismo de acción, que involucra la descomposición de biopelículas y la ruptura de enlaces proteicos. Además, diversos ensayos han corroborado su seguridad al no mostrar toxicidad concentraciones de dosis adecuadas.
- Los estudios revisados respaldan la actividad farmacológica de la papaína frente a la curación de lesiones en la piel, resaltando su mecanismo de acción centrado en el desbridamiento del tejido dañado. Esta propiedad acelera el proceso de cicatrización, ofreciendo un tratamiento eficaz y menos invasivo en las lesiones cutáneas.
- En la literatura científica sobre las propiedades farmacotécnicas de la papaína en la formulación de apósitos ha evidenciado un potencial significativo para mejorar la eficacia de estos dispositivos médicos. La capacidad de la papaína para ayudar a la cicatrización, así como reducción de infecciones ofrece la posibilidad de desarrollar nuevos apósitos más efectivos y versátiles. Su uso no solo representa un tratamiento no invasivo, sino una mayor aceptabilidad en distintos contextos clínicos.
- El análisis de los estudios revisados sobre las propiedades farmacotécnicas de la papaína en la formulación de geles para el tratamiento de caries destaca su potencial como un método químico mecánico eficaz y menos invasivo. Su capacidad de descomponer la estructura de la caries facilita la remoción, presentando una alternativa beneficiosa en el área odontológica. Es importante señalar que ya está disponible en el mercado como el producto BRIX 3000® y Papacarie Duo®, que incorporan esta innovadora aplicación de la papaína.

## 5. RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar investigaciones más profundas sobre la propiedad farmacológica de la papaína como antibacteriano, abordando distintos tipos de bacterias. Dada la constante evolución de las bacterias, es esencial llevar a cabo investigaciones progresivas que puedan adaptarse a los cambios en la resistencia bacteriana.
- Para el uso de la papaína en el tratamiento de heridas, se propone considerar esta enzima como una alternativa terapéutica para la atención de heridas cutáneas en pacientes con problemas de cicatrización. Esta recomendación surge como una opción que podría mejorar los resultados en el proceso de curación.
- En relación con la propiedad farmacotécnica de la papaína en la formulación de apósitos, se sugiere abordar la estandarización de nuevas formulaciones que incorporen fármacos de acción antibiótica. Esto permitirá obtener efectos sinérgicos que aumente la efectividad de los apósitos para prevenir infecciones.
- Después de analizar la propiedad farmacotécnica del uso de la papaína en geles dentarios, se recomienda la colaboración entre odontólogos y químicos farmacéuticos para refinar las formulaciones existentes. Esta colaboración interdisciplinaria contribuirá a optimizar los geles dentarios que incorporan papaína para el tratamiento de caries, asegurando así resultados más efectivos en la práctica clínica.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poreba M. Protease-activated prodrugs: strategies, challenges, and future directions. *FEBS J* [Internet]. 2020;287(10):1936–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/febs.15227>
2. Viguera-Morales YS. Enzimas proteolíticas: generalidades y la importancia de las aspartil proteasas fúngicas. En: CIERMMI Mujeres en la ciencia T4. ECORFAN; 2019. p. 1–15.
3. Wiszniewski G, Jarmołowicz S, Hassaan MS, Soaudy MR, Kamaszewski M, Szudrowicz H, et al. Beneficial effects of dietary papain supplementation in juvenile sterlet (*Acipenser ruthenus*): Growth, intestinal topography, digestive enzymes, antioxidant response, immune response, and response to a challenge test. *Aquac Rep* [Internet]. 2022;22(100923):100923. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352513421003392>
4. Nafiu AB, Alli-Oluwafuyi A-M, Haleemat A, Olalekan IS, Rahman MT. Papaya (*Carica papaya* L., Pawpaw). En: *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Elsevier; 2019. p. 335–59.
5. Burbano L, Adrián E. Importancia de los bioestimulantes en el cultivo de papaya (*Carica papaya*). *BABAHOYO:UTB*; 2020.
6. Ralph IM, Botonares R. Estudio comparativo de las características fisicoquímicas y vida útil de las papayas nativas *Carica rubescens* y *Carica pentagona*, sometidas a liofilización [Internet]. *Edu.pe*. [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.unf.edu.pe/bitstream/handle/UNF/43/Conial2018\\_Ralph\\_UNF\\_PapayasNativas.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unf.edu.pe/bitstream/handle/UNF/43/Conial2018_Ralph_UNF_PapayasNativas.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
7. Auquiñivin Silva EA, Paucar Menacho LM. Estudio comparativo de las características fisicoquímicas y vida útil de las papayas nativas, “papayita de monte” (*Carica pubescens* Lenné & K. Koch) y “babaco” (*Carica pentagona* Heilborn) (*Caricaceae*) deshidratadas mediante liofilización. *Arnaldoa* [Internet]. 2020 [citado el 21 de agosto de 2023];27(1):115–28. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2413-32992020000100115](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2413-32992020000100115)
8. Montero ML, Rojas-Garbanzo C, Usaga J, Pérez AM. Composición nutricional, contenido de compuestos bioactivos y capacidad antioxidante hidrofílica de

- frutas costarricenses seleccionadas. Agron Mesoam [Internet]. 2022;46175. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/am/v33n2/2215-3608-am-33-02-00014.pdf>
9. Chuwa C, Dhiman AK. Ripe papaya: Nutrition and health benefits. En: Emerging Challenges in Agriculture and Food Science Vol 6. Book Publisher International (a part of SCIENCEDOMAIN International); 2022. p. 56–64.
  10. Rivera-Botonares RS, Oliva-Cruz SM, Tineo Flores D. Extracción y purificación de papaína obtenida a partir de tres especies nativas del género Vasconcellea. Rev Investig Altoandinas - J High Andean Res [Internet]. 2023 [citado el 20 de diciembre de 2023];25(2):109–16. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2313-29572023000200109](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2313-29572023000200109)
  11. Bermeo Berrones JG, Salgado Tello IP, Flores Mancheno CI, Sánchez Herrera TE. Evaluación de la actividad de tres enzimas proteolíticas como biocatalizadores lácteos. ConcienciaDigital [Internet]. 2020;3(2.1):162–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33262/concienciadigital.v3i2.1.1231>
  12. Colmenárez YT, de Hernández RÁ, Sierra MCP, Ortíz MTG. Agroindustria, sociedad y ambiente. Agroindustria, Sociedad y Ambiente [Internet]. 2018 [citado el 21 de agosto de 2023];2(11):43–59. Disponible en: <https://revistas.uclave.org/index.php/asa/article/view/1800>
  13. Imenárez YT, de Hernández RÁ, Sierra MCP, Ortíz MTG. Agroindustria, sociedad y ambiente. Agroindustria, Sociedad y Ambiente [Internet]. 2018 [citado el 21 de agosto de 2023];2(11):43–59. Disponible en: <https://revistas.uclave.org/index.php/asa/article/view/1800>
  14. Meneau Hernández RI, Morales KB, Garrido ML, Piñera TF. Immobilization a look at the methods, supports and challenges [Internet]. Sld.cu. [citado el 20 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rccb/v52n1/2221-2450-rccb-52-01-59.pdf>
  15. PAPENZIMA [Internet]. Colegiofarmaceutico.cl. [citado el 23 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.colegiofarmaceutico.cl/MFT/PRODUCTO/P3878.HTM>
  16. Producción de papaína purificada a partir de látex seco de Carica papaya: un estudio piloto [Internet]. Edu.pe. [citado el 21 de agosto de 2023]. Disponible

- en: <https://www.ulima.edu.pe/departamento/instituto-de-investigacion-cientifica/investigaciones-2012/produccion-de-papaina>
17. Hernandez I. ENZIMA, PRINCIPAL PRECURSOR DE BIO-PROCESOS: CARACTERIZACIÓN, INMOVILIZACIÓN DE LA ENZIMA PAPAÍNA EN LA. 2019 [citado el 23 de agosto de 2023]; Disponible en: [https://www.academia.edu/39991749/ENZIMA\\_PRINCIPAL\\_PRECURSOR\\_DE\\_BIO\\_PROCESOS\\_CARACTERIZACION\\_INMOVILIZACION\\_DE\\_LA\\_ENZIMA\\_PAPAINA\\_EN\\_LA](https://www.academia.edu/39991749/ENZIMA_PRINCIPAL_PRECURSOR_DE_BIO_PROCESOS_CARACTERIZACION_INMOVILIZACION_DE_LA_ENZIMA_PAPAINA_EN_LA)
18. Li Z, Li Y, Chang H-P, Chang H-Y, Guo L, Shah DK. Effect of size on solid tumor disposition of protein therapeutics. Drug Metab Dispos [Internet]. 2019;47(10):1136–45. Disponible en: <https://dmd.aspetjournals.org/content/dmd/early/2019/08/06/dmd.119.087809.full.pdf>
19. ¿Para qué se utiliza la papaína? [Internet]. Foodnewlatam.com. 2018 [citado el 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.foodnewlatam.com/paises/4749-%C2%BFpara-qu%C3%A9-se-utiliza-la-papa%C3%ADna.html>
20. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias.; 2021 Disponible en: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/es/>
21. Zhang X, Zhu L, Song L, Song L, Shi S, Liu H, et al. Combined treatment of lactic acid-ultrasound-papain on yak meat and its tenderization mechanism. Meat Sci [Internet]. 2023;196(109043):109043. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2022.109043>
22. Erazo P, Belén J. Análisis eco geográfico de Chamburo (vasconcellea pubescens) en Ecuador • Autores Peñafiel Erazo, Jessica Belén. 2021.
23. Gob.pe. [citado el 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.midagri.gob.pe/portal/download/pdf/sectoragrario/agricola/lineas-decultivosemergentes/PAPAINA.pdf>
24. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin (Barc) [Internet]. 2010;135(11):507–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>

25. Brito MS de, Melo MB, Alves JP de A, Fontenelle RO dos S, Mata MF, Andrade LB da S. Partial purification of trypsin/papain inhibitors from *Hymenaea courbaril* L. seeds and antibacterial effect of protein fractions. *Hoehnea* [Internet]. 2016 [citado el 20 de diciembre de 2023];43(1):11–8. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/hoehnea/a/YBF5ppV6ck5xK4RTgpNjRbh/?lang=en>
26. Mundo; Serrano. Extracción de la enzima papaina del latex de *Carica papaya* (papayo) cultivado en el país y su aplicación en cicatrices tipo queloides y verrugas. 2 de marzo de 2017 [citado 12 de diciembre de 2022]; Disponible en: <http://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/158891>
27. Ovando-Martínez M, González-Aguilar GA. Papaya. En: Jaiswal AK, editor. *Composición nutricional y propiedades antioxidantes de frutas y verduras*. San Diego, CA, Estados Unidos de América: Elsevier; 2020. pág. 499–513.
28. de La Papaya 1. Requerimientos Edafoclimáticos. *EL CULTIVO DE LA PAPAYA* [Internet]. Cajamar.es. [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cajamar.es/storage/documents/009-papaya-1441794549-6f9d7.pdf>
29. Mundo Zuna JC, Serrano Acosta D. Extracción de la enzima papaina del látex de *Carica papaya* (papayo) cultivada en el país y su aplicación en cicatrices tipo queloides y verrugas. 2017 [citado el 18 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/158891>
30. Número\_EC [Internet]. *Quimica.es*. [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.quimica.es/enciclopedia/N%C3%BAmero\\_EC.html](https://www.quimica.es/enciclopedia/N%C3%BAmero_EC.html)
31. KEGG ENZYME: 3.4.22.2 [Internet]. *Genome.jp*. [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?ec:3.4.22.2](https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ec:3.4.22.2)
32. Sur F-Q, Goldoni C. *Farmaquimicasur.com*. [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://farmaquimicasur.com/wp-content/uploads/2021/05/INFOGRAFIA-PAPAINA.pdf>

33. Mejía MCA. Plantas medicinales: botanica de interest medico. María Cristina Arango Mejía; 2006
34. Fernández-Lucas J, Castañeda D, Hormigo D. New trends for a classical enzyme: Papain, a biotechnological success story in the food industry. Trends Food Sci Technol [Internet]. 2017;68:91–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tifs.2017.08.017>
35. Rivera-Botonares RS, Oliva-Cruz SM, Tineo Flores D. Extracción y purificación de papaína obtenida a partir de tres especies nativas del género Vasconcellea. Rev Investig Altoandinas - J High Andean Res [Internet]. 2023 [citado el 17 de octubre de 2023];25(2):109–16. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2313-29572023000200109](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2313-29572023000200109)
36. Tacias-Pascacio VG, Morellon-Sterling R, Castañeda-Valbuena D, Berenguer-Murcia Á, Kamli MR, Tavano O, et al. Immobilization of papain: A review. Int J Biol Macromol [Internet]. 2021 [citado el 21 de agosto de 2023];188:94–113. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375660/>
37. de Magíster En Agroindustria PALAODELT. INFORME DE TRABAJO DE TITULACIÓN [Internet]. Edu.ec. [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.espm.edu.ec/bitstream/42000/1094/1/TTMAI18.pdf>
38. Denessiouk K, Uversky VN, Permyakov SE, Permyakov EA, Johnson MS, Denesyuk AI. Papain-like cysteine proteinase zone (PCP-zone) and PCP structural catalytic core (PCP-SCC) of enzymes with cysteine proteinase fold. Int J Biol Macromol [Internet]. 2020 [citado el 21 de agosto de 2023]; 165:1438–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.022>
39. Usal.es. [citado el 1 de julio de 2023]. Disponible en: <https://campus.usal.es/~dbbm/modmol/modmol05/mm05t04.htm>
40. Carica papaya: composición química y actividad biológica de sus extractos [Internet]. vLex. [citado el 18 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://vlex.com.mx/vid/qua-mica-actividad-extractos-445250658>
41. Aguirre E, Castillo P. Extracción y estudio comparativo de las enzimas proteolíticas del fruto toronche (carica-stipulata) y de la papaya (carica-papaya) y su aplicación en la industria alimenticia. 2009 [citado el 18 de octubre de

- 2023]; Disponible en: <http://www.dspace.espol.edu.ec/handle/123456789/7532>
42. Munn Z, Porritt K, Lockwood C, Aromataris E, Pearson A. Establishing confidence in the output of qualitative research synthesis: the ConQual approach. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 [citado el 26 de agosto de 2023];14(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927294/>
43. Sciencedirect.com [Internet]. Sciencedirect.com. [citado el 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/>
44. Instructors, (SpringerNature) L. Our business is publishing [Internet]. Springer.com. [citado el 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.springer.com/la>
45. Trueba-Gómez R, Estrada-Lorenzo J-M. La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Sem Fund Es Reumatol* [Internet]. 2010 [citado el 27 de agosto de 2023];11(2):49–63. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-la-base-datos-pubmed-busqueda-S1577356610000229>
46. Staples M, Niazi M. Experiences using systematic review guidelines. *J Syst Softw* [Internet]. 2007;80(9):1425–37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0164121206002962>
47. Mota V de S, Turrini RNT, Poveda V de B. Actividad antimicrobiana del aceite de Eucalyptus globulus, xilitol y papaína: un estudio piloto. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2015 [citado el 21 de octubre de 2023];216–20. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/lil-746200>
48. Nogueira L. Papaya cicatrizante [Internet]. Fapesp.br. [citado el 21 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://revistapesquisa.fapesp.br/es/papaya-cicatrizante/>
49. de Papaína E E in VDELG. FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE ODONTOLOGÍA [Internet]. Edu.pe. [citado el 21 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/18638/ACONDICIONAMIENTO ADHESION ALVA ALTAMIRANO MORJORIE SUSANA.pdf?sequence=1](https://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13032/18638/ACONDICIONAMIENTO%20ADHESION%20ALVA%20ALTAMIRANO%20MORJORIE%20SUSANA.pdf?sequence=1)

50. Gov.co. [citado el 21 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/S/vademecum-colombiano-plantas-medicinales.pdf>
51. Torres G, Fernanda M. Plan de negocios para la creación de una empresa especializada en la producción y exportación de jalea de pitahaya más papaína para fines médicos a Alemania. Quito: Universidad de las Américas, 2019; 2019.
52. PAPAYA. Soria Natural. Recuperado el 19 de octubre de 2023, de <https://www.sorianatural.es/enciclopedia-de-plantas/papaya>
53. Clinicaserralta P. La papaya: Propiedades y beneficios para la salud [Internet]. Clínicaserralta.com. 2019 [citado el 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicaserralta.com/la-papaya-propiedades-y-beneficios-para-la-salud/>
54. Resistencia a los antibióticos [Internet]. Who.int. [citado el 21 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
55. Clinicaserralta P. La papaya: Propiedades y beneficios para la salud [Internet]. Clínicaserralta.com. 2019 [citado el 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicaserralta.com/la-papaya-propiedades-y-beneficios-para-la-salud/>
56. Roque C, Mendoza O. Efecto del biofilm de dos cepas bacterianas nativas sobre el asentamiento de larvas de *Argopecten purpuratus*. Rev Investig Vet Peru [Internet]. 2021 [citado el 21 de octubre de 2023];32(6):e20375. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1609-91172021000600031](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172021000600031)
57. Song YJ, Yu HH, Kim YJ, Lee N-K, Paik H-D. The use of papain for the removal of biofilms formed by pathogenic *Staphylococcus aureus* and *Campylobacter jejuni*. Lebson Wiss Technol [Internet]. 2020;127(109383):109383. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0023643820303728>
58. Mugita N, Nambu T, Takahashi K, Wang P-L, Komasa Y. Proteases, actinidin, papain and trypsin reduce oral biofilm on the tongue in elderly subjects and in vitro. Arch Oral Biol [Internet]. 2017;82:233–40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996917301450>

59. Bridge M, Dominguez Montero G, Betancourt Valladares M, Katawera V, Nkwangu D, Oweta Noah JO. Efecto antibacteriano de la combinación del extracto metanólico crudo de *Carica papaya* L. (papaya) y amoxicilina. *Rev Cuba Plantas Med.* 2015;20(4):453-64.
60. Llanos C, Lisseth E. Efecto antibacteriano del extracto etanólico de carica papaya “papaya” sobre *staphylococcus aureus* atcc 25923 comparado con vancomicina, estudio in vitro. Universidad César Vallejo; 2019.
61. Callixte C, Baptiste NJ, Arwati H. Phytochemical screening and antimicrobial activities of methanolic and aqueous leaf extracts of *Carica papaya* grown in Rwanda. *Mol Cell Biomed Sci* [Internet]. 2020 [citado el 21 de octubre de 2023];4(1):39. Disponible en: <https://cellbiopharm.com/ojs/index.php/MCBS/article/view/74/0>
62. Arvind, G., Bhowmik, D., Duraivel, S. and Harish, G. (2013) Traditional and Medicinal Uses of *Carica papaya*. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 1, 2320-3862. - references - scientific research publishing [Internet]. Scirp.org. [citado el 21 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.scirp.org/%28S%28lz5mqp453edsnp55rrgjct55%29%29/reference/referencespapers.aspx?referenceid=3018143>
63. Eshamah H. Antibacterial effects of proteases on different strains of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* [Internet]. Clemson.edu. [citado el 22 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://tigerprints.clemson.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2177&context=all\\_dissertations](https://tigerprints.clemson.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2177&context=all_dissertations)
64. Neyra C, Alejandra V. Concentración Mínima Inhibitoria del extracto Etanólico de las hojas de *Carica papaya* sobre el crecimiento de *Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*. Universidad Nacional de Trujillo; 2017.
65. Tobar K. Evaluación de la actividad antimicrobiana y proteolítica de extractos obtenidos de las especies vegetales papaya (*Carica Papaya*), higo(*Ficus carica*) [Internet]. 2018. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/9026/1/56T00813.pdf>
66. Mugita, N., Nambu, T., Takahashi, K., Wang, P.-L., & Komasa, Y. (2017). Proteases, actinidin, papain and trypsin reduce oral biofilm on the tongue in

- elderly subjects and in vitro. *Archives of Oral Biology*, 82, 233–240.  
doi:10.1016/j.archoralbio.2017.04.035
67. Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. Fases de curación de heridas. 2023 [citado el 16 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262065/>
68. Duquennoy-Martinot V, Guerreschip P, Depoortère C. Cicatrización dirigida. EMC - Cir Plást Reparadora Estét [Internet]. 2021;29(1):1–12. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1634-2143\(21\)45167-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1634-2143(21)45167-8)
69. Aparicio Salcedo SV, Carranza Aldana BS, Chávez Salas SA, Quispe Tinco LS, Palomino Zevallos CA, Peralta Medina ANPM, et al. Pharmacological efficacy of Aloe vera in wound healing: a narrative review. *Rev Fac Med Humana* [Internet]. 2023 [citado el 16 de noviembre de 2023];23(1):110–20. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312023000100110](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312023000100110)
70. Sibbald RG, Elliott JA, Persaud-Jaimangal R, Goodman L, Armstrong DG, Harley C, et al. Wound Bed Preparation 2021. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2021 [citado el 16 de noviembre de 2023];34(4):183–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33739948/>
71. Moya-López J, Costela-Ruiz V, García-Recio E, Sherman RA, De Luna-Bertos E. Advantages of maggot debridement therapy for chronic wounds: A bibliographic review. *Adv Skin Wound Care* [Internet]. 2020 [citado el 16 de noviembre de 2023];33(10):515–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941225/>
72. Banerjee K, Madhyastha R, Nakajima Y, Maruyama M, Madhyastha H. Nanoceutical adjuvants as wound healing material: Precepts and prospects. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 16 de noviembre de 2023];22(9):4748. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4748>
73. Salehi SH, Momeni M, Vahdani M, Moradi M. Clinical value of debriding enzymes as an adjunct to standard early surgical excision in human burns: A systematic review. *J Burn Care Res* [Internet]. 2020 [citado el 16 de noviembre de 2023];41(6):1224–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424404/>

74. Heitzmann W, Fuchs PC, Schiefer JL. Historical perspectives on the development of current standards of care for enzymatic debridement. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2020 [citado el 16 de noviembre de 2023];56(12):706. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348927/>
75. Salehi SH, Momeni M, Vahdani M, Moradi M. Clinical value of debriding enzymes as an adjunct to standard early surgical excision in human burns: A systematic review. *J Burn Care Res* [Internet]. 2020 [citado el 24 de octubre de 2023];41(6):1224–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32424404/>
76. Sahu K, Kaurav M, Pandey RS. Protease loaded permeation enhancer liposomes for treatment of skin fibrosis arisen from second degree burn. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2017;94:747–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.141>
77. Trevisol TC, Henriques RO, Cesca K, Souza AJA, Furigo A Jr. Efecto in vitro sobre la actividad proteolítica de la papaína con proteínas de la piel como sustrato. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 2022;44(5):542–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ics.12805>
78. Gasas de heridas. Apósitos y biomateriales para heridas a partir de colágeno marino: una revisión sistemática [Internet]. *Unican.es*. [citado el 16 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/22867/MORLANE S%20PALLAS,%20ROCIO.pdf?sequence=1](https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/22867/MORLANE%20PALLAS,%20ROCIO.pdf?sequence=1)
79. Nayak BS, Pereira LP, Maharaj D. Wound healing activity of *Carica papaya* L. in experimentally induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol* [Internet]. 2007 [citado el 23 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/5513>
80. Figueiredo AF, Santanna LP, Bóbbo VC, Libert EA, Araújo EP, Abdalla SM, et al. Evaluación del efecto de la aplicación de gel de papaína al 3% en la cicatrización de heridas cutáneas en ratones. *Heridas* [Internet]. 2017 [citado el 24 de octubre de 2023];29(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28135200/>
81. Chen Y-Y, Lu Y-H, Ma C-H, Tao W-W, Zhu J-J, Zhang X. A novel elastic liposome for skin delivery of papain and its application on hypertrophic scar.

- Biomed Pharmacother [Internet]. 2017;87:82–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.076>
82. Moreira Filho RNF, Vasconcelos NF, Andrade FK, Rosa M de F, Vieira RS. Papain immobilized on alginate membrane for wound dressing application. Colloids Surf B Biointerfaces [Internet]. 2020;194(111222):111222. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111222>
83. Dutra JAP, Carvalho SG, Zampiroli ACD, Daltoé RD, Teixeira RM, Careta FP, et al. Papain wound dressings obtained from poly(vinyl alcohol)/calcium alginate blends as new pharmaceutical dosage form: Preparation and preliminary evaluation. Eur J Pharm Biopharm [Internet]. 2017;113:11–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.12.001>
84. Leitão M, Ribeiro T, García PA, Barreiros L, Correia P. Beneficios de la papaya fermentada en la salud humana. Alimentos [Internet]. 2022 [citado el 24 de octubre de 2023];11(4):563. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-8158/11/4/563>
85. de La Papaína CDELMDEP, Arequipa UEND. Universidad Católica de Santa María [Internet]. Edu.pe. [citado el 18 de noviembre de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12920/12628/42.0286\\_IB.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12920/12628/42.0286_IB.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
86. Xie F, Zou L, Xu Z, Ou X, Guo W, Gao Y, et al. Alginate foam gel modified by graphene oxide for wound dressing. Int J Biol Macromol [Internet]. 2022;223:391–403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.013>
87. Skórkowska-Telichowska K, Czemplik M, Kulma A, Szopa J. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2013;68(4):e117–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.028>
88. Martínez-Correa E. Systemic classification of wound dressings: A review. Revista Mexicana de Ingenieria Biomedica; 2020.
89. Benedí J, Romero C. Apósitos. Farm Prof (Internet) [Internet]. 2006 [citado el 18 de noviembre de 2023];20(6):52–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-apositos-13089951>

90. Thompson E. Debridement techniques and non-negative pressure wound therapy wound management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* [Internet]. 2017 [citado el 18 de noviembre de 2023];47(6):1181–202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781059/>
91. Dutra JAP, Carvalho SG, Zampiroli ACD, Daltoé RD, Teixeira RM, Careta FP, et al. Papain wound dressings obtained from poly(vinyl alcohol)/calcium alginate blends as new pharmaceutical dosage form: Preparation and preliminary evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2017;113:11–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.12.001>
92. Asanarong O, Minh Quan V, Boonrungsiman S, Sukyai P. Bioactive wound dressing using bacterial cellulose loaded with papain composite: Morphology, loading/release and antibacterial properties. *Eur Polym J* [Internet]. 2021;143(110224):110224. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110224>
93. Vasconcelos NF, Cunha AP, Ricardo NMPS, Freire RS, Vieira L de AP, Brígida AIS, et al. Papain immobilization on heterofunctional membrane bacterial cellulose as a potential strategy for the debridement of skin wounds. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2020 [citado el 13 de febrero de 2023];165(Pt B):3065–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127544/>
94. Moreira Filho RNF, Vasconcelos NF, Andrade FK, Rosa M de F, Vieira RS. Papaína inmovilizada sobre membrana de alginato para aplicación de apósitos para heridas. *Coloides Surf B Biointerfaces* [Internet]. 2020;194(111222):111222. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111222>
95. Spivakovsky, S., Suh, Y. W., & Janal, M. N. (2022). Development of KROHL, a tool for evaluating oral health knowledge. *PEC Innovation*, 1(100100), 100100. <https://doi.org/10.1016/j.pecinn.2022.100100>
96. Al-Badri H, AL-Shammaree SA, Banerjee A, Al-Tae LA. The in-vitro development of novel enzyme-based chemo-mechanical caries removal agents. *J Dent* [Internet]. 2023;138(104714):104714. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2023.104714>

97. Sun Y, Gao Y, Li Y, Zou D. Novel bifunctional in-based metal–organic gel/bacterial cellulose composite gels for effective tetracycline antibiotics removal: Synergistic behavior and mechanism insight of adsorption-photocatalysis. *Chem Eng J* [Internet]. 2023;475(146107):146107. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2023.146107>
98. Alkhouli MM, Al Nesser SF, Bshara NG, AlMidani AN, Comisi JC. Comparing the efficacies of two chemo-mechanical caries removal agents (2.25% sodium hypochlorite gel and Brix 3000®), in caries removal and patient cooperation: A randomized controlled clinical trial. *J Dent* [Internet]. 2020;93(103280):103280. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103280>
99. Alulema Santacruz Renata B. Brix-3000: un método alternativo para reducir la ansiedad del paciente adulto, causada por tratamientos dentales. 2022.
100. Vásquez Lora, L. N., & Rojas Martínez, P. Eliminación de lesiones cariosas mediante la técnica químico-mecánica versus la técnica convencional en dentición mixta. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña. 2021.
101. de Souza TF, Martins ML, Tavares-Silva CM, Fonseca-Gonçalves A, Maia LC. Tiempo de tratamiento, experiencia de dolor y aceptabilidad de la técnica para la eliminación de caries en dientes temporales mediante el método ART con o sin gel de papaína Brix3000™: un ensayo clínico controlado, aleatorio y preliminar. *Eur Arch Paediatr Dent* [Internet]. 2022;23(5):777–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40368-021-00669-4>
102. Alkhouli MM, Al Nesser SF, Bshara NG, AlMidani AN, Comisi JC. Comparing the efficacies of two chemo-mechanical caries removal agents (2.25% sodium hypochlorite gel and Brix 3000®), in caries removal and patient cooperation: A randomized controlled clinical trial. *J Dent* [Internet]. 2020;93(103280):103280. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103280>
103. Mafaz M. et al. Evaluación de la eficacia de la eliminación de caries con el gel de papaína (Brix3000) y preparación inteligente (estudio comparativo en vivo) - Artículo Científico. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019; 11(2).

104. Bartolucci N. et al; APLICACIÓN DE BRIX 3000® EN PACIENTE ODONTOPEDIÁTRICO. Revista odontologica mar de plata. 2018 Marzo.
105. Lee Y-L, Li KC, Yiu CKY, Boyd DH, Ekambaram M. Evaluation of developmentally hypomineralised enamel after surface pretreatment with Papacarie Duo® gel and different etching modes: an in vitro SEM and AFM study. Eur Arch Paediatr Dent [Internet]. 2022;23(1):117–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40368-021-00671-w>
106. Adham MM, El Kashlan MK, Abdelaziz WE, Rashad AS. The impact of minimally invasive restorative techniques on perception of dental pain among pregnant women: a randomized controlled clinical trial. BMC Oral Health [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12903-021-01432-3>
107. Martins LFB, de Sena LR, de Paula DM, Feitosa VP, Horliana ACRT, Fernandes KPS, et al. Investigation on the effect of antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct for management of deep caries lesions—study protocol for a randomized, parallel groups, controlled clinical trial. Trials [Internet]. 2023;24(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-023-07181-8>
108. Motta LJ, Bussadori SK, Campanelli AP, Silva AL da, Alfaya TA, Godoy CHL de, et al. Randomized controlled clinical trial of long-term chemo-mechanical caries removal using Papacarie™ gel. J Appl Oral Sci [Internet]. 2014 [citado el 20 de noviembre de 2023];22(4):307–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1678-775720130488>
109. Arenas A. Eficacia de la papaína en la remoción química-mecánica de la caries" [Trabajo académico para optar el título de segunda especialidad en odontopediatría]. Universidad Privada de Tacan. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela profesional de odontología.; 2022.
110. Gonzáles M. Evaluación de la eficacia de la remoción de caries en dientes temporales utilizando dos métodos químico-mecánicos [Tesis para optar Maestría en Ciencias Odontológicas en el área de Odontopediatría]. Universidad Autónoma de Nuevo León. 2015. tesis (maestría). México: Universidad Autonoma de Nuevo Leon; 2015.

111. Fronza L, Schimitz M, Porn J, García E, Bussadori S, Hilgenberg S. Remoción químicamecánica del tejido cariado em dientes permanentes: reporte de caso clínico. Revista Estomatológica Herediana. 2017;27(2):111-5. [Online].; 2017 [cited 2023 mayo 26]. Available from: HYPERLINK

"[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S101943552017000200007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S101943552017000200007)"

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S101943552017000200007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S101943552017000200007)

