

Restricción proteica en el tratamiento de la encefalopatía hepática

IÑIGO LES^{a,b} Y JOAN CÓRDOBA^{a,b,c}

^aServicio de Medicina Interna-Hepatología. Hospital de Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^bDepartamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona. España.

Puntos clave

● La desnutrición proteica es frecuente en los pacientes con cirrosis, y se relaciona con un aumento de la morbimortalidad y un empeoramiento de la calidad de vida.

● La restricción proteica provoca desnutrición, reduce la cantidad de músculo, órgano que elimina gran parte del amonio, y por tanto da lugar a un empeoramiento de la encefalopatía hepática.

● Comparada con la restricción proteica, la dieta normoproteica no empeora la evolución durante el episodio agudo de encefalopatía hepática.

● La dieta normoproteica no aumenta el riesgo de recidiva de la encefalopatía hepática episódica en pacientes con cirrosis que han sufrido esta complicación.

● No existen, por tanto, razones para indicar restricción proteica en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática.



Ilustración: Roger Ballabre

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente de la cirrosis, que implica un peor pronóstico y una peor calidad de vida^{1,2}. El tratamiento de la EH consiste en eliminar los factores precipitantes, reducir la producción de amonio y aplicar medidas dietéticas que aseguren el balance nitrogenado³. Durante años, la restricción proteica ha sido considerada como parte del tratamiento estándar de la EH, si bien esta práctica se fundamenta en estudios no controlados. Sin embargo, con la restricción proteica aumenta el riesgo de desnutrición, que afecta hasta el 60% de los pacientes con cirrosis avanzada⁴, y que se correlaciona con un aumento de la mortalidad y el desarrollo de complicaciones, incluida la EH⁵.

La idea de que las proteínas de la dieta pueden inducir EH se basa en que el tracto gastrointestinal es la principal fuente de amonio, que es producido por las bacterias del colon a partir de sustancias nitrogenadas, como las proteínas ingeridas⁶. Se sabe que el aporte de dosis elevadas de proteínas en la dieta puede desencadenar EH⁷. Sin embargo, el hecho de que la ingesta de grandes cantidades de proteínas pueda precipitar EH no implica que la restricción proteica mejore el curso de la EH. Esto puede deberse en parte a la participación de diferentes órganos en el metabolismo del amonio, como el riñón y el músculo^{8,9}.

Requerimientos proteicos en la cirrosis

Se considera dieta normoproteica a aquella que permite mantener un balance nitrogenado estable. En pacientes con cirrosis, se desconoce la cantidad exacta de proteínas que permiten este balance. Estos pacientes tienen unos requerimientos altos de proteínas (0,8 g/kg/d)¹⁰ debido a un aumento del catabolismo proteico⁷. Esta cantidad es mayor que para individuos sanos (0,6 g/kg/d) y para desnutridos sin enfermedad orgánica (0,4-0,5 g/kg/d). Además, la ingesta de proteínas es muy variable de un individuo con cirrosis a otro. Por tanto, para asegurar un balance nitrogenado adecuado en el 95% de los pacientes, la cantidad de proteínas necesaria es de 1,2-1,3 g/kg/d. Las guías

actuales de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) recomiendan un aporte proteico entre 1,2 y 1,5 g/kg/d en pacientes con cirrosis sin EH¹¹.

Requerimientos proteicos en la encefalopatía hepática

La EH es una entidad heterogénea que presenta diversas formas clínicas¹². En pacientes con cirrosis y cualquier forma de EH, la práctica clínica habitual ha sido restringir las proteínas de la dieta, como demuestran diversas encuestas realizadas entre hepatólogos en diferentes países¹³⁻¹⁵.

Los efectos negativos de la restricción proteica llevaron a un grupo de consenso de la ESPEN¹⁶ a publicar unas recomendaciones dietéticas en la enfermedad hepática crónica (tabla 1). En este documento se establece que la restricción proteica sea lo más corta posible durante el episodio de EH. Fuera de la fase aguda, la mayoría de los pacientes toleran ≥ 1 g de proteínas/kg/d, por lo que no existen motivos para restringir el aporte proteico. Si el paciente lo tolera y existen datos de desnutrición proteica, la cantidad adecuada de proteínas es de 1,5 g/kg/d.

Los pacientes que no toleran ≥ 1 g de proteínas/kg/d se consideran intolerantes a las proteínas de la dieta. Antes de etiquetar a un paciente como intolerante a las proteínas, se deben descartar otras causas precipitantes de EH (infección oculta, alteraciones electrolíticas, estreñimiento, derivaciones portosistémicas).

Además, es probable que esta intolerancia sea un fenómeno transitorio que se consiga solucionar con una introducción de las proteínas más progresiva o en combinación con disacáridos no absorbibles, y con un correcto tratamiento de estos factores precipitantes. En los casos en que la EH empeora a pesar de un aporte más lento, se recurre a dietas enriquecidas en aminoácidos ramificados (AAR), que se han asociado a un balance nitrogenado positivo sin aumento del riesgo de EH¹⁷. Además, los AAR orales pueden ser útiles en pacientes con EH crónica o EH mínima^{18,19}. En cuanto a los preparados endovenosos de AAR, su eficacia es controvertida²⁰.

Dieta normoproteica: un tratamiento basado en la evidencia

Estudios recientes de calidad ponen en duda que la restricción proteica mejore la EH, mientras que relacionan ésta con un incremento en el riesgo de desnutrición y sus complicaciones (tabla 2).

Desde hace tiempo, se sabe que el soporte nutricional es especialmente importante en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, una entidad asociada con frecuencia a anorexia, desnutrición proteico-calórica y EH. Así, en un estudio aleatorizado, se comparó una dieta estándar baja en proteínas (0,7 g/kg/d) frente a una dieta con suplementos enterales (1,5 g/kg/d) en 31 pacientes con hepatitis alcohólica aguda (HAA), de los que más de la mitad tenían EH²¹. Los pacientes que habían recibido una dieta con suplementos enterales mostraron una mejoría más rápida de la EH. Sin embargo, en este estudio, los dos grupos diferían en la cantidad de calorías, por lo que los resultados no se pueden atribuir exclusivamente al efecto de las proteínas.

Tabla 1. Nutrición en la enfermedad hepática crónica. Recomendaciones del grupo de consenso de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN), 1997

Situación clínica	Kcal/kg/día	Proteínas o aminoácidos (g/kg/d)
Cirrosis compensada	25-35	1,0-1,2
Complicaciones		
Ingesta inadecuada	35-40	1,5
Malnutrición	35-40	1,5
EH grados III	25-35	Transitoriamente 0,5; después, 1,0-1,5 Si intolerancia proteica: proteínas vegetales o AAR
EH grados III-IV	25-35	0,5-1,2 Soluciones endovenosas de AAR

La vía oral o enteral es la preferida. Para el cálculo de cantidades, debe utilizarse el peso ideal. AAR: aminoácidos ramificados; EH: encefalopatía hepática.

Morgan et al estudiaron la influencia de la restricción proteica en la evolución de 136 pacientes con HAA, de los que más del 60% tenía datos de EH²²; observaron que la restricción proteica se asociaba con empeoramiento de la EH, mientras que la dieta con alto contenido en proteínas se relacionaba con mejoría de la misma.

En otro estudio aleatorizado, se examinó la evolución de 71 pacientes con HAA grave, de los que el 80% tenía cirrosis y el 28% EH, aleatorizados a recibir nutrición enteral total o tratamiento corticoideo²³. Es destacable que el 75% de los pacientes tenía anorexia en el momento de la inclusión. Mientras que al grupo de nutrición enteral total se le aseguraba un aporte proteico de 72 g/d, al grupo de corticoides se le recomendaba el consumo de 1 g de proteínas/kg/d. No obstante, ambos grupos mostraron un cumplimiento adecuado de la dieta, sin diferencias en la cantidad de proteínas ingeridas. La mortalidad durante un año de seguimiento fue mayor en los pacientes del grupo de tratamiento con corticoides (37% frente a 8%; p = 0,04). Además, los pacientes que presentaban EH en el momento de la inclusión no tuvieron una peor evolución, independientemente del tratamiento recibido. Estos resultados corroboran que la dieta normoproteica forma parte del tratamiento estándar en pacientes con HAA grave con o sin EH.

Además de la enfermedad hepática alcohólica, otros estudios también han demostrado el valor de la dieta normoproteica en pacientes con cirrosis de cualquier etiología y EH. En 2004, nuestro grupo investigó los efectos de una dieta con 1,2 g de proteínas/kg/d desde el primer día de ingreso por un episodio de EH, y la comparó con la restricción proteica²⁴. No se observaron diferencias en la evolución de la EH durante 14 días de seguimiento entre ambos tratamientos. Sin embargo, los pacientes a los que se les prescribió restricción de proteínas mostraron un mayor catabolismo proteico (4,1 g/kg/d frente a 2,5 g/kg/d; p = 0,04), que se fue normalizando a medida que el aporte proteico iba en aumento. Este estudio puso de manifiesto que la restricción proteica no es útil ni siquiera en el curso de la EH episódica, mientras que esta medida empeora el estatus nutricional de los pacientes.

Recientemente hemos finalizado un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble-ciego en el que se compararon los efectos durante 56 semanas de una dieta con un contenido normal de proteínas (1,0-1,2 g/kg/d), de las que 30 g eran AAR, frente a una dieta con un contenido bajo de proteínas (0,7 g/kg/d) en 116 pacientes con cirrosis y un episodio de EH en los dos meses previos²⁵. Ambas dietas contenían la misma cantidad de calorías (35 kcal/kg/d). No se observaron diferencias en la recidiva de EH (47% frente a 34%; p = 0,274), ni en el desarrollo de EH

episódica, EH crónica u otras complicaciones. El grupo tratado con una cantidad normal de proteínas y AAR mejoró en las pruebas neuropsicológicas y en los parámetros nutricionales, y mostró una tendencia a tener menos días de EH. Sin embargo, no hubo diferencias en la calidad de vida ni en la función hepática entre ambos grupos. La mayor limitación de este estudio es que no permite discriminar entre el efecto derivado de la cantidad y el tipo de proteínas, ya que los AAR se incluyeron en el tratamiento de los pacientes con una cantidad normal de proteínas. Aun así, pone de manifiesto que la restricción proteica tampoco es de utilidad en la prevención secundaria de EH. En el momento actual se reconoce la gran relevancia de la participación del músculo en la fisiopatología de la EH, hasta el punto de convertirse en una nueva diana terapéutica. En este sentido, hay en marcha dos ensayos clínicos que investigan los efectos de la rehabilitación muscular en la evolución de la EH. Es interesante el hecho de que uno de estos estudios incluye también una intervención nutricional mediante el aporte de AAR.

En conclusión, la restricción proteica es una práctica que no aporta beneficios y sí diversas complicaciones en pacientes con EH, en especial las derivadas de la desnutrición y la atrofia muscular. Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica y con desnutrición ya establecida son especialmente susceptibles a los efectos negativos de la restricción proteica. La dieta normoproteica aislada no es suficiente para mejorar la EH, pero la restricción proteica, sobre todo si es mantenida, contribuye a empeorar su evolución. De ahora en adelante, los estudios en el campo de la EH deberán considerar la dieta normoproteica como parte del tratamiento estándar de esta complicación de la cirrosis.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

1. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30:890-5.

Tabla 2. Principales estudios aleatorizados que evalúan el efecto de las proteínas de la dieta en la encefalopatía hepática (en orden cronológico de publicación)

Autor	n	Objetivo primario	Brazos	Resultado
Kearns	31	Evolución de EH episódica	O frente a O + E	A favor de O + E
Cabré	71	Evolución de HAA grave	NET frente a corticoides	A favor de NET
Córdoba	30	Evolución de EH episódica	NP frente a HP	No diferencias*
Les	116	Recidiva de EH episódica	NP + AAR frente a HP sin AAR	No diferencias*

*En objetivos secundarios, se observaron diferencias significativas a favor de NP y NP + AAR, respectivamente. AAR: aminoácidos ramificados; E: suplemento enteral; EH: encefalopatía hepática; HAA: hepatitis alcohólica aguda; HP: dieta hipoproteica; NET: nutrición enteral total; NP: dieta normoproteica; O: dieta oral.

2. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2001;120:170-8.
3. Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1968-76.
4. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *J Hepatol*. 1994;21:317-25.
5. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*. 1996;23:1041-6.
6. Schwartz R, Phillips GB, Seegmiller JE, Gabuzda GJ Jr., Davidson CS. Dietary protein in the genesis of hepatic coma. *N Engl J Med*. 1954;251:685-9.
7. Kondrup J, Nielsen K, Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr*. 1997;77:197-212.
8. Olde Damink SW, Jalan R, Deutz NE, Redhead DN, Dejong CH, Hynd P, et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37:1277-85.
9. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology*. 2002;36:1163-71.
10. ●●● Kondrup J, Muller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 1997;27:239-47.
11. ●●● Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr*. 2006;25:285-94.
12. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35:716-21.
13. Soulsby CT, Morgan MY. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. *BMJ*. 1999;318:1391.
14. Vergara-Gómez M, Flavia-Olivella M, Gil-Prades M, Dalmau-Obrador B, Córdoba-Cardona J. [Diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in Spain: results of a survey of hepatologists]. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:1-6.
15. Heyman JK, Whitfield CJ, Brock KE, McCaughan GW, Donaghy AJ. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. *Med J Aust*. 2006;185:542-3.
16. Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr*. 1997;16:43-55.
17. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD001939.
18. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol*. 1990;11:92-101.
19. Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Torok M, Muller PH, Brand O, et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. *J Hepatol*. 1993;17:308-14.
20. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology*. 1989;97:1033-42.
21. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology*. 1992;102:200-5.
22. Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J Am Coll Nutr*. 1995;14:152-8.
23. ● Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombrana JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000;32:36-42.
24. ●●● Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41:38-43.
25. ● Les I, Planas M, Cárdenas G, Flavià M, Vergara M, Soriano G, et al. Effects of the proteins of the diet in patients with cirrhosis and a prior episode of hepatic encephalopathy. A long-term randomized study. *Hepatology*. 2009;50:313A.

Bibliografía recomendada

Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004;41:38-43.

Ensayo clínico aleatorizado que compara la dieta normoproteica frente a la restricción proteica en la fase aguda de la encefalopatía hepática episódica. Demuestra que no existen diferencias en la evolución de la encefalopatía hepática entre ambos tratamientos.

Les I, Planas M, Cárdenas G, Flavià M, Vergara M, Soriano G, et al. Effects of the proteins of the diet in patients with cirrhosis and a prior

episode of hepatic encephalopathy. A long-term randomized study. *Hepatology*. 2009;50:313A.

En este ensayo clínico aleatorizado se demuestra que la dieta con una cantidad normal de proteínas, de las que un alto porcentaje son aminoácidos ramificados, no aumenta el riesgo de recidiva en pacientes con antecedentes de encefalopatía hepática episódica.

Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Muller MJ. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr*. 1997;16:43-55.

Guía práctica dirigida a médicos especialistas en hepatología, en la que se explica el soporte nutricional más adecuado en pacientes con cirrosis, encefalopatía hepática y trasplante hepático.