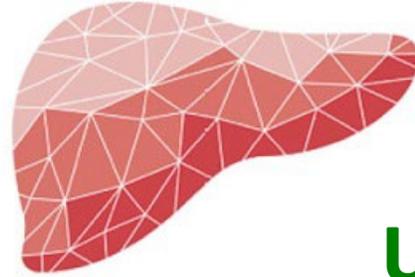


ciberehd
Centro de Investigación Biomédica en Red
Enfermedades Hepáticas y Digestivas


HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío


UNIVERSIDAD DE SEVILLA


IBiS
INSTITUTO DE BIOMEDICINA DE SEVILLA



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA


UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Oportunidades en Hepatología

“Transición desde la infancia al adulto en
enfermedades hepáticas minoritarias”

Dr. Javier Ampuero

UGC Enfermedades Digestivas

Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla, España)

COLESTASIS

1. Atresia de vías biliares
2. Síndrome de Alagille
3. Colestasis intrahepática familiar
4. Error innato en la síntesis de ac. biliares

HEPATITIS

1. Virales
2. Hepatitis autoinmune

ENFERMEDADES METABOLICAS

1. Déficit de alfa 1 antitripsina
2. Enfermedad de Wilson
3. Metabolismo HC: Glucogenosis, galactosemia, fructosemia
4. Metabolismo de AA: tirosinemia, trastorno ciclo de la urea
5. Metabolismo lisosomal

OTRAS

1. Enfermedades fibroquísticas
2. Tumores hepáticos
3. Fallo hepático agudo
4. Esteatosis hepática
5. Colangitis esclerosante
6. Hipertensión portal prehepática



Adults	Histologic features	Children
Typically mild to moderate. Location typically zone 3 or panacinar	Steatosis	Typically moderate to severe. Location panacinar, zone 1, or zone 3
Common Mainly lobular Pericellular chicken wire	Ballooning Inflammation Fibrosis	Uncommon Mainly portal Predominantly portal-periportal
Molecular markers		
Gut microbiota dysbiosis Adipocytokines and hepatokines Macrophage activation Activation of hepatic progenitors	Fecal Circulating Tissue-specific	Gut microbiota dysbiosis Adipocytokines and hepatokines Macrophage activation Activation of hepatic progenitors
Genetic variants		
Strongly associated with NAFLD and NASH	PNPLA3	Associated with NAFLD, association with NASH unclear
Associated with NASH No correlation with NAFLD Not investigated	GCKR APOC3 LPIN1	Associated with NASH No correlation with NAFLD Inverse association with NASH
Outcome		
5%–10% Strong clinical evidence Strong clinical evidence Strong clinical evidence	Cirrhosis HCC Metabolic syndrome Cardiovascular disease	1%–2% Rare Strong clinical evidence Increased risk



	Children	Adults
Sub-type	Type 1-66%	Type 1 >Type 2
Sex	Female >male (3:1) (1:1 - ASC)	Female >male (3:1)
Age of onset*	Type 1-11 years Type 2-7 years ASC - 12 years	40-50 years
Clinical presentation	Acute hepatitis >insidious >acute liver failure	Acute hepatitis >insidious >chronic liver disease >acute liver failure
Concurrent autoimmune disease	Approximately 20% More common in ASC	Common
Cirrhosis at presentation (%)	50	33
Relapse rate (%)	44	40
Liver transplantation rate (%)	10 25 in ASC	10
Recurrence post-liver transplantation (%)	0 in Type 1 and Type 2 66 in ASC	12-42



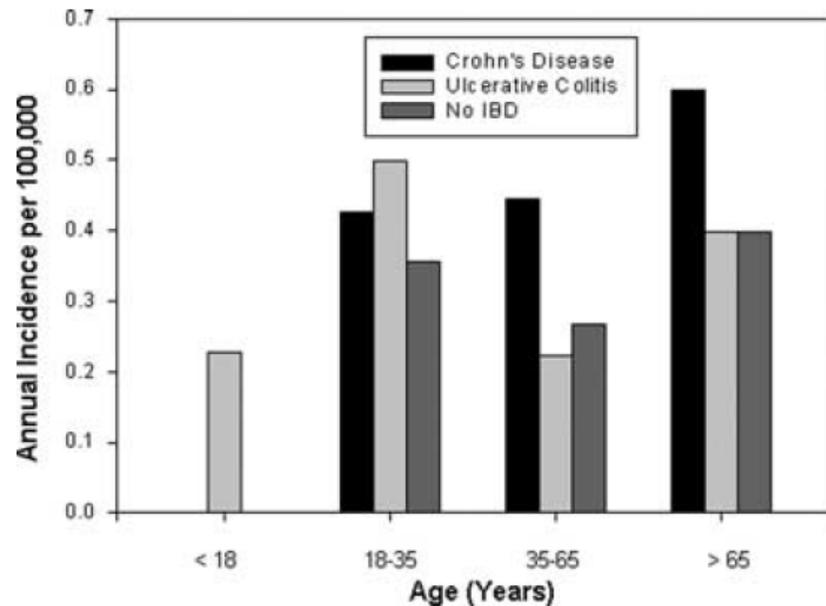
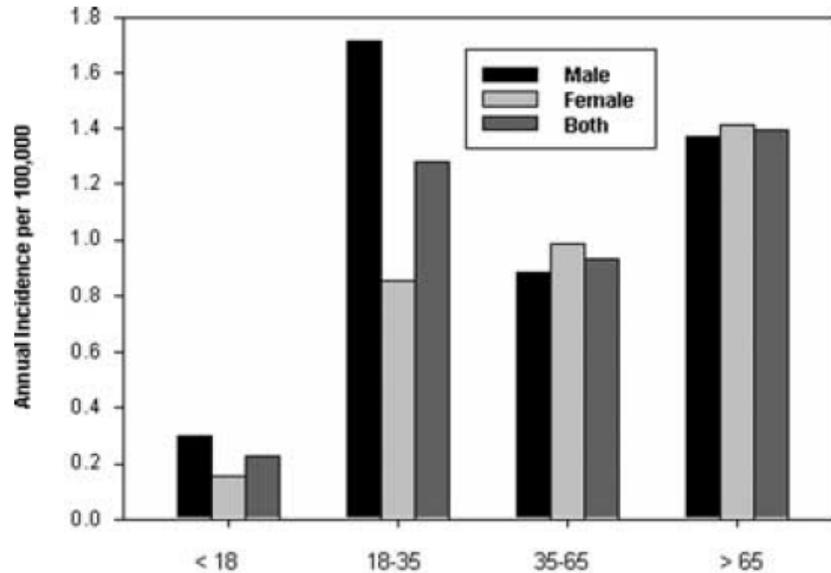


Table 1. Factors Assessed for a Greater Risk of Developing Primary Sclerosing Cholangitis Among Residents of the Calgary Health Region

Risk Factor	N (49)	RR (95% CI)	P Value
Age*			
Children (<18 yr)	3	0.21 (0.04–0.64)	0.0012
Adults	46	4.85 (3.55–6.47)	<0.0001
Young adult (18–35 yr)	18	1.68 (1.00–2.66)	0.04
Elderly (>65 yr)	7	1.65 (0.66–3.40)	0.2
Gender (male)			
	27	1.24 (0.82–1.81)	0.3
IBD			
Crohn's disease	19	220.0 (132.4–343.7)	<0.0001
Ulcerative colitis†	14	212.4 (116.1–356.5)	<0.0001

Table 2. Proportion of Autoimmune Disorders Among Those Patients Diagnosed With Primary Sclerosing Cholangitis

Autoimmune Disorder	N (49)*	Percent
Inflammatory bowel disease	36	73.5
Autoimmune hepatitis (overlap syndrome)	5	10.2
Hypothyroidism	2	4.1
Hyperthyroidism	1	2.0
Celiac disease	1	2.0
Addison's disease	1	2.0
Dermatomyositis	1	2.0
Primary pulmonary hypertension	1	2.0
None	8	16.3



TABLE 3. Ages of Patients Who Underwent Liver Transplantation for A1ATD at UPMC

	Adult, n				Pediatric, n				Average Age of Adult Patients, Years				Average Age of Pediatric Patients, Years			
	18-34 Years	35-49 Years	50-64 Years	65+ Years	<1 Years	1-5 Years	6-10 Years	11-17 Years	Overall	Male	Female	P Value*	Overall	Male	Female	P Value*
All patients	2	28	41	17	3	9	4	1	55.4	55.1	56.3	0.55	4.7	4.9	4.2	0.72
ZZ, SZ, or A1AT ≤ 80 mg/dL	0	7	15	5	3	9	4	1	56.1	53.8	62.5	0.03	4.7	4.9	4.2	0.72
MZ, S, or A1AT = 81-125 mg/dL	2	21	23	11	0	0	0	0	54.8	55.1	53.0	0.3	NA			
MS or A1AT > 125 mg/dL	0	0	3	1	0	0	0	0	60	61.6	58.3	NA	NA			

TABLE 4. Phenotypes and A1AT Levels of Patients Who Underwent Liver Transplantation for A1ATD at UPMC

	Adult				Pediatric			
	Total	Male	Female	P Value*	Total	Male	Female	P Value*
Phenotype								
ZZ	19	15	4	0.02	15	10	5	0.30
SZ	3	1	2	>0.99	1	1	0	1
MZ	48	37	11	<0.001	NA			
S	2	2	0	0.5	NA			
MS	1	0	1	>0.99	NA			
A1AT level, mg/dL [†]								
<57	3	3	0	0.25	1	0	1	1
58-80	2	1	1	>0.99	NA			
81-125	7	4	3	>0.99	NA			
>125	3	2	1	>0.99	NA			
Total	88	65	23	<0.001	17	11	6	0.33



Presentación hepática

La definición de presentación hepática requiere la exclusión de síntomas neurológicos mediante un examen clínico detallado en el momento del diagnóstico

- *H1: enfermedad de Wilson hepática aguda*
Ictericia que incide de forma aguda en un sujeto aparentemente sano, en un contexto de enfermedad semejante a hepatitis o anemia hemolítica Coombs negativa, o una combinación de ambas. Puede progresar a fallo hepático, que precisa trasplante hepático urgente
- *H2: enfermedad de Wilson hepática crónica*
Cualquier tipo de hepatopatía crónica, con o sin síntomas. Puede presentarse, o conducir, a cirrosis descompensada

Presentación neurológica

Pacientes en los que hay síntomas neurológicos y/o psiquiátricos al diagnóstico

- *N1: asociada con hepatopatía sintomática*
Habitualmente los pacientes tienen cirrosis en el momento del diagnóstico de enfermedad de Wilson neurológica. La hepatopatía puede anteceder muchos años a los síntomas neurológicos o ser detectada en el proceso de estudio del paciente con síntomas neurológicos
- *N2: no asociada a hepatopatía sintomática*
Para documentar la ausencia de una enfermedad hepática avanzada (fibrosis o esteatosis pueden estar presentes) es necesaria la biopsia hepática
- *NX: no se ha investigado la presencia o ausencia de enfermedad hepática*



All reported patients, n (%):	135 (100)	
Male	56 (45)	
Ethnicity/country of origin, n (%):		
Caucasian/Europe	85 (65)	
Caucasian/North American	23 (17)	
Caucasian/Latin American	14 (10)	
Caucasian/Middle Eastern	4 (3)	
Asian	4 (3)	
African	1 (0.3)	
Age at onset and last report, yr:	Onset	Last report
Males (n = 56)		
Mean	6	17.7
Median	5	13
Range	<1-44	1-52
Females (n = 68)		
Mean	4	18.49
Median	5	13
Range	<1-68	2.2-82
Sex unknown (n = 11)		
Mean	5.5	12.95
Median	5.6	12.2
Range	0.1-13	3.3-20.8
Distribution, n (%)	131 (97)	130 (96)
<2 yr	25 (19)	2 (<1)
≥2-5 yr	51 (39)	23 (18)
6-12 yr	33 (25)	32 (25)
13-20 yr	8 (6)	32 (25)
21-40 yr	8 (6)	28 (22)
41-58 yr	5 (4)	12 (9)
>60 yr	1 (<1)	1 (<1)

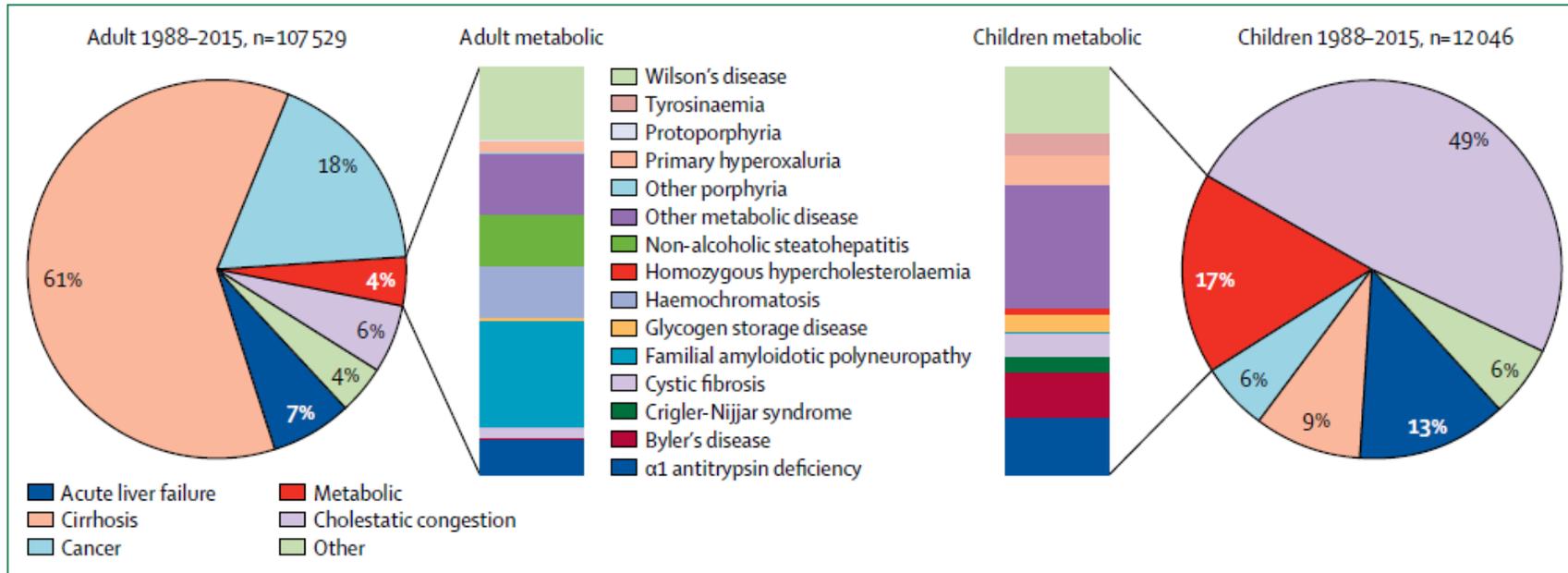
❖ Lactantes

- ❖ Enfermedad rápidamente progresiva que conlleva insuficiencia hepática mortalidad prematura (<6 meses)
- ❖ Retraso del crecimiento
- ❖ Hepatoesplenomegalia
- ❖ Calcificación suprarrenal
- ❖ Vómitos, diarrea, distensión

❖ Niños y adultos

- ❖ Fibrosis y cirrosis
- ❖ Insuficiencia hepática, que requiere trasplante
- ❖ Dislipemia que conduce a aterosclerosis acelerada





Proceso de Transición Infancia - Adulto



- ❖ Más del 85% de los infantes con enfermedades crónicas llegarán a la edad adulta.

- ❖ Entre el 35-50% de los adultos jóvenes persisten con enfermedad activa.

- ❖ Múltiples comorbilidades:
 - ❖ Relacionadas con la salud física: retraso en el crecimiento e inicio de la pubertad, osteoporosis, hipertensión, etc.
 - ❖ Retraso en la adquisición de capacidades psicosociales (vocacionales, sexuales, etc), dificultades para relacionarse, mayores niveles de ansiedad, depresión, etc.

- ❖ Efectos adversos por los tratamientos.



- ❖ **¿Cuándo se debe dejar de ver al pediatra?**
- ❖ **¿Cuándo tendríamos que empezar el proceso de transición con nuestros pacientes?**
- ❖ **¿Están bien preparados los adolescentes para hacerse cargo del cuidado de su propia salud?**
- ❖ **¿A qué edad los adolescentes tendrían que ir al médico solos?**
- ❖ **¿Qué destrezas o habilidades tendrían que adquirir los adolescentes para iniciar el proceso de transición?**



❖ Transición

- ❖ Paso o cambio de un estado, modo de ser, etc., a otro.

❖ Transferencia

- ❖ Pasar a una persona o una cosa de un lugar a otro.



❖ ¿Qué debería ser la transición?

- ❖ Un pasaje planificado de los adolescentes o adultos jóvenes con enfermedades crónicas, de un sistema de atención pediátrico a uno de adultos.

❖ Metas durante la transición

- ❖ Asegurar el cuidado médico de alta calidad, apropiado para cada etapa del desarrollo y su continuación de forma ininterrumpida mientras el individuo va transitando de la adolescencia hacia la adultez.



CENTRO PEDIÁTRICO

Agradable
 Divertido
 Colorido
 Más personal
 “Me conocen todos”
 “Me siento cuidado”

VS

CENTRO ADULTOS

Muy clínico
 Básico
 Funcional
 Impersonal
 “Soy un paciente más”
 “Siento desapego”

Centro	Pediátrico	Adultos
<i>En relación a la edad</i>	Foco en el futuro	Optimiza el presente
<i>Enfoque</i>	La familia	El individuo
<i>Acercamiento</i>	Paternalista, proactivo	Colaborativo, reactivo
<i>Toma de decisiones</i>	Con los padres	Con el paciente
<i>Cuidado</i>	Interdisciplinario	Multidisciplinario
<i>Número de pacientes</i>	Menor	Mayor



El paciente

- conducta dependiente
- inmadurez
- enfermedad grave o discapacidad marcada
- falta de confianza en el nuevo grupo tratante
- pobre adherencia al tratamiento

La familia

- excesiva necesidad de control
- dependencia emocional
- sobreprotección
- sobredimensión de la gravedad de la enfermedad
- falta de confianza en el grupo médico

El pediatra

- lazos emocionales con el paciente y su familia
- sentirse capaz de atender adultos
- preocupación económica
- falta de confianza en el plantel de médicos de adultos
- ambivalencia frente a la transición

El médico de adultos

- falta de conocimiento sobre las enfermedades que se inician en la infancia
- sobredimensión de las demandas en el cuidado de estos pacientes
- preocupación económica



Barriers to Transition	Respondents Who Agreed or Strongly Agreed (%)
Provider factors	
Inadequate knowledge of/training in adolescent medicine	41.1
Inadequate knowledge of/training in childhood/congenital conditions	31.5
Inadequate knowledge of/training in posttransplant management in pediatrics	22.1
Patient factors	
Poor adherence to medications, labs, and follow-up	71.5
Limited ability to manage the condition without the help of parents/guardians	54.0
Inadequate knowledge of the impact of substance use on health	55.8
Parents/guardians allowed by the patient to manage the condition	49.1
Inadequate knowledge of past medical/surgical history	51.6
Lack of ability to discuss the impact of the condition on overall daily life, fitness, and sexuality	47.4
Inadequate knowledge of medications	47.0
Transition process/system factors	
Patient/familial dependence on the pediatric provider	46.0
Inadequate communication from the pediatric center	60.5
Large lag time between the last clinic visit with the pediatric provider and the first encounter in the adult clinic	24.6
Changes in health insurance coverage	24.6
Lack of confidence by pediatric provider in the adult provider	42.7
Difficulty in obtaining medical records from the pediatric center	34.3



Manejo de la Transición Infancia - Adulto



Factors Influencing the Transition.

Categories of factors	Fegran et al. [19]	Pai and Ostendorf [20]	Lugasi et al. [??]
Organizing and planning the transition	Level and moment of preparation for the transition: it is important that this preparation is done at the right time, neither too early nor too late (without, however, setting a standard age).	Age of transfer to adult care: at the very end of adolescence is better.	Planning the transition: it must be discussed with the patient and his/her parents.
Preparing the youth	Moving into an unfamiliar system: it is important to inform the youth and parents of the differences between pediatric and adult care. Level of skills to manage health	/	The patient's expectations regarding the transition: it is better to know the patient's expectations and inform him/her of the differences between pediatric and adult care. Level of knowledge and skills to manage health
Relationship between the youth and the providers	Changes in rapport with stakeholders: lack of personal contact with adult providers could be a problem for young people.	/	/
The youth and his/her environment	/	The psychological behavior of the young patient: adolescent patients with behavioural problems or psychiatric symptoms will most likely experience difficulties adhering to treatment at the time of transition. Family factors: the involvement of parents is positive. Systemic factors: the fact that there are several doctors and specialists in the adult system, whereas this was not the case in the pediatric unit may contribute to non-adherence. Financial factors: differences were observed in the follow-up of treatment, depending on the young patient's insurance situation (an issue that arose more in the United States).	Meaning given to the transition by patients and other individuals involved: it is important to reduce potential stress and give a normal way to the transition



- The transition program in CLD patients should start between 16 and 18 years of age (2c-B).
- Transition in CLD should be performed gradually, taking into account the patient's physical and emotional maturity, disease activity, compliance to treatment, degree of autonomy in disease management (2c-B). Because of the severity of many CLDs and the potential for OLT, psychological support should be included (2c-B).
- Whenever possible, transition should start during a remission phase (2c-B).
- The paediatrician should inform the patient about the transition program; this phase should be followed by four combined visits (by the paediatric and adult Gastroenterologist) over a 12-month period, to be held, if possible, at a dedicated centre (Transition Unit), or alternating between the adult and the paediatric care centres (5-D).
- In this context, the establishment of a transition program is likely to improve prognosis and reduce costs (3b-B).

Characteristics of transition for patients with inflammatory bowel disease, celiac disease and chronic liver diseases.

	IBD	CD	CLD
Suggested start age (years)	16	16	16–18
Duration of the transition process (months)	6–12 Specialists should stay in contact and/or schedule web conferences to maintain a uniform follow-up	1 IBD-like transition process to be considered when dealing with complicated cases	6 Specialists should stay in contact and/or schedule web conferences to maintain a uniform follow-up
Number of combined visits (minimum)	1 or 2 depending on the severity of the disease	1	4
Location of visits	Alternating between the paediatric and adult gastroenterological services	Adult gastroenterological service	Transitional clinic
Location of service	Secondary or tertiary referral centres	Secondary or tertiary referral centres	Secondary or tertiary referral centres

IBD, inflammatory bowel disease; CD, celiac disease; CLD, chronic liver diseases.



❖ **Cuantificar el problema**

- ❖ Buscar en la base de datos del hospital (edad, diagnósticos, etc.).
- ❖ Preguntar en cada servicio

❖ **Reuniones con pediatría y otros servicios que tratan pacientes adultos con enfermedades crónicas**

❖ **Grupos de trabajo**

- ❖ Subespecialistas pediátricos y de adultos
- ❖ Psicólogo
- ❖ Asistente social

❖ **Organización en atención ambulatoria**

- ❖ Abrir una agenda de citación para:
 - ❖ Reunión inicial entre los profesionales médicos involucrados
 - ❖ Cita con el paciente y sus padres

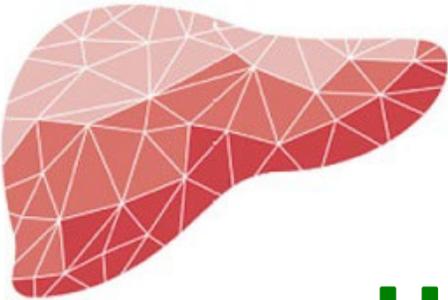
❖ **Organización en atención hospitalaria**

- ❖ Identificar áreas dentro de la internación de adultos destinadas a adultos jóvenes.



- ❖ La transición es un proceso activo enfocado hacia el futuro, no un evento (*Transición vs. Transferencia*).
- ❖ Este proceso debe realizarse en un momento adecuado (no sólo cuando llegue “la edad”).
- ❖ El adolescente y su familia deben estar involucrados en el proceso de las decisiones.
- ❖ Los profesionales y los padres deben estar preparados para “dejar ir al adolescente”.
- ❖ La coordinación de los servicios y los prestadores de salud es esencial.





MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá