

ORIGINAL

Etiología, resultados e indicadores pronósticos del fallo hepático agudo pediátrico[☆]



Juan José Gilbert Pérez, Belén Jordano Moreno* y Mónica Rodríguez Salas

Unidad de Gastroenterología, Hepatología, Nutrición y Trasplante Hepático Pediátrico, Unidad de Gestión Clínica, Críticos y Urgencias Pediátricas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 13 de enero de 2017; aceptado el 28 de febrero de 2017
Disponible en Internet el 8 de abril de 2017

PALABRAS CLAVE

Fallo hepático agudo;
Niños;
PELD

Resumen

Introducción: El fallo hepático agudo (FHA) es una enfermedad multisistémica con afectación severa de la función hepática de aparición brusca. La puntuación *Pediatric End-stage Liver Disease* (PELD) es un predictor de mortalidad en hepatopatías crónicas, siendo la experiencia en FHA limitada.

Objetivos: Evaluar las características etiológicas y la evolución de niños con FHA en un centro con trasplante hepático (TH) infantil e investigar la validez del PELD como indicador pronóstico.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con FHA en nuestro centro de 2000 a 2013 según criterios del grupo de trabajo de FHA.

Resultados: Se reclutaron 49 pacientes (0-14 años). Las etiologías más frecuentes fueron la indeterminada (36,7%) y la metabólica (26,5%). Los pacientes que requirieron TH fueron el 42,8%, y el 16,3% fallecieron. Los pacientes con cifras elevadas de bilirrubina, INR o que desarrollaron encefalopatía tuvieron más probabilidades de presentar una evolución tórpida, obteniéndose una OR para el INR de 1,93. Un punto de corte de 27 en el PELD según la curva ROC mostró una sensibilidad del 86% y una especificidad del 85% de presentar evolución desfavorable (ABC: 0,90; $p < 0,001$). La supervivencia de FHA sin necesidad de TH fue más probable en aquellos con valores de PELD bajos y que no desarrollaron encefalopatía, con un RR de 0,326.

Conclusiones: Los pacientes con FHA que presentaron un PELD elevado junto con encefalopatía tuvieron peor evolución. El valor del PELD puede ayudar a establecer el momento óptimo para inclusión en lista de TH; sin embargo son necesarios estudios a mayor escala.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Presentación previa como comunicación oral en el XXI Congreso SEGHNP celebrado del 22 al 24 de mayo de 2014 en Pamplona.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belenjordano@gmail.com (B. Jordano Moreno).

KEYWORDS

Acute liver failure;
Children;
PELD

Aetiology, outcomes and prognostic indicators of paediatric acute liver failure**Abstract**

Introduction: Acute liver failure (ALF) is a multisystem disease with severe impairment of liver function of acute onset. The Paediatric End-stage Liver Disease (PELD) score is used as a predictor of mortality in chronic liver disease, however experience is limited in ALF.

Objectives: To evaluate the aetiology and outcomes of children with ALF in a Children's Liver Transplant Centre, and to investigate the validity of PELD as a prognostic indicator.

Patients and methods: A retrospective study was conducted on patients diagnosed with ALF in our hospital from 2000 to 2013 using the criteria of the Paediatric ALF Study Group.

Results: The study included 49 patients with an age range 0-14 years. The most frequent aetiologies were: indeterminate (36.7%) and metabolic (26.5%). Liver transplant (LT) was required by 42.8%, and there were 16.3% deaths. Patients with higher levels of bilirubin, INR, or encephalopathy were more likely to require a liver transplant, yielding an OR for INR 1.93. A cut-off of 27 in the PELD score according to the ROC curve showed a sensitivity of 86% and a specificity of 85%, predicting a worse outcome (AUC: 0.90; $P < .001$). The survival of patients with ALF without transplantation seems more likely in those who have low values of PELD and absence of encephalopathy, with a RR of 0.326.

Conclusions: ALF patients with a high PELD score and the presence of encephalopathy had worse outcomes. The PELD score could be a useful tool to establish the optimum time for inclusion in the transplant list, however further studies are still needed.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El fallo hepático agudo (FHA) en la infancia es un trastorno multisistémico que da lugar a una insuficiencia hepática severa que acontece en días o semanas; cursa con o sin encefalopatía, presentándose en niños sin antecedentes previos de enfermedad hepática crónica. Esta situación conlleva un alto riesgo de mortalidad o bien la necesidad de trasplante hepático en el 70% de los casos¹⁻³.

La etiología del FHA varía según el grupo de edad y la distribución geográfica. En Europa y América del Norte las enfermedades metabólicas y las infecciones virales son la causa más frecuente de FHA en la época neonatal. La etiología viral, autoinmune o las intoxicaciones son las más predominantes en edades posteriores⁴⁻⁶. Sin embargo, existe un porcentaje no desdeñable de casos (entre el 40 y el 50%) cuya etiología es indeterminada^{7,8}. Aunque la incidencia real del FHA pediátrico es desconocida, se estima que es la indicación del 10 al 15% de todos los trasplantes hepáticos infantiles^{1,6}.

Las medidas de soporte en las unidades de cuidados críticos, así como los tratamientos específicos para etiologías concretas, y sobre todo los avances en el trasplante hepático tanto en técnicas quirúrgicas como en inmunosupresión y cuidados postrasplante, han supuesto un aumento de la supervivencia del 60 al 80%^{9,10}.

A pesar de todas las mejoras desarrolladas, la supervivencia sin trasplante es escasa y depende de varios factores pronósticos, entre los cuales la etiología del FHA y la edad del paciente son los más importantes¹¹. De esta forma, la etiología desconocida y los pacientes menores de 2 años tienen un pronóstico sombrío. La clave fundamental consiste en identificar los pacientes con FHA que van a tener

una recuperación ya sea espontánea o con tratamiento específico sin la necesidad de trasplante, frente a los que presentan un FHA irreversible y, por lo tanto, deben ser candidatos al trasplante de forma temprana^{4,12,13}.

Se han propuesto diversos sistemas de puntuación pronósticos empleados en adultos, como los criterios del King's College o criterios de Clichy ampliamente utilizados, pero no validados en pediatría¹⁴⁻¹⁷. No existen criterios universales para decidir la indicación de trasplante hepático urgente en el FHA pediátrico salvo en los casos asociados a paracetamol y enfermedad de Wilson, en los que existen unas puntuaciones específicas^{12,13,18}. En la actualidad, la razón normalizada internacional (INR) y el factor v son los mejores indicadores de mortalidad sin trasplante en el FHA pediátrico.

Debido a las limitaciones reseñadas, es necesario aumentar el número de herramientas de puntuación pronóstica de carácter dinámico que permitan plantear una decisión con la mayor fiabilidad posible a la hora de seleccionar los candidatos a trasplante por FHA. En esta dirección, el sistema de calificación empleado en enfermedades terminales del hígado en pacientes pediátricos denominado *Pediatric End-stage Liver Disease* (PELD) en menores de 12 años, y su homónimo en mayores de 12 años (MELD), tienen como objetivo categorizar la priorización de los pacientes en lista de trasplante afectos de hepatopatía crónica. Se ha propuesto investigar su validez como instrumento pronóstico en el FHA, encontrando resultados óptimos^{1,4,10}.

El objetivo de nuestro estudio es analizar las características etiológicas y los factores pronósticos del FHA en nuestro medio y analizar la utilidad del PELD como herramienta pronóstica (necesidad de trasplante hepático o fallecimiento) en el FHA pediátrico para decidir el momento de inclusión en lista de trasplante.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que se revisaron todos los pacientes menores de 14 años que ingresaron en nuestro centro (hospital de referencia de trasplante hepático infantil) con el diagnóstico de FHA durante el período de enero de 2000 a diciembre de 2013.

El FHA fue definido, según los criterios del grupo de estudio de FH pediátrico, como la evidencia bioquímica de insuficiencia hepática, coagulopatía no corregida con vitamina K o razón normalizada internacional (INR) mayor de 1,5 en pacientes con encefalopatía hepática o INR mayor de 2 independientemente de la presencia o no de encefalopatía hepática, con ausencia de historia de enfermedad hepática crónica previamente conocida^{10,11,19}. Se excluyeron los pacientes que presentaban disfunción hepática severa en el contexto de fallo multiorgánico secundario a enfermedades sistémicas conocidas.

Se recogieron variables epidemiológicas (edad, sexo, etnia y procedencia geográfica) y etiología. Las determinaciones analíticas realizadas fueron: transaminasas, bilirrubina, amonio y factores de coagulación (INR, tiempo de protrombina [TP] y factor v). Se analizaron la aparición de coagulopatía, el grado de encefalopatía hepática definida por electroencefalograma o por los criterios de West Hevan, junto con posibles complicaciones (infecciosas, hemorrágicas, respiratorias y renales). En cuanto a la indicación de trasplante hepático, se tuvieron en cuenta los criterios del King's College para fallo hepático. En los casos de intoxicación por paracetamol se consideraron los específicos para esta causa (pH arterial <7,30 independientemente de la presencia de encefalopatía o encefalopatía grado III-IV junto con TP mayor de 100 segundos y aclaramiento de creatinina mayor de 3,2mg/dl). Para el resto de etiologías se consideraron los criterios del King's College generales de TP mayor de 100 segundos independientemente de la presencia de encefalopatía junto con tres de los siguientes: edad por debajo de 10 años, etiología (no A, no B, Wilson o reacción idiosincrásica frente a un fármaco), duración de la ictericia superior a 7 días antes de la aparición de encefalopatía, TP mayor de 50 segundos o bilirrubina superior a 18 mg/dl. Además se valoraron otros factores, como dependencia de ventilación mecánica o necesidad de técnicas de depuración extrarrenal, similares a las recomendaciones de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS).

El sistema de puntuación PELD se calculó por las determinaciones analíticas que incluyen albúmina, bilirrubina e INR, junto con la talla y la edad del paciente. El PELD fue realizado en los pacientes menores de 12 años, mientras que el MELD fue empleado en niños mayores de 12 años. Ambas determinaciones se realizaron en el momento del ingreso hospitalario mediante una calculadora on-line (<https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/peld-calculator>). No se realizaron cálculos de PELD/MELD seriados debido a posibles interferencias en el resultado, ya que muchos de los pacientes recibieron plasma fresco congelado durante su estancia ante la necesidad de realización de procedimientos invasivos. La población se dividió en dos grupos según la evolución durante su hospitalización. Así, se describió como de evolución favorable al grupo de pacientes que tuvo una recuperación espontánea o bien respondieron al tratamiento etiológico.

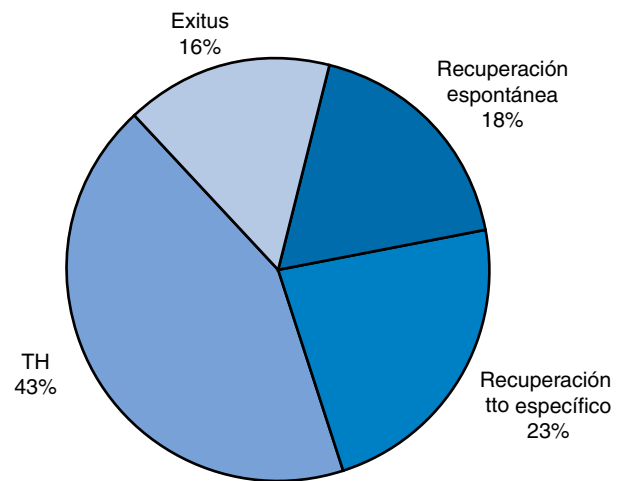


Figura 1 Distribución porcentual de las distintas evoluciones.

Por el contrario, se consideró evolución desfavorable en aquellos pacientes que precisaron trasplante hepático urgente o fallecieron sin ser trasplantados dentro de las 16 semanas desde su ingreso.

Se realizó un análisis descriptivo en el que las variables continuas (edad, bilirrubina, INR, actividad de protrombina, amonio y PELD) se expresan con la media e intervalos de confianza, mientras que en el caso de las variables categóricas (sexo, etiología, tipo de FHA, hemorragia, necesidad de técnicas de depuración extrarrenal [TDER] y encefalopatía) se expresan mediante frecuencias y porcentajes. Se compararon variables cuantitativas entre ambos grupos de evolución a través de la t de Student y variables cualitativas mediante el test de Chi cuadrado. Se realizó una regresión logística binaria para obtener un modelo que incluyese factores predictores de fallecimiento o de trasplante hepático. Los resultados se expresaron con odds ratio (OR) ajustadas con un intervalo de confianza del 95%. Se aplicó el test de Hosmer-Lemeshow para expresar la aplicabilidad del modelo obtenido. Se calculó la curva ROC para obtener un punto de corte de la puntuación PELD a partir de la cual considerar la posible evolución desfavorable. Se realizó un análisis multivariante a través de una regresión de Cox para analizar la supervivencia del FHA según datos clínicos y diagnósticos por medio del estadístico de Wald, expresándose los resultados con riesgo relativo (RR) ajustados con un intervalo de confianza del 95%. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS v.20

Resultados

Se analizaron un total de 49 pacientes con el diagnóstico de FHA en un período de 14 años de estudio. Según su evolución, la población se dividió en: evolución favorable (recuperación espontánea o tras tratamiento específico, con 20 pacientes [40,8%]) o evolución desfavorable (necesidad de un trasplante o muerte, finalmente formado por 29 pacientes [59,1%]) (fig. 1).

La **tabla 1** muestra las características epidemiológicas, etiológicas y clínicas de los distintos grupos poblacionales. Al

Tabla 1 Características epidemiológicas, etiológicas y clínicas de los distintos grupos poblacionales

Variable	Evolución favorable (n = 20)	Evolución desfavorable (n = 29)	p
Sexo (%)			
Masculino	40	51,7	
Femenino	60	48,3	
Edad (años)	7,17 (± 5,46)	3,6 (± 4,01)	0,01
Etiología (%)			
Indeterminada	25	44,82	
Metabólica	30	24,13	
Infecciosa	10	17,2	
Tóxica	15	3,4	
Autoinmune	10	6,9	
Oncohematológica	5	3,4	
Vascular	5	0	
Tipo de fallo hepático agudo (FHA) (%)			
Hiperagudo	50	41,4	
Agudo	45	44,8	
Subagudo	5	13,8	
Encefalopatía (%)	22,58	77,419	0,001
Hemorragia	17,391	82,608	0,002
TDER	7,69	92,307	0,005
Bilirrubina sérica (mg/dl)	8,214 (± 9,565)	17,08 (± 9,976)	0,003
INR	2,60 (± 1,278)	4,84 (± 2,12)	< 0,001
Actividad de protrombina (%)	30,320 (± 10,725)	15,962 (± 7,626)	< 0,001
Amonio (μg/dl)	139,597 (± 84,519)	257,379 (± 238,842)	0,04
PELD-MELD	19,90 (± 8,25)	37,93 (± 10,816)	< 0,001

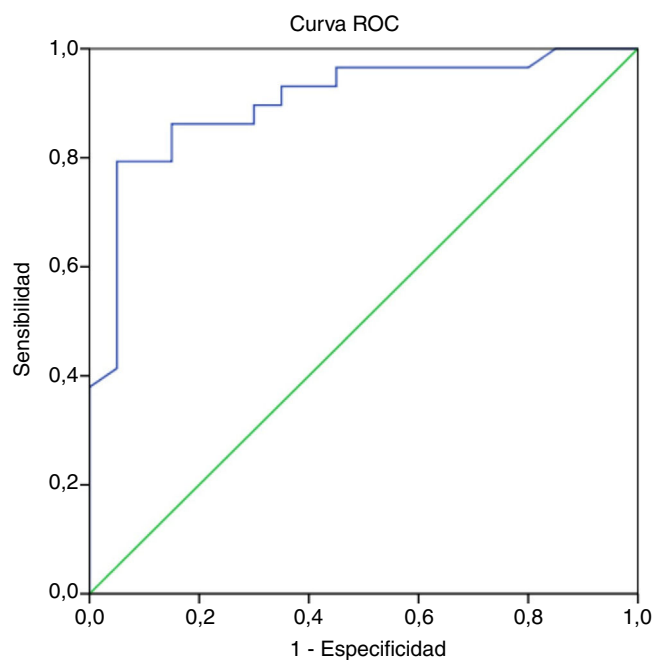
comparar variables bioquímicas como bilirrubina, INR, amonio y actividad de protrombina entre el grupo que presentó una evolución favorable frente al que no, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. De igual manera se obtuvo significación estadística al comparar la presencia de complicaciones como encefalopatía, hemorragia y necesidad de TDER entre ambos grupos.

Se construye un modelo mediante regresión logística para analizar posibles factores predictores de mala evolución de FHA, obteniéndose los datos mostrados en la [tabla 2](#). La eficacia predictiva del modelo obtenido es del 87,8%, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 89,7%.

A través de una curva ROC se establece un punto de corte para el valor de bilirrubina de 8,1 mg/dl (ABC: 0,793; IC 95%: 0,654-0,932; p=0,001), sensibilidad del 82,8% y especificidad del 75%. En cuanto al INR, se encuentra un punto de

Tabla 2 Análisis de regresión logística de variables incluidas en ecuación

Variables	OR	IC 95%	p
INR	1,93	1,186-3,148	0,008
Bilirrubina	1,146	1,034-1,271	0,009
Ausencia de encefalopatía	0,068	0,008-0,598	0,015

**Figura 2** Curva ROC para PELD.

corte de 2,37 (ABC: 0,848; IC 95%: 0,729-0,968; p < 0,001), sensibilidad del 86,2% y especificidad del 75%.

Un punto de corte de 27 en el PELD utilizando la curva ROC demostró una especificidad del 85% y una sensibilidad del 86,2% para predecir una mala evolución del FHA (ABC: 0,9; IC 95%: 0,81-0,99; p < 0,001), con un índice de Youden de 0,712, lo que refleja una alta especificidad ([fig. 2](#) y [tabla 3](#)).

Se realizó un análisis de supervivencia mediante una regresión de Cox ([fig. 3](#)), en la que se consideró como variable dependiente una evolución desfavorable entendida como necesidad de trasplante o fallecimiento durante los días de ingreso. Las variables independientes consideradas fueron: presencia de hemorragia, hipoglucemia, infecciones, intubación, necesidad de TDER, valor de PELD

Tabla 3 Sensibilidad y especificidad según valor de PELD

Positivo si ≥	Valor del PELD	
	Sensibilidad	Especificidad
25,50	0,862	0,250
27,00	0,862	0,150
29,50	0,793	0,150
31,50	0,793	0,100
33,00	0,793	0,050
34,50	0,724	0,050

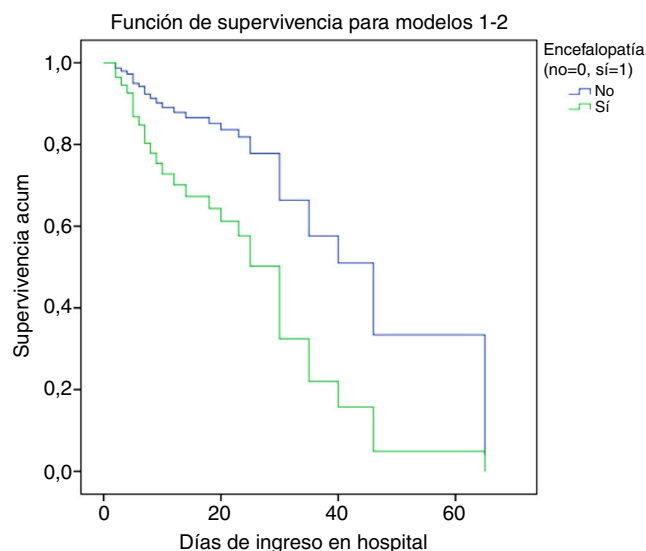


Figura 3 Supervivencia acumulada hasta trasplante hepático o fallecimiento según la presencia de encefalopatía.

y encefalopatía. Se valoraron las posibles interacciones, no siendo estadísticamente significativas. Se identificaron como factores pronósticos el valor de $\sqrt{\text{PELD}}$ con un RR de 2,035 (IC 95%: 1,367-3,028) con $p < 0,001$, y la ausencia de encefalopatía con un RR de 0,364 (IC 95%: 0,137-0,973) con $p = 0,04$.

Discusión

El FHA es una entidad poco frecuente aunque con altas tasas de mortalidad, que se han reducido gracias al desarrollo del trasplante hepático. La evolución del FHA abarca desde una evolución favorable, ya sea espontánea o bien con tratamiento específico, hasta la necesidad de trasplante o el fallecimiento. Por esta razón es necesario disponer de herramientas pronósticas útiles que nos permitan discriminar cuáles son los pacientes con FHA que tendrán una evolución desfavorable. Su objetivo es realizar una inclusión temprana y segura en lista de trasplante urgente de manera que se optimicen los recursos y los órganos disponibles.

En cuanto a las características epidemiológicas de la población analizada, son similares a los estudios disponibles¹⁰. Respecto a la etiología, la enfermedad metabólica fue la causa más frecuentemente diagnosticada, alcanzando el 30% del total^{20,21}. Probablemente se deba al hecho de tratarse de un centro de referencia en este tipo de patología y ser receptores de pacientes inmigrantes con alta incidencia de la misma. Además, se ha observado que hay más FHA de origen tóxico en el grupo de evolución favorable comparado con el desfavorable (15% vs 3,4%).

Una vez analizadas por separado las variables bioquímicas que presentaron diferencias significativas entre ambos grupos de evolución, se ha realizado una regresión logística en la que se ha obtenido un modelo que incluye como variables predictoras de mala evolución cifras de bilirrubina, INR y la presencia de encefalopatía, mejorando la probabilidad pre-test del 59,2% al 89,7%. Squires et al.¹⁸ obtuvieron resultados similares.

Puesto que el PELD es una puntuación que incluye valores de bilirrubina e INR, puede resultar útil como posible indicador predictivo de mala evolución. En nuestro caso, un punto de corte del PELD de 27 usando una curva ROC mostró una sensibilidad del 86,2% y una especificidad del 85% como predictores de evolución desfavorable. Sanchez y d'Agostino¹⁰ obtuvieron un punto de corte para el PELD de 33 puntos con una especificidad del 81%. De igual manera, Dhiman et al.¹⁵ apreciaron el mismo valor de corte para el MELD con una especificidad del 67,3%. Esta diferencia observada con respecto a nuestro estudio probablemente se deba a que, al ser centro de referencia para trasplante hepático infantil, los FHA recibidos hayan sido derivados de forma precoz por considerarse subsidiarios de dicho tratamiento.

Se realizó un análisis de supervivencia en el que se analizó la presencia de complicaciones tales como hemorragia, encefalopatía, infección o necesidad de técnicas de depuración extrarrenal junto con el valor del PELD, que previamente habían demostrado ser estadísticamente significativas en función de la evolución, para determinar su papel como predictores de mala evolución. Las únicas variables que demostraron contribuir a este desenlace fueron el valor del PELD y la encefalopatía. Esta última es ampliamente reconocida en la literatura como factor predictor de mala evolución. Sin embargo, en cuanto al PELD, se sugiere un punto de corte de 27 con el objetivo de indicar de forma precoz la necesidad de inclusión urgente en lista de espera de trasplante hepático.

Conclusiones

El PELD es un índice validado para indicación de trasplante hepático en pacientes con hepatopatía crónica que incluye el fallo de crecimiento, ítem no valorable en los casos de FHA, y cifras de albúmina que no han demostrado significación estadística para FHA.

Por el contrario, a la luz de los resultados obtenidos, la bilirrubina y el INR pueden ser predictores de mala evolución. El PELD se obtiene a partir de ambas variables, lo que hace que en pacientes sin encefalopatía o con grados leves (teniendo en cuenta la limitación de un diagnóstico complejo en edades tempranas) puede ser un elemento útil a la hora de predecir la posible necesidad de trasplante.

La presencia de encefalopatía junto con el PELD constituyen elementos adicionales de utilidad para una valoración global del paciente con FHA dirigida a predecir su posible evolución y la deseable indicación de inclusión en lista de trasplante hepático, si bien es necesario conocer sus limitaciones dada su indicación para hepatopatía crónica y realizar valoraciones dinámicas de estos pacientes. Según lo expuesto, es necesario disponer de mayor número de estudios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rajanayagam J, Coman D, Cartwright D, Lewindon PJ. Pediatric acute liver failure: Etiology, outcomes, and the role of serial PELD scores. *Pediatr Transplant.* 2013;17:362-8.

2. Liu E, MacKenzie T, Dobyns EL, Parikh CR, Karrer FM, Narkewicz MR, et al. Characterization of acute liver failure and development of a continuous risk of death staging system in children. *J Hepatol.* 2006;44:134–41.
3. Jiménez Gómez J, Rodríguez Salas M, Gilbert Pérez JJ, Ibarra de la Rosa I. Fallo hepático agudo. En: López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Rey Galán C, Rodríguez Núñez A, Baltodano Agüero A, editores. *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos*. 4.^a ed. Madrid: Publimed; 2013. p. 487–95.
4. D'Agostino D, Diaz S, Sanchez MC, Boldrini G. Management and prognosis of acute liver failure in children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:262–9.
5. Farmer DG, Venick RS, McDiarmid SV, Duffy JP, Kattan O, Hong JC, et al. Fulminant hepatic failure in children: Superior and durable outcome with liver transplantation over 25 years at a single center. *Ann Surg.* 2009;250:484–93.
6. DeVictor D, Tissieres P, Durand P, Chevret L, Debray D. Acute liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:717–29.
7. Narkewicz MR, dell Olio D, Karpen SJ, Murray KF, Schwarz K, Yazigi N, et al. Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: An opportunity for quality improvement. *J Pediatr.* 2009;155:801–6.
8. Baliga P, Alvarez S, Lindblad A, Zeng L. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: The SPLIT experience. *Liver Transpl.* 2004;10:1364–71.
9. Rhee C, Narsinh K, Venick RS, Molina RA, Nga V, Engelhardt R, et al. Predictors of clinical outcome in children undergoing orthotopic liver transplantation for acute and chronic liver disease. *Liver Transpl.* 2006;12:1347–56.
10. Sanchez MC, d'Agostino DE. Pediatric end-stage liver disease score in acute liver failure to assess poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:193–6.
11. Lee WS, McKiernan P, Kelly DA. Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:575–81.
12. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergagni G. Approaches to acute liver failure in children. *Pediatr Transplant.* 2004;8:584–8.
13. Shanmugan NP, Dhawan A. Fallo hepático agudo en niños y adolescentes. En: Jara P, Díaz C, Hierro L, Camarena C, de la Vega A, Frauca E, et al., editores. *Enfermedad hepática en el niño*. Madrid: Tile Von Spain; 2014. p. 557–71.
14. Kaur S, Kumar P, Kumar V, Sarin SK, Kumar A. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children. *Indian Pediatr.* 2013;50:677–9.
15. Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, Bhalla A, Sharma N, Ahluwalia J, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital Criteria. *Liver Transpl.* 2007;13:814–21.
16. Shanmugan N, Bansal S, Greenough A, Verma A, Dhawan A. Neonatal liver failure; etiologies and management — state of the art. *Eur J Pediatr.* 2011;170:575–81.
17. O'Grady JG, Graeme JM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989;97:439–45.
18. Squires RHJR, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148:652–8.
19. Lu BR, Gralla J, Liu E, Dobyns EL, Narkewicz MR, Sokol RJ. Evaluation of a scoring system for assessing prognosis in pediatric acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1140–5.
20. Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, Manka P, Dêchene A, Gerner P, et al. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German single center. *Ann Hepatol.* 2015;14:722–8.
21. Ciocca M, Ramonet M, Quarterolo M, López S, Cernadas C, Álvarez F, et al. Prognostic factors in paediatric acute liver failure. *Arch Dis Child.* 2008;93:48–51.