

Transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) *Alcances e importancia de la determinación de CDT*

Ruben Doroteo Alvillar
Gerente de Desarrollo de mercado LATAM
rdoroteo@sebia.com

sebia
The new language of life

Transferrina:

Definición, isoformas y utilidad



Transferrina

Generalidades

La transferrina es una glicoproteína sintetizada en los hepatocitos presente en el suero en una concentración de $\sim 2.0-3.5$ g/L

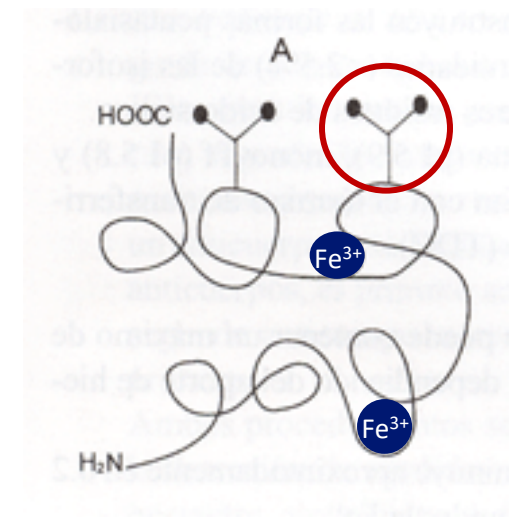
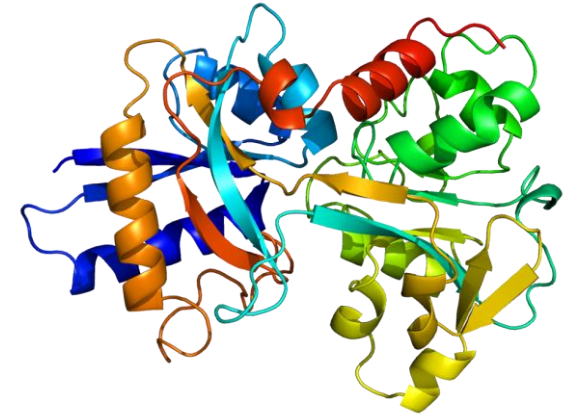
Migra en el beta 1 en el proteinograma

Consta de una sola cadena polipeptídica de 679 aminoácidos, masa molar de 79.500 g/mol

Función para transportar el hierro en el organismo:

- _ Solubilizar el hierro en condiciones fisiológicas,
- _ Bloquea la toxicidad del hierro mediada por sus propiedades de radicales libres.
- _ Transporte el hierro al compartimento intracelular.

Fuente: Isoformas de la transferrina: Utilidad clínica de su determinación, E M^a Deschamps, A Miña, MA Diéguez. Hospital Central Universitario de Asturias, 2003



Transferrina

Isoformas

La transferrina contiene modificaciones postraduccionales: 2 cadenas de carbohidratos de dos o tres antenas que contienen: N-acetilglucosamina, manosa, galactosa y un ácido siálico (el único residuo cargado).

El número total de ácidos siálicos forma la base para la denominación de las glicoforma

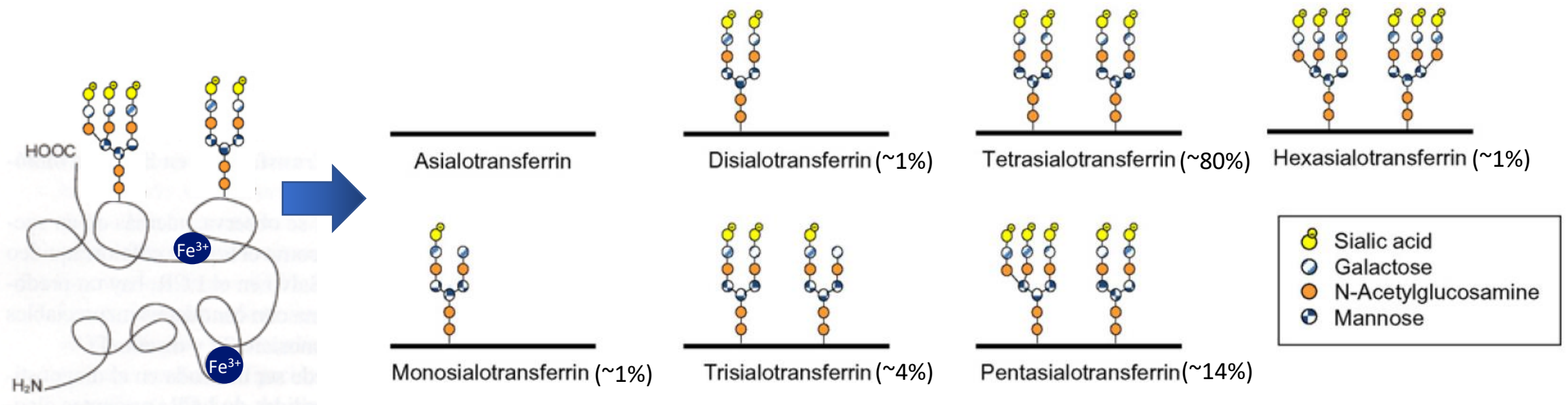
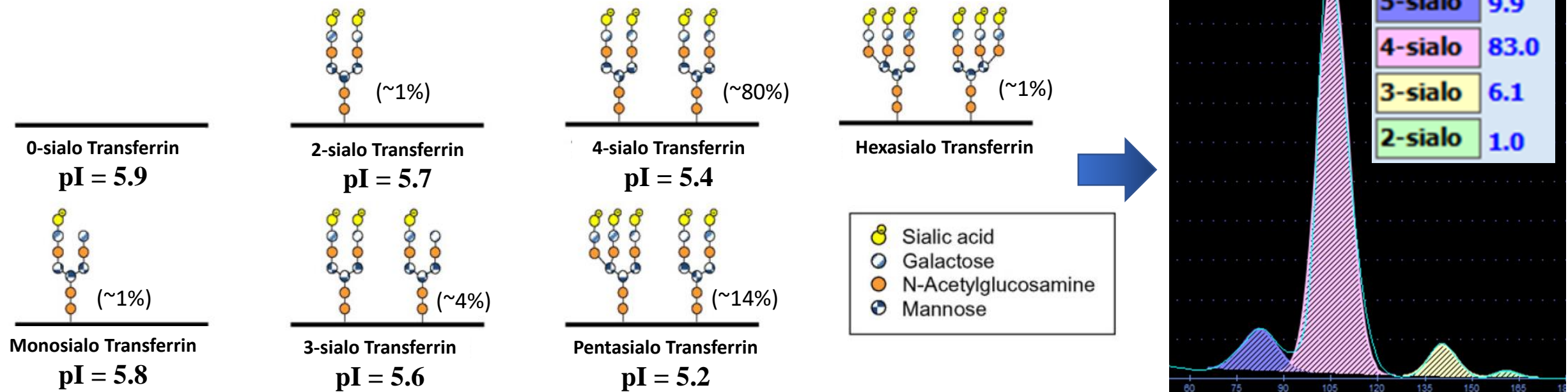


Fig. 1. Structural illustration of different human transferrin glycoforms. Following sustained heavy alcohol consumption, the amounts of disialo- and asialotransferrin to total transferrin fraction (%) in serum become increased while the amount of tetrasialotransferrin is correspondingly reduced [17].

Transferrina *Isoformas*



Cada isoforma tiene una movilidad diferente según su contenido de ácido siálico (punto isoeléctrico entre 5,2 y 5,9).

Fig. 1. Structural illustration of different human transferrin glycoforms. Following sustained heavy alcohol consumption, the amounts of disialo- and asialotransferrin to total transferrin fraction (%) in serum become increased while the amount of tetrasialotransferrin is correspondingly reduced [17].

Transferrina deficiente en carbohidratos (CDT)

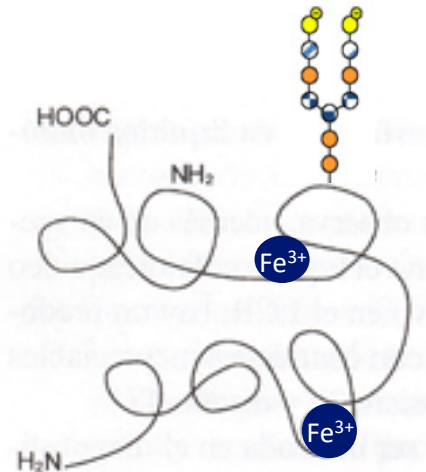
Biomarcador de consumo de alcohol

La cantidad de **disialotransferrina aumenta en respuesta al consumo excesivo de alcohol**: una ingesta diaria promedio de al menos **40-60 g de etanol durante al menos 1-2 semanas (o 50-80 g/día durante 10 días)**.

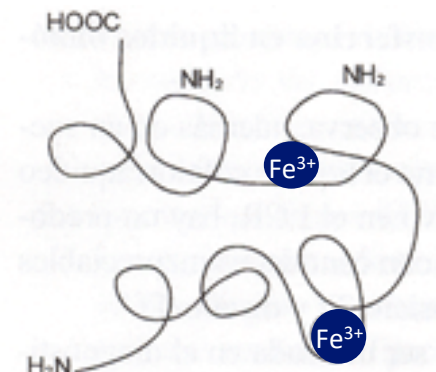
La segunda isoforma en aumentar es la **asialotransferrina**, por ello se denominó “**transferrina deficiente en carbohidratos**” (CDT)

Por lo tanto, el nivel de CDT representa el **consumo de alcohol durante 1 o 2 semanas anteriores**, es biomarcador específico para el **consumo excesivo de alcohol crónico** y para controlar la abstinencia durante el tratamiento.

Fuente: Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT), Anders Helander et al, Clinica Chimica Acta, 2016

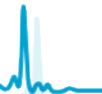


1 Disialotransferrina



2 Asialotransferrina

Situacion mundial: Consumo del alcohol



Consumo de alcohol

Contenido alcohólico

El consumo de alcohol puede describirse en términos de **gramos de alcohol consumido o por el contenido alcohólico** de las distintas bebidas, en forma de **unidades de bebida estándar**.

Una bebida estándar contiene **10 gramos** de alcohol



Cerveza



Vino



Destilados

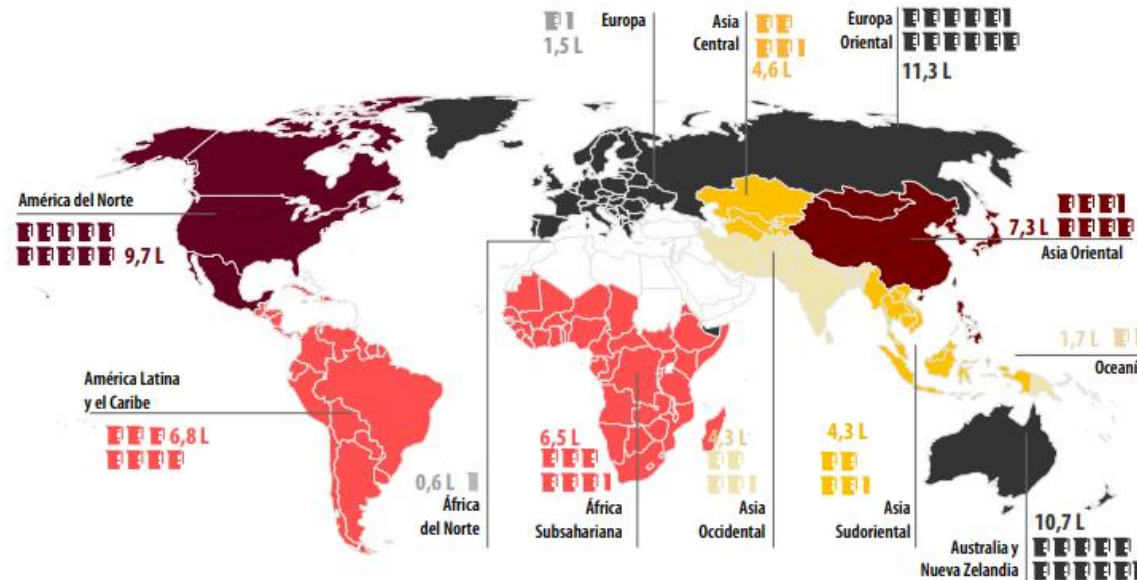
Una bebida estándar de 10gr es equivalente a:

- *1 vaso de cerveza de 250 ml (al 5°)*
- *1 copa de vino de 100 ml (al 12°)*
- *1 vaso de whisky de 30 ml (al 40°)*
- *1 vaso de licor destilado (40 ml).*

Consumo de alcohol

Situación mundial

Figura 3. Consumo total de alcohol per cápita (APC) en adultos (mayores de 15 años; en litros de alcohol puro) por subregión de las Naciones Unidas, 2016



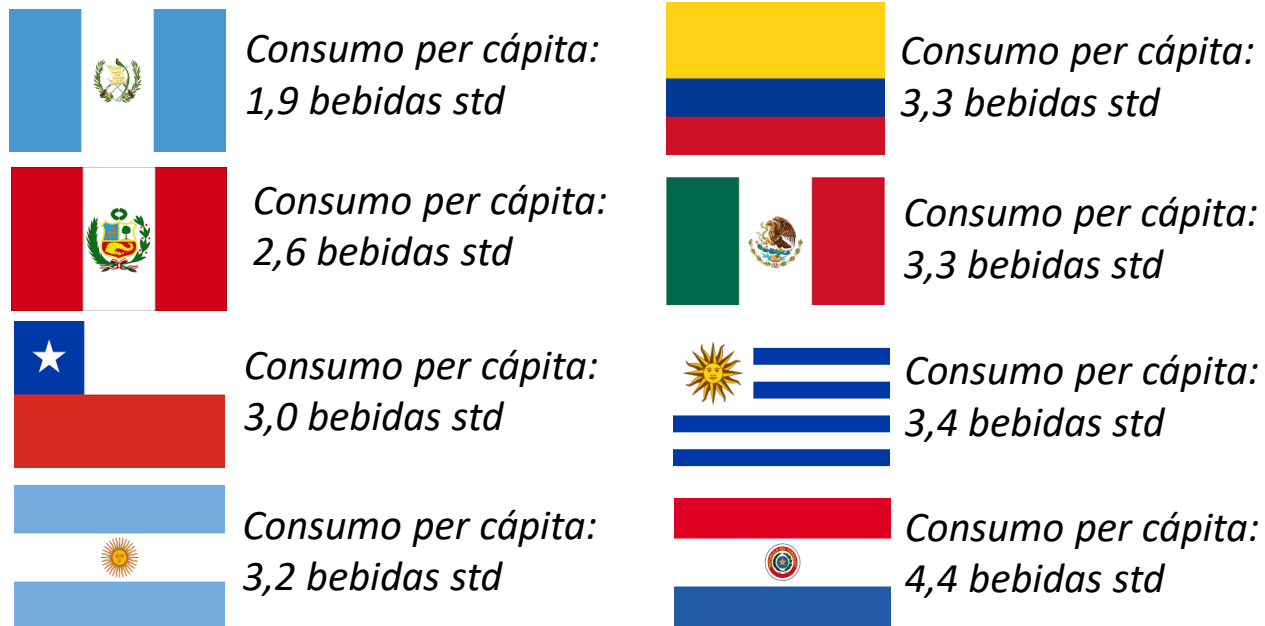
Fuente: Shield, K., Manthey, J., Rylett, M., Probst, C., Wettlaufer, A., Parry, C. D., & Rehm, J. (2020). National, regional, and global burdens of disease from 2000 to 2016 attributable to alcohol use: a comparative risk assessment study. *The Lancet Public Health*, 5(1), e51-e61.

En el 2016, el 46,1% de la población adulta (personas >15 años) había consumido alcohol en el último año. Desde el 2012, el consumo de alcohol per cápita en adultos es de 8,0 litros de alcohol puro. En 2016 el alcohol fue la causa de más de 379,000.

Consumo de alcohol

Continente americano

En 2016 en promedio, los bebedores de la Región de América consumieron aproximadamente a 2,3 bebidas todos los días.



Consumo diario de alcohol por género: Los bebedores masculinos (4,3 bebidas) consumieron aproximadamente tres veces más bebidas alcohólicas al día que las mujeres (1,4 bebidas).

Consumo de alcohol

Contenido alcohólico

La Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica 3 tipos de consumo:

- **Consumo de riesgo:** consumo regular de 20 a 40g diarios de alcohol en mujeres y de 40 a 60g diarios en varones.
- **Consumo perjudicial:** consumo demás de 40g de alcohol al día en mujeres y de más de 60g al día en hombres.
- **Consumo excesivo episódico o circunstancial:** consumo por parte de un adulto, de por lo menos 60g de alcohol en una sola ocasión.



Nivel de riesgo	Consumo diario de alcohol (g/día)	
	Hombres	Mujeres
Bajo riesgo	1 a 40 g/día = 4 Bebidas	1 a 20 g/día = 2 Bebidas
Riesgo moderado	40 a 60 g/día = 6 Bebidas	> 20 a 40 g/día = 4 Bebidas
Alto riesgo	60 a 100 g/día = 10 Bebidas	> 40 a 60 g/día = 6 Bebidas
Riesgo muy alto	>100 g/día >10 Bebidas	>60 g/día >6 Bebidas

Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016

GBD 2016 Alcohol Collaborators*



Results

Global, regional, and national trends in alcohol consumption

In 2016, 32.5% (95% uncertainty interval [UI] 30.0–35.2) of people globally were current drinkers. 25% (95% UI 23–27) of females were current drinkers, as were 39% (36–43) of males (appendix 2). These percentages corresponded to 2.4 billion (95% UI 2.2–2.6) people globally who were current drinkers, with 1.5 billion (1.4–1.6) male current drinkers and 0.9 billion (0.8–1.0) female current drinkers (appendix 2, pp 2–1994). Globally, the mean amount of alcohol consumed was 0.73 (95% UI 0.68–0.78) standard drinks daily for females and 1.7 (1.5–1.9) standard drinks daily for males.

Global patterns in alcohol-attributable deaths and disease burden

In 2016, 2.8 million deaths (95% UI 2.4–3.3) were attributed to alcohol use. This corresponds to 2.2% (95% UI 1.5–3.0) of total age-standardised deaths among females and 6.8% (5.8–8.0) among males. In terms of overall disease burden, alcohol use led to 1.6% (95% UI 1.4–2.0) of total DALYs globally in 2016 among females and 6.0% (5.4–6.7) among males. Globally, alcohol use was ranked as the seventh leading risk factor for premature death and disability in 2016, compared with other risk factors in the GBD studies. Among the population aged 15–49 years, alcohol use was the leading global risk factor for risk-attributable disease burden, causing 8.9% (95% UI 7.8–9.9) of attributable DALYs for men and 2.3% (2.0–2.6) for women. Among the population aged 15–49 years, 3.8% (95% UI 3.2–4.3) of female deaths and 12.2% (10.8–13.6) of male deaths were attributable to alcohol use.

Marcadores biológicos del alcoholismo



Consumo de alcohol crónico

Pruebas de laboratorio



Marcadores de alcoholismo agudo

- Etanolemia
- Glucurónico de etilo (EtG)

Marcadores de alcoholismo crónico

- Gamma glutamil transferasa (γ GT)
- Volumen celular medio (MCV)
- Alanina aminotransferasa (ALT) y Aspartato aminotransferasa (AST)
- Transferrina deficiente en carbohidratos (CDT)

Marcadores biológicos

Comparación

Característica	CDT	γ GT	MCV
Sensibilidad*	40-94%	30-70%	15-60%
Especificidad*	82-100%	11-85%	30-91%
Vida media	12-17 días	2-3 semanas	3 meses
Normalización	4 semanas	2 meses	3 – 4 meses
Cantidad de alcohol necesaria para inducir un aumento / Tiempo	50-80 g/día 1 semana	80-200 g/día Pocas semanas	< 80 g/día Pocos meses

• Varían según el estudio, la población considerada, el consumo de alcohol y los ensayos de cuantificación.



Métodos para el análisis de CDT

Isoformas detectadas

ready increased [17,34]. The diagnostic sensitivity of asialotransferrin is therefore lower than for disialotransferrin. Furthermore, because the standardisation work should focus on the clinically most relevant and for simplicity reasons a single analyte, serum disialotransferrin (i.e. disialylated mono-glycan transferrin) (Fig. 1) [33] was chosen as the single target for CDT standardisation [39]; it is also the primary but not sole transferrin fraction for CDT determination [40].

Among the chemical principles and laboratory techniques employed for measurement of serum CDT, specific advantages of measurement procedures based on HPLC and CE include the separation and quantification of the full spectrum of transferrin glycoforms. Furthermore, the visible documentation of the transferrin profile (in chromatograms or electropherograms) makes it possible to detect potential analytical interferences, including a variety of genetic transferrin variants [34,43],

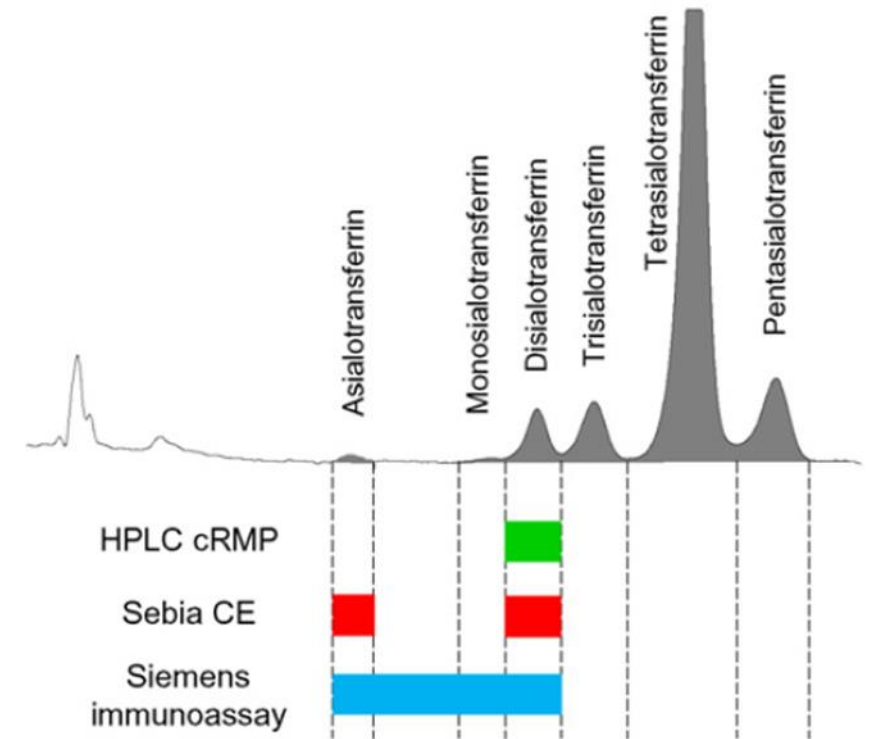


Fig. 3. Visualisation of the transferrin glycoforms measured by a selection of the currently used CDT measurement procedures, to highlight the differences in the “CDT” analyte. It should be noted that most but not all HPLC and CE methods can selectively measure disialotransferrin, or the sum of disialo- and asialotransferrin. HPLC cRMP, high-performance liquid chromatography candidate reference measurement procedure for CDT [50]; Sebia CE, Sebia CAPILLARYS CDT capillary zone electrophoresis assay (Sebia, Lisses, France); Siemens immunoassay, Siemens N Latex CDT immunonephelometric assay (Siemens, Marburg, Germany).

¿Cuál es la estandarización de CDT recomendada por la IFCC?

Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT)[☆]



Anders Helander^{a,*}, Jos Wielders^b, Raymond Anton^c, Torsten Arndt^d, Vincenza Bianchi^e, Jean Deenmamode^f, Jan-Olof Jeppsson^g, John B. Whitfield^h, Cas Weykampⁱ, François Schellenberg^j,
on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Standardisation of Carbohydrate-Deficient Transferrin (IFCC WG-CDT)¹:

2. Need for standardisation of CDT

Development of a CDT method suitable for routine clinical use turned out to be challenging and the first commercial test kit (CDTect) [21] for use on serum samples was not introduced until 1992. In the CDTect and similar assays, a CDT fraction was separated from the other transferrin glycoforms by ion-exchange chromatography on disposable mini-columns, followed by immunochemical measurement of the transferrin amount in the CDT fraction [22,23]. Subsequently, a direct CDT immunoassay [22,24], and methods based on high-performance liquid chromatography (HPLC) [20,25] and capillary electrophoresis (CE) [26–29], intended for routine quantification of serum CDT have replaced the indirect immunoassays.

A problem related to CDT measurement is that different methods cover variable fractions of the transferrin glycoforms (i.e. different analytes) normally present in blood (Fig. 3). In addition, because CDT measurement was not standardised, a wide array of method-dependent cut-off values have been used. Another inconsistency between CDT methods is that the test result has been expressed as either absolute (e.g. mg/L or U/L) or relative (e.g. % of total transferrin or % of disialotransferrin) amounts [30]. Because these differences complicated interpretation of CDT results across methods and studies, and limited its clinical and forensic use as alcohol biomarker, the need for standardisation of CDT measurement became obvious. The goal is that different methods should produce identical results, permitting use of common cut-offs. An example of the value of such work was obtained

Calibración del sistema *IFCC (WG-CDT)*

CDT-IFCC = 2-sialotransferrina calibrada

El término CDT IFCC se utiliza para indicar **2-sialotransferrina** que de acuerdo con la primera recomendación del grupo de trabajo IFCC (WG-CDT) "**debe ser la molécula diana principal para la medición de CDT y el único analito en el que se basa la estandarización de CDT**".

Método de referencia del grupo de trabajo IFCC

Validación y uso

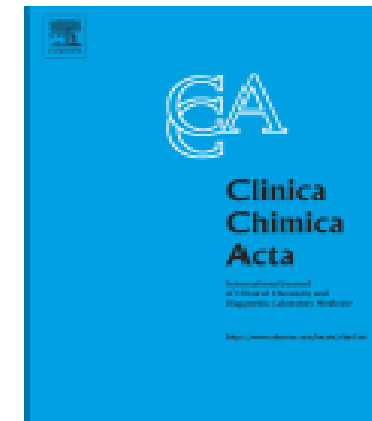
IFCC approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): Its validation and use

François Schellenberg, Jos Wielders, Raymond Anton, Vincenza Bianchi, Jean Deenmamode, Cas Weykamp, John Whitfield, Jan-Olof Jeppsson, Anders Helander

To appear in: *Clinica Chimica Acta*

Received date: 21 December 2016

Accepted date: 21 December 2016

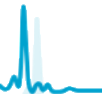
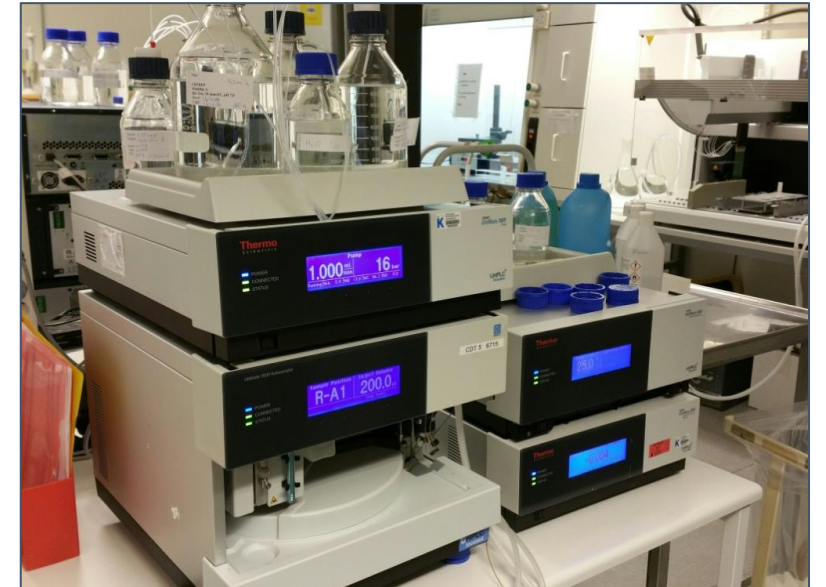


Material de medición de referencia

1. Calibradores primarios

Los calibradores primarios se utilizan para calibrar el instrumento de HPLC de referencia de la investigación.

Cantidades conocidas de di- (6 niveles), tri-, tetra- y pentasialo transferrina se añaden a un suero virgen (sin ningunas isoformas de transferrina). Este suero se analiza en el instrumento de referencia para probar la idoneidad del uso de una concentración relativa (% cdt).



Procedimiento de medición de referencia

2. *Calibradores secundarios*

Las cantidades conocidas de disialotransferrina (la medición objetivo) se añaden a un suero (5 niveles). Los sueros líquidos obtenidos se analizan utilizando el método de referencia para establecer los valores objetivo para cada nivel.

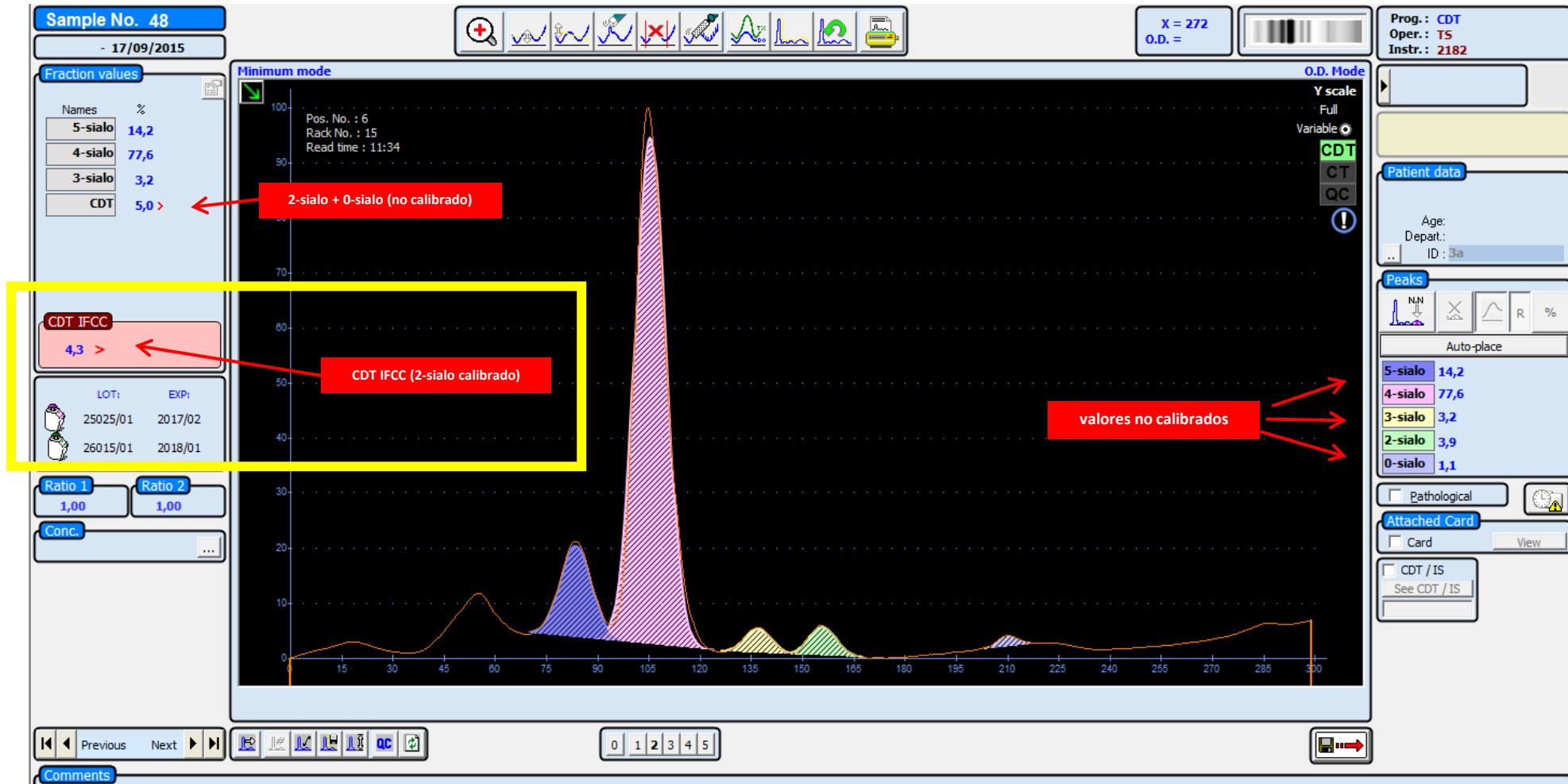
Sebia ha elegido 2 niveles cerca del corte (~ 1.5 y 3.5% del 2-sialo): utilizamos estos calibradores para asignar los valores objetivo para los calibradores liofilizados comercializados.

El uso de los calibradores comerciales permite obtener resultados consistentes con el método de referencia.



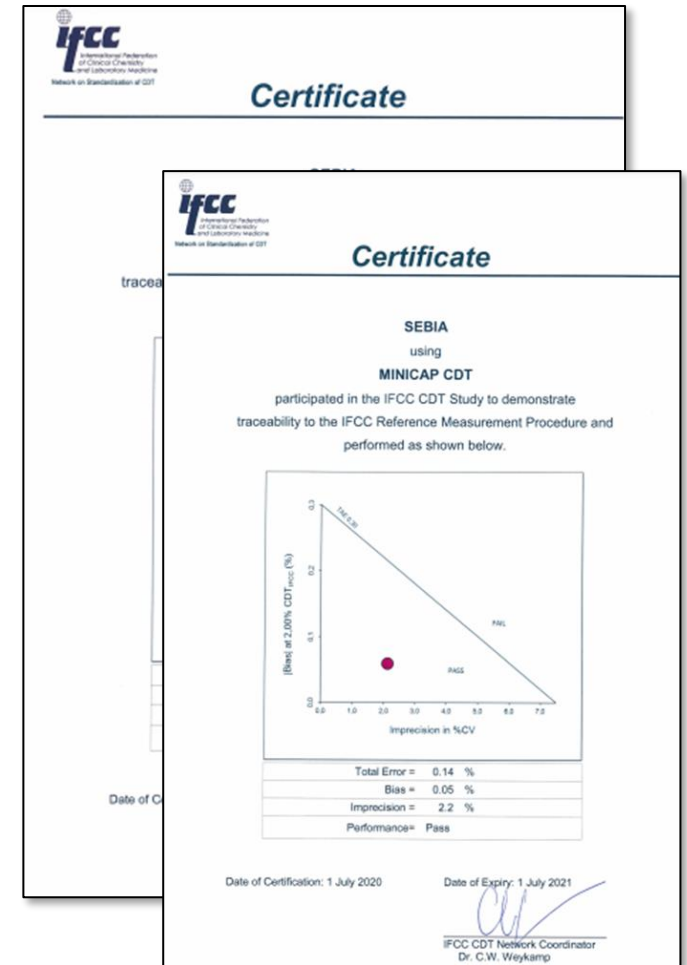
PERFIL CDT-IFCC

Resultados en Electroforesis capilar



International standardization of CDT measurement leads to significant changes and improvements in 2018

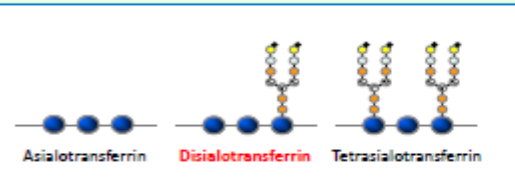
- El WG-CDT definió el analito como **disialotransferrina** y seleccionó un método HPLC como procedimiento de medición de referencia candidato (cRMP).
- El WG demostró una **correlación lineal de todos los métodos comerciales de CDT con el cRMP**, lo que indica que era posible la estandarización de la medición de CDT.
- Los resultados de CDT obtenidos usando métodos calibrados se denominan **CDT-IFCC**
- El límite superior del **intervalo de referencia es 1,7% de CDT-IFCC**. En el uso forense, límite de decisión es **2,0%**.
- Todos los métodos comerciales serán probados anualmente por la IFCC y los fabricantes que cumplan recibirán un **certificado de la IFCC** para demostrar el desempeño de sus métodos.



Routine IFCC-standardised CDT measurement (CDT_{IFCC}) by the Sebia CAPILLARYS CDT assay

Anders Helander^{a,b*}, Hanna Nylén^a, Helén Dahl^a, Gösta Eggertsen^{a,b}

^aKarolinska University Laboratory Huddinge, Clinical Chemistry, and ^bKarolinska Institutet, Department of Laboratory Medicine, Stockholm, Sweden



CONCLUSION

The results indicated that a laboratory setup for routine measurement of IFCC-standardised values of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT_{IFCC}), using high-throughput multicapillary CE analysis with a confirmatory HPLC analysis option, will combine rapid quantitative and qualitative workflow with enhanced analytical safety. This analytical setup is in routine use at the Karolinska University Laboratory since 2016.

BACKGROUND

Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) is a glycoform profile of serum transferrin that increases in response to heavy alcohol intake and returns to baseline following weeks of abstinence. When the CDT test is used as a routine clinical biomarker to indicate chronic high alcohol consumption, the array of CDT measurement procedures using different analytical techniques and reference limits has hampered comparison of results. The IFCC therefore founded a working group on CDT standardisation (IFCC WG-CDT), aiming to define the CDT measurand (% of disialotransferrin to total transferrin), select a reference measurement procedure (RMP), assign values to calibrators, and setting a clinical reference interval.¹

AIM OF STUDY

This study was undertaken to evaluate the performance of the Sebia CAPILLARYS CDT capillary electrophoresis assay for routine measurement of IFCC-standardised CDT values (CDT_{IFCC}).

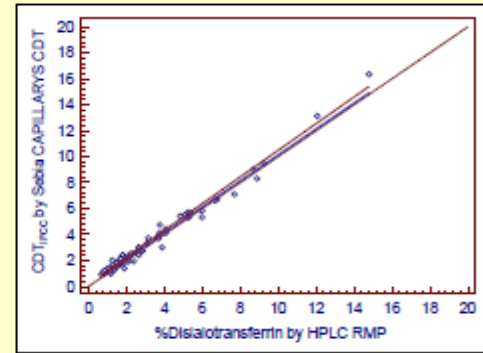


Fig. 1. Comparison of CDT_{IFCC} results generated by the Sebia CAPILLARYS CDT and %disialotransferrin values by the HPLC RMP.

RESULTS

The CAPILLARYS CDT assay generated lower %CDT (% disialotransferrin) values compared with the HPLC RMP. However, following method standardisation according to the IFCC WG-CDT recommendations,¹ the CDT_{IFCC} results automatically generated by the CAPILLARYS CDT agreed well with those obtained by the HPLC RMP (slope 1.02, intercept 0.06; $r^2=0.984$; $N=84$)(Fig. 1).

Excelente correlación de Capillarys con el método de referencia IFCC después de la estandarización

Standardisation des méthodes d'électrophorèse capillaire Capillarys® CDT et Minicap® CDT par rapport à la méthode de référence IFCC

Standardization of the capillary electrophoresis procedures Capillarys® CDT and Minicap® CDT in comparison to the IFCC reference measurement procedure

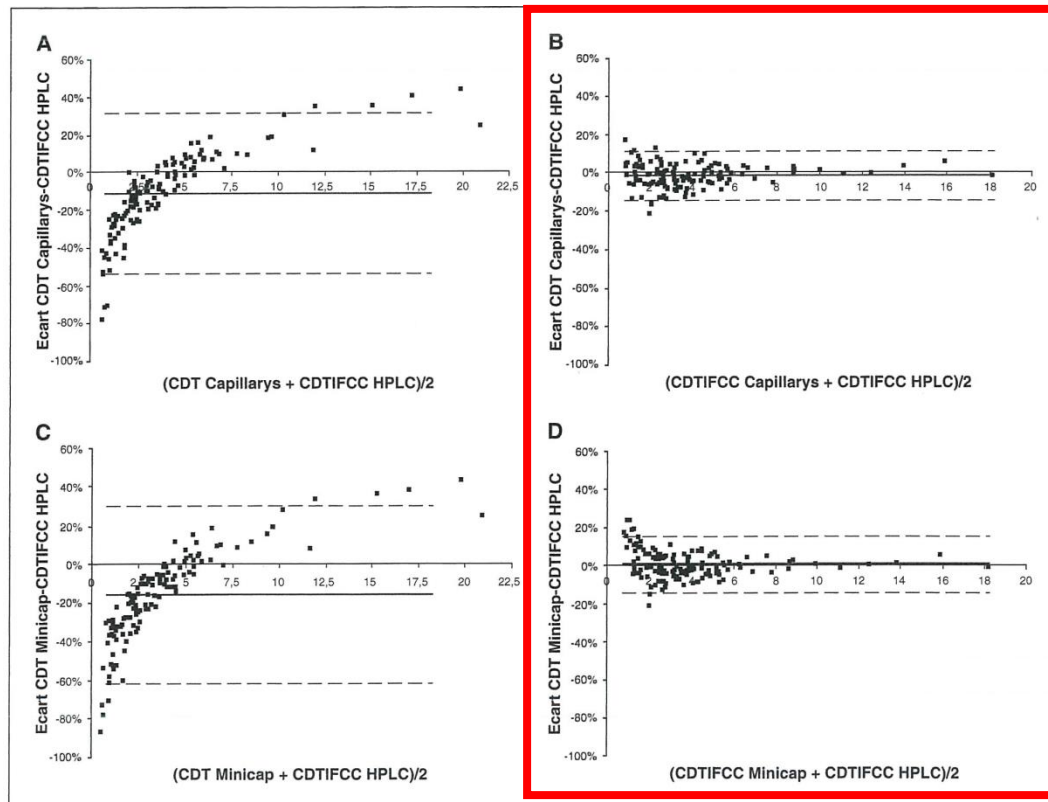


Figure 2. Graphes de Bland Altman des écarts avec la méthode HPLC de référence IFCC avant (gauche) et après (droite) standardisation pour le Capillarys® (A et B) et le Minicap® (C et D). Les traits continus représentent l'écart moyen, les traits discontinus le 95^e centile de l'intervalle de confiance.

Valores comparables de Capillarys y Minicap con el método de referencia IFCC después de la estandarización

¿CDT "clásico" o CDT-IFCC?

Un usuario puede optar por utilizar el método "clásico" CDT o el método CDT-IFCC en Capillarys 2 / Capillarys 2 Flex Piercing / Capillarys 3 y Minicap / Minicap Flex Piercing)

Todas las versiones de Phoresis

CDT clásico

No hay necesidad de calibración del sistema

CDT reportado = 2-sialo + 0-sialo
(si 0-sialo está presente)

CDT positivo >1,6

Phoresis ≥ 9.15

CDT-IFCC

Requerir una calibración del sistema

CDT reportado = 2-sialo calibrado solamente
(si 0-sialo está presente, no se utiliza)

CDT positivo >2.0

Propuesta de Sebia en la determinación de CDT

Electroforesis capilar

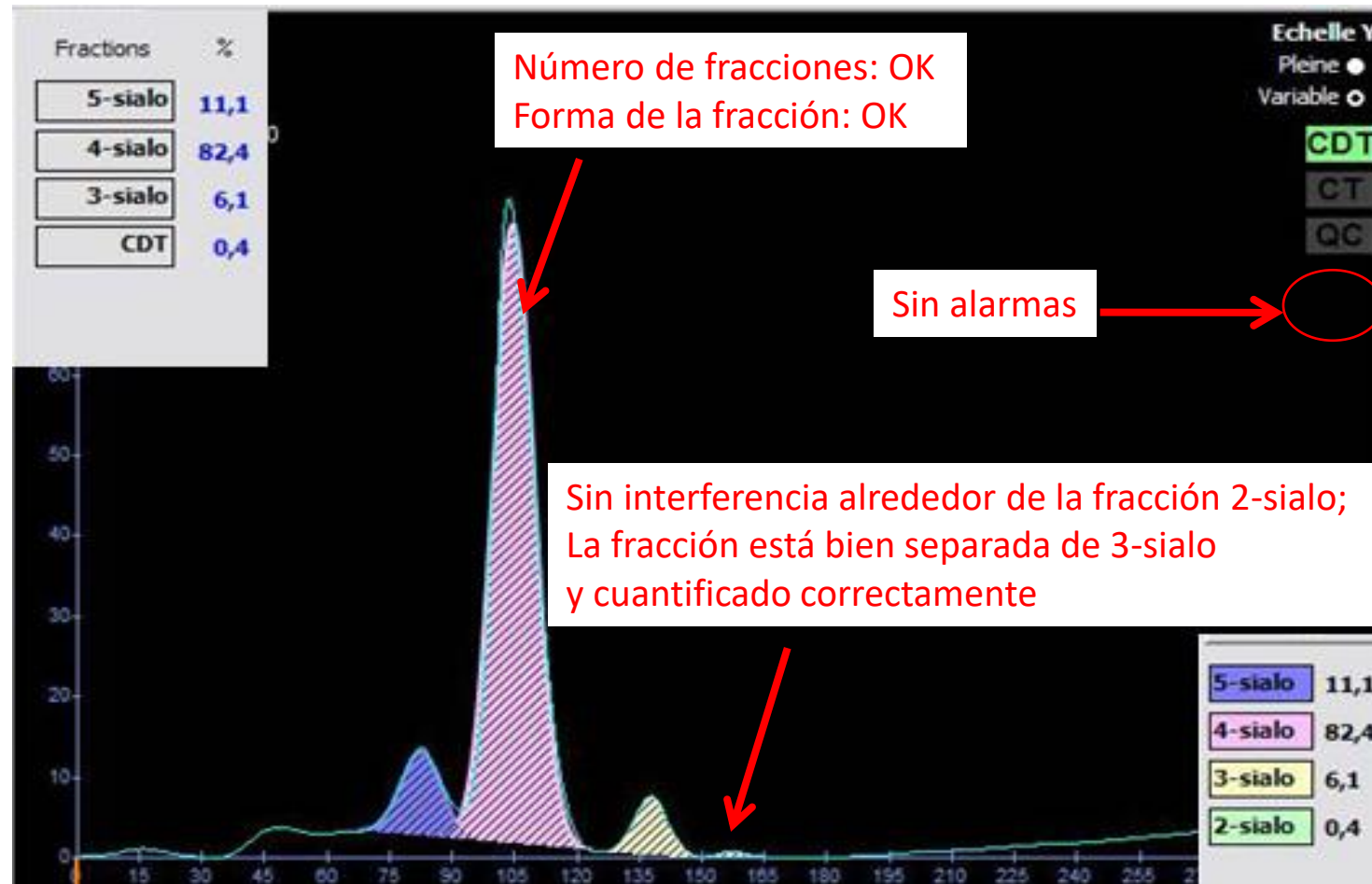
Propuesta de Sebia



Descripción	Capillarys 3 Tera	Capillarys 3 Octa	Minicap FP
Automático	Si		
Tipo de muestra	Muestras de Suero (10 días entre 2 y 8 °C ó, 12 meses entre -18 / - 30°C)		
Rendimiento	75 pruebas/hora	49 pruebas/hora	10 pruebas/hora
Control de calidad	Control normal CDT - PN 4795 Control Intermediate CDT - PN 4773 Control alto CDT control - PN 4772		
Calibrador*	Dos CALIBRADORES CDT están diseñados para la calibración de la fracción CDTIFCC: Calibrador 1 y Calibrador 2		

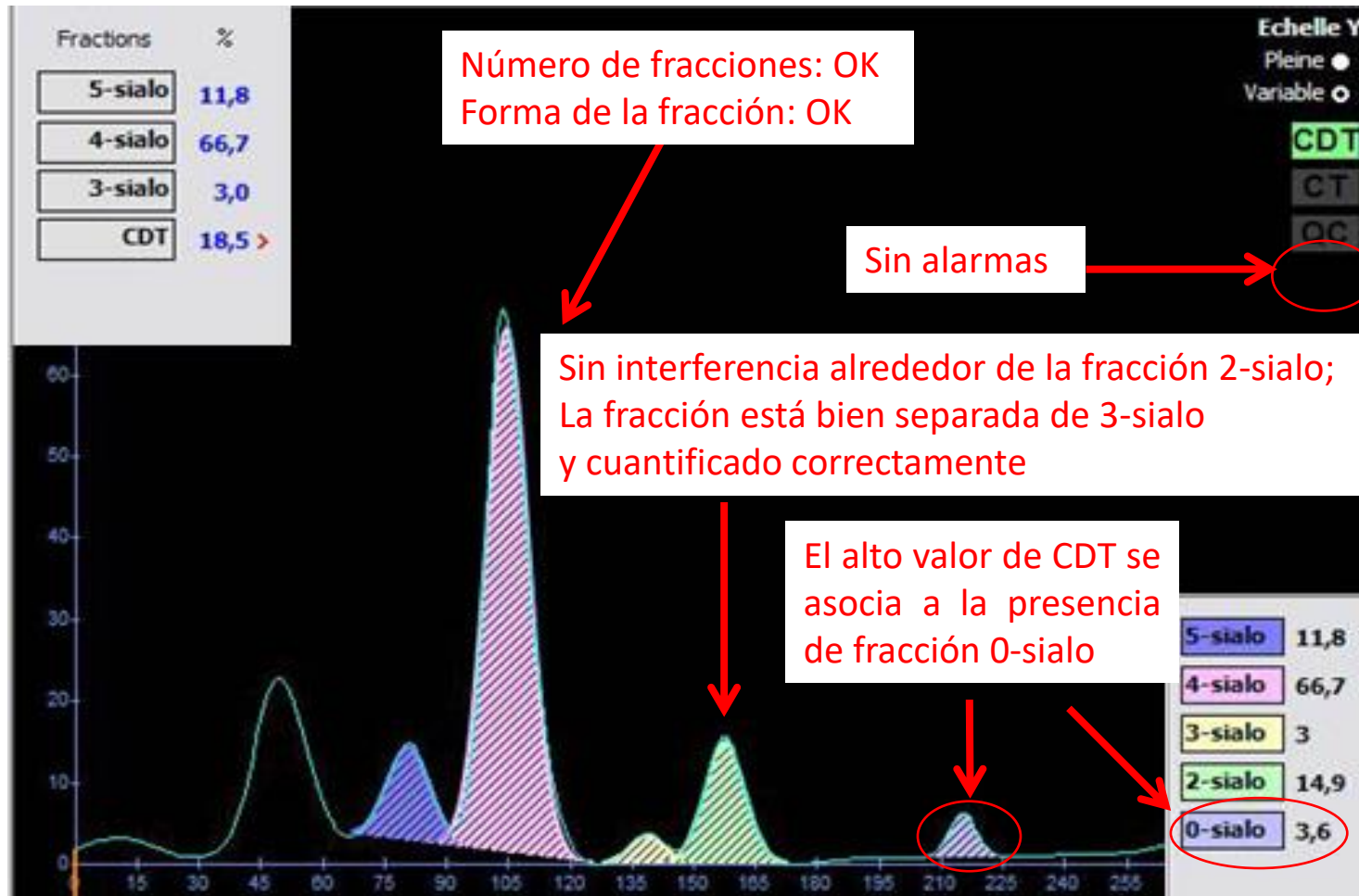
Perfil CDT: Muestra normal

Validación visual



Perfil CDT: Muestra patológica

Validación visual



Resultados obtenidos con la técnica clásica-CDT

Grupo etáreo

Table 1

Mean of percentage of each transferrin glycoform by age group or by sex.

Age group in years (number)	% 5-Sialo transferrin (SD)	% 4-Sialo transferrin (SD)	% 3-Sialo transferrin (SD)	% CDT (SD)
0-5 (M 14, F 15)	19.5 (5.4) ^a	77.2 (5.5)	2.8 (1.4)	0.5 (0.3)
6-11 (M 18, F 11)	19.0 (5.1)	78.1 (4.6)	2.4 (1.4)	0.5 (0.2)
12-15 (M 17, F 20)	17.9 (3.1)	79.1 (2.8)	2.3 (1.2)	0.6 (0.2)
16-18 (M 14, F 10)	17.5 (3.5)	79.4 (3.3)	2.5 (1.2)	0.7 (0.6)
>18 (M 7, F 7)	19.0 (5.2)	78.0 (4.7)	2.4 (0.9)	0.6 (0.5)
0-18 (119)	18.5 (4.4)	78.5 (4.2)	2.5 (1.3)	0.6 (0.3)
All males (70)	18.7 (4.7)	78.3 (4.5)	2.4 (1.3)	0.6 (0.4)
All females (63)	18.4 (4.1)	78.6 (3.9)	2.6 (1.2)	0.5 (0.2)
All (133)	18.6 (4.4)	78.4 (4.2)	2.5 (1.2)	0.6 (0.4)
One-way ANOVA ^b	$p = 0.42$	$p = 0.28$	$p = 0.67$	$p = 0.70$

5-Sialo, 4-sialo and 3-sialo = penta-, tetra- and trisialotransferrin respectively.
 CDT = Carbohydrate Deficient Transferrin (asialo-, mono- and disialotransferrin).
 M = Male, F = Female.

^a Standard deviation.

^b p -Value for comparing % of each transferrin glycoform across all age groups.

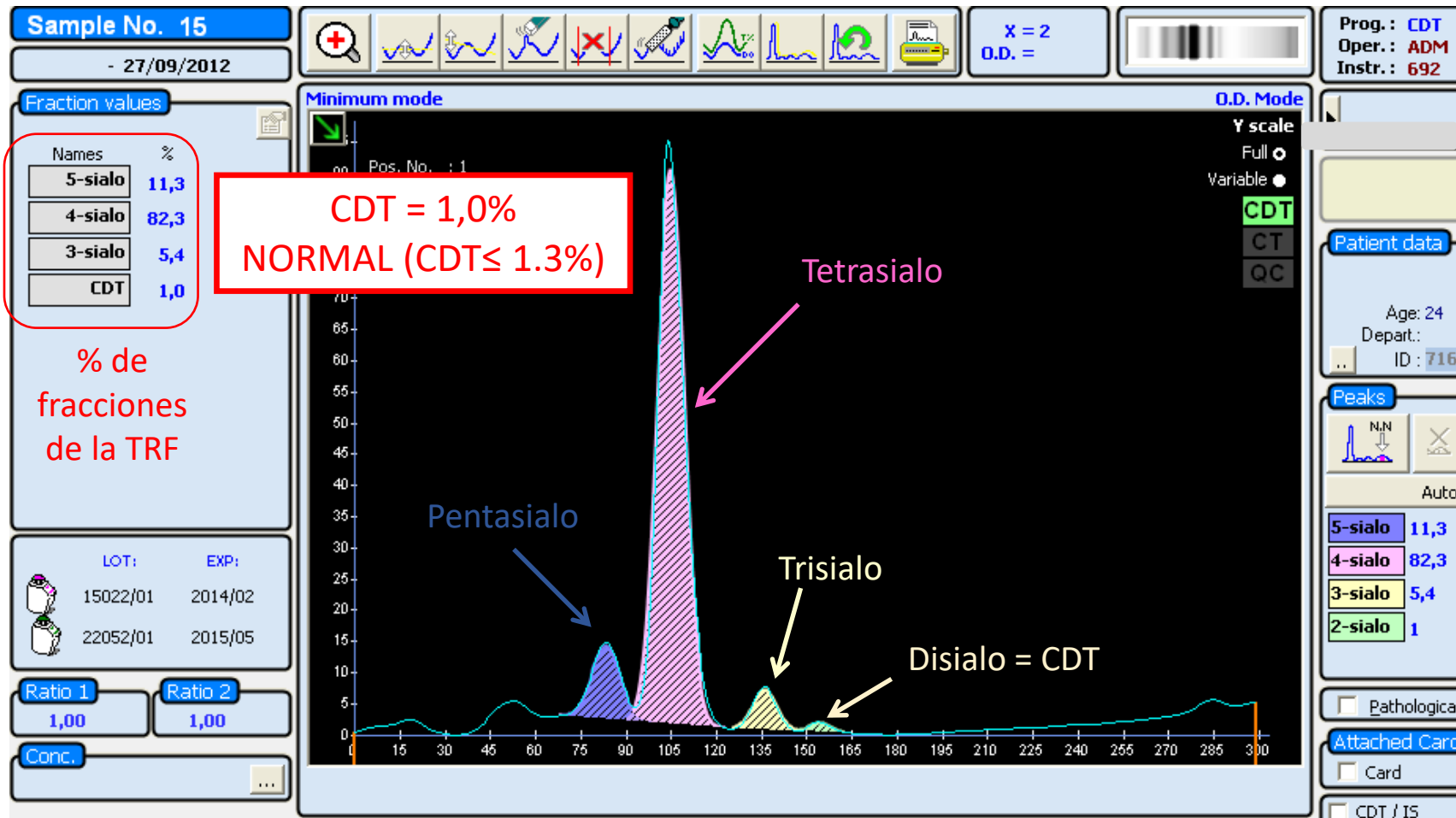
F. Parente et al. / Clinica Chimica Acta 411 (2010) 64-66

Interpretación de resultados

Método clásico - CDT

Interpretación de resultados

Muestra normal



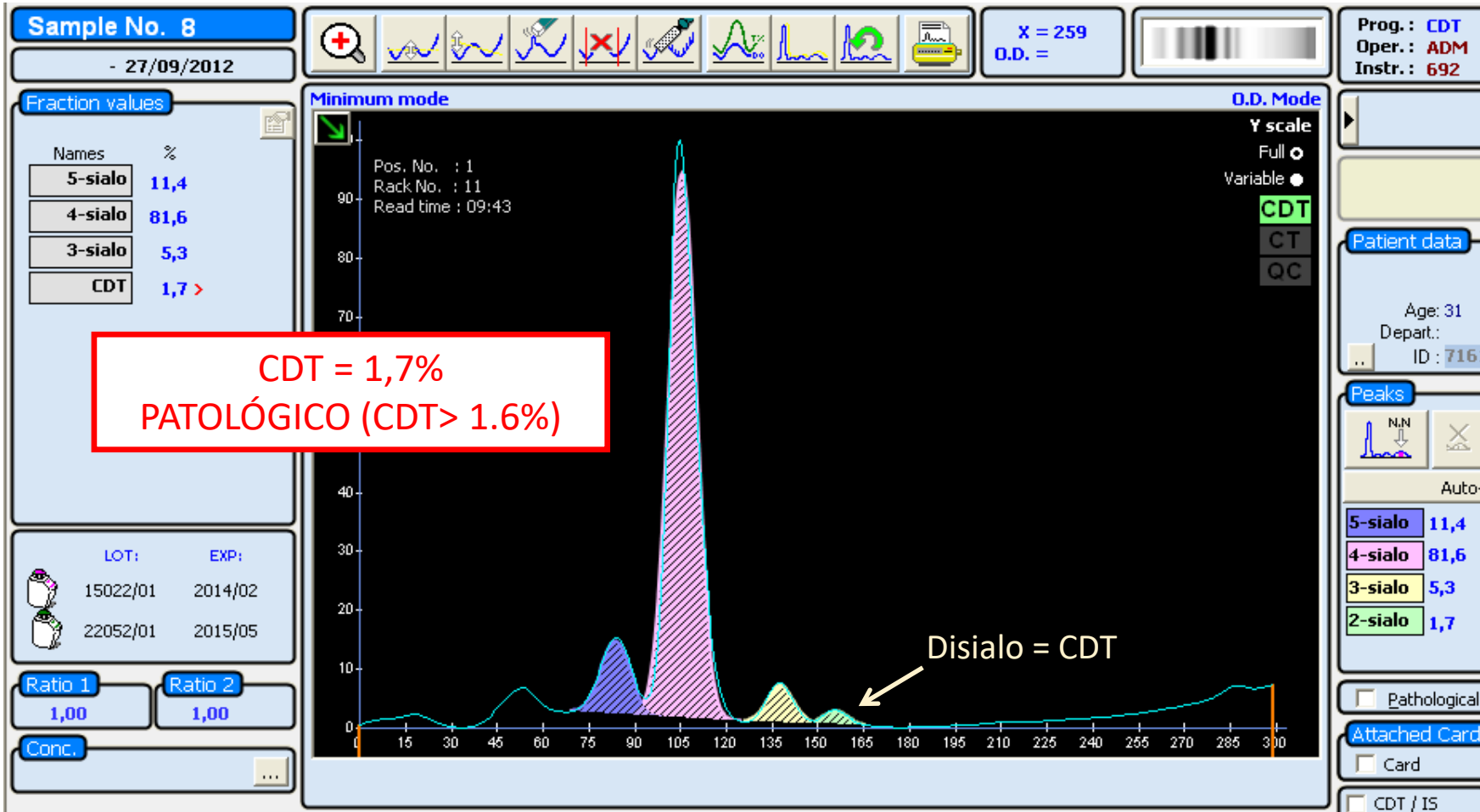
Paciente normal:
CDT es $\leq 1,3\%$

Resultado no concluyente:
 $1.3\% < \text{valor de CDT} \leq 1.6\%$

Paciente patológico:
CDT $> 1,6\%$

Interpretación de resultados

Muestra patológica



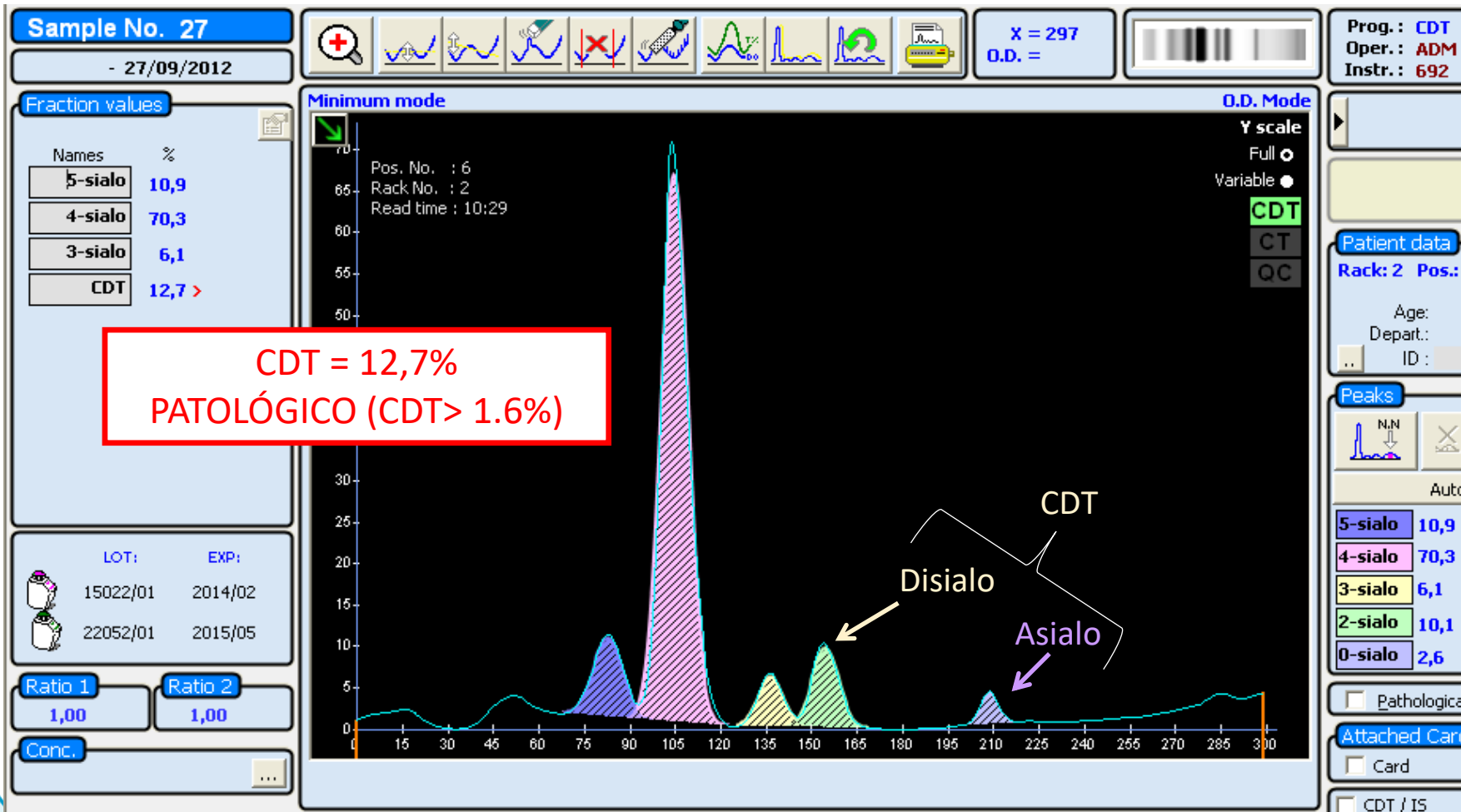
Paciente normal:
CDT es $\leq 1,3\%$

Resultado no concluyente:
 $1.3\% < \text{valor de CDT} \leq 1.6\%$

Paciente patológico:
CDT $> 1,6\%$

Interpretación de resultados

Muestra patológica



Paciente normal:
CDT es $\leq 1,3\%$

Resultado no concluyente:
 $1.3\% < \text{valor de CDT} \leq 1.6\%$

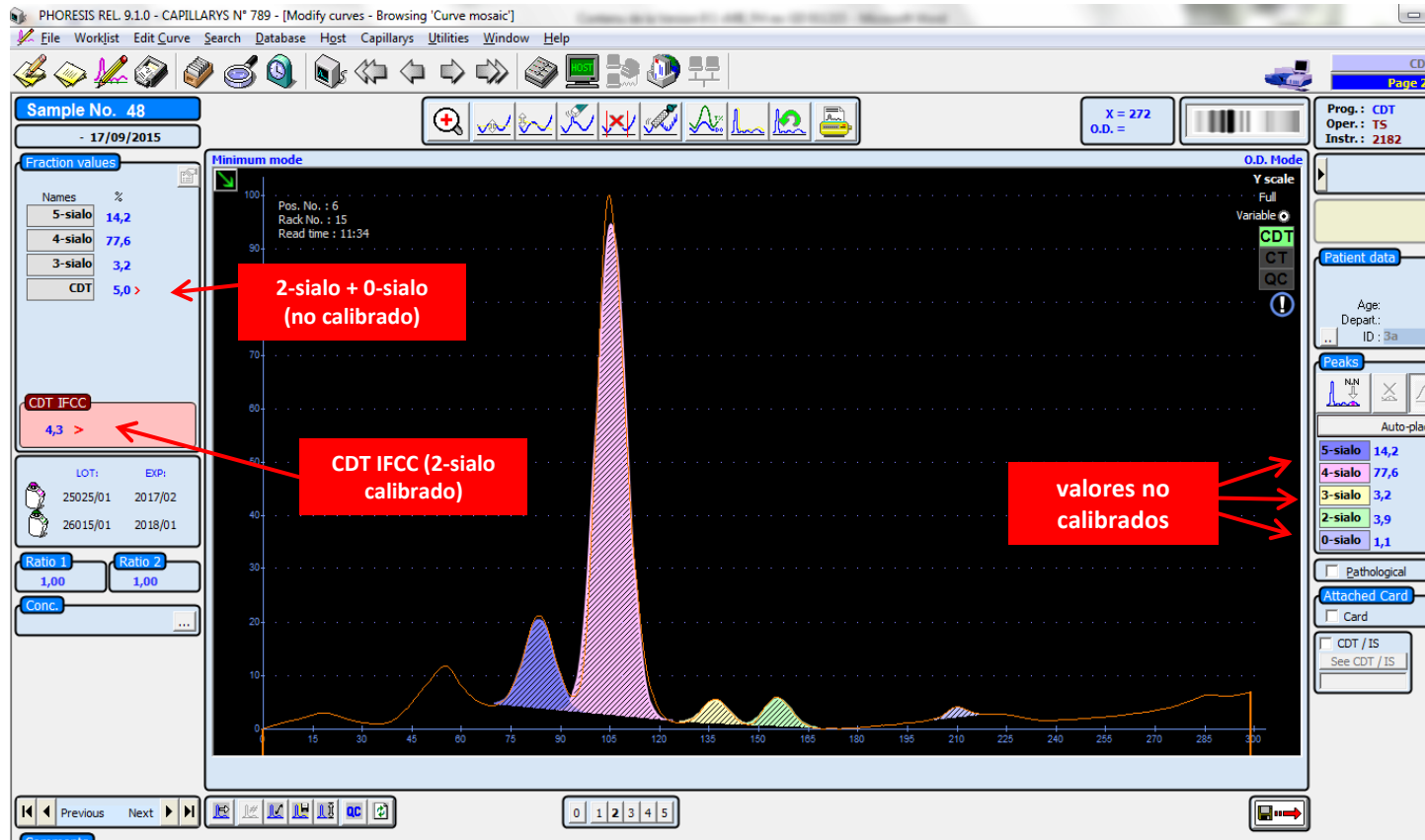
Paciente patológico:
CDT $> 1,6\%$

Interpretación de resultados

Método IFCC-CDT

Interpretación de resultados

Muestra patológica

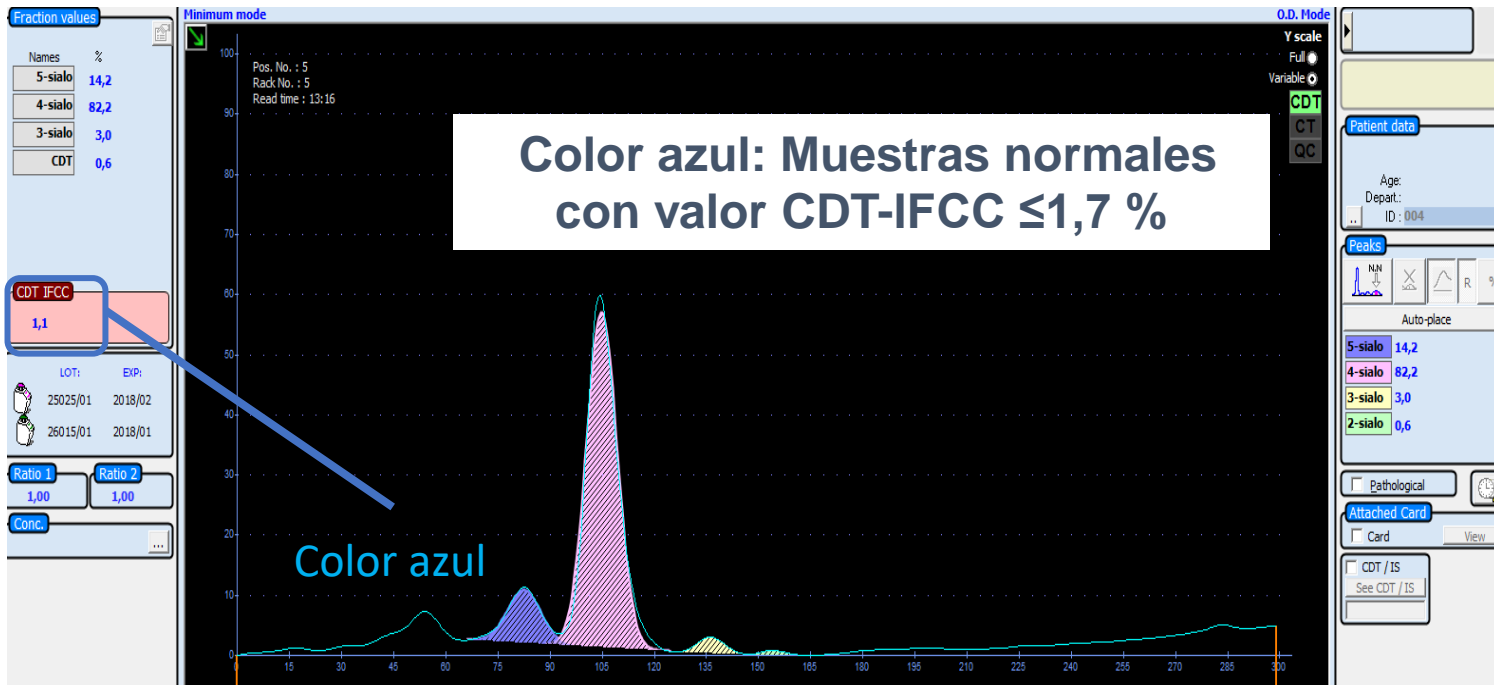


Nuevos rangos de referencia CDT-IFCC

- $CDT-IFCC \leq 1.7 \%$: resultado normal
- $CDT-IFCC > 2.0 \%$: para fines clínicos, los valores superiores al 2,0 % son compatibles con el abuso de alcohol o el consumo excesivo de alcohol
- $CDT-IFCC > 1.7 \%$ y $\leq 2.0 \%$: Resultado no concluyente = zona gris (indicado como NC en el perfil)

Interpretación de resultados

Muestra Normal

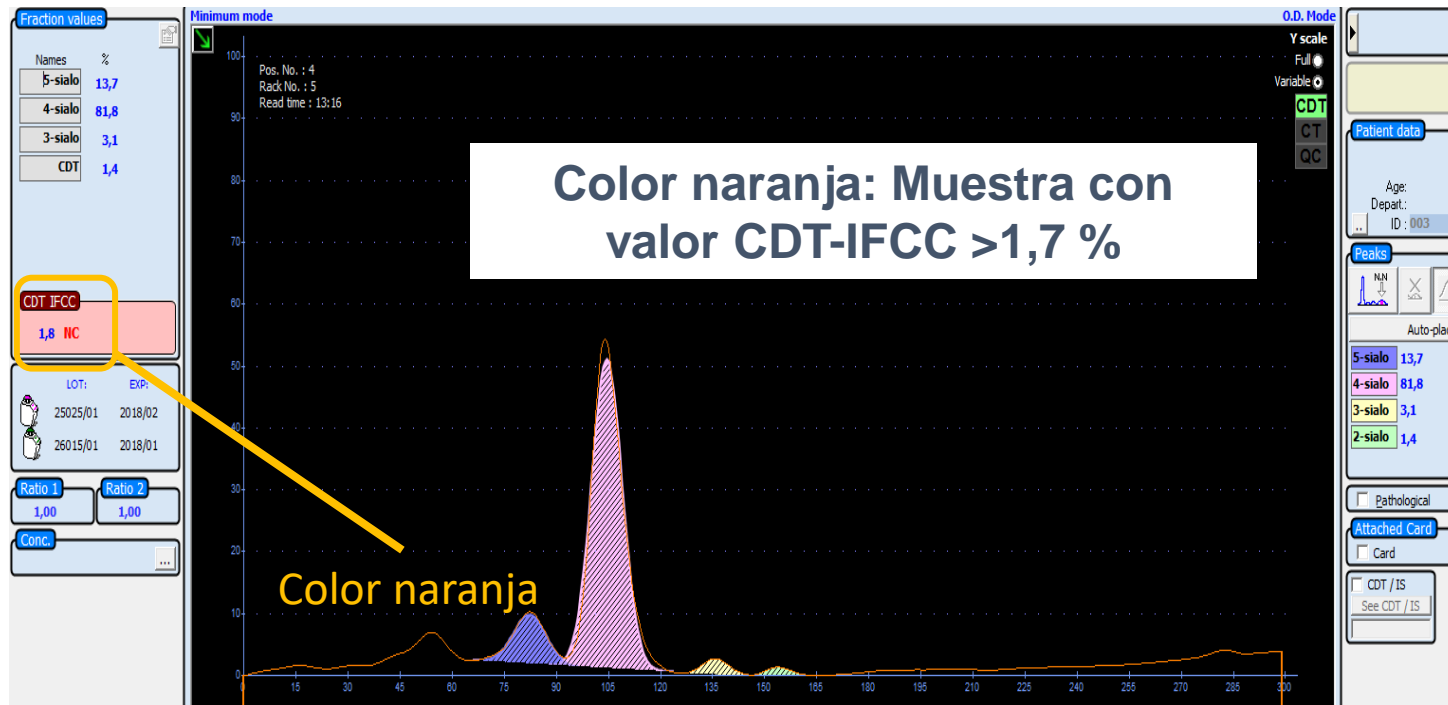


Nuevos rangos de referencia CDT-IFCC

- **CDT-IFCC ≤ 1.7 %** : resultado normal
- CDT-IFCC > 2.0 % : para fines clínicos, los valores superiores al 2,0 % son compatibles con el abuso de alcohol o el consumo excesivo de alcohol
- CDT-IFCC > 1.7 % y ≤ 2.0 %: Resultado no concluyente = zona gris (indicado como NC en el perfil)

Interpretación de resultados

Muestra Normal



Nuevos rangos de referencia CDT-IFCC

- CDT-IFCC ≤ 1.7 % : resultado normal
- CDT-IFCC > 2.0 % : para fines clínicos, los valores superiores al 2,0 % son compatibles con el abuso de alcohol o el consumo excesivo de alcohol
- CDT-IFCC > 1.7 % y ≤ 2.0 %: Resultado no concluyente = zona gris (indicado como NC en el perfil)

Análisis de CDT

Utilidad clínica y social



- Detección precoz del abuso de alcohol y patologías vinculadas al alcohol (cirrosis, pancreatitis...)



- Para controlar la abstinencia de alcohol y una detección temprana de recaídas en pacientes en tratamiento.



- En Medicina forense



- Pacientes candidatos trasplante de hígado



- Uso por medicina del trabajo para identificar una adicción al alcohol en trabajadores con responsabilidades públicas (transporte público, bomberos, sistema policial...)



- Uso por comisiones de la licencia de conducir.

Trasplante Hepático En Latinoamérica, Por Países, 2016

Pais	N	pmp	Donantes vivos
Brasil	1880	9,2	158
Argentina	367	8,5	37
Colombia	226	4,7	21
México	178	1,4	3
Chile	89	5,0	9
Puerto Rico	42	12,0	0

Fuente: Barreras y limitaciones para el acceso al trasplante hepático en Latinoamérica, Wellington Andraus, 2019



Thank *you*.

sebia 
The new language of life