

XXI JONADAS ANUALES GIEMSA
XIV JORNADAS ANUALES AWGE

Update-2019 del “Documento Sevilla” de consenso sobre alternativas a la transfusión alogénica

TRANSFUSIÓN

CRITERIOS DE TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES



SETH



Sociedades y Organigrama



Coordinador

Manuel Muñoz

Vice-coordinador

César Aldecoa

Relaciones institucionales

Santiago R. Leal-Noval

Panel

Ainhoa Serrano Lázaro

Alba Bosch Llobet

Bruno Montoro

Carmen Fdez. Álvarez

Elvira Vives Bisbe

Emilia Guasch

Enric Contreras Barbeta

Enrique Fdez Mondéjar

Gabriel Yanes

Javier Rodríguez Martorel

José A. Romero Garrido

José A. García Erce

José A. Páramo

José Luis Pérez Blanco

Luís M. Mendarte

Maite Pérez Maroto

Manuel Casado Méndez

Manuel Quintana Díaz

Misericordia Basora

Pilar Paniagua Iglesias

Sara González Piñeiro

Sonia Veiras

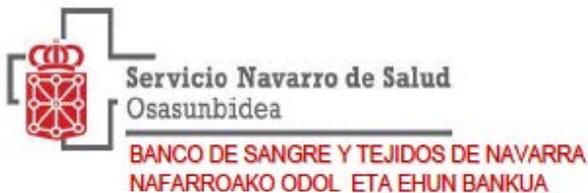


SEDAR



Observadores

Presidentes de la Sociedades



Conflictos de interés

- Vifor-Uriach/
- Ferralinze
- Sandoz
- Zambon
- Ferrer
- AMGEN
- Sanofi
- Terumo



COORDINADOR Grupo de Trabajo de la SETS
“HEMOTERAPIA BASADA EN EL SENTIDO COMÚN”
 Representante de la SEHH en el Documento de Sevilla
“Alternativas a la Transfusión”
 Representante de la SEHH en la Guía RICA 2019

Miembro de GIEMSA/ Secretario AWGE/Socio
 SETS/SEHH/NATA
 Miembro Comité Científico NATA y TATM

Ex Representante de la SEHH en la ONT
 Miembro del Documento Latino Americano de la
 Anemia
 Colaborador del Choosing Wisely en Anestesiología y
 Reanimación
 Miembro del CAT 2002-2005

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia



PLAN NACIONAL (ESPAÑOL) HEMOTERAPIA

Real Decreto 1945/1985, de 9 de octubre

1.- LA AUTOSUFICIENCIA NACIONAL EN EL CONSUMO DE SANGRE Y DERIVADOS, EN BASE A LA DONACIÓN ALTRUISTA.

2.- DESARROLLAR Y ASEGURAR LAS GARANTÍAS PARA EL DONANTE Y EL RECEPTOR.

3.- LA UTILIZACIÓN ÓPTIMA DE LA SANGRE Y DERIVADOS.



**Organización
Mundial de la Salud**

**El proceso de
transfusión clínica y
la seguridad de los
pacientes**

RECORDATORIO

*a las autoridades sanitarias nacionales y la
dirección de los hospitales*

La transfusión sanguínea es una intervención esencial que salva vidas en la asistencia clínica. Todos los pacientes que necesiten transfusión deberían tener un acceso fiable a los productos sanguíneos seguros, en particular sangre entera, componentes sanguíneos lábiles y derivados plasmáticos de uso medicinal. La transfusión debe ser acorde con las necesidades clínicas de los pacientes, proporcionada a tiempo y administrada correctamente.



**Lista de
comprobación**

Requisitos para los hospitales

- Existencias suficientes de productos sanguíneos seguros.
- Dotación suficiente de personal calificado y capacitado.
- Sistema de identificación de pacientes.
- Proceso de transfusión clínica integrado al sistema de calidad del hospital, en particular los servicios de



EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

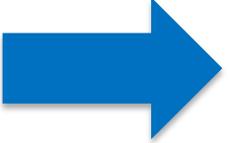


PLAN NACIONAL (ESPAÑOL) HEMOTERAPIA

Real Decreto 1945/1985, de 9 de octubre

1.- LA AUTOSUFICIENCIA NACIONAL EN EL CONSUMO DE SANGRE Y DERIVADOS, EN BASE A LA DONACIÓN ALTRUISTA.

2.- DESARROLLAR Y ASEGURAR LAS GARANTÍAS PARA EL DONANTE Y EL RECEPTOR.



3.- LA UTILIZACIÓN ÓPTIMA DE LA SANGRE Y DERIVADOS.



Manual de uso óptimo de la sangre

2010

Instrucciones para el uso seguro, clínicamente eficaz y eficiente de la sangre en Europa



Optimal Blood Use
Project



Organización
Mundial de la Salud



World Health Organization



63.ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD
Punto 11.17 del orden del día provisional

A63/20
25 de marzo de 2010

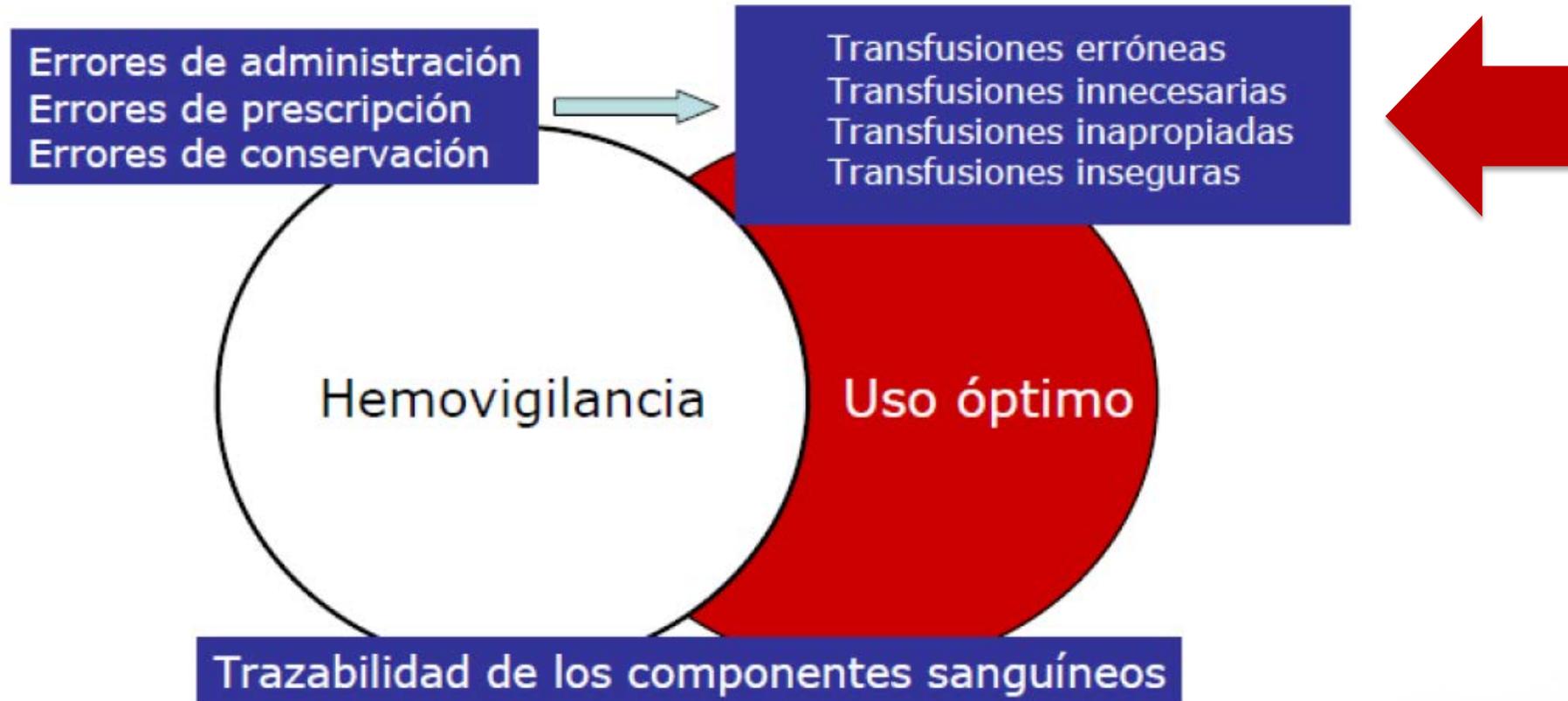
*Los estudios indican que los productos sanguíneos se usan a menudo de forma **inapropiada**, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo.*

*Las **transfusiones innecesarias** y las **prácticas peligrosas** y los **errores de transfusión** comprometerán gravemente la seguridad exponiendo a los enfermos al riesgo de sufrir reacciones transfusionales graves e infecciones transmitidas.*

*El **uso innecesario** reduce gravemente la disponibilidad de productos sanguíneos para los pacientes que los necesitan.*

http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/

De la Hemovigilancia al Uso óptimo



SEGURIDAD Y CALIDAD DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA





“DO NOT DO”

Things Physicians and Patients Should Question

PBM TRANSFUSIÓN

<http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/>



<http://www.choosingwiselycanada.org>



American Society of Anesthesiologists



Critical Care Societies Collaborative - **Critical Care**



Actualización DS 2019



EVITAR TRANSFUSIÓN
Optimización de la tolerancia a la anemia

RECOMIENDA:

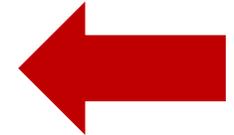
1

No administrar plasma o complejos protrombínicos para reversión de los antagonistas de la vitamina K en situaciones que no sean de emergencia (es decir, fuera del entorno de hemorragia grave, hemorragia intracraneal o cirugía de urgencia).

2

No transfundir un número mayor de concentrados de hematíes que los necesarios para aliviar los síntomas de la anemia o para volver a un paciente a un rango seguro de hemoglobina (7 a 8 g/dl en pacientes no cardíacos estables).

3



!!CHACHO, CHACHO! NO HÁGA MÁS, ESTÁTE QUIETO!!

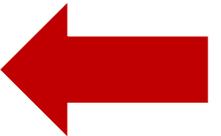


EVITAR TRANSFUSIÓN
Optimización de la tolerancia a la anemia

RECOMIENDA:

- 1 No administrar plasma o complejos protrombínicos para reversión de los antagonistas de la vitamina K en situaciones que no sean de emergencia (es decir, fuera del entorno de hemorragia grave, hemorragia intracraneal o cirugía de urgencia).
- 2 No transfundir un número mayor de concentrados de hematíes que los necesarios para aliviar los síntomas de la anemia o para volver a un paciente a un rango seguro de hemoglobina (7 a 8 g/dl en pacientes no cardíacos estables).
- 3 No transfundir concentrados de hematíes en anemia ferropénica sin inestabilidad hemodinámica.

!!CHACHO, CHACHO! NO HÁGA MÁS, ESTÁTE QUIETO!!



EVITAR TRANSFUSIÓN
Optimización de la tolerancia a la anemia

RECOMIENDA:

- 1 No continuar el tratamiento antibiótico empírico, iniciado tras ingreso por infección grave, sin valorar diariamente su pertinencia y posible desescalamiento.
- 2 No realizar analíticas sanguíneas, de forma rutinaria, fuera de indicaciones clínicas específicas.
- 3 No realizar radiografía de tórax diaria, de forma rutinaria, en las unidades cuidados intensivos. *!!CHACHO, CHACHO! NO HÁGA MÁS, ESTÁTE QUIETO!!*
- 4 No mantener las medidas de aislamiento, establecidas en pacientes con patología transmisible confirmada, durante toda su estancia en la UCI. Las medidas se deben mantener habitualmente mientras dura la enfermedad infecciosa o la colonización.
- 5 No se deben transfundir concentrados de hematíes en pacientes críticos hemodinámicamente estables no sangrantes, sin afectación cardiológica y/o del Sistema Nervioso Central con una concentración de hemoglobina superior a 7 g/dl.



“DO NOT DO”

SHOT RECCOMENDATIONS

Key Recommendations (2)

- **Don't give two without review:** Transfusion-associated circulatory overload is a significant hazard particularly when elderly or other patients at risk (renal impairment, cardiac disease, obstetric haemorrhage, gastrointestinal haemorrhage) receive several units of blood without review and a check on the Hb level



Figure 1. Image Used for “Why Give 2 When 1 Will Do?” Campaign to Emphasize the Importance of Single-Unit Red Blood Cell (RBC) Transfusions in Hemodynamically Stable Patients Who Are Not Bleeding

“Why give 2 when 1 will do?”
Single Unit RBC Transfusion

Single unit red cell transfusions should be the standard for non-bleeding, hospitalized patients.

- 7 g/dL threshold for stable patients
- 8 g/dL threshold for stable patients with cardiovascular disease

Don't transfuse more units of blood than absolutely necessary.

AABB: *Five Things Physicians and patients Should Question*, April, 2014

<http://www.choosingwisely.org/societies/american-association-of-blood-banks/>

If One will Do, Why Transfuse Two?

Stay Single
... prescribe single units

Prescribing a single unit of blood may reduce the risk of an adverse event

In accord with the NHMRC guidelines a “ONE UNIT” policy will be implemented from August 1st 2009

- Only one unit of blood can be ordered if a patient is not actively bleeding.
- Only one unit will be issued at a time.
- 2nd unit will be issued if clinically indicated after the patient has been reviewed.
- Each unit transfused is an independent clinical decision.
- If requested the Haematology Department will be happy to provide advice on the appropriate management of anaemia

Authorised by Julie Terry CMC Transfusion Med - July 2009 - Review July 2013

One Unit Policy

Prescribing a **SINGLE** unit of blood may reduce the risk of an adverse event

In accordance with the NHMRC Guidelines

- Only one unit of blood can be ordered if a patient is not actively bleeding.
- Only one unit will be issued at a time.
- Each unit transfused is an independent clinical decision.
- 2nd unit will be issued if clinically indicated after the patient has been reviewed.

Indications for second unit are:

- Active Blood loss
- Hb <70g/L
- Ongoing chest pain
- Less than 8g/L rise in Hb following first unit

If requested the Hematology Department will be happy to provide advice on the appropriate management of anaemia.

Delivering a Healthy WA

Sadek, MD, FRCPC
 Transfusion Director, Division of Hematopathology,
 Scotia Health Authority
 Professor, Department of Pathology
 Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia

IT
 dienne
 transfusionnelle

SINGLE UNIT TRANSFUSION GUIDE SUMMARY

Guidance for Australian Health Providers

Fig. 2. Single-unit posters used by Fremantle Hospital.

“DO NOT DO”

Transfusión sanguínea

COMPROMISO POR LA CALIDAD DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS EN ESPAÑA
GRUPO DE TRABAJO PBM (Patient Blood Management)

1 Cada **UNA** importa

- Trasfunde **una** sola unidad y **reevalúa**.
- **No incrementes el riesgo** si no esperas obtener beneficio.
- Recuerda **solicitar consentimiento informado** antes de la primera transfusión.



1 No administrar plasma o complejos protrombínicos para reversión de los antagonistas de la vitamina K en situaciones que no sean de emergencia (es decir, fuera del entorno de hemorragia grave, hemorragia intracranial o cirugía de urgencia).

2 No transfundir un número mayor de concentrados de hemáties que los necesarios para aliviar los síntomas de la anemia o para volver a un paciente a un rango seguro de hemoglobina (7 a 8 g/dl en pacientes no cardíacos estables).

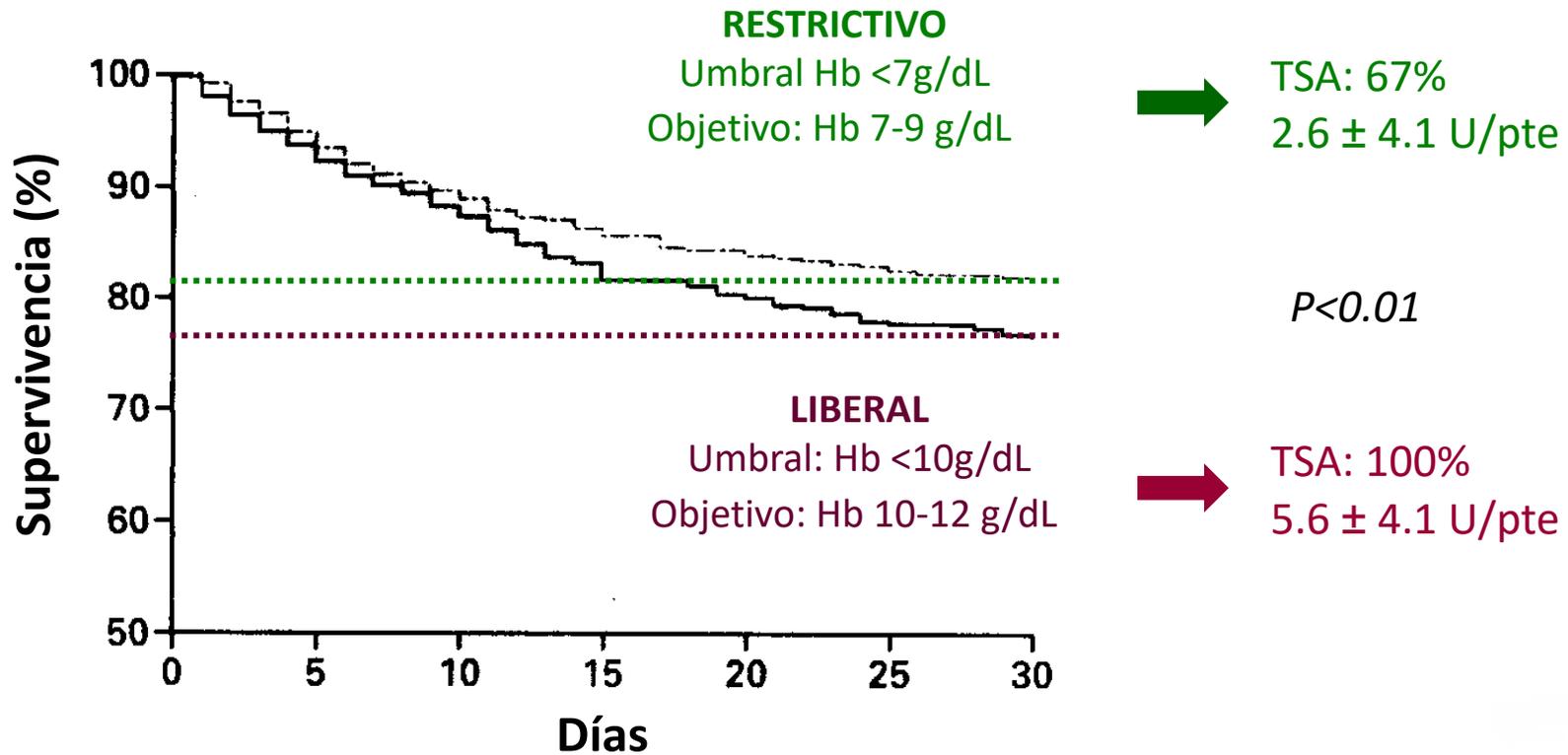
3 No transfundir concentrados de hemáties en anemia ferropénica sin inestabilidad hemodinámica.



Patient Blood Management

**Pilar 3:
Optimizar la tolerancia a la anemia
normovolémica**

Transfusión y supervivencia en pacientes críticos



Hebert y cols. NEJM 1999; 340:409-417

NEJM 1 Octubre 2014

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

EDITORIAL



Transfusion Threshold of 7 g per Deciliter — The New Normal

Paul C. Hébert, M.D., and Jeffrey L. Carson, M.D.

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

ORIGINAL ARTICLE

Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock

Lars B. Holst, M.D., Nicolai Haase, M.D., Ph.D., Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D.,
Jan Wernerman, M.D., Ph.D., Anne B. Guttormsen, M.D., Ph.D.,

NEJM 1 Octubre 2014

998 pacientes críticos en shock séptico.

Estrategia transfusión restrictiva: No diferencia en mortalidad

Hb 7 g/dL : evidencia nuevo umbral transfusional

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

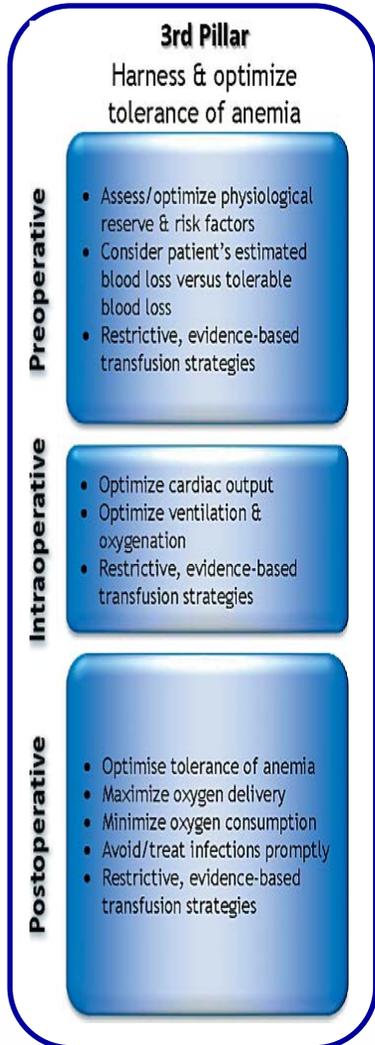
JANUARY 3, 2013

VOL. 368 NO. 1

Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

Càndid Villanueva, M.D., Alan Colomo, M.D., Alba Bosch, M.D., Mar Concepción, M.D.,
Virginia Hernandez-Gea, M.D., Carles Aracil, M.D., Isabel Graupera, M.D., María Poca, M.D.,
Cristina Alvarez-Urturi, M.D., Jordi Gordillo, M.D., Carlos Guarner-Argente, M.D., Miquel Santaló, M.D.,
Eduardo Muñiz, M.D., and Carlos Guarner, M.D.

Hb <7,5 g/dL



☀ Recomendaciones

- ✓ Recomendamos la aplicación de criterios “*restrictivos*” de transfusión de concentrado de hematíes (CH) (si síntomas o nivel de Hb <70 g/L), en la mayoría de los pacientes hospitalizados (médicos, quirúrgicos o críticos), sin sangrado activo y hemodinámicamente estables (incluyendo sépticos, hemorragia digestiva alta y anemia postparto). **Grade 1B**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

ORIGINAL ARTICLE

Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery

C.D. Mazer, R.P. Whitlock, D.A. Fergusson, J. Hall, E. Belley-Cote, K. Connolly, B. Khanykin, A.J. Gregory, É. de Médicis, S. McGuinness, A. Royse, F.M. Carrier, P.J. Young, J.C. Villar, H.P. Grocott, M.D. Seeberger, S. Fremes, F. Lellouche, S. Syed, K. Byrne, S.M. Bagshaw, N.C. Hwang, C. Mehta, T.W. Painter, C. Royse, S. Verma, G.M.T. Hare, A. Cohen, K.E. Thorpe, P. Jüni, and N. Shehata, for the TRICS Investigators and Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group*

This article was published on November 12, 2017, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1711818

3rd Pillar

Harness & optimize tolerance of anemia

Preoperative

- Assess/optimize physiological reserve & risk factors
- Consider patient's estimated blood loss versus tolerable blood loss
- Restrictive, evidence-based transfusion strategies

Intraoperative

- Optimize cardiac output
- Optimize ventilation & oxygenation
- Restrictive, evidence-based transfusion strategies

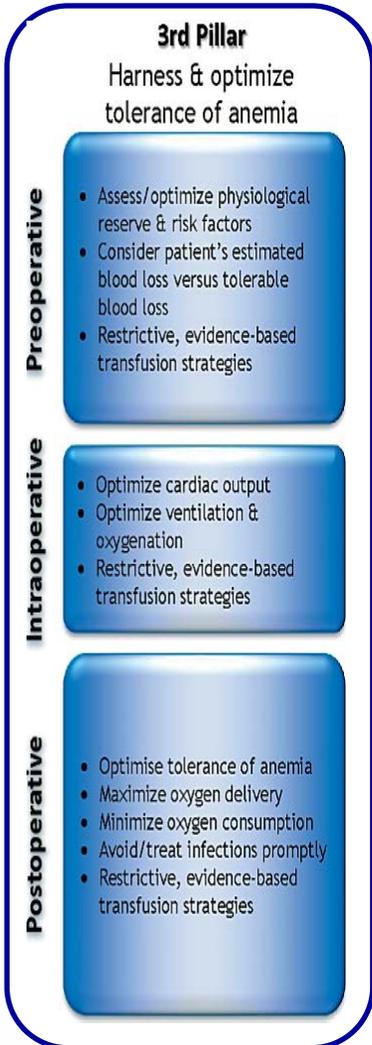
Postoperative

- Optimise tolerance of anemia
- Maximize oxygen delivery
- Minimize oxygen consumption
- Avoid/treat infections promptly
- Restrictive, evidence-based transfusion strategies

☀ Recomendaciones

- ✓ Recomendamos la aplicación de criterios “restrictivos” de transfusión de CH (Hb \leq 75 g/L) en pacientes de cirugía cardíaca.

Grade 1B



☀ Recomendaciones

- ✓ Recomendamos la aplicación de criterios restrictivos de transfusión de CH (Hb <80 g/L) en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular intervenidos de cirugía ortopédica o cirugía reparadora de fractura de cadera. **Grade 1B**

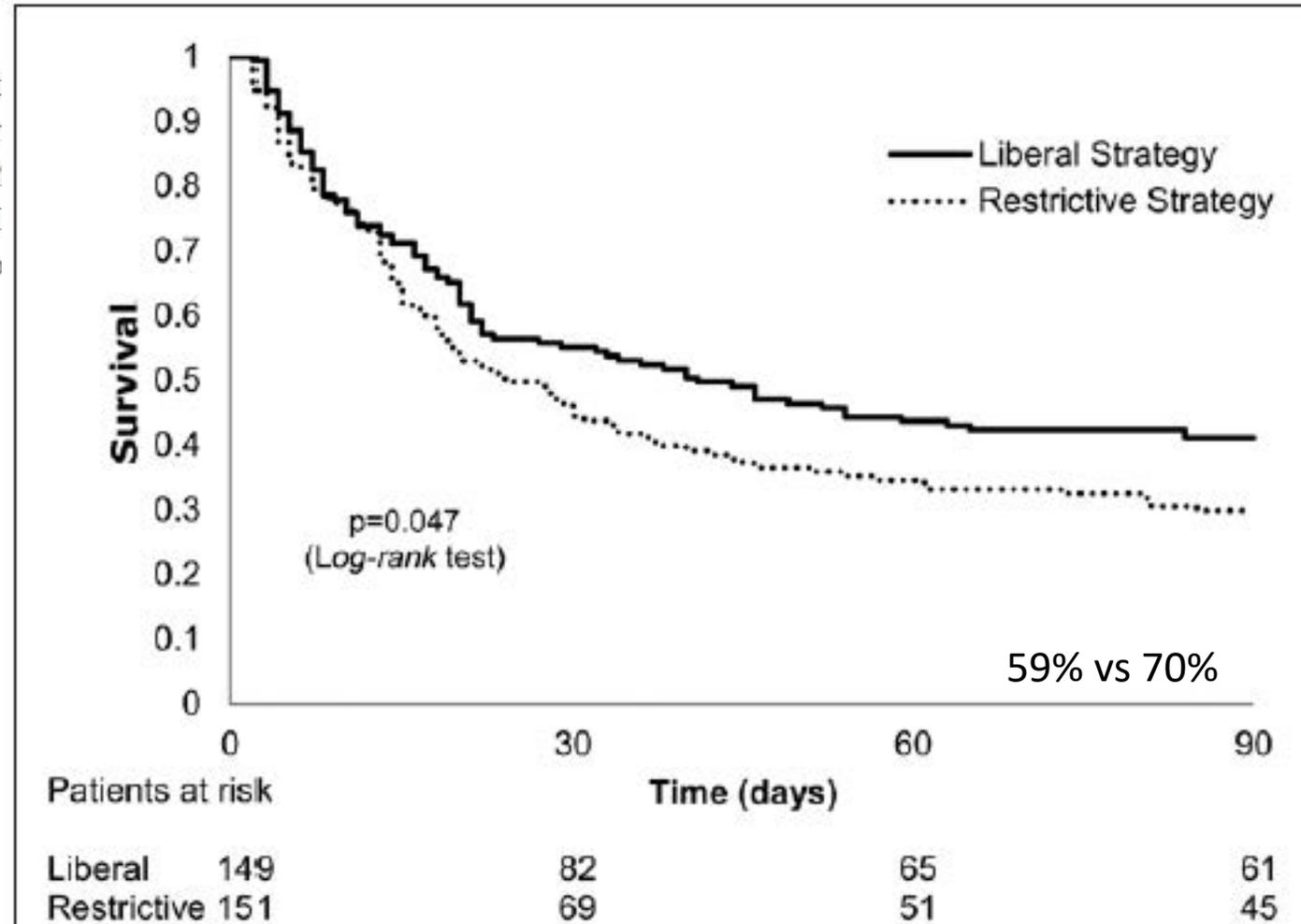
Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial*

(Crit Care Med 2017; 45:766–773)

Fabricio S. Bergamin, MD¹; Juliano P. Almeida, MD, PhD¹; Giovanni Lanci
 Filomena R. B. G. Galas, MD, PhD¹; Julia T. Fukushima, MSc¹; Evgeny For
 Clarice H. L. Park, MD¹; Eduardo A. Osawa, MD, PhD¹; Maria P. E. Diz, M
 Gisele Q. Oliveira, MD¹; Rafael A. Franco, MD¹; Rosana E. Nakamura, MI
 Edson Abdala, MD, PhD³; Maristela P. Freire, MD, PhD³; Roberto K. Filho
 Jose Otavio C. Auler Jr, MD, PhD¹; Ludhmila A. Hajjar, MD, PhD^{1,4}

We observed a survival trend favoring a liberal transfusion strategy in patients with septic shock when compared with the restrictive strategy.

These results went in the opposite direction of the a priori hypothesis and of other trials in the field and need to be confirmed.



3rd Pillar

Harness & optimize tolerance of anemia

Preoperative

- Assess/optimize physiological reserve & risk factors
- Consider patient's estimated blood loss versus tolerable blood loss
- Restrictive, evidence-based transfusion strategies

Intraoperative

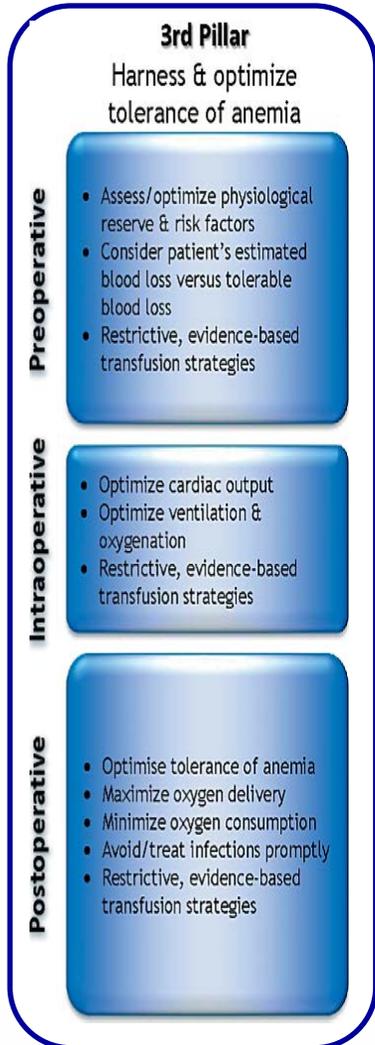
- Optimize cardiac output
- Optimize ventilation & oxygenation
- Restrictive, evidence-based transfusion strategies

Postoperative

- Optimise tolerance of anemia
- Maximize oxygen delivery
- Minimize oxygen consumption
- Avoid/treat infections promptly
- Restrictive, evidence-based transfusion strategies

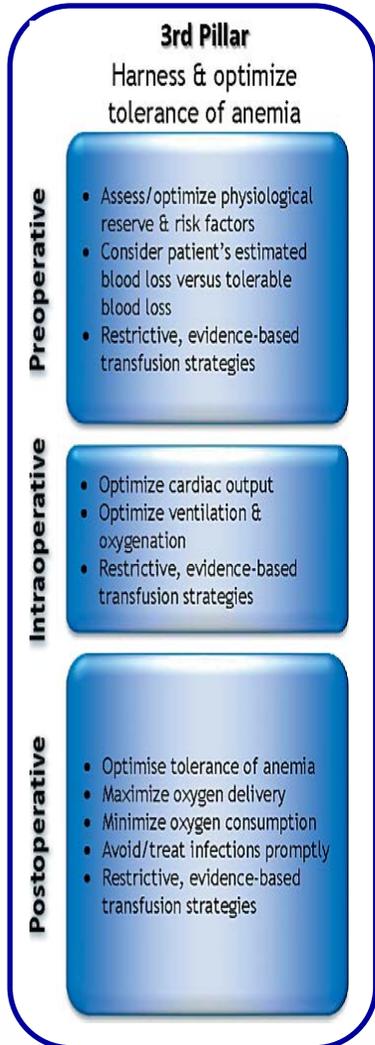
☀ Recomendaciones

- ✓ Sugerimos la no aplicación de criterios restrictivos de transfusión de CH (Hb <70 g/L) en el postoperatorio inmediato de pacientes intervenidos de cirugía oncológica abdominal. **Grade 2B**



☀ Recomendaciones

- ✓ La evidencia disponible no permite hacer una recomendación a favor o en contra de la aplicación de umbrales específicos de transfusión de CH en pacientes con enfermedad coronaria sintomática ni en pacientes con patología cardiovascular con signos de isquemia miocárdica aguda. **Grade O**



☀ Seguridad

- Reduce el porcentaje de pacientes transfundidos y el número de unidades de CH administradas.
- Reduce el riesgo de trombosis venosa profunda postoperatoria.
- Reduce las tasas de eventos cardíacos, re-sangrado, infecciones bacterianas y mortalidad global.
- Reduce las tasas de infección nosocomial.
- Reduce la tasa global de mortalidad.



EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIAL



Blood Transfusion — When Is More Really Less?

Howard L. Corwin, M.D., and Jeffrey L. Carson, M.D.

Red-cell transfusion should no longer be regarded as ***“may help, will not hurt”*** but, rather, should be approached as ***“first, do no harm.”***



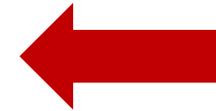
Organización
Mundial de la Salud

**El proceso de
transfusión clínica y
la seguridad de los
pacientes**

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

Transfusión en el área clínica

- Utilización correcta de los productos sanguíneos basada en las necesidades clínicas del paciente.
- Identificación exacta del paciente.
- Extracción y rotulado exactos de las muestras sanguíneas del paciente.
- Manipulación correcta de las bolsas de sangre.
- Administración segura de la sangre, en particular comprobación final de la identidad del paciente, las bolsas de sangre y los documentos a la cabecera del paciente.
- Vigilancia del paciente antes, durante y después de la transfusión.
- Tratamiento de los efectos adversos de la transfusión.



JAMA | Special Communication

Clinical Practice Guidelines From the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage

Jeffrey L. Carson, MD; Gordon Guyatt, MD; Nancy M. Heddle, MSc; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Claudia S. Cohn, MD, PhD; Mark K. Fung, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; John B. Holcomb, MD; Lewis J. Kaplan, MD; Louis M. Katz, MD; Nikki Peterson, BA; Glenn Ramsey, MD; Sunil V. Rao, MD; John D. Roback, MD, PhD; Aryeh Shander, MD; Aaron A. R. Tobian, MD, PhD

IMPORTANCE More than 100 million units of blood are collected worldwide each year, yet the indication for red blood cell (RBC) transfusion and the optimal length of RBC storage prior to transfusion are uncertain.

← Editorial

← Related article

+ Supplemental content

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

“Es una buena práctica considerar el nivel de hemoglobina, el contexto clínico general, las preferencias del paciente y terapias alternativas cuando se toman decisiones transfusionales un paciente de forma individual.”

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

*“Transfusion of the
RIGHT blood to the
RIGHT patient at the
RIGHT time”.*

8 Rights of Transfusion Administration

8 RIGHTS:

- Product
- Patient
- Dose
- Time
- Reason
- Site
- Documentation
- Response

The administration of blood components: a British Society for Haematology Guideline

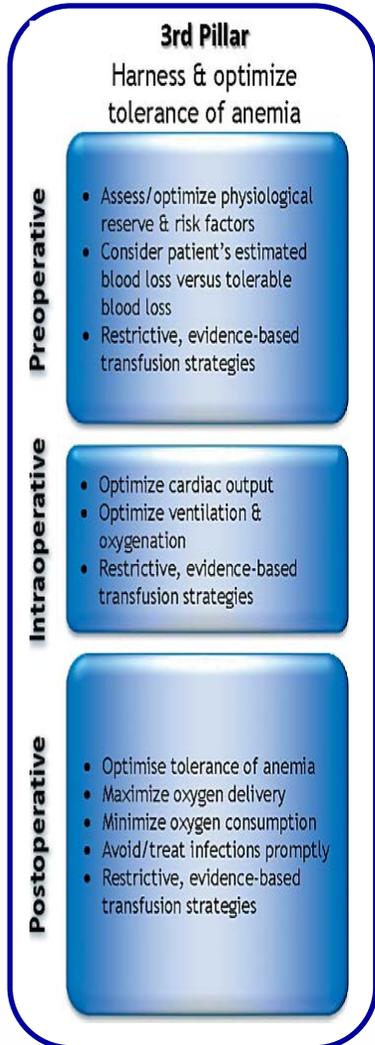
S. Robinson,¹  A. Harris,² S. Atkinson,³ C. Atterbury,⁴ P. Bolton-Maggs,⁵ C. Elliott,⁶ T. Hawkins,⁷ E. Hazra,^{8*} C. Howell,⁹ H. New,¹⁰ T. Shackleton,¹¹ K. Shreeve¹² & C. Taylor¹³

Decision to
transfuse



The decision to transfuse must be based on thorough clinical assessment and individual needs, including an evaluation of the patient's age, body weight, symptoms and concomitant medical conditions and must be fully documented in patient's clinical record.

Single-unit red blood cell transfusions are recommended [National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015] for adults (or equivalent volumes calculated based on body weight for children or adults with low body weight) who do not have active bleeding, with further clinical assessment to determine whether additional transfusion is required.



☀ Buenas prácticas

Proponemos, no obstante, un cambio del paradigma de “*uso restrictivo*” al de “*uso óptimo o adecuado*”.

La administración de un solo concentrado de hematíes puede ser una opción válida.

Es imperativo el tratamiento farmacológico de la anemia.

Focus on Your Patient, Not the Transfusion

Statements to consider before transfusing a patient:

- A restrictive threshold (7.0-8.0g/dL) should be used for **stable** patients
- Transfusion decisions should be influenced by clinical symptoms **and** Hgb concentration
- **Single** unit red cell transfusions should be the standard for **non-bleeding** patients
- Re-assess your patient **before** ordering any additional unit of blood
- Investigate and treat pre-operative anemia **2-4 weeks** prior to surgical procedures
- **Don't** transfuse red blood cells for iron deficiency without hemodynamic instability
- Transfusion of red blood cells or platelets should be based on the first laboratory value of the day unless the patient is bleeding or otherwise unstable.
- Avoid **unnecessary** blood draws. It only leads to unnecessary blood loss and transfusions

For additional PBM resources, visit
www.aabb.org/PBMresources

EVITAR
TRANSFUSIÓN
Optimización de la
tolerancia a la anemia

85 MILLONES DE TRANSFUSIONES DE HEMATÍES POR AÑO



ZONA GRIS

Pacientes que se benefician de una transfusión | Algunos pacientes se benefician y otros no | Pacientes que NO se benefician de una transfusión



Pacientes con patología cardiovascular o críticamente enfermos



INVESTIGACIÓN

8 x MAYOR RIESGO COMPLIACIONES ASOCIADAS A TRANSFUSIÓN

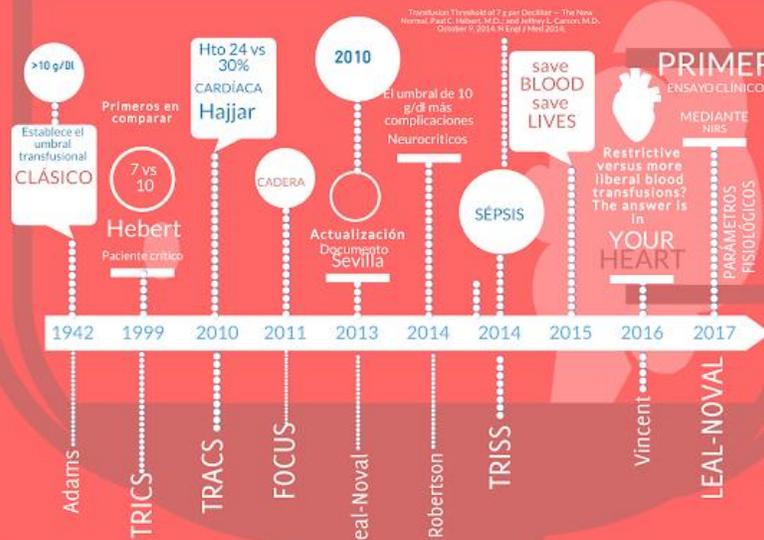


Pacientes sin patología

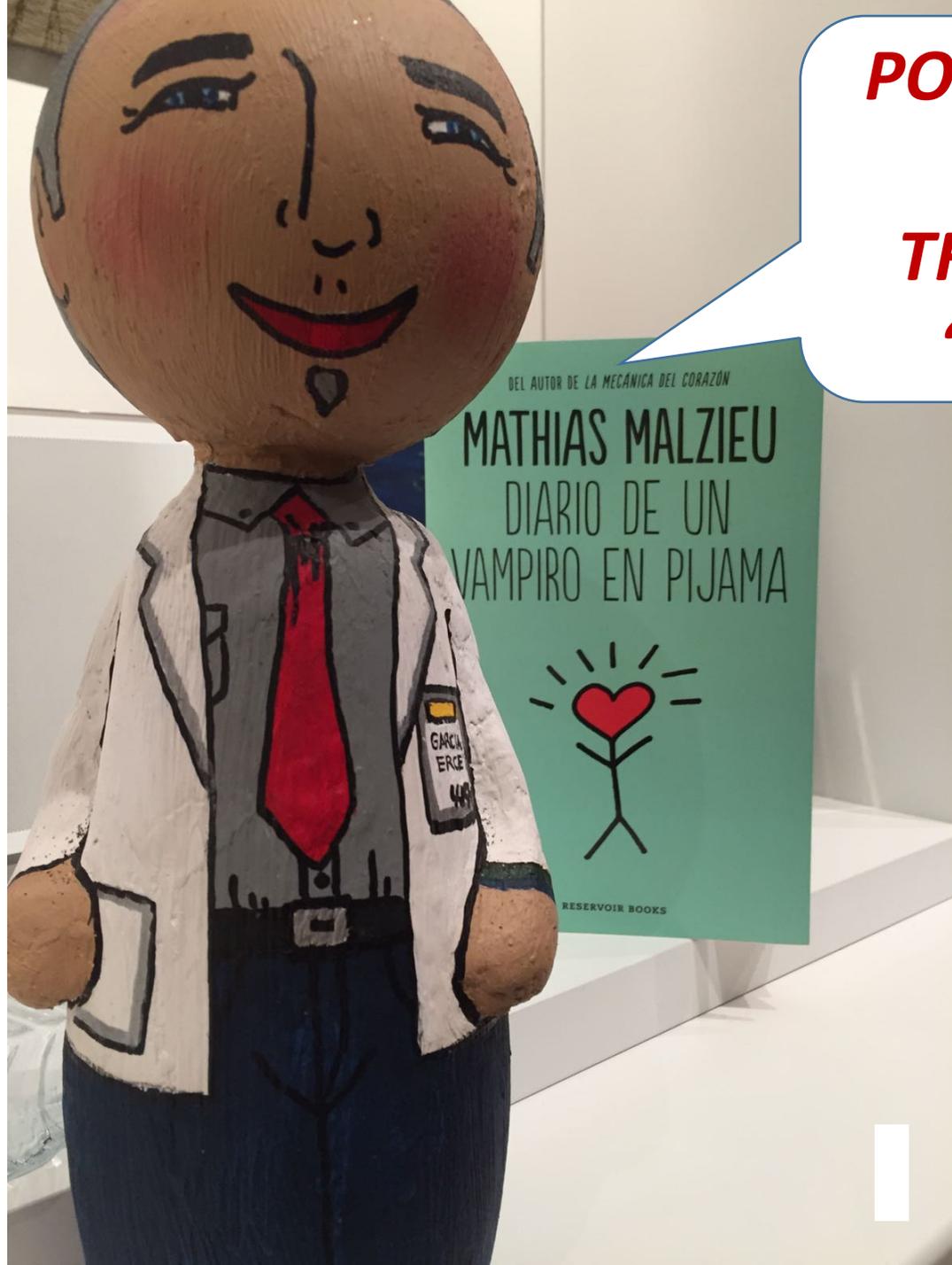
UMBRALES TRANSFUSIONALES HEMOGLOBINA



Individualizada por parámetros fisiológicos



**POR FAVOR, DONEN
SANGRE, Y
TRANSFUNDANLA
“SABIAMENTE”**



EPIGRAPH

“All great work is the fruit of patience and perseverance, combined with tenacious concentration on a subject over a period of months or years”

Dr Santiago Ramón y Cajal

Navarra-Aragón
Medicine's Nobel Prize