

PREDICTORES CLÍNICOS DE TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA EN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO NO LACUNAR

NATALIA R. BALIAN¹, CLAUDIA B. ALONZO², MARÍA CRISTINA ZURRÚ¹, LAURA BRESCACIN², SANTIAGO G. PIGRETTI¹, PEDRO E. COLLA MACHADO¹, GABRIEL D. WAISMAN², EDGARDO CRISTIANO¹

¹Servicio de Neurología, ²Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Instituto Universitario, Buenos Aires, Argentina

Resumen La transformación hemorrágica es un fenómeno complejo en el que el tejido cerebral isquémico sangra; este proceso puede asociarse o no a un deterioro del estado neurológico inicial. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los predictores clínicos de transformación hemorrágica en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico no lacunar. Se analizaron las historias clínicas y las imágenes de pacientes con infarto cerebral no lacunar incluidos prospectivamente en un programa de prevención secundaria. Se compararon datos demográficos, factores de riesgo vascular, medicación previa y datos del evento de los pacientes con transformación hemorrágica y sin ella. Se incluyeron 747 pacientes, la edad promedio fue de 77 ± 11 años, 61% mujeres. En el análisis univariado, la edad, el antecedente de hipertensión arterial, la fibrilación auricular, la insuficiencia renal crónica y la anticoagulación oral previa se relacionaron significativamente con la presencia de transformación hemorrágica. En el análisis multivariado de regresión logística ajustado por edad y factores de riesgo vascular, resultaron predictores de transformación hemorrágica: la edad > 80 años (OR 3.6; IC 95% 1.8-7.6), la presión de pulso > 60 mmHg al ingreso (OR 5.3; IC 95% 3.2-9.1), la insuficiencia renal crónica (OR 3; IC 95% 2.5-3.8) y el antecedente de fibrilación auricular (OR 3.5; IC 95% 2.1-6.1). En nuestra cohorte los predictores clínicos de conversión hemorrágica del infarto cerebral muestran una relación con la gravedad de la enfermedad vascular. La identificación de estos pacientes influenciaría en la toma de decisiones terapéuticas que pudieran incrementar el riesgo de transformación hemorrágica.

Palabras clave: transformación hemorrágica, accidente cerebrovascular isquémico

Abstract *Clinical predictors of hemorrhagic transformation in non lacunar ischemic stroke.* Hemorrhagic transformation is a complex phenomenon where brain tissue bleeds, which could be associated or not to an increase in the neurological deficit after the acute ischemic stroke. The aim of our study was to evaluate clinical predictors of hemorrhagic transformation in patients with non-lacunar ischemic stroke. We performed a prospective analysis of the clinical records and images of patients with non-lacunar ischemic stroke. Demographics, vascular risk factors, previous medications and the information of the event in patients with and without hemorrhagic transformation were here compared. We included in this study 747 patients with non-lacunar stroke, the mean age was 77 ± 11 years and 61% were females. In the univariate analysis, the age, a history of hypertension, atrial fibrillation, chronic kidney disease and the previous use of oral anticoagulation resulted statistically significant. In the multivariate analysis of logistic regression adjusted by age and vascular risk factors: the age > 80 years (OR 3.6, CI 95% 1.8-7.6), the pulse pressure > 60 mmHg at admission (OR 5.3, CI 95% 3.2-9.1), the chronic kidney disease (OR 3, CI 95% 2.5-3.8) and the presence of previous atrial fibrillation (OR 3.5, CI 95% 2.1-6.1) were associated with and increased risk of hemorrhagic transformation. The predictors of hemorrhagic transformation in our cohort showed a relationship with severe vascular illness. The identification of these patients could influence therapeutic decisions that could increase the risk of hemorrhagic transformation.

Key words: hemorrhagic transformation, acute ischemic stroke

La transformación hemorrágica (TH) es un fenómeno en el que el tejido cerebral isquémico sangra como resultado de múltiples mecanismos fisiopatológicos involucrados.

En algunos casos se puede asociar a incremento del déficit neurológico inicial.

La alteración precoz de la barrera hematoencefálica y la afluencia de células sanguíneas inflamatorias al área isquémica sería el principal mecanismo fisiopatológico del desarrollo de la TH^{1, 2}.

La TH se observa en alrededor de 8.5% de los pacientes sin tratamiento fibrinolítico o antitrombótico y solamente en 1.5% de los casos es sintomática; en los pacientes tratados con fármacos trombolíticos o anti-

Recibido: 21-IV-2016

Aceptado: 23-IX-2016

Dirección postal: Dra. Natalia Balian, Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, J. D. Perón 4190 1er Piso, 1199 Buenos Aires, Argentina

e-mail: natalia.balian@hospitalitaliano.org.ar

trombóticos la frecuencia es mayor. Las situaciones que usualmente se asocian con mayor riesgo de TH son: la extensión del infarto, el efecto de masa, la hipodensidad precoz en la tomografía computarizada (TC) y la edad superior a 70 años³.

El objetivo de este estudio fue identificar los predictores clínicos para el desarrollo de esta complicación en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico no lacunar.

Materiales y métodos

A partir de diciembre del 2006 se implementó en el Hospital Italiano de Buenos Aires un Programa Integral General de ACV (PROTEGE-ACV) cuyo objetivo es optimizar la prevención secundaria en pacientes con ACV isquémico. Entre el 1 de diciembre del 2006 y el 31 de diciembre de 2014 ingresaron prospectivamente 1 386 pacientes en el mencionado programa. A los fines de este estudio se seleccionaron los pacientes del programa que contaban con imágenes digitalizadas del evento isquémico para ser analizadas en el lector ALMA DICOM por un examinador independiente. Se excluyeron aquellos con infartos lacunares, los que recibieron tratamiento trombolítico y aquellos sin imágenes de control dentro de los 14 días posteriores al evento. Se incluyeron en forma prospectiva 747 que cumplían los criterios previamente mencionados.

La presencia de TH en las imágenes de TC o resonancia magnética (RM) fue consignada por un neurólogo vascular en forma independiente. Se definieron las siguientes variables: a) transformación hemorrágica: como la extravasación de sangre dentro del tejido infartado. Según su extensión se distinguen 2 tipos: 1) pequeño petequiado hemorrágico en los márgenes del infarto y 2) petequiado hemorrágico confluyente dentro del área de infarto, pero sin efecto de masa⁴. b) ACV lacunar (por imágenes): como la presencia de un infarto único, de localización subcortical, en territorio de arterias penetrantes, generalmente mayor de 1.5 cm de diámetro máximo en la TC o mayor de 2 cm en la RM con secuencia ponderada en difusión^{5, 6}.

Se describieron las variables demográficas, factores de riesgo vascular y antecedentes de la población general. En relación al antecedente de fibrilación auricular se consideró historia de fibrilación crónica, paroxística o *de novo* al momento del evento cerebrovascular. Estas variables fueron analizadas comparando pacientes con y sin TH. Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado fueron posteriormente analizadas en un modelo de regresión logística.

El análisis estadístico se realizó con el *software* Stata Corp (STATA10.0). Las variables continuas se expresaron con su media y DS por tener una distribución normal. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje. En el análisis univariado para la comparación de las variables continuas se utilizó el test-T para muestras no apareadas. En caso de las variables dicotómicas se realizó la prueba de Chi². Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado con una *p* < de 0.05 fueron incluidas en un análisis multivariado de regresión logística ajustado por edad y factores de riesgo. Se crearon las siguientes variables dicotómicas: edad mayor o menor a 80 años, volumen de filtrado glomerular mayor o menor de 60 ml/min/1.73 y presión de pulso (PP) mayor o menor de 60 mmHg. Se realizó un test de Hosmer y Lemeshow para evaluar el ajuste del modelo y el área bajo la curva ROC se consideró aceptable con un valor > de 0.7.

El programa fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires. La totalidad de los pacientes que ingresan al PROTEGE-ACV firman un consentimiento informado y autorizan la utilización de los datos, bajo normas de confidencialidad y con fines académicos.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 747 pacientes, con una edad promedio de 77 ± 11 años, el 61% (n 454) fueron mujeres. Los factores de riesgo más prevalentes fueron la hipertensión arterial, la dislipidemia, el síndrome metabólico y el tabaquismo (Tabla 1).

El 13% (n 94) presentó TH espontánea. En la Tabla 2 se presentan los resultados del análisis univariado, en donde se observa que los pacientes con TH eran mayores, con mayor prevalencia de hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y fibrilación auricular; estos pacientes también utilizaban más anticoagulantes orales antes del ACV isquémico. En cuanto a variables hemodinámicas, en el grupo con TH se verificaron valores más elevados de presión arterial sistólica, diastólica y presión de pulso (PP) al ingreso. No se registró diferencia en el nivel de glucemia al ingreso en pacientes con y sin TH. No se realizó una medición del volumen del infarto, pero la presencia de efecto de masa (compresión del sistema ventricular, borrado de surcos corticales o desplazamiento de línea media) no se asoció a mayor prevalencia de TH.

En el análisis multivariado de regresión logística: la edad mayor de 80 años, la PP mayor de 60 mmHg al ingreso, el filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1.73 m² y el antecedente de FA fueron predictores de riesgo para TH (Tabla 3).

TABLA 1.– Características generales de la población estudiada

Variable	Población N: 747 n (%)
Sexo femenino	454 (61)
Hipertensión arterial	614 (83)
Diabetes	93 (13)
Dislipidemia	469 (63)
Obesidad	364 (52)
Síndrome metabólico	255 (38)
Tabaquismo	255 (35)
Fibrilación auricular	173 (23)
Cardiopatía isquémica	120 (16)
ACV/AIT previo	79 (11)
Arteriopatía periférica	86 (12)

ACV/AIT: accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio

TABLA 2.— Análisis univariado de pacientes con y sin transformación hemorrágica

Variable	Paciente con TH	Paciente sin TH	p
	N: 94 n (%)	N: 653 n (%)	
Sexo femenino	63 (67)	390 (60)	0.18
Hipertensión arterial	88 (94)	524 (81)	0.003
Diabetes	15 (16)	78 (12)	0.26
Dislipidemia	58 (62)	410 (64)	0.72
Obesidad	48 (56)	315 (52)	0.42
Síndrome metabólico	40 (48)	215 (36)	0.04
Tabaquismo	28 (20)	226 (35)	0.43
Fibrilación auricular	42 (45)	131 (20)	0.0001
Filtrado glomerular estimado previo	56 ± 29	65 ± 27	0.004
Media DS (mL/min/1.73)			
Cardiopatía isquémica	18 (19)	101 (16)	0.39
Arteriopatía periférica	14 (15)	71 (11)	0.27
ACV-AIT previo	11 (12%)	68 (11%)	0.73
Antiagregación previa	36 (38%)	239 (37%)	0.81
Anticoagulación previa	25 (27%)	75 (12%)	0.0001
PAS ingreso. Media ± DS (mmHg)	168 ± 30	146 ± 23	0.00001
PAD ingreso Media ± DS (mmHg)	88 ± 18	81 ± 13	0.00001
PP ingreso Media ± DS (mmHg)	78 ± 23	63 ± 21	0.00001
NIHSS ingreso Media ± DS	7 ± 7	5 ± 6	0.04
Glucemia de ingreso	107 ± 20	109 ± 17	0.03

TH: transformación hemorrágica, ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; Cl de creatinina: clearance de creatinina previo; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

TABLA 3.— Análisis multivariado para predecir transformación hemorrágica

Variable	OR	p	IC 95%
Edad > 80 años	3.6	0.001	1.8-7.6
PP > 60 mmHg	5.3	0.001	3.2-9.1
IRC	3	0.01	2.5-3.8
FA previa	3.6	0.001	2.1-6.1

Análisis ajustado por edad y factores de riesgo vascular. PP: presión de pulso; IRC: insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular < de 60 ml/min/1.72 m²); FA: fibrilación auricular

Discusión

Los datos publicados sobre la frecuencia de TH espontánea son muy disímiles, con estudios que oscilan entre un 38% a 71% y un 13% a 43% en series de autopsias y TC, respectivamente. La presencia de TH sintomática encontrada en los estudios va del 0.6% al 20%⁷. La TH espontánea en el ACV isquémico es del 15% al 26% durante las primeras dos semanas, pudiendo llegar al 43%

al mes del evento. Este amplio rango en la frecuencia de la TH dependería de varios factores: el tipo de imagen utilizada, la edad del paciente y los niveles de glucemia. El uso de ciertos fármacos (antiagregantes y anticoagulantes) previo a un ACV isquémico también es predictor de mayor riesgo de TH⁸.

La TH se relaciona predominantemente con el ACV cardioembólico. En un estudio angiográfico⁹, se encontró una tasa de TH del 37.5% (n 45) sobre 120 casos de ACV cardioembólico en comparación con solo 1.9% (n 2) de 105 pacientes con ACV de origen aterotrombótico. En estudios anatomopatológicos, que analizaron pacientes con eventos embólicos de origen cardíaco se han informado porcentajes de TH del 50 al 70%^{10, 11}.

Los estudios que utilizaron neuroimágenes a lo largo de días o semanas en pacientes con embolismo cerebral encontraron una mayor incidencia de TH. Okada y col. han realizado TC seriadas a lo largo de días o semanas luego del evento isquémico inicial, y encontraron una tasa de TH del 41% (65). En aquellos con mecanismo cardioembólico, la TH fue del 39% y solo 2% en los aterotrombóticos. En relación al tiempo de aparición de la TH, el 41% (65) la desarrolló dentro del mes del evento isquémico. En el

15% (10) la TH se objetivó dentro de los primeros 4 días posteriores al ACV, mientras que en el 85% (55) restante la aparición fue posterior al cuarto día¹². Hornig y col. informaron una mayor tasa de TH en infartos de origen cardioembólico, fundamentalmente dentro de la primera semana posterior al ACV¹³. Estos estudios refuerzan la importancia de las imágenes de cerebro de control en los pacientes con ACV isquémico no lacunar para evaluar tanto la TH precoz como tardía. Esto podría explicar que nuestra serie reporte una incidencia mayor de TH, dado que las imágenes se realizaron en forma seriada.

Los ancianos presentan mayor incidencia de fibrilación auricular, menor circulación colateral cerebral, que podría predisponer a una peor reperusión del área de penumbra isquémica, mayor prevalencia de microsangrados y de angiopatía amiloide⁷. Todos estos factores en forma aislada o combinada pueden explicar una mayor vulnerabilidad de este grupo etario.

Los ACV isquémicos de origen cardioembólico¹⁴⁻¹⁹ se asocian a un mayor riesgo de TH, dado que generalmente producen la oclusión de las ramas principales del polígono de Willis, con infartos de gran tamaño y edema cerebral precoz. En muchos casos el trombo rojo se lisa en forma espontánea, con el consiguiente riesgo de sangrado por reperusión²⁰⁻²².

La disminución del volumen de filtrado glomerular suele deberse a enfermedad de pequeños vasos renales, que se correlaciona con enfermedad de pequeños vasos cerebrales^{23,24}. La insuficiencia renal crónica predispone a disfunción plaquetaria y por consecuencia a mayor riesgo de sangrado. Esto resulta evidente en los pacientes con grave deterioro de la función renal, los cuales presentan tiempos prolongados de coagulación, sumado a la disfunción plaquetaria y con ello un mayor riesgo de diátesis hemorrágica^{25,26}. Si bien este hallazgo es más frecuente en pacientes con compromiso importante del filtrado glomerular es posible observarlo en otros sin requerimientos de terapia de sustitución renal²⁷.

El incremento de la PP es un marcador simple que expresa el aumento de la rigidez arterial y que puede obtenerse durante la evaluación clínica. Desde el punto de vista fisiopatológico, se produce sustitución de la elastina por colágeno y calcio, originando hipertrofia y fibrosis de la capa muscular (lipohialinosis). Esto predispone a mayor daño microvascular crónico de las arterias perforantes y, por consiguiente, a una peor respuesta de las mismas a los cambios hemodinámicos, que puede favorecer la TH en la fase aguda del ACV isquémico.

En nuestra serie la TH ocurrió en el 13% de los casos, y las variables predictivas fueron la edad > 80 años, la PP > 60 mmHg al ingreso, la reducción del filtrado glomerular a menos de 60 ml/min/1.73 m² y el antecedente de fibrilación auricular.

La mayor fortaleza de nuestro trabajo radica en la inclusión de pacientes que no fueron tratados con

activadores recombinantes del plasminógeno tisular (rt-PA), lo que permitió medir la TH espontánea y no el sangrado asociado al uso de trombolíticos. También debe mencionarse como ventaja el hecho de haber contado con imagen cerebral al inicio y el control dentro de los 14 días del evento, lo cual permitió identificar la TH precoz y tardía.

Dentro de las limitaciones cabe mencionar el bajo número de pacientes incluidos y que los mismos pertenecen a una cohorte de un único centro de salud, con lo que podría no resultar representativo de toda la población. Al mismo tiempo, es importante tener en cuenta que la elevada edad de la población estudiada explicaría una mayor incidencia de cardioembolias y eso podría predisponer a una mayor tasa de TH. La falta de un seguimiento a largo plazo de los pacientes con y sin TH, no permite determinar si la misma tuvo una influencia en la morbilidad o mortalidad a largo plazo.

En conclusión, los predictores de TH en nuestra cohorte mostraron relación con la enfermedad vascular grave. La identificación de estos pacientes de alto riesgo podría influenciar al momento de la toma de decisiones terapéuticas; tanto en lo concerniente al tratamiento trombolítico en la fase aguda como al inicio precoz de la terapia antitrombótica.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1093-9.
2. Bang OY, Saver JL, Alger JR, et al. Patterns and predictors of blood-brain barrier permeability derangements in acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40: 454-61.
3. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13: 235-46.
4. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1095-102.
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
6. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429-38.
7. Zhang J, Yang Y, Sun H, Xing Y. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med* 2014; 2:81.
8. Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004; 13: 235-46.

9. Yamaguchi T, Minematsu K, Choki J, Ikeda M. Clinical and neuroradiological analysis of thrombotic and embolic cerebral infarction. *Jpn Circ J* 1984; 48: 50-8.
10. Fisher CM, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to the mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 1951; 10: 92-4.
11. Jörgensen L, Torvik A. Ischaemic cerebrovascular diseases in an autopsy series. 2. Prevalence, location, pathogenesis, and clinical course of cerebral infarcts. *J Neurol Sci* 1969; 9: 285-320.
12. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke* 1989; 20: 598-603.
13. Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction: a prospective study. *Stroke* 1986; 17: 179-85.
14. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulant in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1198-202.
15. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 40-6.
16. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke* 2008; 39: 2249-56.
17. Fisher M, Adams RD. Observations on brain embolism with special reference to mechanism of hemorrhagic infarction. *J Neuropathol Exp Neurol* 1951; 10: 92-4.
18. Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke* 1986; 17: 626-9.
19. Lee JH, Park KY, Shin JH, et al. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2010; 64: 193-200.
20. Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, Caldwell CB, Norris JW. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1198-202.
21. Moulin T, Crépin-Leblond T, Chopard JL, Bogousslavsky J. Hemorrhagic infarcts. *Eur Neurol* 1994; 34: 64-77.
22. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. EPITHET-DEFUSE Investigators. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke* 2015; 10: 534-40.
23. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200-4.
24. Liu B, Wang D, Hao Z, et al. Reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR). Results in an increased risk of spontaneous hemorrhagic transformation in patients with large-artery atherosclerosis stroke. *Curr Neurovasc Res* 2016; 13: 75-81.
25. Mezzano D, Tagle R, Panes O, et al. Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of the prolonged bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 312-21.
26. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94: 2569-74.
27. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2007; 38: 3127-32.

Plusieurs critères de l'expérimentation pharmacologique selon Avicenne(*)

1. Le médicament doit être exempt de toute pollution étrangère accidentelle.
2. Il doit être utilisé sur une maladie unique et non une association de plusieurs maladies.
3. Le médicament doit être testé avec deux types contraires de maladies, parce qu'un médicament guérit parfois une maladie par ces qualités intrinsèques et parfois par pur hasard. [...]
6. L'effet attendu du médicament doit se produire constamment ou dans de nombreux cas, car dans le cas contraire, il faut considérer qu'il s'agit d'un effet accidentel.

Algunos criterios de experimentación farmacológica según Avicena (*)

1. El medicamento debe estar exento de toda polución extraña accidental.
2. Debe ser utilizado sobre una enfermedad única y no una asociación de varias enfermedades.
3. El medicamento debe ser testado con dos tipos contrarios de enfermedad, porque un medicamento a veces cura una enfermedad por sus cualidades intrínsecas, y a veces por puro azar. [...]
6. El efecto esperado de un medicamento debe producirse constantemente, o en numerosos casos, porque de lo contrario, hay que considerar que se trata de un efecto accidental.

Jean Claude Dupont: *L'invention du médicament*. Paris: Hermann, 2013, p 60

(*) Avicena (Ibn Siná), Usbekistan, 980- Irán, 1037