

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



ACTUALIZACION DE USOS, FARMACOLOGIA, TOXICOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA DE INTOXICACIONES CON WARFARINA EN HUMANOS Y ANIMALES EN EL D.F.

T E S I S P R O F E S I O N A L
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R. E S E N T A :
JUAN CARLOS ULACIA GUTIERREZ

ASESOR:

M.V.Z. RENE ROSILES MARTINEZ

México, D.F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág.
Resumen	1
Introducción	2
Objetivos.....	17
Material y Métodos	18
Discusión.....	78
Conclusiones.....	80
Bibliografía.....	81

Juan Carlos Ulacia Gutiérrez

ASESOR: *M.V.Z. René Rosiles Martínez*

RESUMEN

El presente trabajo es la recopilación de la información más sobresaliente para obtener los 14 temas con que el trabajo cuenta, siendo éstos de aspectos químicos, médicos, y biológicos.

Se analizan cada uno de los principales usos que actualmente se le dan a la *Warfarina* y que básicamente son: como raticida, vampiricida, como anticoagulante en la prevención y tratamiento de enfermedades tromboembólicas, y en el tratamiento del síndrome navicular en equinos.

En el trabajo se enfatizan los aspectos clínicos de la intoxicación en perros y gatos por ingestión del rodenticida cuyo principio activo es la *Warfarina* (derivado de la *Cumarina*).

Se realizó un estudio estadístico comparativo de las intoxicaciones con raticidas de uso comercial en humanos y mascotas del D.F. en el Servicio Médico Forense del Distrito Federal (SEMEFO) y en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Nacional Autónoma de México, respectivamente.

En este estudio se aprecian las incidencias de tales intoxicaciones, llegándose a la conclusión de que los raticidas anticoagulantes son realmente de gran seguridad, ya que el promedio de los porcentajes de intoxicaciones fatales con *Warfarina* en humanos analizados en el laboratorio de Toxicología del SEMEFO en los años 1977 a 1982, fue del 0.55% y el promedio de casos analizados fue de 435. Los resultados de las mismas intoxicaciones en mascotas analizadas en el laboratorio de Toxicología de la FMVZ en los mismos años, fue del 6.5% y el promedio de los casos analizados fue de 60.

I N T R O D U C C I O N

Los anticoagulantes más usados son aquellos referidos a los derivados de la Cumarina y de la Indandiona (8,36), ambos con la misma acción y solo con variaciones cuantitativas en sus efectos (10,35,36).

La Warfarina (3-(α -acetonyl bencil)-4 Hidroxicoumarin) es un compuesto de los anti-coagulantes orales derivados de la Cumarina; cuyo mecanismo de acción, dado por inhibición competitiva con la vitamina K, ocasiona un descenso en los niveles sanguíneos de los factores de coagulación II,VII,IX y X, dependientes de vitamina K. Por lo tanto ocasiona discracias sanguíneas que van desde prolongación del tiempo de coagulación, del tiempo de protrombina, hemorragias, anemias y hasta la muerte por "shock" hipovolémico (4,10 13,31,33,35,36,37,42,54,65).

Al hablar de este compuesto, debe hacerse referencia a los diferentes usos que se le han dado, y básicamente son con dos finalidades:

1. CON FIN EN EL CONTROL DE PLAGAS:

- a) Como rodenticida (ratas y ratones) (PRINCIPAL USO) (3,8,9,10,12,14,16,21,22,26, 30,31,33,35,39,42,43,45,46,47,48,50,52,53,56,58,65,68).
- b) Como vampiricida (contra vampiros hematófagos *Desmodus rotundus*, para la prevención de rabia) (1)

2. CON FIN PROFILACTICO Y TERAPEUTICO:

- a) Como anticoagulante, en la prevención y tratamiento de enfermedades tromboembólicas en humanos (16,22,23,26,27,35,36).
- b) En el tratamiento del síndrome Navicular en equinos (18).

Actualmente existen grandes campañas de desratización donde el principio activo de los rodenticidas usados son anticoagulantes, y entre éstos uno de los que mayor importancia tiene es la Warfarina. Aunque según estudios hechos por importantes dependencias de nuestro país y por grandes compañías internacionales, se recomienda la rotación de los derivados anticoagulantes para evitar resistencias genéticas, dado que las diversas especies de roedores tienen una diferente susceptibilidad a cada derivado anticoagulante. (Departamento de Roedores, Aves y Malezas, Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos). Es importante mencionar que las poblaciones de ratas cada día preocupan más a los gobiernos de los diferentes países del mundo, puesto que estas plagas provocan grandes estragos económicos por la destrucción de productos agrícolas, transmisión de enfermedades, daños a polluelos e incluso a niños (27,73). Este problema se ve favorecido por la fuerte explosión demográfica, contaminación, falta de drenajes y depósitos de basura, etc., que forman un medio ambiente favorable para la reproducción de estas plagas.

Como ejemplo de importantes campañas de desratización se menciona que en 1923 en tres de las Islas Hawai, las ratas dañaron del 15 — 30% de los tallos de caña. Diez años más tarde en los cuales se inició el uso de la Warfarina el daño se redujo al 3 — 5% (12). También existe la campaña que realiza la Secretaría de Salubridad y Asistencia en conjunto con la Sub-Secretaría del Mejoramiento del Ambiente en el Mercado de la Merced, donde los raticidas usados en su mayoría son anticoagulantes.

En Egipto existe una plaga de 200 a 400 millones de ratas en donde 3 de las Industrias Químicas más grandes del mundo, *Bayer Leverkusen* (República Federal de Alemania), *Ici* (Gran Bretaña) y *Ciba-Geigy* (Suiza), trabajan en la elaboración de nuevos raticidas que causan la muerte por hemorragia interna en cuatro días, para el exterminio de la plaga Egipcia (73).

El Departamento de Roedores, Aves y Malezas de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (SARH) tienen programas de control permanente contra la rata de campo, usándose en la mayoría de los casos la Warfarina como raticida, aunque también existe la rotación de principios activos para evitar resistencias genéticas al compuesto.

Datos estimativos de la Dirección General de Sanidad Vegetal (SARH) por conducto del Departamento de Plaguicidas, considera que a partir de 1981 hasta 1983, los consumos de Warfarina para uso exclusivo del área agrícola han sido y serán de 20 toneladas por año de principio activo al 100%. Si las concentraciones del raticida son de aproximadamente al 0.05% esto es suficiente para elaborar 40,000 toneladas de raticida al año. (24).

A partir de 1980 éste es un producto de fabricación nacional, dado que los consumos en México son suficientes para que algunos laboratorios inicien la elaboración del anticoagulante. (24).

Al ser un producto de gran comercialización, y de principal uso a nivel metropolitano, cada día es un riesgo creciente de producir intoxicaciones en perros y gatos, ocasionadas principalmente por descuidos de las personas que desean desratizar su hogar, y no llevan a cabo un aislamiento adecuado de sus mascotas. Como raticida es el que mayores ventajas ofrece, tanto por su gran seguridad para los humanos y mascotas, como por su mínimo poder residual, reduciéndose casi totalmente el riesgo de intoxicación hacia los depredadores naturales de los roedores, que por el contrario, la mayoría de los raticidas de acción rápida son de alto poder residual, atentando en gran forma hacia las cadenas alimenticias.

El éxito de la Warfarina como vampiricida radica en que las dosis tóxicas en bovinos son muy altas (200mg/kg) (10), y las dosis que se están utilizando con estos fines son de 5mg/kg de peso corporal por vía intramuscular; suficientes para provocar la muerte de los vampiros que ingieran la sangre con el anticoagulante, e insuficientes como para provocar cambios en la sangre del bovino, puesto que no se aprecian modificaciones en los tiempos de protrombina, ni de coagulación (1). Este uso de la Warfarina está aún en experimentación por el Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias (INIP) con su producto *Vampirinip III*. Hasta ahora se han obtenido excelentes resultados, dado que ofrece grandes ventajas tales como que puede ser aplicado en bovinos de cualquier edad, inclusive en hembras gestantes, pero se recomienda tener precaución de que no sea en el último mes de gestación ni en animales menores de 3 meses (1).

Actualmente, este compuesto es el anticoagulante oral más usado en medicina humana para la prevención y el tratamiento de enfermedades tromboembólicas (36). Para el establecimiento de la dosis adecuada tienen que hacerse monitoreos frecuentemente, para evitar alguna complicación (5,15,23,34,69,72). No para todos los individuos es utilizada la misma dosis, puesto que existen casos de resistencias genéticas al compuesto, donde tienen que aumentarse las dosis hasta cantidades que podrían ser tóxicas en otros individuos. Por el contrario existen reportes de individuos con una sensibilidad mayor al compuesto que con mínimas cantidades se obtienen cambios notorios en los tiempos de protrombina (15,36).

En la especialidad de equinos en Medicina Veterinaria se ha experimentado con la administración de Warfarina en el tratamiento del Síndrome Navicular. En comparación con los otros tratamientos que se usan ha habido experimentalmente mejores resultados, según

publicaciones de Colles en 1979 (18). Los inconvenientes de este tratamiento son que a nivel práctico se esta muy lejos de poder llevarse a cabo, puesto que hay que instaurar el tratamiento con dosis individuales según pruebas de laboratorio de tiempo de protrombina (18). Otro de los inconvenientes es que la fenilbutazona, un antiinflamatorio muy usado en equinos, provoca un sinergismo de la Warfarina al grado que pueden provocarse hemorragias mortales (18,25). Es difícil que a nivel de practicantes de la especialidad equina, se tenga todo un equipo para el monitoreo diario de los pacientes y un equipo de transfusión para si el caso ameritara una transfusión sanguínea (en caso de intoxicación) se realizará, salvando de esta manera al paciente (25).

Colles y Hickman (1977) observaron que la presencia de trombosis arterial patológica, es un cambio común en la enfermedad navicular y sugieren que esto causa isquemia en el hueso navicular que en ocasiones va acompañada por un área de isquemia necrótica (19). Esto llevó a la experimentación con una terapia anticoagulante para el tratamiento del síndrome navicular, dado que puede ser otra alternativa en este tratamiento (19).

Todo lo mencionado hasta ahora, son algunos de los aspectos del uso de la Warfarina, aunque para seguir un orden en el trabajo se desarrollarán los siguientes temas:

1. Generalidades
2. Historia de la Warfarina
3. Química del Compuesto
4. Obtención del Compuesto
5. Fuentes de la Intoxicación
6. Toxicidad del Compuesto
7. Mecanismo de Acción
8. Absorción destino y excreción (Farmacodinamia)
9. Signos clínicos de la intoxicación
10. Lesiones a la Necropsia
11. Diagnóstico de la intoxicación
12. Contra-indicaciones en su uso terapéutico y fármacos que aumentan o disminuyen su toxicidad
13. Tratamiento de la intoxicación
14. Usos varios del compuesto

1. GENERALIDADES

La Warfarina se encuentra enmarcada dentro del grupo B de la categoría de productos pesticidas, siendo éste el de productos medianamente tóxicos (8).

Es un anticoagulante usado (en su gran mayoría) como rodenticida, del grupo de los compuestos orgánicos (3).

En cuanto a la toxicidad potencial se le considera un pesticida seguro (3).

Se menciona que los Rodenticidas anticoagulantes son los más efectivos y los más seguros en su manejo para el humano, basándose en que para que cause la muerte debe ser ingerido durante varios días (27,33). Para la corroboración de esta información se realizó un estudio estadístico sobre el porcentaje de personas fallecidas por intoxicación con rodenticidas de uso comercial, en el Servicio Médico Forense del D.F. (SEMEFO) de la Procuraduría General de Justicia, a partir de 1977 a 1982, y la información fue la siguiente:

Principio Activo	1977	1978	1979	1980	1981	1982
Organo-clorados.	5	6	5	1	12	16
Derivados de la Hidroxicumarina	2	4	5	0	0	2
Sulfato de Talio	3	0	3	0	2	3
Estricnina	3	2	2	0	0	0
No identificados	1	7	1	8	4	0
Total de Intoxicados	14	19	16	9	18	21
Total de Ingresados al Semefo.	7161	7332	7561	7581	7598	7288
Total de Ingresados al Depto. de Toxicología.	583	519	284	363	405	458
% de Intoxicados de los Analizados.	2.40	3.66	5.63	2.47	4.44	4.58
% de Intoxicados de los Ingresados.	0.19	0.25	0.21	0.11	0.23	0.28

Es importante considerar que las determinaciones de los tóxicos en las muestras que se analizan en el Laboratorio de Toxicología del SEMEFO son cualitativas y no cuantitativas.

También en el Laboratorio de Toxicología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), se recopiló la información estadística de intoxicaciones en perros y gatos con raticidas, en el área Metropolitana del D.F., y la información es la siguiente:

Principio Activo	1977 (60)	1978 (60)	1979	1980	1981	1982
Estricnina	7	14	18	14	14	23
Derivados de la Hidroxicumarina	2	1	8	4	3	6
Sulfato de Talio	0	1	0	0	0	0
Organoclorados	1	0	1	2	3	2
Organofosforados	0	1	0	3	2	9
Otras causas	12	27	52	37	45	49
Total de Identificados	10	17	27	23	22	40
Total de Analizados	22	44	79	60	67	89
Total de Perros Analizados	21	43	71	56	60	75
Total de Gatos Analizados	1	1	8	4	7	14
°/o del Total de los Identificados	45.45	38.64	34.18	38.33	32.83	44.94

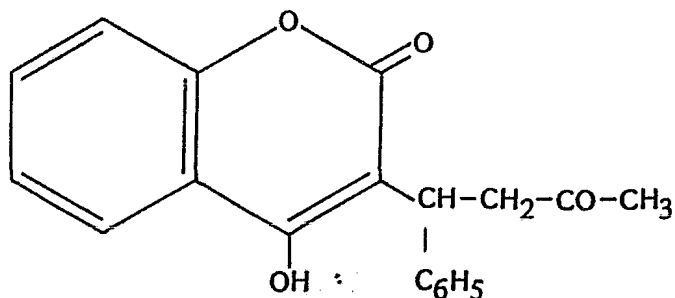
2. HISTORIA DE LA WARFARINA

Se menciona que en 1922 – 1924 se describió un síndrome hemorrágico llamado *La enfermedad del Trébol Dulce* del ganado, donde se asoció a la ingestión del trébol dulce mal henificado, dado que las hemorragias se suprimían al poco tiempo de suspender la ingestión de este forraje (10,36). Más tarde, en 1929 –1931, se descubrió que este síndrome hemorrágico era debido a una deficiencia de Protrombina causada por un producto de Cumarina que lo contenía el Trébol Dulce, al cual se le identificó como la 3,3' –Metilen–Bis– (4hidroxicumarina) (10, 36). En 1940 la estación experimental de agricultura de Wiscosin, E.U.A., sintetizó un principio activo anticoagulante llamado *Dicumarol* (10). Posteriormente, se crearon diferentes derivados del Dicumarol, todo con el mismo núcleo químico y en lo único que varían es en sus cadenas laterales, solubilidad y toxicidad (10,11,46,54). Este compuesto debe su nombre al hecho de que fue patentado por la Wisconsin Alumni Research Foundation con la denominación de *compuesto WARF 42* (33), más tarde se le cambió el nombre al de *WARFARIN*.

Como en la mayoría de las ocasiones su administración es oral, se le conoce como uno de los integrantes del grupo de los medicamentos denominados *Anticoagulantes Orales* (36).

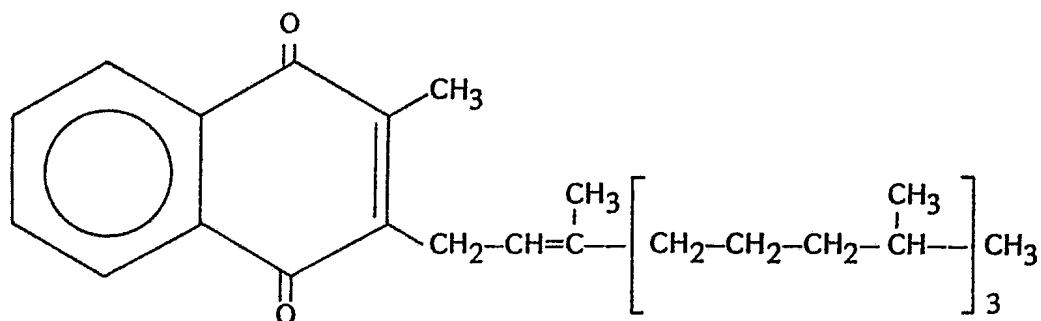
3. QUIMICA DEL COMPUESTO

La fórmula química de la Warfarina es la siguiente: (16,53)



Este compuesto actúa por una inhibición con la vitamina K, ya que ambas fórmulas tienen alguna similitud, y esta inhibición es por competencia por los sitios de acción (2,4,8,10,13,26,35,36,37,45,46,53,54,56).

La fórmula de la vitamina K₁ es la siguiente: (36)



Comercialmente, hay dos Warfarinas disponibles, que son:

- La sódica*: (sal de 3-(α -acetonyl bencil)-4 Hidroxicoumarinasódica) (5,15,16,21,23,-34,53,69,72);
- La potásica*: (sal de 3-(α -acetonyl bencil)-4 hidroxicoumarina potásica); ambas tienen una gran similitud en su acción y terapéuticamente son intercambiables una de la otra (16,21,72).

4. OBTENCION DEL COMPUESTO

Los diferentes métodos de obtención de la 4-Hidroxicoumarina son referidos básicamente a las variaciones del método empleado por H. Pauly y K. Lockmann en 1915 (12).

5. FUENTES DE LA INTOXICACION

Las fuentes de intoxicación son los cebos para roedores (8,14,21,42,45,47,48,50,54,58,-65), y en raras ocasiones por ingestión de roedores moribundos o muertos, afectados por este veneno (33,39,42,54), lo que es un dato importante en el momento de realizar una historia clínica y también en el asesoramiento hacia la persona que desea desratizar un lugar, indicándosele cómo y dónde poner los cebos, haciendo siempre énfasis en que éstos deben de colocarse en los sitios más frecuentados por los roedores y alejados del alcance de niños, perros y mascotas (8,48).

Como raticida la Warfarina es usada en cebos de cereales (9,27,33,39), aunque en ocasiones cuando el raticida se prefiere usar en agua como vehículo, dado que hay gran cantidad de alimento disponible para los roedores y poca agua, se usa la Warfarina Sódica (8,27).

6. TOXICIDAD DEL COMPUESTO

La toxicidad de este compuesto tiene dos aspectos:

- 1) La ingestión de una dosis simple que para causar efectos tóxicos se requieren altas dosis (10,46,54).
- 2) La ingestión de dosis repetidas que para causar efectos tóxicos se requieren dosis reducidas e ingeridas por varios días (10,46,54). Esta forma es la que más daño causa pues es mucho más efectiva que grandes dosis únicas (43).

Algunos valores de la toxicidad de la Warfarina en varias especies son los siguientes:

ESPECIE	DOSIS SIMPLE	DOSIS REPETIDAS
Rata	50 – 100 mg/kg.	1 mg/kg/5 días (10,16,33,46,54)
Perro	10 mg/kg.	5 mg/kg/5 días (10,33,46,54)
Gato	5 – 50 mg/kg.	1 mg/kg/5 días (10,33,46,54)
Cerdo	3 mg/kg.	0.05 mg/kg/5 días (10,33,46,54)
Rumiantes	- - - -	200 mg/kg/12 días (10,33,46,54)

Gallinas 50^o/o del peso corporal o alimento que contenga 0.1 mg/kg. (10,36,46,54)

Humanos 500 mg/ 70 kg. (3) 10 a 100 mg/día (16,26)

Existen factores individuales que pueden modificar la toxicidad, tanto aumentándola como disminuyéndola y éstos son: *especie, raza, sexo, edad e idiosincrasia* (59)

En los individuos que padecen hipertiroidismo se puede llegar a tener una mayor respuesta a la Warfarina y por el contrario, en aquellos hipotiroideos los efectos son menores, esto es debido a alguna causa del metabolismo coagulatorio de los factores K dependientes (38).

Ha sido reportada necrosis de piel y tejido blando en individuos con terapia a base de Warfarina (36,63), al igual que sangrado pulmonar (44).

Este compuesto puede comportarse como hapteno por la inducción de hipersensibilidad a la droga (40).

La toxicidad se ve también aumentada o disminuida por ciertos factores como son:

- Deficiencia de vitamina K por terapias prolongadas de antibióticos o sulfonamidas (aumenta la toxicidad). (2,4,10,36,41,54)
- Problemas hepáticos por la reducción de la síntesis de factores de coagulación (aumenta la toxicidad). (4,5,10,15,17,26,36,49,54)
- Traumas, incluyendo cirugía (aumenta la toxicidad por reducirse el volumen sanguíneo a causa de las hemorragias). (10,33,36,54)
- Administración de barbitúricos (disminuye la toxicidad por activación de enzimas hepáticas capaces de biodegradar la Warfarina y reduciendo su vida media. (3,10,22,36,54)

7. MECANISMO DE ACCION

Está básicamente referido a una disminución de factores de coagulación II, VII, IX y X, dependientes de un adecuado aporte de Vitamina K. Esto predispone a hemorragias que en ocasiones son mortales (2,4,8,10,11,13,26,31,33,35,36,37,42,43,45,46,53,54,56). También se observa una falta de adhesividad de las plaquetas (10,13,46), aumento en la permeabilidad, dilatación y fragilidad capilar (favoreciéndose las hemorragias) (4,13,14,26,33,35,42,53,54,58,65), el mecanismo de estos cambios es desconocido al igual que su efecto broncodilatador (23).

Todos los derivados de la Cumarina tienen el mismo mecanismo de acción y en lo único que varían es en: el tiempo necesario para llevar a cabo la anticoagulación, en la vida media de los diferentes fármacos y en algunos efectos tóxicos (36,37).

8. ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION

La absorción del compuesto es lenta en el pH intestinal pero es casi completa (10,11,16,36,54), y son detectados niveles sanguíneos una hora posingestión, aunque los niveles máximos se encuentran 6 a 12 horas después (10,11,16,36), e iniciándose la protrombopenia 12 horas posadministración (13).

Este compuesto se distribuye en algunos órganos como pulmón, hígado, bazo, riñón, y en menor concentración, en cerebro (10,13,36).

La mayor parte de la Warfarina circulante se encuentra ligada a proteínas plasmáticas y la menor cantidad se encuentra sin fijar (10,11,36). Este es un compuesto capaz de rebasar la barrera placentaria (36,54), se han descrito efectos teratogénicos por ingestión del mismo durante la gestación, como nariz hipoplástica (7) y condrodisplasia punctata en humanos (71).

La Warfarina es hidrolizada por enzimas del retículo endoplásmico y ya metabolizada es eliminada en orina (22,36); en hembras en lactación se elimina por leche y en heces aparecen pequeñas porciones que no fueron absorbidas (36).

Se requieren varios días para la completa degradación (10,36), se dice que se metaboliza de un 15 – 50% diariamente de la cantidad ingerida, aunque existe un gran peligro en el uso de esta droga, pues se han descrito efectos acumulativos (13).

9. SIGNOS CLINICOS DE LA INTOXICACION

Están relacionados con problemas de hemorragia en los que se incluyen anemia, polipnea, debilidad, hematuria, pulso frecuente y débil, postración debido a la debilidad, hipotermia y puede llegar a presentarse “shock” hipovolémico que es generalmente la causa de la muerte. Pueden llegar a presentarse signos del SNC asociados a algún derrame cerebral y estos signos incluyen parálisis y fallas de órganos vitales (3,4,10,11,13,26,27,33,35,36,42,45,46,47,48,52,54).

En ocasiones las hemorragias y consecuentes hematomas son más manifiestos en prominencias óseas y en tórax, debido a traumas y a los movimientos inspiratorios y expiratorios del tórax (45,52,54).

Los signos clínicos en ganado son similares, aunque la intoxicación con rodenticidas es realmente difícil. En estos animales la intoxicación se debe a la gran ingestión de trébol dulce (fermentado) donde en ocasiones las hemorragias y signos clínicos son tan severos que puede morir el animal (61).

En perras intoxicadas con Warfarina ha sido reportada hemorragia fatal y subinvolución uterina (64).

10. LESIONES A LA NECROPSIA

Los hallazgos a la Necropsia incluyen hemorragias generalizadas principalmente dentro del tórax, hemorragias gástricas, intestinales e intraabdominales, en ocasiones pueden llegarse a observar hemorragias cerebrales (10,39,46,54).

Para realizar pruebas de conformidad analítica de Warfarina, pueden utilizarse contenido estomacal y orina, y en el hígado es posible determinar niveles de este compuesto. (39,-54)

11. DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION

Debe realizarse primeramente con una buena historia clínica y complementarse con signos clínicos. Se deben realizar pruebas de tiempo de protrombina, de coagulación, de tiempo de hemorragia y enviar plasma al laboratorio para la determinación de niveles de Warfarina para confirmar la intoxicación (3,10,46), siendo el plasma el mejor tejido para este análisis toxicológico (57).

En animales intoxicados con Warfarina, el tiempo de protrombina en una etapa es, en la mayoría de las veces, mayor de 20 segundos (51).

Es importante un buen diagnóstico puesto que existen síndromes que pudieran confundirse con la intoxicación, por lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse con:

- Deficiencia de vitamina K (principalmente en cerdos y aves. (10,37,46,54).
- Hemofilia (11,37).
- Trombocitopenia (10,37,46,54).
- Aflatoxicosis (10,46,54).
- Hepatitis infecciosa canina (10,46).
- Parvovirus canino.
- Y en general de cualquier síndrome hemorrágico (11).

12. CONTRAINDICACIONES EN SU USO TERAPEUTICO Y FARMACOS QUE AUMENTAN O DISMINUYEN SU TOXICIDAD

Hay drogas que no deben ser administradas cuando existe la intoxicación con Warfarina, dado que aumentan bruscamente su toxicidad. Asimismo, tenemos aquellas que la reducen. Entre estos fármacos tenemos, por ejemplo:

A. Las drogas que aumentan la respuesta del anticoagulante:

1. Por desplazamiento del anticoagulante de la albúmina plasmática (67).
 - ácido mefenámico (analgésico) (3,36)
 - fenilbutazona (18,22,35,36)
 - hidrato de cloral (36)
 - sulfipirazona (6,32)
 - sulfisoxazole (66)
2. Aumentando la afinidad del receptor.
 - D–tiroxina (36)
3. Inhibiendo enzimas microsómicas hepáticas:
 - cloranfenicol (36)
4. Disminuyendo la disponibilidad de vitamina K:
 - antibióticos de amplio espectro (36,41)

B. Las drogas que disminuyen la respuesta del anticoagulante:

1. Por inhibición de la absorción del anticoagulante por vía oral:
 - griseofulvina (36)
2. Por estimulación de la síntesis de enzimas hepáticas:
 - barbitúricos (3,10,22,28,36,46,54,74)

13. TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION

El diagnóstico de la intoxicación debe ser preciso y el tratamiento debe ser el adecuado puesto que el antídoto universal no existe; el tratamiento es de soporte y específico, el de soporte incluye transfusión de sangre completa, oxígeno–terapia y en ocasiones, si el caso lo amerita, toracocentésis (4,10,11,46,47,54); y el específico debe ser vitamina K₁ (2,3,4,9,10,11,20,29,36,39,42,46,47,52,54,58,70), puesto que la vitamina K₃ carece de valor en este caso (36).

Las dosis recomendadas de vitamina K₁ son:

- Perros y gatos 5 mg/kg. de peso por 2 días vía intramuscular y posteriormente en forma oral por 4 – 6 días (46,54).
- Grandes especies 0.5–1mg/kg. vía intramuscular y se continúa por vía oral por 4 – 6 días (54).
- Equinos 0.3 a 0.5 mg/kg. vía intramuscular (25).

La vitamina K condiciona la síntesis de protrombina e interviene en el sistema enzimático de la coagulación sanguínea y en la formación de Adenosin Tri– Fosfato (ATP) a partir de Adenosin Di– Fosfato (ADP) (62).

Es recomendable administrar vitamina C conjuntamente al tratamiento con vitamina K (47,70).

En ocasiones es posible restaurar la volemia con flúidos de solución de glucosa en solución fisiológica de ClNa (Cloruro de Sodio) o Dextrosa al 5^o/o. Deben ser administrados con mucha precaución evitando el exceso de éstos; la primera aplicación de vitamina K puede ser administrada junto con estos flúidos por vía intravenosa (4,10,20,33,42,45,-46,47,65).

El uso de diuréticos como la espironolactona pueden reducir la toxicidad de la Warfarina por estimulación de la diuresis y por inducción de enzimas hepáticas (55).

El uso de barbitúricos para sedar al paciente tiene dos finalidades:

1. Favorecer el reposo para evitar traumas y las consecuentes hemorragias (10).
2. Estimular la síntesis de enzimas hepáticas para reducir la vida media de la Warfarina circulante (3,10,22,28,36,46,54,74).

14. USOS VARIOS DEL COMPUESTO

La Warfarina es un anticoagulante al que se le han dado diferentes usos y finalidades.

Los principales usos son:

- Como rodenticida

- Como vampiricida
- En la prevención y tratamiento de enfermedades tromboembólicas
- En el tratamiento del síndrome navicular en equinos

OBJETIVOS

Tener una fuente de información especializada de este compuesto para el Médico Veterinario Zootecnista, con la finalidad de actualizarle los conocimientos sobre los temas de antecedentes, obtención, comercialización y aspectos médico-toxicológicos de la Warfarina.

MATERIAL Y METODOS

Las fuentes de información para el desarrollo de este trabajo fueron la consulta de los archivos del laboratorio de toxicología del *Servicio Médico Forense* del Distrito Federal (SEMEFO) y el del laboratorio de Toxicología de la *Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia* (FMVZ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); libros y revistas de las bibliotecas del SEMEFO, de la FMVZ, de los Laboratorios *RUDEFSA* y de los Laboratorios *Fru y Veu, S.A.*; información obtenida en entrevistas directas con el personal del *Departamento de Roedores, Aves y Malezas* de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (SARH) e información sobre datos estimativos del consumo de raticidas en la República Mexicana del *Departamento de plaguicidas de la Dirección General de Sanidad Vegetal*, de la SARH.

La selección de los aspectos que en el trabajo se desarrollan y a continuación se enumeran, son con la finalidad de cubrir los aspectos químicos, médicos y biológicos de la *Warfarina*

1. Generalidades (se incluyen los aspectos de epidemiología)
2. Historia de la Warfarina
3. Química del compuesto
4. Obtención del compuesto
5. Fuentes de la intoxicación
6. Toxicidad del Compuesto
7. Mecanismo de Acción
8. Absorción destino y excreción (Farmacodinamia)
9. Signos clínicos de la intoxicación
10. Lesiones a la Necropsia
11. Diagnóstico de la intoxicación
12. Contra-indicaciones en su uso terapéutico, y fármacos que aumentan o disminuyen su toxicidad
13. Tratamiento de la intoxicación
14. Usos varios del compuesto

GENERALIDADES

La Warfarina es un anticoagulante del grupo de los compuestos orgánicos que su principal uso se le ha dado en el control de plagas (principalmente roedores) (3), éste se encuentra dentro de la categoría de los productos pesticidas medianamente tóxicos (8) y es un compuesto seguro en cuanto a su toxicidad potencial (3).

El uso de pesticidas implica siempre en mayor o menor porcentaje un riesgo de intoxicación tanto para las personas que utilizan estos productos como para las mascotas o animales que frecuentan los lugares donde van a ser aplicados.

Muchos autores mencionan y recomiendan el uso de rodenticidas anticoagulantes (principalmente la Warfarina) puesto que dicen que son los que mayor seguridad ofrecen dado que para causar la intoxicación y la muerte deben ser ingeridos durante varios días, y la ingestión de dosis letales realmente son difíciles, salvo en el caso de suicidio.

En México se ha hablado poco de intoxicaciones con pesticidas en humanos, y toda la información es de países con problemas de contaminación diferentes a México y con una idiosincrasia del pueblo también diferente. Esta fue la razón por la que se decidió hacer un estudio estadístico comparativo de la incidencia de personas fallecidas por intoxicaciones con rodenticidas de uso doméstico en el Distrito Federal. Este estudio se realizó en el Servicio Médico Forense (SEMEFO) del Distrito Federal (Procuraduría General de Justicia de la República Mexicana), y la información se describe en los cuadros 1,2,3,4,5, y 6 que a continuación se presentan, correspondiendo cada uno a un principio activo diferente.

Estos principios activos se eligieron para realizar el estudio por ser los más representativos.

CUADRO 1

INCIDENCIA DE MUERTES DE HUMANOS EN EL D.F. POR INGESTION DE WARFARINA

AÑO	SEXO		MOTIVO			Total de Intoxicados.	Total de Ingresados al Depto. de Toxicología del SEMEFO	Total de Ingresados al SEMEFO	O/o de intoxicados de los Ingresados al Depto. de Toxicología.	O/o de Intoxicados de los ingresados al SEMEFO
	M	F	Suicidio	Accidental	Otros					
1977	0	2	1	1	0	2	583	7161	0.343	0.027
1978	1	3	3	1	0	4	519	7332	0.770	0.054
1979	1	4	5	0	0	5	284	7561	1.760	0.066
1980	0	0	0	0	0	0	363	7581	0	0
1981	0	0	0	0	0	0	405	7598	0	0
1982	0	2	2	0	0	2	458	7286	0.436	0.027

FUENTE: SERVICIO MEDICO FORENSE DEL DISTRITO FEDERAL (SEMEFO)

CUADRO 2

INCIDENCIA DE MUERTES DE HUMANOS EN EL D. F. POR INGESTION DE ESTRICNINA

AÑO	SEXO		MOTIVO			Total de Intoxicados	Total de Ingresados al Depto. de Toxicología del SEMEFO	Total de Ingresados al SEMEFO	O/o de intoxicados de los Ingresados al Depto. de Toxicología.	O/o de Intoxicados de los ingresados al SEMEFO
	M	F	Suicidio	Accidental	Otros					
1977	0	3	3	0	0	3	583	7161	0.514	0.041
1978	0	2	2	0	0	2	519	7332	0.385	0.027
1979	0	2	2	0	0	2	284	7561	0.704	0.026
1980	0	0	0	0	0	0	363	7581	0	0
1981	0	0	0	0	0	0	405	7598	0	0
1982	0	0	0	0	0	0	458	7286	0	0

FUENTE: (SEMEFO)

CUADRO 3

INCIDENCIA DE MUERTES DE HUMANOS EN EL D. F. POR INGESTION DE ORGANOCLORADOS

AÑO	SEXO		MOTIVO			Total de Intoxicados	Total de Ingresados al Depto. de Toxicología del SEMEFO	Total de Ingresados al SEMEFO	°/o de intoxicados de los Ingresados al Depto. de Toxicología.	°/o de Intoxicados de los ingresados al SEMEFO
	M	F	Suicidio	Accidental	Otros					
1977	4	1	4	1	0	5	583	7161	0.857	0.069
1978	1	5	4	2	0	6	519	7332	1.156	0.081
1979	1	4	4	0	1	5	284	7561	1.760	0.066
1980	0	1	1	0	0	1	363	7581	0.275	0.013
1981	4	8	11	1	0	12	405	7598	2.962	0.157
1982	9	7	13	3	0	16	458	7286	3.493	0.219

FUENTE: (SEMEFO)

CUADRO 4

INCIDENCIA DE MUERTES DE HUMANOS EN EL D. F. POR INGESTION DE SULFATO DE TALIO

AÑO	SEXO		MOTIVO			Total de Intoxicados	Total de Ingresados al Depto. de Toxicología del SEMEFO	Total de Ingresados al SEMEFO	O/o de intoxicados de los Ingresados al Depto. de Toxicología.	O/o de Intoxicados de los ingresados al SEMEFO
	M	F	Suicidio	Accidental	Otros					
1977	1	2	1	1	1	3	583	7161	0.514	0.041
1978	0	0	0	0	0	0	519	7332	0	0
1979	3	0	3	0	0	3	284	7561	1.056	0.039
1980	0	0	0	0	0	0	363	7581	0	0
1981	0	2	2	0	0	2	405	7598	0.493	0.026
1982	1	2	3	0	0	3	458	7286	0.655	0.041

FUENTE: (SEMEFO)

CUADRO 5

INCIDENCIA DE MUERTES DE HUMANOS EN EL D. F. POR INGESTION DE TOXICOS NO IDENTIFICADOS

AÑO	SEXO		MOTIVO			Total de Intoxicados	Total de Ingresados al Depto. de Toxicología del SEMEFO	Total de Ingresados al SEMEFO	O/o de intoxicados de los Ingresados al Depto. de Toxicología.	O/o de Intoxicados de los ingresados al SEMEFO
	M	F	Suicidio	Accidental	Otros					
1977	0	1	1	0	0	1	583	7161	0.171	0.013
1978	4	3	6	1	0	7	519	7332	1.348	0.095
1979	0	1	1	0	0	1	284	7561	0.352	0.013
1980	3	5	7	1	0	8	363	7581	2.203	0.105
1981	1	3	4	0	0	4	405	7598	0.987	0.052
1982	0	0	0	0	0	0	458	7286	0	0

FUENTE: (SEMEFO)

CUADRO 6

**PORCENTAJE DE INTOXICACIONES DE CADAVERES ANALIZADOS
EN EL LABORATORIO DE TOXICOLOGIA DEL SERVICIO MEDICO FORENSE
DEL DISTRITO FEDERAL (SEMEFO) — EN EL PERIODO DE 1977 — 1982.**

TOXICO	1977	1978	1979	1980	1981	1982
WARFARINA	0.34	0.77	1.76	0	0	0.43
ORGANOCLOR	0.85	1.15	1.76	0.27	2.96	3.49
TALIO	0.51	0	1.05	0	0.49	0.65
ESTRICNINA	0.51	0.38	0.70	0	0	0
NO IDENTIF.	0.17	1.34	0.35	2.20	0.98	0
TOTAL:	2.38	3.64	5.62	2.47	4.43	4.57

**PORCENTAJE DE INTOXICACIONES DE CADAVERES INGRESADOS
AL SERVICIO MEDICO FORENSE DEL DISTRITO FEDERAL
(SEMEFO)**

TOXICO	1977	1978	1979	1980	1981	1982
WARFARINA	0.02	0.05	0.06	0	0	0.02
ORGANOCLOR.	0.06	0.08	0.06	0.01	0.15	0.21
TALIO	0.04	0	0.03	0	0.02	0.04
ESTRICNINA	0.04	0.02	0.02	0	0	0
NO IDENTIF.	0.01	0.09	0.01	0.10	0.05	0
TOTAL:	0.17	0.24	0.18	0.11	0.22	0.27

FUENTE: (SEMEFO)

Muchas de las intoxicaciones que se reportan en el SEMEFO que son por los tóxicos antes mencionados, van acompañadas de "intoxicaciones medicamentosas" y ésto es más notorio en casos de suicidios.

Estas determinaciones toxicológicas son cualitativas y no cuantitativas, por lo que debe de tenerse en cuenta que puede existir un grado de error considerable en los diagnósticos. Como ejemplo se menciona un caso que se presentó en el SEMEFO. Una persona intento suicidarse con raticida cuyo principio activo era sulfato de Talio, fue atendido a tiempo y la persona sobrevivió a la intoxicación, este mismo individuo murió a los 15 días por *síndrome nefrítico*. En esta ocasión ya no fue posible determinar Talio circulante, por lo que en este caso en particular no participa en la estadística de intoxicados con raticidas ya que la causa de su muerte fue una secuela de la intoxicación.

Dado que como el vehículo para la dilución de estos rodenticidas se usa en la mayoría de los casos cereales tales como avena en hojuelas es recomendable pigmentar el producto para aumentar el grado de seguridad del mismo puesto que de no ser así se puede ocasionar la confusión de si es raticida o cereal de consumo humano.

Al ser un producto que su vehículo es cereal se reduce en gran forma el riesgo de ingestión por perros y gatos.

Los principales rodenticidas anticoagulantes del país se mencionan en el cuadro 7, habiendo encontrado que no todos los fabricantes pigmentan su producto, aumentando de este modo el riesgo de ingestión para niños y adultos.

Es de gran importancia mencionar que las dosis letales de cada uno de los derivados cumarínicos son diferentes, y como ejemplos se pueden mencionar los siguientes:

La LD₅₀ del 3 (α tetralil) 4-Hidroxicumarina es de 1.5 mg/kg (56), la LD₅₀ de la 3(α -acetylbenzyl) 4-Hidroxicumarina es de 50 - 100 mg/kg en ratas. (10,16,33,46,54)

El éxito del uso de los raticidas anticoagulantes radica en que éstos deben ser ingeridos por los roedores durante 5 - 8 días mínimo, dado que estos son más eficaces a menores dosis e ingeridos por varios días. También es importante la seguridad hacia el consumidor y a sus mascotas por lo que no es recomendable el uso de raticidas sin pigmentar ni muy concentrados, puesto que al consumir venenos muy concentrados se reducen las posibilidades a un tratamiento satisfactorio en el caso de ingestión accidental e intoxicación.

CUADRO 7

PRINCIPALES RODENTICIDAS ANTICOAGULANTES DEL PAIS

NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE	PRINCIPIO ACTIVO Y CONCENTRACION	VEHICULO	PIGMENTACION	COLOR
<i>Ratimor</i>	Laboratorios Fru y Veu, S.A.	Warfarina 0.02 ^o /o	Avena en hojuelas	SI	Rosa
<i>Helios</i>	Laboratorios Helios, S.A.	Warfarina 0.05 ^o /o	Avena en hojuelas	NO	- - -
<i>Racumin</i>	Bayer de México, S.A.	3 (α - tetralil)– 4-Hidroxycumarina 0.04 ^o /o	Mezcla de granos molidos.	SI	Azul
<i>H-24</i>	Industrias H-24 S.A.	Cumaclor No se menciona la concentración en su envase.	Avena en hojuelas	NO	- - -
<i>Ratfarina</i>	Agricultura Nacional S.A.	Warfarina 0.05 ^o /o	Maíz quebrado y harina.	NO	- - -
<i>Ratilan</i>	Ciba-Geigy	Coumaclor 3 (a-acetonil -4- clorobencil) -4 Hidroxycoumarina 0.025 ^o /o	Mezcla de granos molidos	NO	- - -

FUENTE: DATOS OBTENIDOS DIRECTAMENTE DEL PRODUCTO COMERCIAL.

Los autores de la literatura citada, recomiendan que la concentración final de los cebos sea al 0.0250/o.

En el laboratorio de toxicología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM se realizó un estudio epidemiológico de intoxicaciones con rodenticidas comerciales en perros y gatos, similar al realizado en el SEMEFO, y los resultados aparecen en el cuadro No. 8.

Es notoria la diferencia entre los porcentajes de perros y gatos analizados, pero esto no indica forzosamente que la incidencia de intoxicaciones sea mayor en perros, puesto que los hábitos de ambas especies son completamente diferentes. La mayoría de los perros y gatos analizados en la F.M.V.Z. son de hogares en donde los perros viven en una estrecha convivencia con sus propietarios. No siendo de igual manera en los gatos puesto que éstos generalmente salen de sus casas hacia las calles y azoteas, muchas veces regresan varios días después. En la mayoría de las veces regresan lastimados, enfermos o en ocasiones nunca regresan puesto que mueren por diversas causas, encontrándose entre éstas las intoxicaciones con raticidas. Esto ocasiona que sean encontrados los animales moribundos o los cadáveres y por tal motivo éstos no son llevados al médico veterinario para el diagnóstico de la enfermedad o de la muerte.

EPIDEMIOLOGIA

El aspecto epidemiológico de las intoxicaciones con este compuesto y las comparaciones con otros venenos, se cubren con la interpretación de los cuadros de las incidencias de las intoxicaciones diagnosticadas en los Laboratorios de Toxicología del SEMEFO y de la FMVZ de la UNAM.

CUADRO 8

PORCENTAJE DE INTOXICACIONES DE PERROS Y GATOS ANALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA DE LA U.N.A.M.

AÑO TOXICO	1977		1978		1979		1980		1981		1982	
	CASOS ANAL. (60)	%	CASOS ANAL. (60)	%	CASOS ANAL.	%	CASOS ANAL.	%	CASOS ANAL.	%	CASOS ANAL.	%
ESTRICNINA	7	31.81	14	31.81	18	22.78	14	23.33	14	20.89	23	25.84
WARFARINA	2	9.09	1	2.27	8	10.12	4	6.66	3	4.47	6	6.74
TALIO	0	0	1	2.27	0	0	0	0	0	0	0	0
ORG. CLOR.	1	4.54	0	0	1	1.26	2	3.33	3	4.47	2	2.24
ORG. FOSF.	0	0	1	2.27	0	0	3	5.00	2	2.98	9	10.11
OTROS	12	54.54	27	61.36	52	65.82	37	61.66	45	67.16	49	55.05
TOTAL.	22	99.98	44	99.98	79	99.98	60	99.98	67	99.97	89	99.98
TOTAL GATOS ANAL.	1	4.54	1	2.27	8	10.13	4	6.67	7	10.45	14	15.74
TOTAL PERROS ANAL.	21	95.46	43	97.73	71	89.87	56	93.33	60	89.55	75	84.26

FUENTE: LABORATORIO DE TOXICOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HISTORIA DE LA WARFARINA

La Warfarina (compuesto W.A.R.F. 42), debe su nombre a que fue patentada por la Wisconsin Alumni Research Foundation (33).

Schofiel en 1922 – 1924 describió un síndrome hemorrágico llamado la *enfermedad del trébol dulce del ganado*, en el Norte de Dakota y Canadá (10,12,36); tiempo después las observaciones de campo establecieron que la enfermedad era asociada con el consumo de heno de trébol dulce mal henificado (10,33,36). En 1929 – 1931 *Roderick* encontró que la sangría era debido a una deficiencia de protrombina causada por un derivado de *Cumarina* en el trébol dulce (10,36); y el efecto era reversible pues la coagulación se normalizaba al interrumpir el consumo de heno (36). La sustancia la identificaron *Linky* y *Cambell* como la 3,3' –metilen – bis (4 hidroxycumarina) (36).

Durante 1940 la estación experimental de Agricultura de Wisconsin E.U. sintetizó un principio activo anticoagulante llamado *Dicumarol* o *Bishidroxycumarina* (10). Siguiendo a la síntesis de la Bishidroxycumarina el compuesto fue adaptado rápidamente para el uso en trastornos trombóticos (10,36), enfermedades coronarias (10,36) y control de roedores (10). En los primeros años de la década de los 40s, se publicaron los resultados de los primeros estudios clínicos de este compuesto (36).

El compuesto 3 (α –acetonyl bencil) 4 hidroxycumarina (*Warfarina*), fue descubierto por el Dr. *Paul Link* del departamento de Bioquímica de la Universidad de Wisconsin, como resultado de la búsqueda de un producto que pudiera superar a la 3,3' metilen–bis (4 hidroxycumarina) (12). La 3 (α – acetonyl bencil) 4 hidroxycumarina demostró ser 50 veces más eficaz que la 3,3' metilen bis (4 hidroxycumarina) (12).

Actualmente la Cumarina y sus derivados son los más frecuentes principios activos usados como rodenticidas.

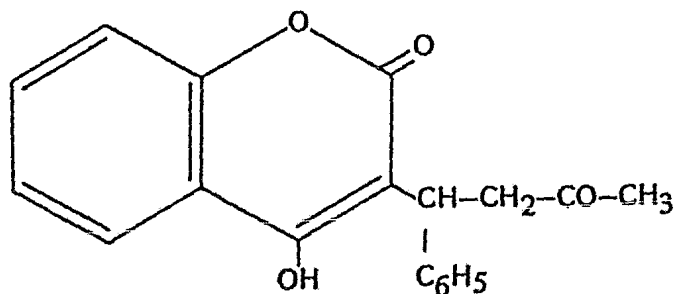
Hoy en día dado que como el uso de la Warfarina es casi exclusivo por vía oral, pertenece al grupo de los medicamentos denominados como *anticoagulantes orales* (36).

QUIMICA DE COMPUESTO

Los rodenticidas anticoagulantes son referidos estructuralmente a la *Cumarina*. Todos tienen el núcleo básico de cumarina o de la indandiona (10,46). Dentro de este grupo de agentes se incluyen la *Warfarina* (4,10,46,54), *clorophacinone*, *coumafuryl*, *naphthyl-indandione*, *coumatetralyl*, y otros derivados sintéticos (54).

WARFARINA: 3- (α - acetyl benzyl) 4- hidroxycumarina (9,12,16,35,45,47,53,56-58).

FORMULA QUIMICA: (16,53)



$C_{19}H_{16}O_4$ (16,53,65)

SINÓNIMOS: compuesto 42 (12,53,56,58,68)

compuesto WARF 42 (12,21,53,65,68)

PESO MOLECULAR: 308.32. (12,16,53,56)

SOLUBILIDAD:

Soluble en: acetona, dioxano (53,56,65)

Moderadamente soluble en: metanol, etanol, isopropanol y algunos aceites (53,56):

Insoluble en: agua, benceno, ciclohexano, (16,21,53,56,65).

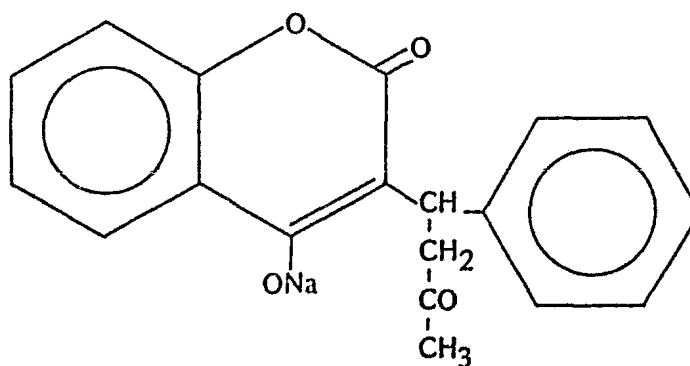
PUNTO DE FUSION: 159°C. – 161°C. (16,21,53,56,65)

DESCRIPCION: Cristales incoloros (58,65)

WARFARINA SODICA: Sal de 3-(α -acetonyl bencil) -4 hidroxycumarina sódica (16,72).

La Warfarina en soluciones acuosas alcalinas se forma una sal de sodio soluble en agua (56).

FORMULA QUIMICA: (36).



$C_{19}H_{15}NaO_4$ (5,15,23,34,53,69)

SINONIMOS: *como rodenticida*: Dethmor (16,21,65)
como anticoagulante: Coumadin (16,21,35,56,58,65)
Marevan (16,21)
Panwarfin (16,21)
Prothromadin (16,56)

PESO MOLECULAR: 330.32 (72)

SOLUBILIDAD:

Muy soluble en: agua y alcohol (16,21,53,56,72)

Muy poco soluble en: éter y cloroformo (16,53,56,65,72)

DESCRIPCION:

Es un sólido amorfo o complejo cristalino formado principalmente de warfarina sódica, alcohol isopropílico y agua, en proporciones moleculares que varían entre 8:4:0 y 8:2:2, de color blanco, inodoro, con sabor ligeramente amargo que cuando se expone a la luz se descompone (5,15,23,34,69,72)

PRESENTACION:

Tabletas y solución inyectable (5,23,34,69,72), para administración oral, intramuscular, intravenosa y rectal (13).

DOSIS:

50 mg. dosis inicial vía oral, intramuscular, intravenosa (16,36,72). Dosis subsecuentes 5 y 10 mg. una vez al día según sea lo indicado, basándose en los resultados analíticos de la prueba de protrombina obtenida de la sangre del paciente (5,15,23,34,36,69,72), y cuando las dosis están bien establecidas (con controles diarios del laboratorio) (13,26), los controles para la determinación del tiempo de coagulación pueden ser hechos con menos frecuencia (13).

La principal vía de administración es la oral, dado que las demás vías no ofrecen ventajas sobre ésta y las respuestas son similares por cualquier vía (13).

VARIACION DE LA DOSIS: *Inicial de 25 mg. = 75 mg.*

de mantenimiento, de 2 mg. a 10 mg. al día (5,23,-34,69,72).

CONTROL DE CALIDAD:	Se hacen ensayos de: identidad, ph, agua y metales pesados (5,23,34,69).
VIDA MEDIA:	32 horas aproximadamente (13).
WARFARINA POTASICA:	Sal de 3 $-(\alpha\text{-acetonyl bencyl})$ 4-hidroxicumarina potásica (16,72)
SINONIMOS:	atrombina K (16,56,72)
SOLUBILIDAD:	<i>soluble en:</i> agua y etanol (12,21) <i>muy poco soluble en:</i> éter y cloroformo (16)
DOSIS:	50 mg. vía oral como dosis inicial (72). Dosis subsecuente 5 – 10 mg. una vez al día según sea lo indicado en el resultado del tiempo de protrombina de la sangre del paciente. (72).
VARIACION DE LA DOSIS:	Inicial de 25 – 75 mg. De mantenimiento de 2 – 10 mg. al día (72)
PRESENTACION:	Tabletas (72).

La Warfarina potásica es fácilmente absorbida por la vía oral, y después de la administración de 40 – 60 mg. la hipoprotrombinemia es producida entre 12 – 24 horas (72).

Terapéuticamente esta sal es intercambiable con la warfarina sódica (16,21,72).

OBTENCION DEL COMPUESTO

Los diferentes métodos de obtención de la 4--Hidroxicumarina son referidos básicamente a las variaciones del método empleado por *H. Pauly y K. Lockmann* en 1915 (12).

METODO DE H. PAULY Y K. LOCKMANN:

Consiste en agregar lentamente 12 gramos de sodio metálico a 10 grs. de acetil salicilato de metilo a una temperatura de 160--175 grados centígrados.

La introducción de la porción final del sodio puede causar fácilmente, sobrecalentamiento y carbonización del producto; ésto puede evitarse usando como medio de suspensión un líquido parafínico.

El producto obtenido se somete a extracción con benceno; se separa dicho solvente y se acidifica el residuo con un ácido mineral, con lo cual van depositándose los cristales de la 4--Hidroxicumarina (12).

Otros de los métodos empleados son:

- La modificación del método de H. Pauly y K. Lockmann por *M. Stanhman y P. Link* (12).
- El de *Martin E. Hultquist* (12)
- La condensación de *Michael* del bencildeno--acetona con la 4--Hidroxicumarina (56).

Para la obtención de los diferentes derivados de la 4--Hidroxicumarina se requiere tratar ésta con diferentes productos:

La síntesis de la 3 (α-acetonyl benzyl) 4-Hidroxicumarina, es tratando a la 4-Hidroxicumarina con la benzal acetona (12).

Peso molecular de la 4-Hidroxicumarina	162
Peso molecular de la benzal acetona	146
	—
Peso molecular de la α -acetonyl bencyl 4-Hidroxicumarina	308

La síntesis de la 3,3' metilen-bis (4-Hidroxicumarina) es a partir de tratar a la 4-Hidroxicumarina con formaldehido (12).

FUENTES DE LA INTOXICACION

Por su gran potencia en un principio la Warfarina fue considerada insegura en su uso terapéutico y fue utilizada efectivamente como rodenticida especialmente contra ratas (72), siendo hoy en día éste su principal uso.

La exposición más común de mamíferos a la Warfarina es por la ingestión de cebos para roedores mal dispuestos (3,8,14,17,21,22,26,27,30,35,39,42,45,46,47,48,49,50,53,54,-56,58,65), frecuentemente esto ocurre cuando se dejan las mascotas libres en los lugares que se tratan de desratizar y éstas por descuido de los propietarios ingieren el veneno, dado que bajo las condiciones indicadas para el uso del raticida, éstos no están destinados a causar daños a mascotas (39), por lo que debe recomendarse alejar a las mascotas de los lugares accesibles al veneno(8).

La intoxicación en perros, gatos y cerdos puede producirse también por la ingestión de roedores que han consumido raticida; pero esto es prácticamente difícil pues tendría que ser su alimento (ratas intoxicadas) durante 4 – 10 días, aunque es posible pues las ratas son una presa fácil de sus depredadores (33,39,42,54).

Los anticoagulantes que más se usan en la exterminación profesional de roedores domésticos son los siguientes: (4,10,11,46).

- Warfarina
- Pindone 2 pivalyl – 1,3 – indandione.
- Diphacinone 2 diphenycetyl – 1,3 indandione, y sus toxicidades varían según la especie (54), y el compuesto.

Muchos otros productos son disponibles y éstos varían sólo en sus cadenas laterales, solubilidad y toxicidad, pero contienen el mismo núcleo básico. Muchos rodenticidas anticoagulantes tienen incorporados sulfonamidas en el veneno para inhibir la síntesis de vitamina K por la flora intestinal de la rata. Esta práctica es de valor cuestionable (10,11,46,-54), excepto en la avicultura en donde la intoxicación con sulfaquinoxalina ocasiona hipoprotrombinemia (54).

Se recomienda que las presentaciones comerciales de rodenticidas sean al 0.025^o/o en granos, o cebos similares en hojuelas. Estas presentaciones atraen roedores y reducen el peligro de ingestión por gentes, perros y gatos (9,26,27,33,39,54).

En estas presentaciones comerciales son muy raros los casos de intoxicación en personas a menos que se usaran en suicidios, puesto que la concentración no es letal para el humano, y sería difícil una ingestión por varios días (14,27).

En lugares donde la disponibilidad de agua es limitada y el acceso de roedores al alimento es incontrolable se puede agregar Warfarina Sódica al agua (8,27).

TOXICIDAD DEL COMPUESTO

Los rodenticidas anticoagulantes son un riesgo potencial para todos los mamíferos y aves, aunque los perros y gatos parecen ser los más frecuentemente afectados (dado que son raticidas que su principal uso es casero); el cerdo aparece ocasionalmente intoxicado (10,-46). La toxicidad de estos compuestos varía en gran forma de una especie a otra. La intoxicación es por exposiciones simples de una concentración alta de los compuestos (5—100 veces mayor que la dosis múltiple) o por repetidas dosis a concentraciones bajas (10,-46,54); aunque son mucho más tóxicos cuando se ingieren pequeñas dosis durante 5 — 7 días (3,9,21,45).

La toxicidad es menor en los machos que en las hembras (59).

Algunos valores de la toxicidad de la Warfarina en varias especies son las siguientes:

ESPECIE	DOSIS SIMPLE	DOSIS REPETIDAS
RATA (10,16,33,46,54) (La toxicidad es mayor para la rata hembra) (35)	50 — 100 mg/kg.	1 mg/kg / 5 días
PERRO (10,33,46,54)	10 mg/kg.	5 mg/kg/5—15 días
GATO (10,33,46,54)	5 — 50 mg/kg.	1 mg/kg / 5 días
CERDO (10,33,46,54)	3 mg/kg.	0.05 mg/kg. / 7 días
HUMANOS (3)	500 mg/70 kg. (3)	10 — 100 mg/día (26)
RUMIANTES (10,33,46,54)	-----	200 mg/kg. / 12 días
GALLINAS (10,33,46,54)	50% del peso corporal o alimento que contenga 0.1 mg/kg.	

La Warfarina es de los derivados de la hidroxycumarina que mayores y más potentes efectos tiene en los mecanismos de coagulación (35).

Las aves son los animales más resistentes a la Warfarina (33).

Los gatos muestran una susceptibilidad individual muy variable puesto que en experimentos han sido fatalmente intoxicados con dosis simples de 5 mg/kg. Por el contrario dosis de 3 mg/kg generalmente prueban ser fatales en 3 – 4 días (4,33). Si la dosis se reduce a 1 mg/kg y la dosificación se repite por una semana, puede ocasionar la muerte tanto a gatos como a perros (33). Los perros también muestran una susceptibilidad individual al compuesto, ya que algunos perros sobreviven hasta tres veces la cantidad que mata a perros experimentalmente (39).

Las gallinas son relativamente resistentes al envenenamiento pues se ha señalado que un pollo adulto requeriría el 50% más de su peso de un alimento que contuviera 0.1 mg/kg para que aparezcan signos (10,33,46,54).

Entre los factores que pueden realzar la toxicidad de esta sustancia anticoagulante se incluyen:

1. Deficiencia de vitamina K debido a terapias prolongadas de antibióticos o sulfonamidas o la resultante de una dieta con una concentración alta en grasa (2,4,10,36,46,54).
2. Problema hepático o en otros tejidos en que se produzcan factores de coagulación (4,5,10,15,17,26,36,46,49,54).
3. Presencia de otros venenos o compuestos que incrementen la permeabilidad capilar o que causen desórdenes en la coagulación, hemorragias, anemia, hemolisis o metahemoglobinemia (54).
4. Presencia de drogas tales como fenilbutazona, oxyfenbutazona, difenilhidantoina, salicilatos, que desplazan al anticoagulante de la albúmina plasmática (36,54) y por lo tanto debe considerarse que este desplazamiento deja más droga libre (36).
5. Administración de hormonas adrenocorticotrópicas (ACTH), esteroides o tiroxina dado que puede incrementar la afinidad del sitio receptor del anticoagulante al provocar un desplazamiento competitivo de la droga de los sitios de enlace en el plasma (10,36,46,54).

6. Traumas, incluyendo procesos quirúrgicos en animales que se sabe han ingerido el anticoagulante (10,26,33,36,54).
7. Insuficiencia renal (5,15,26,36,54).
8. Fiebre (36,54).
9. Debilidad y caquexia (36).
10. La tensión (stress) puede aumentar la toxicidad del compuesto al haber una incapacidad para unirse con las proteínas plasmáticas (dado por sustancias liberadas en el "stress").

La hormona ACTH y las esteroides adrenales también son liberadas en el "stress" y éstas pueden aumentar la interacción entre la Warfarina y sus sitios receptores en el hígado (54).
11. Hepatitis, cirrosis o alteraciones que ocasionen que la bilis no se vierta en el intestino, ya que para la absorción de la vitamina K producida por la flora bacteriana, como para la que figura en los alimentos se requiere la presencia de bilis (17,29,36).

Se sabe que la Warfarina produce efectos teratogénicos (7,36,71) y anomalías características como por ejemplo; nariz hipoplástica, anormalidades esqueléticas, una variedad de irregularidades oculares (7) y condrodiplosia punteada o punctata(en humanos) (36,71).

Existen reportes en los que se cree que la Warfarina puede actuar como hapteno en la inducción de hipersensibilidad a la droga (40).

Los pacientes con hipertiroidismo pueden tener una mayor respuesta a la Warfarina debido a efectos del metabolismo coagulatorio de los factores K dependientes, y en aquellos hipotiroideos los efectos de la Warfarina son retrasados y reducidos (38).

Ha sido reportada necrosis de piel y tejido blando en pacientes con terapia anticoagulante a base de Warfarina, y esta necrosis abarca las 4 extremidades y nariz (63).

Otro tipo de causas que pueden modificar la toxicidad, tanto aumentándola como disminuyéndola, son los factores siguientes: (59).

Especie: Existe una susceptibilidad diferente entre cada especie.

- Raza:* En humanos, por ejemplo la raza negra es más resistente a la mayoría de los tóxicos.
- Sexo:* En el caso de la Warfarina la toxicidad es mayor en las hembras.
- Edad:* En individuos muy jóvenes o en aquellos seniles existe menor resistencia a los tóxicos.
- Idiosincrasia:* Es la diferente reacción individual a las drogas.

MECANISMO DE ACCION DE LA WARFARINA

La Warfarina no tiene efecto *in vitro*, y solo ejerce su efecto *in vivo* (13,36,54) después de un periodo de latencia de 12 – 24 hrs., (en el humano la actividad coagulante de la sangre disminuye hasta aproximadamente 50% de lo normal en un plazo de 12 hrs. y llega hasta aproximadamente a 20% de lo normal a las 24 hrs. después de administrar una dosis eficaz del anticoagulante). Este periodo de latencia corresponde al necesario para la desaparición natural de los factores de coagulación circulantes (35,36,37). No tiene efecto directo sobre factores de coagulación circulantes (36,46); interfiere con la síntesis normal de los factores de coagulación en el hígado II,VII,IX,X (la síntesis de estos factores depende de un adecuado aporte de vitamina K) y sus mayores efectos son dados por la inhibición de la síntesis de protrombina como un resultado de la interferencia con la acción de la vitamina K. Así conduce a un tiempo lento de coagulación, por lo tanto la Warfarina actúa como una inhibición competitiva con la vitamina K en los sitios receptores involucrados en la síntesis de factores de coagulación (2,4,8,10,11,13,26,31,33,35,36,37,45,46,53,54). La coagulación se normaliza 4 – 5 días después de interrumpir la administración del compuesto (13), tiempo necesario para que los factores de coagulación comiencen a ser sintetizados por el hígado, y esto es de acuerdo a los niveles de Warfarina circulantes en la sangre (54). Su acción se desarrolla desde 12 – 18 hrs. posigestión y puede persistir hasta 4 – 6 días a partir de una sola toma (15).

Caldwell y col. (1974) sugirieron que la Warfarina y sus congéneres pueden actuar inhibiendo el paso de la epoxidasa, evitando así la interconversión del epóxido de Filoquinona inactiva a vitamina K activa (54).

Las necesidades estructurales mínimas para que haya actividad son un residuo intacto de 4– Hidroxicumarina con la posición 3 substituida por un residuo carbónico o un átomo de hidrógeno (36).

Los derivados cumarínicos no destruyen la protrombina circulante, aunque intervienen en la conversión de protrombina a trombina (4,10,36,45,46,65).

En el suero de animales intoxicados con Warfarina se ha observado una definitiva depresión de los factores II,VII,IX y X de coagulación (10,36,37,46). Es más rápida la depresión plasmática del factor VII (13,36) que la del IX, X y el factor II o protrombina; éste guarda relación con la semidesintegración (vida media) de estos factores en la circulación, que se estima en 6, 20, 40 y 60 hrs. para los factores VII,IX,X y II respectivamente (13,36).

Una dieta experimental pobre en vitamina K origina una disminución de estos factores II,VII,IX, X similar a la que se produce con la ingestión de Warfarina (36).

La adhesividad y aglutinación de las plaquetas puede ser ligeramente disminuida aunque la cuenta de plaquetas no es afectada (10,13,45,46). Esto no parece ser ninguna acción hepatotóxica directa de la Warfarina (10), aunque *Goodman y Gilman* mencionan que la Warfarina puede aumentar la duración de la agregación de las plaquetas en respuesta al difosfato de adenosina (ADP) (36).

Se puede producir necrosis hepática a causa de hipoxia y anemia ocasionadas por las hemorragias, como una secuela de la lesión básica (4,10,36,45,46,54); aunque el daño hepático puede ser compensado por la regeneración de las células hepáticas (54). Los pacientes con lesiones hepáticas por lo tanto son más susceptibles a la intoxicación (4,5,15,36); la hepatitis viral canina aumenta en alto grado la susceptibilidad a la intoxicación (33).

Terapéuticamente está contraindicada en úlceras viscerales, lesiones sangrantes granulomatosas, endocarditis bacterina (15,36); operaciones recientes del cerebro y médula espinal, amenaza de aborto y discrasias sanguíneas (36).

Este compuesto actúa también aumentando la permeabilidad, dilatación y fragilidad de los capilares (con esto se favorecen las hemorragias en los tejidos), aunque se desconoce el mecanismo de este daño (4,13,14,26,33,35,42,53,54,58,65).

Los animales intoxicados mueren por hipoxia tisular resultante de las hemorragias masivas (54).

Puede ocurrir necrosis de piel y tejidos blandos como secuela de la intoxicación (63).

Todos los derivados del Dicumarol actúan de igual manera sin embargo difieren en:

- a) Su potencia y duración de la acción (37).
- b) El intervalo de tiempo necesario para producir anticoagulación (37).
- c) El tiempo requerido para establecerse la coagulación después de interrumpir la administración (37).
- d) Efectos colaterales (36).

Las secuelas de la intoxicación como pueden ser cojeras o signos del sistema nervioso central causados por hemorragias localizadas pueden desaparecer con la absorción gradual de la sangre extravasada (54).

Se han citado casos de resistencia y sensibilidad en el mecanismo de acción del compuesto (15,33,39).

En ratas la resistencia genética es hereditaria (por un gen autosómico) (16).

La identidad del sitio de acción de los anticoagulantes y de la vitamina K en el hígado queda indicada por la observación de que los pacientes con una resistencia genética a los anticoagulantes por vía bucal también muestran una necesidad elevada de Vitamina K. Estos pacientes requieren 10 ó 20 veces la dosis usual. El lugar principal de acción de estas drogas y de la Vitamina K puede incluir un precursor de protrombina originado por una síntesis peptídica y este precursor puede también ser común a los factores VII, IX y X. Este anticoagulante también afecta el transporte de vitamina K hasta su sitio de acción (36).

Se ha probado que la Warfarina incrementa los niveles de Transaminasa serica y la actividad de la Deshidrogenasa láctica y muestra alguna actividad broncodilatadora (13).

Otro de los efectos de este compuesto es la prolongación de la semidesintegración de la Cloropropamida y la Tolbutamina (Hipoglucemiantes) y de la Fenidantoina (Antiepiléptico) probablemente suprimiendo su metabolismo (36).

Comparativamente algunas de las variaciones de los efectos de los derivados de la Cumarina y de los derivados de la Indandiona es que éstos últimos ocasionan por la ingestión de dosis simples altas (100 – 200 mg/kg), la muerte de ratas y conejos entre 2 y 12 horas. En estas exposiciones generalmente no son encontradas hemorragias en exámenes pos-mortem, los niveles de protrombina no son invariablemente deprimidos. Los animales intoxicados con estos derivados de la Indandiona presentan respiración difícil, dolor muscular progresivo, hiperexcitabilidad, congestión pulmonar, congestión venosa y paralización cardíaca en sístole. También se incluye agranulocitosis, pyrexia, diarrea, hepatitis, necrosis renal tubular, dermatitis exfoliativa y parálisis de acomodación (35).

A continuación se presenta un cuadro con los factores de coagulación y sus características. Enmarcandose aquellos en los que tiene acción directa la Warfarina (inhibiendo sus síntesis).

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA COAGULACION SANGUINEA (41)

NUMERO DE FACTOR	NOMBRE	CARACTERISTICAS
I	Fibrinógeno	Compuesto por tres cadenas polipeptídicas (glucoproteína y globulina)
II	Protrombina	Tiene una cadena glucoproteínica. Cuando es activada se convierte en trombina.
III	Tromboplastina, trombocinasa factor plaquetario III	Lipoproteína
IV	Ion Calcio (Ca^{++})	-----
V	Proacelerina, factor lábil, acelerador de protrombina, globulina aceleradora.	Globulina
VI	No existe (Ninguno designado)	-----
VII	Factor estable, acelerador de la conversión de protrombina sérica (SPCA), proconvertina, factor de conversión de protrombina (PCF)	β -Globulina
VIII	Factor antihemofílico (AHF), globulina antihemofílica (AHG), factor antihemofílico A	β_2 -Globulina
IX	Factor Christmas, componente tromboplastínico del plasma (PTC), factor antihemofílico B	β -Globulina
X	Factor Stuart, factor Stuart-Prower	α -Globulina
XI	Antecedente tromboplastínico del plasma (PT'A), factor antihemofílico C.	β_2 -Globulina
XII	Factor Hageman, factor "vidrio"	α -Globulina
XIII	Factor estabilizador de fibrina (FSF), factor L-L, fibrinasa, factor fibrinogénico, factor Laki Lorand.	Es una enzima con un grupo sulfhidrilo (-SH) que, en presencia de Ca^{++} , reacciona con la fibrina para unir por puentes cruzados moléculas de fibrina formando largos filamentos poliméricos.

ABSORCION, DESTINO Y EXCRESION

La absorción de la Warfarina puede ser:

- a) *Oral*: (9,10,11,12,13,15,16,21,33,35,36,48,49,52,54,58).
- b) *Parenteral*: (3,13,33,35,58).

La absorción del compuesto por el intestino es completa, aunque es lenta en el ph intestinal, y puede ser detectada en la circulación sanguínea una hora después de la ingestión, pero los niveles pico son encontrados 6 – 12 horas después, (10,11,16,36) e iniciándose la protrombinopénia 12 horas posadministración (13).

Después de ser eliminada del plasma se comienza a distribuir en algunos órganos como pulmón, hígado, bazo, riñón, encontrándose aquí las concentraciones mayores y en el cerebro la concentración es menor (10,13,36).

Parece que la absorción percutánea puede ser a tal grado que produce intoxicación en conejos, coballos (33) y en humanos, sobre todo en aquellos que tienen un manejo frecuente del compuesto (3).

La mayor parte de la Warfarina presente está ligada a proteínas plasmáticas, aunque con poca firmeza, y solo una pequeña porción está representada por la porción sin fijar (10,11,36,45).

Este compuesto pasa la barrera placentaria con lo cual los niveles bajos de protrombina en el recién nacido pueden quedar aún más reducidos. No se ven notablemente alterados los tiempos de protrombina de los lactantes cuyas madres reciben dosis terapéuticas completas (36,54).

La Warfarina es hidrolizada y convertida en compuestos inactivos por enzimas del retículo endoplásmico hepático (36). Algunos estudios han demostrado que existe una relación estrecha entre el tiempo que la droga se mantiene en el hígado y la duración del efecto hipoprotrombinémico (13,36). La droga metabolizada es eliminada por la orina (36) en forma de metabolitos (16,54). En hembras en lactación, también estos compuestos se eliminan por la leche. En heces aparecen pequeñas porciones que no han sido absorbidas (36).

El metabolismo de la Warfarina es lento y son requeridos de 2 – 4 días para la degradación del compuesto (10,11,36), se ha aceptado que diariamente se metaboliza un 15 – 50% de la cantidad administrada (13).

Existe un gran peligro en el uso de los derivados cumarínicos pues se reporta que tienen un efecto acumulativo (13).

SIGNOS CLINICOS DE LA INTOXICACION

El cuadro clínico se caracteriza por una fuerte propensión a las hemorragias y los más ligeros traumatismos pueden provocar amplios hematomas (piel, mucosas y cavidades) (9,10,11,12,13,26,27,31,33,36,42,45,46,47,50,52,56,58,65).

A menudo se observan rinorragias, hematemesis, hematurias, anemias y heces mezcladas con sangre, las mucosas están pálidas o cianóticas, (2,4,10,11,14,26,30,35,45,46,47,49,52,54,56,58), pulso frecuente y débil; la frecuencia cardiaca es irregular y el ritmo es débil (10,46).

Es frecuente el sangrado uterino (13,36,49,54,64) (que en muchas ocasiones son fatales) (64), así como urticaria y alopecías (3,36). En humanos se reporta dolor hepático, gástrico y lumbar (56,68). Los animales se postran a consecuencia de la debilidad general, caminan en eses y a veces hay ataxia, la hipotermia anuncia la muerte inminente que sobreviene por colapso circulatorio (10,39,42,54).

Si ocurre derrame cerebral, en el espacio subdural o en médula espinal, los signos del sistema nervioso central pueden manifestarse incluyendo parálisis, ataxia, convulsiones, falla de órganos vitales y muerte (10,11,30,35,46).

Son comunes las claudicaciones e inflamaciones de las articulaciones por hemorragias en las prominencias óseas (33,46,54) puede haber hemotórax a consecuencia de los movimientos inspiratorios y expiratorios (45,52,54).

Puede llegarse a presentar parálisis posterior progresiva como resultado de la presión en el canal espinal causada por hemorragias (11).

En los casos crónicos los signos pueden ser anemia, debilidad, depresión, taquicardia, disnea, epistaxis, hemorragias entéricas, paroxia, ataxia, magullamientos, convulsiones e ictericia debido a la absorción de pigmentos sanguíneos (4,10,30,36,45,46,47,54).

Pueden detectarse hemorragias de la esclerótica, conjuntiva e intraoculares (2,10,45,46).

Generalmente la muerte es a causa de "shock" hipovolémico (30,35,39).

Cuando el curso del envenenamiento es prolongado, la autólisis de sangre retenida puede causar ictericia (10,46). Pueden encontrarse estertores húmedos y disnea como consecuencia de sangre perdida y hemorragias pulmonares, rozgos de sangre alrededor de nariz y boca (10,36,44,46).

En condiciones naturales y experimentales en ganado, se han observado abortos como secuelas a la ingestión de Warfarina (10,54), aunque ésto no ocurre forzosamente (1).

En la ingestión de dosis muy grandes se puede determinar una vasodilatación rápida, caída de la presión sanguínea y este colapso vascular puede ser mortal (33).

LESIONES A LA NECROPSIA

Los hallazgos a la necropsia incluyen hemorragias (4,10,25,50,52,54), principalmente dentro del tórax (hemotórax, hemopericardio y hemorragia subpleural, epicardial y endocardial), hemorragia gástrica, intestinales e intraabdominales. (4,10,11,27,46,54).

Son comunes las hemorragias subcutáneas, ocasionadas por ligeros traumas, puntos de apoyo y movimientos bruscos (9,11,13,27,30,33,35,39,42,45,49,52,56). Los movimientos respiratorios y digestivos también ocasionan hemorragias, que se manifiestan con abundante sangre en cavidades (principalmente la torácica) (11,44,61).

En algunas ocasiones se puede presentar hemorragia cerebral y en canal espinal, y son éstas las causas de que en ocasiones haya signos del Sistema Nervioso Central (2,10).

El corazón está redondeado y flácido con hemorragias subepicárdicas y subendocárdicas. (10). Puede presentarse necrosis hepática isquémica (4,10,46,54).

La presentación y extensión de las lesiones depende del grado de intoxicación y traumatismos que haya sufrido el paciente y básicamente estas lesiones corresponden a todas las especies, con las diferencias de algún fenómeno fisiológico como por ejemplo en la rata macho, que posee la capacidad de elevación y descenso de los testículos del escroto, considerándose ésta una condición mecánica que favorece la localización de las hemorragias en este sitio.

DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION

Este debe de ser conjuntando la historia clínica, signos clínicos, hallazgos a la necropsia y los resultados obtenidos de los análisis del laboratorio. Clínicamente los signos varían en su presentación de acuerdo al grado de exposición al producto como ya se expresó en el capítulo de signos clínicos.

Se requiere de la demostración del incremento del tiempo de protrombina del plasma sanguíneo (11,14,26,35,46,58,65), por ejemplo en perros intoxicados es mayor de 30 seg. (11).

Los tiempos de coagulación y de hemorragia pueden prolongarse pero no tienen que ser anormales necesariamente (35).

Es necesario hacer una anamnesis adecuada y unirla con los signos clínicos tales como hematuria, heces con sangre, anemia, disnea etc. (35,45).

Puede presentarse una marcada anemia secundaria del tipo hipocromica microcitica (35).

En orina se eliminan metabolitos de la Warfarina (22,54), pudiendo ser identificados por medio de cromatografía, absorción espectroscópica (22), y espectrometría (22).

El plasma parece ser el mejor tejido para muestra del análisis toxicológico (57), cualquier concentración de Warfarina en éste, es un hallazgo muy significativo para el diagnóstico, aunque debe conjuntarse con la historia clínica, signos y lesiones (46,54).

La respuesta positiva al tratamiento con vitamina K₁ ayuda a confirmar el diagnóstico (54), aunque la falta de respuesta no quiere decir que no haya habido intoxicación pues-

to que el tratamiento pudo haber sido instaurado demasiado tarde como para salvar la vida del paciente (54).

Los animales intoxicados con Warfarina muestran una marcada dilación y congestión de capilares, arteriolas y venulas (45).

Entre las pruebas que deben realizarse para el diagnóstico son:

Tiempo de protrombina (3,10,11,46).

Tiempo de coagulación (3,10,11,46).

Cuenta leucocitaria diferencial (10,46).

Hematocrito (10,46).

Niveles de Warfarina en plasma (10,46).

Los valores normales de los tiempos de coagulación y de protrombina en varias especies se mencionan a continuación de cada método de determinación.

METODO PARA LA DETERMINACION DEL TIEMPO DE COAGULACION LEE-WHITE

Para la toma de sangre destinada a esta investigación se utilizarán jeringas y agujas esterilizadas lavadas con solución fisiológica estéril; esta solución salina se arrojará cuidadosamente del interior, de manera que el espacio muerto al final de la jeringa en su unión con la aguja permanezca lleno.

Se extraerán 3 ml. de sangre, y al hacerlo se anotará exactamente el tiempo de aparición de sangre en la jeringa. Se evitará rigurosamente la entrada de aire en la jeringa, pues su presencia apresura la coagulación. Se quita la aguja, y de la sangre se deposita 1 ml. en cada uno de tres tubos con diámetro interno de 8 mm. y longitud de 75 mm. Estos tubos deben ser químicamente limpios, siliconizados o aclarados con solución fisiológica antes de su empleo. Antes de la adición de la sangre, los tubos se colocarán en una gradilla dentro de un baño María que se mantiene a 37°C. Los tubos se inclinan cada 30 segundos, comenzando con el tubo 1; cuando el contenido de éste coagula, se procede con los tubos 2 y 3 respectivamente. Hay que tener las precauciones de no agitar la sangre excesivamente antes de la formación del coágulo. El tiempo de coagulación de cada uno de los tubos se registra separadamente y el resultado se toma en promedio de los tres tubos. El tiempo de coagulación se considera en el momento en que el tubo puede ser invertido sin derramar el contenido (17).

VALORES NORMALES DEL TIEMPO DE COAGULACION LEE—WHITE EN
VARIAS ESPECIES DE ANIMALES DOMESTICOS (17)

ESPECIE	TIEMPO EN MINUTOS	REFERENCIA
Bovina	4 — 15	Kaneko (1960)
	10 — 15	Pritchard y col. (1952)
Ovina	4 — 8	Holman (1944)
Equina: cristal	20 — 32	Bell y col. (1955)
	silicón	57 — 86
Equina	4 — 15	Kaneko (1960)
Porcina	6.2	Muhrer y col. (1942)
Canina: cristal	6 — 7.5	Graham y col. (1942)
	silicón	28 — 40
cristal	3 — 13	Larrain y Langdell (1956)
	silicón	15 — 45
	6 — 8	Quick y Hussey (1951)

METODO PARA LA DETERMINACION DEL TIEMPO DE COAGULACION DEL
TUBO CAPILAR

Una técnica sencilla para determinar el tiempo de coagulación de la sangre total es la del tubo capilar. Se practica una punción en la piel y se registra el momento de la aparición de la sangre; con el tubo capilar entre el pulgar y el índice, primero se llena con la sangre y luego, con los mismos dedos de cada mano se va rompiendo cada 30 segundos hasta que un filamento de fibrina se extiende entre los extremos del tubo roto. El intervalo entre la aparición de la sangre y la formación del filamento de fibrina es el tiempo de coagulación. Esta técnica es más fácil y rápida que la anterior, pero los resultados, por la posibilidad de que a la sangre se mezclen otros líquidos orgánicos, quedan objetados (17).

**VALORES NORMALES DEL METODO CAPILAR PARA LA DETERMINACION
DEL TIEMPO DE COAGULACION EN VARIAS ESPECIES DE ANIMALES
DOMESTICOS (17)**

ESPECIES	TIEMPO EN MINUTOS	REFERENCIAS
Bovina	3 – 15	Kaneko (1950)
	2.5 – 11.5	Holman (1956)
Ovina	1 – 6 (2.5)	Holman (1944)
Caprina	2.5 – 11.5	Holman (1956)
Equina	3.5 – 11	Holman (1956)
	3 – 15	Kaneko (1960)
Porcina	2.5	Holman (1956)
	4	Sippel (1958)
Canina	4	Holman (1956)
	3	Sippel (1958)

**METODO PARA LA DETERMINACION DEL TIEMPO DE PROTROMBINA EN UNA
FASE**

Con el tiempo de protrombina en una fase se mide el sistema extrínseco de la coagulación de la sangre. Se logra mediante la adición de tromboplastina tisular al plasma y recalcificación sucesiva de la mezcla. Los detalles exactos del procedimiento dependerán de los reactivos comerciales empleados, cuyas instrucciones por sus fabricantes deberán ser seguidas fielmente.

Para el equipo necesario basta con un baño María de temperatura constante a 37°C., un cronómetro y los tubos de tamaño conveniente. En los laboratorios donde no se disponga del baño María con termostato se podrá instalar un sistema de agua caliente que fluya constantemente en un recipiente, donde se ajusta la temperatura y donde se colocan los tubos, siempre con la precaución, naturalmente, de evitar la contaminación (17)

La falta de factores V, VII, X y de la protrombina es motivo de demora en la reacción, la cual, al prolongarse, indica la deficiencia de los mismos. Al proceder a esta prueba se utilizará un suero testigo, cuyo valor se anotará junto con el del suero desconocido. La hipo-

protrombinemia puede ocurrir en alguno de los siguientes trastornos: 1) *Carencia de vitamina K en la alimentación* 2) *absorción insuficiente de la misma vitamina* 3) *formación defectuosa de protrombina por el hígado* (17,51).

TIEMPOS NORMALES PARA EL TIEMPO DE PROTROMBINA EN UNA FASE
RESPECTO A VARIAS ESPECIES DE ANIMALES DOMESTICOS (17)

ESPECIES	TIEMPO EN SEGUNDOS	REFERENCIAS
Bovinos: adultos	28.20	Jones y cols. (1956)
terneras	25.11 (16–35)	Jones y cols. (1956)
Ovinos: adultos	13 – 25	Dougherty y cols. (1949)
corderos 1 día	76.70	Field y cols (1951)
2 días	64.10	Field y cols. (1951)
4 días	53.80	Field y cols. (1951)
Porcina	9.10	Muhrer y cols. (1942)
Equina	11 – 15.0	Archer (1949)
Canina: adultos	9.3 – 10.0	Graham y col. (1949)
	9.0 – 12.0	Mann y cols. (1951)
	8.8 – 11.5	Moss y cols. (1948)
Canina:		
cachorros 1–4 horas	42.2	Benjamín (1961)
6–12 horas	49.1	Benjamín (1961)
16–18 horas	36.8	Benjamín (1961)
48 horas	24.5	Benjamín (1961)

Los valores anormales en el tiempo de protrombina se ven en enfermedades del hígado, intoxicación por el trébol dulce, intoxicación por tetracloruro de carbono (a consecuencia del daño hepático que ocasiona), en la deficiencia de vitamina K, hepatitis infecciosa canina, intoxicación por Warfarina y deficiencias de factores de coagulación (51). A nivel de laboratorio existen aparatos para la determinación de tiempos de coagulación y de protrombina de gran exactitud, con el inconveniente de que éstos no son de fácil disponibilidad para la mayoría de los médicos. Las pruebas de tiempo de coagulación por el método capilar y protrombina en una fase son pruebas rápidas que pueden realizarse en el mismo campo de trabajo, aunque en éstas puede haber variaciones de los resultados por fallas en la realización de las pruebas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las hemorragias excesivas pueden resultar de la deficiencia de cualquiera de los diferentes factores de coagulación de la sangre, aunque también en casos de hepatitis, cirrosis, atrofias hepáticas se puede deprimir la síntesis de protrombina y factores VII, IX, X hasta el punto de que se presenten hemorragias graves (37).

Todas las enfermedades hemorrágicas deben de ser diferenciadas de una probable intoxicación con Warfarina (10,46), dado que esta diferenciación es relativamente fácil pues basta con tomar un tiempo de coagulación y remontarnos a la historia clínica. Dentro de los principales padecimientos hemorrágicos que debemos diferenciar son los siguientes:

- Deficiencia de vitamina K (10,17,37,46,54), principalmente en cerdos y aves de corral.
- Hemofilia (11,37).
- Trombocitopenia (10,37,46,54).
- Aflatoxicosis (10,46,54).
- Daños por radiación (10,46,54).
- Hepatitis infecciosa canina (10,17,46).
- Intoxicación con Tetracloruro de Carbono (51).

Parvovirus canino.

Problemas hepáticos (17).

-- Erisipela porcina.

-- Hipervitaminosis A (54), causa hemorragias por tener acción antivitamina K (36,54).

También debe de diferenciarse de la intoxicación por salicilatos, mordeduras de víboras del género crotálidos, cuyo veneno destruye o inactiva la protrombina, estando indicada la vitamina K como tratamiento (36).

Debe de considerarse la deficiencia de factores de coagulación y la coagulación intravascular diseminada (11).

Hoy en día probablemente el diagnóstico diferencial que más importancia deba dársele en perros (por la incidencia del problema) sea el parvovirus canino, ya que muy frecuentemente se presentan casos en las clínicas de problemas diarreico--hemorrágicos, anemia, apatía, deshidratación, etc., y en la mayoría de los casos (sin previos análisis de laboratorio) se instaura un tratamiento contra el parvovirus canino que resulta fatal. Muchos de estos pacientes son remitidos a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) para practicárseles necropsias, donde el diagnóstico en muchos de estos pacientes es intoxicación con Warfarina (información del departamento de Patología Animal de la FMVZ de la UNAM).

El diagnóstico diferencial debe realizarse de los diferentes síndromes antes mencionados puesto que en la mayoría de estos padecimientos hay un daño hepático, repercutiendo en una deficiente síntesis de proteínas y la consecuente reducción de factores de coagulación hepáticos, llevando ésto a un retardo en el tiempo de coagulación y de protrombina. Tales son los casos de Aflatoxicosis, hepatitis infecciosa canina, micotoxícosis, intoxicación con Tetracloruro de Carbono, que ocasionan daños hepáticos.

La diferenciación de las enfermedades diarreico--hemorrágicas y la intoxicación con Warfarina es porque en ésta última pueden presentarse evacuaciones sanguinolentas que en ocasiones son fatales, y la instauración de un tratamiento erróneo no lleva más que al fracaso y a la muerte del paciente en la mayoría de los casos, como ejemplo se tiene al parvovirus canino en donde la muerte también es por colapso circulatorio, sin haber retardo en el tiempo de protrombina.

El hemotórax resultante de la intoxicación por Warfarina ocasiona un impedimento físico para la distensión pulmonar, provocando insuficiencia respiratoria, pudiendo confundirse con cualquier factor que destruya la presión negativa de la cavidad pleural o presencia de líquidos que impidan la distensión pulmonar como exudados purulentos, serosos, etc. En estos padecimientos respiratorios no hay cambios en los tiempos de coagulación ni de protrombina salvo que se conjuguen con padecimientos que lesionen al hígado.

Para el diagnóstico de la intoxicación por Warfarina en el Laboratorio de Toxicología de la FMVZ de la UNAM se utiliza un método de cromatografía en capa fina en muestras de sangre o de hígado, que a continuación se describe:

Cuando menos 25 grs. de tejido homogeneizado o 25 cc. de sangre u orina son extraídos con 75 ml. de etanol acidificado.

La mezcla resultante es extraída con 150 ml. de éter y después sucesivamente con 3 porciones de 75 ml. de éter. La extracción del éter colectado es purificado con lavados de agua (el extracto compuesto es transferido a una solución acuosa al 10/o de pirofosfato de sodio y después de acidificarse con 5 ml. de ácido sulfúrico 4N es ocupado dentro de la fase del éter).

El parcialmente limpio pero usualmente altamente coloreado extracto de éter es cromatografiado sobre una columna de óxido de aluminio básico, que contiene tanto las impurezas como la Warfarina.

Lo último es eluido con 100 ml. de metanol. La muestra concentrada se pone a secar en baño de vapor.

Agregar metanol para añadir al volumen por cromatografía de capa fina.

EN ALIMENTO:

Moler 50 grs. de alimento con 100 – 150 ml. de acetona.

Mezclar el sobrenadante después de centrifugar con 545 grs. de “celite” (gr:ml, 1:1). Empacar la columna grande con la mezcla de “celite” y eluir con 500 ml. de hexano.

Descartar el eluyente.

Eluir con 500 ml. de acetona. Concéntrese hasta el secado.

Resuspenda en una cantidad conocida de acetona.

CROMATOGRAFIA DE CAPA FINA:

Usese placas de sílica Gel con indicador de fluorescencia, aplíquese con una porción de la muestra frente a un estándar. Desarróllese en un tanque de cloroformo/acetona 9:1.

Observar la placa debajo de la luz ultravioleta de onda corta para detectar la Warfarina.

NOTA: El estándar de la Warfarina sólida contiene una pequeña cantidad de impurezas. La Warfarina en sí es una mancha azul fluorescente con Rf de cerca de 0.4 — 0.5 en este sistema de solventes.

DESGLOSE DEL MISMO METODO DE EXTRACCION.

1. 25 grs. de tejido homogeneizado o 25 cc. de sangre.
2. Extraer con 75 ml. de alcohol etílico acidificado (usar tubo de centrífuga de 250 ml.)
3. Extraer con 100 ml. de éter etílico.
Extraer con 125 ml. de éter etílico.
Extraer dos veces con 75 ml. de éter etílico.
4. Colectar todas las fracciones de éter.
5. Lavar dos veces con 25 ml. de agua.
6. Lavar dos veces con 25 ml. de pirofosfato de sodio al 1^o/o.
7. Acidificar con 5ml. de ácido sulfúrico 4N.
8. Lavar dos veces con 25 ml. de éter etílico.
9. Cromatografía sobre una columna de óxido de aluminio básico.
10. Eluir la columna con 100 ml. de alcohol metílico.
11. Eluir con 100 ml. de acetona.

FARMACOS QUE AUMENTAN O DISMINUYEN LA TOXICIDAD DE LA WARFARINA

INTERACCIONES DE DROGAS CON ANTICOAGULANTES CUMARINICOS (36)

I. Drogas que disminuyen la respuesta de los anticoagulantes por vía oral: (36).

a) Por inhibición de la absorción del anticoagulante por vía oral:

Griseofulvina*
(Clofibrato)

b) Por inducción de enzimas microsómicas hepáticas:

Barbitúricos (10,46)
Etoclorovinol
Gutetimida
Griseofulvina*
(Meprobamato)

c) Por estimulación de la síntesis de factores de coagulación:

Vitamina K
(Corticosteroides suprarrenales)
(Estrógenos)

II. Drogas que aumentan la respuesta de otros anticoagulantes (36).

a) Por desplazamiento del anticoagulante de la albúmina plasmática (67).

Sulfisoxazole (66)
Hidrato de Cloral (36)
Clofibrato (22,36)
Acido Mefenámico (3,36)
Fenilbutazona (22,35,36)
(Diazóxido) (3,36)
(Acido Etacrínico) (3,36)
(Acido Nalidíxico) (3,36)
(Sulfinpirazona) (6,32,36)
(Sulfamídicos de acción prolongada)
(Adrenocorticosteroides) (10)

b) Por aumento de la afinidad por el receptor:

D—tiroxina*

c) Por inhibición de enzimas microsómicas hepáticas:

Cloranfenicol
Clofibrato*
(Alopurinol)
(Disulfiram*)
(Mercaptopurina*)
(Merilfanidato)
(Nortriptilina)

d) Por disminución de la disponibilidad de Vitamina K:

Esteroides anabólicos*
Clofibrato*
D—tiroxina*
Antibióticos de amplio espectro (10)

e) Por inhibición de la síntesis de factores de coagulación

Esteroides anabólicos*
Glucagon*
Quinidina*
Salicilatos* (2)
(Acetaminofén*)
(Mercaptopurina*)

f) Por aumento de la catabolia de factores de coagulación:

Esteroides anabólicos*

D--tiroxina*

Si la droga lleva el nombre entre paréntesis, la significación clínica de su interacción es menor, o no ha sido comprobada con seguridad.

* Indica que el mecanismo de acción todavía es inseguro.

Todos estos fármacos están contraindicados en la terapia anticoagulante, tanto por aumentar como por disminuir los efectos anticoagulantes.

En los tratamientos de la intoxicación con los derivados Cumarínicos o de la Indandiona se recomienda la administración de los fármacos que disminuyen la toxicidad de los anticoagulantes, para favorecer una recuperación más rápida y satisfactoria.

Los fármacos que aumentan la toxicidad de los anticoagulantes orales son muy peligrosos usados conjuntamente en esta terapia (anticoagulante); ya que pueden provocar colapsos circulatorios fatales.

TRATAMIENTO DE LA INTOXICACION

El animal es llevado al Médico Veterinario en condiciones mórbidas y en algunos casos es llevado sabiendo ya que ha ingerido el veneno (48), en este caso se recomienda la emésis o el lavado gástrico (2,3,9,14,20,26,35,58,68).

En las intoxicaciones agudas, muchas veces el tratamiento es ineficaz, puesto que la muerte se presenta en pocas horas sin signos previos. (42). Esto es especialmente cierto cuando la hemorragia ocurre en la vasculatura cerebral, saco pericárdico, cavidad mediastínica o torácica. (10).

Los animales intoxicados con Warfarina deberán ser manejados con el mínimo de presiones o traumas para evitar la aparición de hematomas y derrames de sangre (10,11,14,36,39,42,46,54,56), la sedación o una anestesia ligera pueden ayudar a una manipulación delicada (10,46,54).

Los más ligeros traumatismos y el movimiento normal de los músculos y el de los órganos respiratorios con un mínimo movimiento pueden ocasionar hemorragias espontáneas por lesiones vasculares (33,45,54).

Si se encuentra dificultad para respirar o anemia severa, la terapia con oxígeno podría prolongar la vida hasta que el tratamiento pueda ser continuado (4,10,45,46), en casos de anemia deberá administrarse sangre completa para suplir protrombina y factores VII, IX y X, posteriormente se continúa el tratamiento con vitamina K₁ (FITONADIONA) (2,3,4,10,11,13,14,20,26,33,35,36,39,45,46,47,52,56,58,65,68).

Es recomendable la administración de sangre fresca puesto que en la sangre almacenada disminuyen con el tiempo los niveles de protrombina (36).

Si es necesario la primera dosis de Vitamina K se puede administrar por vía intravenosa, aunque la terapia por vía intramuscular es más sana y provee una respuesta terapéutica más uniforme. Se recomienda la aplicación de flúidos como glucosa al 5^o/o en solución fisiológica de cloruro de sodio para restablecer la volemia, (estos flúidos deben administrarse con mucha precaución y evitarse el exceso) (4,10,33,42,45,46,47,65). Es recomendable poner una sonda uretral para favorecer la eliminación de orina (20).

La dosis general que se recomienda de vitamina K₁ es de 10 a 30 mg. a intervalo de doce horas (36,39,47), y puede elevarse a 15 – 75 mg. (hasta tres veces al día) (9,58) en una suspensión de 5^o/o de dextrosa (10,45,46,54), la vitamina K₃ (MENANDIONA) carece de valor en esta caso (36,54).

Dosificación de vitamina K₁ por especie

Perros y gatos: 5 mg./kg. de peso por 2 días, vía IM (54) y posteriormente vía oral 4 a 6 días (11,54), ó 15 mg. para razas de perros pequeñas y 75 mg. para razas grandes (11,45).

Grandes especies: 0.5 -- 1 mg./kg. vía intramuscular y se continúa por vía oral por 4 a 6 días (54).

Equinos: 0.3 – 0.5 mg/kg. (25).

Niños: 10 a 20 mg. intramuscular o intravenosa (3).

Adultos: 25 a 150 mg. vía intramuscular o intravenosa, sin exceder la dosis de 10 mg. por minuto (20,58).

Existen alimentos ricos en vitamina K como son las partes verdes de la alfalfa y espinacas que según la especie se les puede dar para complementar el tratamiento (29).

El tratamiento con vitamina K₁ puede prolongarse hasta que el tiempo de protrombina regrese a lo normal (11,35,65).

Se reporta que grandes dosis de vitamina K en el infante prematuro o en neonatos han producido anemias hemolíticas y ha sido cuando se excede de 15 mg./kg. (35).

La dosis que se recomienda para una transfusión sanguínea citratada es de 20 cc. por kg. de peso corporal, la mitad de la dosis se administrará rápidamente y el resto 20 gotas/por minuto. Conjuntamente con el tratamiento es recomendable la administración de 15 – 20 mg./kg. de vitamina C una vez al día (35,45,47,56,70) para la reparación del daño del sistema vascular (45).

La Vitamina K comienza a reducir la hipoprotrombinemia en aproximadamente 30 minutos, pero son requeridas algunas horas para una respuesta clínica total (10,11,13,36,45,46). A los pacientes se les deberá mantener a temperatura corporal y sin traumas por lo menos 24 horas y en la convalecencia deberá dárseles hematopoyéticos y vitamina K por vía oral por 4 a 6 días para permitir una completa degradación y eliminación de la Warfarina circulante (10,11,46,65).

La vitamina K carece de acción estimuladora de la síntesis de factores de coagulación cuando se encuentran inhibidores de la síntesis proteica como la *Puromicina* y la *Dactinomicina* (54). Si la disnea continuara siendo un problema, está indicado una radiografía de tórax, y si es necesario, una toracocentesis para remover el exceso de sangre y hacer la terapia lo más satisfactoria posible (4,10,11,46).

Los pacientes que han recibido dosis excesivas de Warfarina terapéutica o accidentalmente han respondido favorablemente a tratamientos con vitamina K antagonizándose los efectos de la coagulación (27,44,54), aunque la administración de vitamina K no reduce los niveles de Warfarina circulante (36,45).

En resumen, el tratamiento debe ser de mantenimiento y específico; el de mantenimiento incluye transfusión de sangre completa, oxígeno—terapia y en ocasiones toracocentesis (4,10,11,46,54); y el específico es a base de Vitamina K₁ (2,3,4,9,10,11,13,35,46,54,58).

El uso de diuréticos tales como la *espironolactona* puede reducir la toxicidad de la Warfarina por inducción de enzimas hepáticas y por estimulación de la diuresis (55).

Se recomienda también la administración de barbitúricos dado que la vida media de la Warfarina es marcadamente reducida por éstos, ya que pueden inducir la síntesis de enzimas del hígado capaces de biodegradar la Warfarina, y por ejemplo, tenemos el amobarbital, secobardital, etc., también el meprobamato tiene esta acción (3,10,22,28,36,46,54), el fenobarbital estimula la síntesis de uno o más factores de coagulación (74).

A continuación se mencionan algunos barbitúricos que ayudan a reducir la vida media de la Warfarina (20).

DROGA	METODO DE ADMINISTRACION	VENTAJAS	DESVENTAJAS
FENOBARBITAL	1—2 mg/kg IM o por tubo gástrico y repetir en caso de que haya convulsiones a los 30 min.	efectos hasta 12 — 24 hrs.	en sobredosis causa una severa y persistente depresión respiratoria.
THIOPENTAL SODICO	administrar por vía IV una solución estéril al 2.5 ^o /o hasta controlar las convulsiones (si las hay); dosis máximas 0.5 ml./kg.	muy buen control, se puede dar fácilmente durante las convulsiones.	en dosis mayores de la recomendada puede causar persistente depresión respiratoria.
PENTOBARBITAL SODICO	administrar (por tubo gástrico, rectal o vía IV) 5 mg/kg en solución estéril al 2.5 ^o /o y no exceder la dosis de 1 ml/min. hasta controlar las convulsiones.	buen control de la dosis inicial.	no hay control de los efectos después de administrarse la droga. Puede producir una muy severa depresión respiratoria.
AMOBARBITAL SODICO	administrarse en solución estéril al 2 ^o /o y dosificar entre 0.4 — 0.8 gramos, o hasta obtener el efecto deseado.	acción inmediata y hasta 3—6 horas.	inhibición de la acción cardíaca del vago. Puede producir severa depresión respiratoria.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA CUALQUIER TIPO DE INTOXICACION: (20)

1. Establecer una adecuada ventilación poniendo una sonda endotraqueal (previa sedación); (con un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos es muy notable el mejoramiento de la fisiología del paciente).
2. Si se piensa o se está seguro que se ingirió el veneno y que todavía está en el estomago, se recomienda hacer un lavado gástrico con una sonda bucoestomacal o provocar el vómito.
3. Para prevenir el éstasis venoso se recomienda poner vendas elásticas en las extremidades.
4. La homeostasia se mantiene mediante la administración de fluídos por vía parenteral y es recomendable poner una sonda uretral para favorecer la eliminación de orina.
5. Si es necesario, deben revisarse los signos vitales cada 15 minutos o más frecuentemente si el caso lo amerita.
6. Las drogas antídotos, solo deben administrarse cuando se esté seguro del tipo de intoxicación y ésta las requiera.
7. Cuando hay excitación o convulsiones se recomienda aplicar un sedante.
8. Para favorecer el drenado pulmonar y reducir la atelectasia debe moverse al paciente de un lado hacia el otro por lo menos cada 2 horas.

USOS VARIOS DEL COMPUESTO

Durante muchos años la Warfarina venía siendo usada únicamente como rodenticida y como anticoagulante en medicina humana, pero hoy en día como fruto de investigaciones hechas de este producto los usos se han venido extendiendo.

Los diferentes usos que hasta la fecha se le vienen destinando son básicamente con dos finalidades:

1o. Con fines en el control de plagas:

a) *Como rodenticida* (3,8,9,10,12,14,16,21,22,26,30,31,33,35,39,42,43,45,46,47,-48,50,52,53,56,58,65,68).

b) *Como vampiricida* (1)

2o. Con fines profiláctico terapéutico.

a) *Como anticoagulante en la prevención y tratamiento de enfermedades tromboembólicas en humanos* (16,22,23,26,27,35,36).

b) *En el tratamiento del síndrome navicular en equinos* (18).

1o. a) El uso principal de la Warfarina es como raticida puesto que ofrece mayores ventajas que los demás rodenticidas especialmente contra aquellos de acción rápida. Dentro de las principales ventajas que se mencionan sobre este compuesto son las siguientes:

--- Seguridad hacia las personas y mascotas. (12,27,33).

- Dado que para que cause la muerte del roedor debe ser ingerido por un periodo de 5 — 8 días, los roedores no advierten que se les está envenenando y no asocian el debilitamiento y la muerte de sus compañeros con el cebo, cosa que sí sucede con los venenos de acción rápida (12).
- La gran mayoría de los rodenticidas de acción rápida tienen efectos residuales que atentan contra los depredadores naturales de los roedores y aves de rapiña. Los rodenticidas anticoagulantes tienen en muy pequeña proporción esta acción.

En la República Mexicana a nivel rural la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos por medio del Departamento de Roedores, Aves y Malezas, tiene programas permanentes de desratización donde el principio activo más usado es la Warfarina, aunque para la elección del tóxico existen tablas de resistencia y sensibilidad por especie de roedor hacia los anticoagulantes y no es posible usar estos compuestos contra roedores cuyos hábitos alimenticios es la ingestión de alfalfa (puesto que es un alimento muy rico en vitamina K). En estos casos debe utilizarse otro principio activo el cual su antídoto no sea la vitamina mencionada.

Otra práctica recomendable para la desratización a largo plazo y de grandes poblaciones de ratas es la rotación de principios activos para evitar la resistencia de los roedores al compuesto (principalmente a nivel de campo). Se sugiere que estos rodenticidas sean pigmentados puesto que se aumenta la seguridad al humano y sus mascotas, además que como el vehículo de dilución son cereales, se pueda distinguir de aquellos de consumo humano.

Actualmente como resultado de recientes investigaciones los fabricantes de anticoagulantes para uso rodenticida añaden radicales como *cloro* o *bromo* con varias finalidades:

Evitar resistencia de los roedores a los venenos y como medida de rotación de los diferentes principios activos. Al agregar éstos radicales a los anticoagulantes el metabolismo de los mismos es modificado, aumentándose también la toxicidad y la vida media de los venenos.

Algunos de estos compuestos son el cumaclor (cumarina con radical cloro) y el brodifacun o ratac (radial bromo). Esta información ha venido siendo estudiada y corroborada por el Departamento de Roedores, Aves y Malezas, dependiente de la Dirección General de Sanidad Vegetal de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos.

Los roedores que a nivel urbano tienen identificados el Departamento de Roedores Aves y Malezas son los siguientes:

GENERO	ESPECIE
<i>Rattus</i>	<i>Rattus norvegicus</i> (rata)
	<i>Rattus rattus</i> (rata)
<i>Mus</i>	<i>Mus musculus</i> (ratón)

- 1o. b) Como vampiricida en el control de rabia, se han realizado gran número de experimentos y evaluaciones a nivel de campo con Warfarina inyectada por vía intramuscular, a dosis de 5 mg/kg de peso corporal (1).

Los resultados han sido de gran interés por la eficacia que se reporta en las evaluaciones realizadas.

Usando el producto adecuadamente no hay contraindicaciones, puesto que que se ha probado duplicando la dosis que no hay riesgo alguno. Las únicas precauciones que se recomiendan son no usarlo en hembras en el último mes de gestación, ni en becerros de menos de 3 meses de edad (1).

Los becerros recién nacidos que han muerto en las evaluaciones realizadas fueron por un manejo inadecuado del producto puesto que se les aplicaron a hembras con 267 días de gestación (3 días antes del parto aproximadamente), y coincidieron los tratamientos con los días en que circula la mayor parte del anticoagulante con el momento del parto. Esta práctica de administrar fármacos en el último mes de gestación no es recomendable para ningún medicamento (1).

Realmente es de gran seguridad la dosis utilizada en estas prácticas (5 kg.) puesto que la dosis tóxica en bovino es de 200 mg/kg.

Los resultados de las campañas del control del vampiro hematófago (*Desmodus rotundus*) con el producto vampirinip III (Warfarina) son publicadas por Aguilar Soto en 1982 (1).

Estos estudios se han hecho en el Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias (INIP).

- 2o. a) Los derivados cumarínicos y en especial la Warfarina son los anticoagulantes orales más usados en la prevención y tratamiento de problemas tromboembólicos (36).

Conjuntamente a la terapia anticoagulante está contraindicada la administración de salicilatos puesto que ocasionan hipoprotrombinemia. Si es necesario se puede administrar acetaminofeno en vez de aspirina, puesto que éste raramente modifica el tiempo de protrombina (36).

Los antimicrobianos y otros agentes que modifican la microflora intestinal pueden aumentar el efecto antivitamina K de los anticoagulantes por vía oral, pero no suele observarse a menos que exista una deficiencia dietética de vitamina K (36).

Se requiere el establecimiento de la dosis por individuo mediante la vigilancia diaria del tiempo de protrombina de la sangre del paciente (5,15,23,34,69,-72). El tiempo normal de protrombina en una etapa para el humano es de 12.0 (11-13) segundos (36), pero puede variar según el laboratorio, marca de los reactivos y técnica utilizada.

Otra de las pruebas más usadas es la prueba de Quick (36).

El tiempo de protrombina en un paciente en tratamiento anticoagulante debe ser el doble o dos veces y media el valor de control (36).

La semidesintegración de la Warfarina en el hombre es de 48 horas (15-55) y la del dicumarol depende de la dosis, y varía entre 10 horas con dosis bajas y 30 horas con dosis altas (36).

Se reporta que 25% de las defunciones por tratamientos cumarínicos se deben a hemorragia masiva del tubo digestivo por úlcera péptica no sospechada o neoplasia. De hecho el carcinoma oculto muchas veces se descubre por la hemorragia que aparece cuando se emplea terapia anticoagulante por vía oral (36).

La medicación anticoagulante está contraindicada cuando hay tendencia a las hemorragias, discrasias sanguíneas, lesiones ulcerosas del tubo digestivo, diverticulitis, colitis, endocarditis bacteriana subaguda, amenaza de aborto, operaciones recientes del cerebro y médula espinal, anestesia regional y por bloqueo lumbar, deficiencia de vitamina K e insuficiencia hepática o renal grave (36).

Debe tenerse muy en cuenta la interacción de los anticoagulantes con otras drogas.

Los anticoagulantes orales comparados con la heparina, son igualmente eficaces en trastornos tromboembólicos venosos pero son menos útiles para aquellos del sistema arterial (36).

Indicaciones para el uso de anticoagulantes (36):

1. *Infarto al miocardio*: para disminuir la trombosis venosa periférica y embolias pulmonares.
2. *Cariopatías reumáticas*: reduce la incidencia de embolias.
3. *Problemas cerebro—vasculares* (accidente vascular cerebral): en los casos en los que el accidente cerebral sea hemorrágico está contraindicado el uso de anticoagulantes. Sólo se recomienda instaurar el tratamiento de anticoagulantes hasta asegurar que el trastorno sea trombosis cerebral. También se recomienda en embolias cerebrales procedentes de lugares periféricos.
4. *Trombosis venosa y embolia pulmonar*: se usa para la prevención de estos problemas principalmente en pre y posoperatorios.
5. *Coagulación intravascular diseminada*.
Cada caso determina un estudio específico pues en ocasiones el tratamiento con anticoagulantes está contraindicado.

En México según la publicación del Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (PLM) sólo hay disponibilidad de un anticoagulante cumarínico para los fines antes mencionados, y éste es el siguiente:

NOMBRE COMERCIAL:	<i>Sintrom</i>
FABRICANTE:	Ciba Geigy Mexicana, S.A.
PRINCIPIO ACTIVO:	3- α -(4-nitrofenil) - β acetil-etil - 4 hidroxycumarina. (ACENOCUMARINA).
PRESENTACION:	Comprimidos de 4 mg.

La recomendación del fabricante es que las dosis de mantenimiento deben de adaptarse a los resultados de la prueba de Quick. También pueden utilizarse las pruebas de tiempo de protrombina.

A continuación se presenta un cuadro con las características comunes a los derivados de la Bis- 4 Hydroxicumarina.

CARACTERISTICAS COMUNES EN EL USO DE LOS DERIVADOS DEL BIS- 4- HIDROXYCOUMARIN

NOMBRES GENERICOS	BISHYDROXYCOUMARINA	ETHYLBISCOUM-ACETATO	WARFARINA SODICA	FENPROCOMON	ACENOCOUMARINA	CYCLOCUMAROL
NOMBRES COMERCIALES	DICUMAROL (13)	TROMEXAN ETHYL-ACETATO (13) TROMEXAN (13) PELENTAN (13)	COUMADIN (13, 36) PANWARFIN (13, 36) PROTHROMADIN (13) ATHROMBIN K (13)	LIQUAMAR (13, 36) MARCOUMAR (13)	NICOUMALONE (13) SINTROM (13, 36)	CUMOPYRAN (13) METHOPYRANOSIN (13)
FORMA DE ADMINISTRACION	ORAL (13, 36)	ORAL (13)	ORAL, IV., IM. (13, 36)	ORAL (13, 36)	ORAL (13, 36)	ORAL (13)
DOSIS 1er Día 2do. Día	300 mg. (13, 36) 200 mg. (13, 36)	900 - 1500 mg. (13)	40 - 50 mg. (13, 36)	24 mg. (13, 36) 0 - 15 mg. (13, 36)	20 - 28 mg. (13, 36) 16 - 24 mg. (13)	100 - 150 mg. (13) 25 - 50 mg. (13)
MANTENIMIENTO.	25 - 150 mg. (13, 36)	150 - 1000 mg. (13)	2 - 25 mg. (13, 36)	1 - 7.5 mg. (13, 36)	2 - 12 mg. (13, 36)	10 - 50 mg. (13)
PERIODO DE LATENCIA	12 - 24 hrs. (13)	8 - 12 hrs. (13)	2 - 12 hrs. (13)		12 - 24 hrs. (13)	
TIEMPO PARA ALCANZAR EL EFECTO PICO	36 - 96 hrs. (13)	18 - 30 hrs. (13)	36 - 72 hrs. (13, 36)	48 - 72 hrs. (13, 36)	36 - 48 hrs. (13, 36)	36 - 60 hrs. (13)
DURACION DEL EFECTO	4 - 14 días (13)	2 - 3 días (13)	4 - 5 días (13) 4 - 72 días (36)	7 - 14 días (13, 36)	1 1/2 - 2 días (13, 36)	6 - 8 días (13)
VIDA MEDIA	32 hrs. (13)	2 1/2 hrs. (13)	90 hrs. (13)			
REACCIONES TOXICAS **	ANORMALIDADES GASTROINTESTINALES. LEUCOPENIA. ANEMIA. REACCIONES DE SENSIBILIDAD. HEPATITIS (13, 36)	ANORMALIDADES GASTRO-INTESTINALES. ERITEMA. URTICARIA. ALOPECIA (13)	URTICARIA. DERMATITIS. ALOPECIA (13, 36) VEASE TEXTO	DIARREA (13, 36) DERMATITIS (36)	ULCERACIONES BUCALES (13, 36) TRANSTORNOS GASTRO-INTESTINALES (36)	

(**) ADEMAS DE LOS FENOMENOS HEMORRAGICOS

- 2o. b) En estudios hechos por *Colles* en 1979 obtiene conclusiones dignas de considerarse como son, que la causa de cojera en la enfermedad navicular es atribuible a isquemia causada por trombosis arterial dentro del hueso navicular; que las lesiones del tendón flexor digital profundo son secundarias a la isquemia necrótica causada por la trombosis arterial (18).

También se concluye que los tratamientos de enfermedades naviculares hasta la fecha han sido empíricos o paleativos y se han basado en la suposición de que la condición es una artritis y por lo tanto los tratamientos no harán más que aliviar los signos o retrasar el progreso de la enfermedad por un período limitado. La conclusión a que se llegó con estos trabajos es en la instauración de una terapia a base de anticoagulantes, dado que podrían tener algunos beneficios en los casos tempranos de enfermedades naviculares permitiendo un adecuado suministro de sangre (18).

Colles y Hickman , en 1977 sugieren que la cojera es causa de isquemia pero que en un principio el periostio puede proporcionar un adecuado suministro secundario de sangre al hueso navicular. Sin embargo si la trombosis ocasiona una transformación del periostio entonces puede ocurrir una isquemia progresiva del hueso navicular resultando una cojera (18).

Las dosificaciones de la Warfarina y su forma de administración la describe *Colles* en 1979 (19).

En el estudio de 95 caballos de control y 16 caballos con enfermedad navicular tenían trombosis en las arterias distales de nutrición del hueso navicular. Las experiencias preliminares con el uso de la terapia anticoagulante pueden indicar otra alternativa en el tratamiento de síndromes naviculares pero faltan muchos resultados que tienen que ser aún estimados (19).

En Septiembre de 1980 la American Association of Equine Practitioners (25) publica que la terapia a base de Warfarina en el caballo se considera peligrosa.

Se menciona que la experiencia de los practicantes y clínicos en la especialidad de equinos indica que el factor de riesgo inducido por las complicaciones hemorrágicas pueden contrarrestar cualquier ventaja terapéutica en el tratamiento. El trabajar con esta droga sin su potencial de toxicidad, el tratamiento sin el monitoreo adecuado de tiempos de protrombina y la carencia de antídotos y equipos de transfusión son la causa de graves errores en el desempeño profesional.

El potencial de toxicidad se incrementa notablemente con el uso de drogas tales como fenilbutazona. Un tiempo de protrombina que se prolonga más allá de los niveles de control conjunta a una hemorragia es suficiente para justificar el tratamiento antidoto con vitamina K₁ a dosis de 0.3 a 0.5 mg/por kilo de peso. (25).

El uso de esta terapia no es recomendable para la clínica cotidiana y debe limitarse a casos individuales de investigación, puesto que el monitoreo de tiempos de protrombina y las transfusiones de sangre son de disponibilidad limitada en la práctica (25).

Se menciona que el caballo es resistente a la Warfarina aunque se desconocen muchos datos sobre su toxicidad (54), pero con estos trabajos podemos deducir que con tan solo un descuido en la terapia anticoagulante pueden causarse resultados fatales.

DISCUSION

Este compuesto a pesar de que tiene grandes y ventajosas medidas de seguridad tales como que debe de ser ingerido por varios días para que cause la intoxicación y que las concentraciones comerciales son realmente bajas, existen intoxicaciones accidentales; con fines suicidas y para envenenar perros y gatos intencionalmente.

Una de las grandes ventajas que posee este anticoagulante como rodenticida, es que los roedores no asocian la ingestión del cebo con la muerte, cosa que sí sucede con la mayoría de los venenos y esto lleva al fracaso en las campañas de desratización.

Comparativamente con otros venenos las incidencias de intoxicaciones son menores con los anticoagulantes, por lo que son preferidos estos compuestos para las desratizaciones masivas.

Es notorio que son reportadas menor cantidad de intoxicaciones con otro tipo de venenos, como por ejemplo *estricnina*, pero esto es lógico si consideramos que la comercialización y difusión de este veneno es mínima y la de la *Warfarina* es a nivel nacional y con gran cantidad de toneladas de diferencia en su consumo.

Es difícil que se puedan reducir las incidencias de intoxicaciones intencionales, pero sí es posible, que con información hacia la población se reduzcan aquellas accidentales, que aunque realmente son pocas pudieran no ser ninguna.

Es claro que cada día este principio activo es más utilizado en campañas de desratización, y es necesario saber y conocer qué es y cómo actúa lo que vamos a utilizar como veneno, para poder tener la capacidad de resolver cualquier problema que pudiera presentarse.

Este compuesto pertenece al grupo de los anticoagulantes cumarínicos, y aunque cada uno de éstos tenga características propias como sus vidas medias y dosis tóxicas, todos poseen el mismo núcleo químico y en lo que varían es en sus cadenas laterales y en algunos radicales. De entre todos los integrantes del grupo de los anticoagulantes cumarínicos el preferido y más utilizado es la Warfarina, seguramente por ser la que más ventajas ofrece.

Hoy en día con el fin de evitar resistencias de los roedores al compuesto, se agregan radicales de elementos Halogenados como por ejemplo cloro y bromo, lográndose así este objetivo, aunque también se aumenta la toxicidad. Lo más recomendable es la rotación de principios activos.

Es de gran importancia el asesoramiento de cómo y dónde deben colocarse los cebos, puesto que la mayor cantidad de mascotas intoxicadas son por la ingestión del veneno mal dispuesto. Otra de las fuentes de intoxicación son el envenenamiento intencional de perros y gatos, y la sobredosificación terapéutica del anticoagulante.

Realmente los métodos de obtención y síntesis del compuesto no han variado mucho desde las primeras elaboraciones, salvo que hoy en día son producciones masivas y grandes industrias quienes lo producen y no pequeños laboratorios como sucedía hace varias décadas.

La toxicidad de este compuesto se ve potencializada por insuficiencias hepáticas causadas por agentes tóxicos, infecciosos e insuficiencias cardíacas; también se favorece por la incapacidad del clínico para dar una terapia adecuada que puede resultar en una exacerbación del efecto anticoagulante.

Los signos clínicos pueden variar en cuanto a su presentación y severidad según el grado de intoxicación y éstos van desde una simple depresión hasta francas hemorragias, pudiendo confundirse con otros variados síndromes.

Es importante aclarar el criterio con el que un individuo es sospechoso de una intoxicación:

En el SEMEFO toman como punto de partida la congestión visceral generalizada, y esto es para cualquier intoxicación ya sea medicamentosa o de venenos en general, y posteriormente en el laboratorio se determinará la etiología de la intoxicación. En el caso de los anticoagulantes se presentan lesiones hemorrágicas independientemente de la congestión visceral generalizada. En el laboratorio de toxicología de la FMVZ se analizan las muestras de animales que en la Necropsia presentaron lesiones hemorrágicas en órganos y cavidades. El diagnóstico se complementa con las declaraciones de los familiares o de los propietarios del individuo en cuestión.

CONCLUSIONES

1. Las fuentes de la Intoxicación son: *cebos mal dispuestos; fines suicidas y envenenamientos intencionales de perros y gatos.*
2. Dado que como el vehículo de dilución de los rodenticidas anticoagulantes son en la mayoría de los casos cereales, es recomendable la pigmentación del producto para elevar los rangos de seguridad evitándose de esta forma la confusión de si es veneno o cereal de consumo humano o animal.
3. La toxicidad de la *Warfarina* se ve potencializada por deficiencias hepáticas, fármacos y factores físicos y mecánicos como traumas.
4. El mecanismo de acción de la *Warfarina* es deprimiendo la síntesis de los factores II, VII, IX y X de coagulación.
5. La presentación de los signos clínicos y los hallazgos a la Necropsia tienen una relación directa con el grado de exposición al anticoagulante.
6. El diagnóstico debe de ser con la integración de la información obtenida de la historia clínica, signos clínicos, hallazgos a la necropsia y resultados de los análisis del laboratorio.
7. El tratamiento debe de ser específico, enfocándose hacia la normalización de la coagulación y el restablecimiento del volumen sanguíneo, administrando *Vitamina K₁* (FITONADIONA) y *transfusión sanguínea.*
8. El promedio de los porcentajes de intoxicaciones con este compuesto en los individuos analizados fue, en humanos del 0.550/o, y en animales del 6.50/o en los años de 1977 a 1982 en el Distrito Federal.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar, S.J.F.: Evaluación de una campaña piloto para el control del murciélago hematófago (*Desmodus rotundus*) en el Municipio de Hueytamalco, Estado de Puebla. Con la aplicación de un tratamiento sistémico (Vampirinip III), Tesis de Licenciatura. *Fac. Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1982.
2. Antibióticos, S.A. (Laboratorios): *Prontuario de Toxicología Práctica.* León España, 1971.
3. Arena, J.M. and B.S., M.D.: *Poisoning.* 3th ed. *American Lecture Series,* Springfield Illinois, U.S.A., 1974.
4. Atkins, E.C. and Johnson, K.R.: *Clinical Toxicities of Cats, The Veterinary Clinics of North America.* Edited by: Oehme F.W., Volume 5, Number 4, 638, *W.B. Saunders Company,* Philadelphia, U.S.A., 1975.
5. Authority of the Pharmaceutical Society of Great Britain: *British Pharmaceutical Codex 1973.* *The Pharmaceutical Press,* London, 1973.
6. Bailey, R.R. and Reddy, J.: Potentiation of Warfarin Action by Sulphinpyrazone. *Lancet,* 1 -- 8162: 254 (1980).
7. Baillie, M. and Allen, E.D., Elkington, A.R.: The Congenital Warfarin Syndrome: A Case Report. *Br. J. Ophthalmol,* 64 (8): 633--635 (1980).
8. Barberá, C.: *Pesticidas Agrícolas,* 2da. ed. *Ediciones Omega, S.A.,* Barcelona, 1974.

9. Brookes, J.V.: Poisons. 3th ed. *Robert E. Krieger Publishing Company*, New York, 1975.
10. Buck, W.B. and Osweiler, G.D., V.G.: Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology. *Kendall Hunt Publishing and Company*, Iowa, 1973.
11. Buck, W.B. and Hoskings, J.D.: Diseases caused by chemical and physical agents, Canine Medicine. Edited by: Catcott E.J., Volume 1, 156 – 157, *American Veterinary Publications Inc.* Santa Barbara, California, 1979.
12. Bulbulian, S.: Estudio y Síntesis de la 4 Hidroxicumarina, Tesis de Licenciatura. *Fac. de Química Berzelius*. México, D.F., 1953.
13. Burger, A.: Medical Chemistry. 3th ed. Part II. *Wiley Interscience*, New York, 1970.
14. Calabrese y Astolfi: Toxicología. 2da. ed. *Editorial Capelusz, S.A.*, Buenos Aires, 1972.
15. Cámara Nacional de la Industria de Laboratorios Químico- Farmacéuticos: Fármacos 1973. México, D.F., 1973.
16. Clarke, E.G.C.: Isolation and identification of drugs. *The Pharmaceutical Press*, London, 1971.
17. Coles, E.H.: Patología y Diagnóstico Veterinarios. *Editorial Interamericana, S.A*, México, D.F., 1968.
18. Colles, C.M.: A Preliminary report on the use of Warfarin in the treatment of navicular disease. *Equine Veterinary Journal*, 11 (3): 187 – 190 (1979).
19. Colles, C.M.: Ischaemic Necrosis of the navicular bone and its treatment. *The Veterinary Record*, 104: 133 – 137 (1979).
20. Conn, H.F.: Current Therapy 1976. *W.B. Saunders Company*, Philadelphia, 1976.
21. Cooper, P. and F.P.S.: Poisoning by drugs and chemicals. 3rd ed. *Year Book Medical Publishers Inc.*, Chicago, 1974.
22. Curry, A.S.: Advances in forensic and Clinical Toxicology. *The Chemical Rubber Co.*, Cleveland, Ohio, 1972.

23. Dirección General de Control de Alimentos Bebidas y Medicamentos, Secretaría de Salubridad y Asistencia: Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 4a. ed., México, D.F., 1974.
24. Dirección General de Sanidad Vegetal, Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, Departamento de Plaguicidas. Guillermo Pérez Valenzuela 127, Coyoacán, D.F.
25. Douglas, B.T. and Schott E.A., White N.A.: Warfarin therapy in the horse reported dangerous. *American Association of Equine Practitioners, September: 13 – 15, (1980).*
26. Dreisbach, R.H.: Handbook of Poisoning. 8th. ed. *Lauge Medical Publications, Los Altos California, 1974.*
27. Drill's: Pharmacology in Medicine. 3th ed. *Mc. Graw—Hill Book Company, New York, 1965.*
28. Fasco, M.J. and Cashin, M.J.: Effects of induction of R—and S—Warfarin and metabolite concentrations in rat plasma. *Toxicol. Appl. Pharmacol., 56 (1): 101 – 109 (1979).*
29. Flores, M.J.A.: Bromatología Animal. *Editorial Limusa, México, D.F, 1977.*
30. Fowler, E.M.: Toxicities in exotic and zoo animals, The Veterinary Clinics of North America. Edited by: Oehme F.W., Volume 5, Number 4, 687, *W.B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A., 1973.*
31. Frandson, R.D.: Anatomía y fisiología de los animales domésticos. 2a. ed. *Editorial Interamericana, México, D.F., 1974.*
32. Gallus, A. and Birkett, D.: Sulphinpyrazone and Warfarin: A probable drug interaction. *Lancet, 1--8167: 535 – 536 (1980).*
33. Garner, R.J.: Veterinary Toxicology. 3th ed. *Bailliere Tindall and Cassell, London, 1967.*
34. General Medical Council by the pharmaceutical press 17: British Pharmacopoeia 1968 *The Pharmaceutical Press. London 1968.*
35. Gleason, Gosselin and Hodge, Smith.: Clinical Toxicology of Commercial Products. 3th ed. *The Williams & Wilkins Co., Baltimore, U.S.A., 1969.*

36. Goodman, L.S. and Gilman, A.: Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5a. ed. *Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V.*, México, D.F., 1978.
37. Guyton, C.A.: Tratado de Fisiología Médica 3a. ed. *Editorial Interamericana, S.A.*, México, D.F., 1967.
38. Hansten, P.D.: Oral Anticoagulants and Drugs which alter thyroid function. *Drug Intell. Clin. Pharm*, 14-5: 331 -334 (1980).
39. Harris, F.W.: Clinical Toxicities of dogs, The Veterinary Clinics of North America. Edited by: Oehme F.W., Volume 5, Number 4, 614-615, *W.B. Saunders Company*, Philadelphia, U.S.A., 1975.
40. Hislop, I.G., Zilco, P.J. and Petersen, M., Ahmed, N.: Dermal Necrosis Following Coumarin: Is it Immunologically Induced?. *Aust. N.Z.J. Med.*, 10-1: 51 - 53 (1980).
41. Jensen, D.: Fisiología, 1a. ed. *Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V.*, México, D.F., 1979.
42. Joachim, C.H.: Clínica de las enfermedades del perro, Tomo II. *Editorial Acribia*, Zaragoza, 1977.
43. Jubb, K.V.F. and Kennedy, P.C.: Pathology of domestic animals. 2nd ed. Volume 1, *Academic Press*, U.S.A., 1970.
44. Kaplinsky, N., Thaler, M. and Militianu, J., Franklin, D.: Transient Pulmonary Infiltrates Associated with Warfarin. *J. Am. Med. Assoc.* 243-6: 513 - 514 (1980).
45. Kirk, W.R.: Terapéutica Veterinaria. *Compañía Editorial Continental, S.A.*, México, D.F., 1970.
46. Kirk, W.R.: Current Veterinary Therapy (Small animal practice). *W.B. Saunders Company*, Philadelphia, U.S.A., 1974.
47. Kirk, W.R. and Bistner, I.S.: Urgencias en veterinaria. *Salvat Editores*, Barcelona, 1980.
48. Kruckenberg, M.S., and Cook, E.J., Feldman, F.B.: Clinical Toxicities of pet and caged rodents and rabbits, The Veterinary Clinics of North America. Edited by Oehme F.W., Volume 5, Number 4, 683, *W.B. Saunders Company*, Philadelphia, U.S.A., 1975.

49. Laboratorio Substancia S.A.: Síntesis Toxicológica. *Gráficas Florensa, S.A.*, España, 1974.
50. Marek, J. y Mocsy, J. Tratado de diagnóstico clínico de las enfermedades internas de los animales domésticos. *Editorial Labor, S.A.*, España, 1963.
51. Medway, W. and Prier, J.E., Wilkinson, J.S.: Patología Clínica Veterinaria. *Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana (UTEHA)*, México, D.F., 1973.
52. Merck & Co., Inc.: El manual Merck de veterinaria, Rahway N.J., U.S.A., 1970.
53. Merck & Co., Inc.: The Merck Index. 9th ed., Rahway N.J., U.S.A., 1976.
54. Meyer, J.L. and Booth, N.H., Mc. Donald, L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4th ed. *University Press*, Iowa, U.S.A., 1977.
55. O'Reilly, R.A.: Spironolactone and Warfarin interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 27-2: 198 – 201 (1980).
56. Pérez, V.F.A.: Recopilación y estudio químico toxicológico de los rodenticidas, Tesis de Licenciatura. *Facultad de Química*, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1975.
57. Pinault, L. and Milhaud, G.: Variation in Coumafene levels in the blood of an intoxicated dog. *Recl. Med. Vet.*, 156-1: 23 – 25 (1980).
58. Plunkett, E.R.: Manual de Toxicología Industrial. *Ediciones Urmo, S.A.*, Bilbao, 1968.
59. Repetto, M.: Toxicología Fundamental. *Editorial Científico Médica*, Barcelona, 1981.
60. Rosiles, M.R.: Consideraciones diagnósticas y frecuencias de las intoxicaciones más comunmente identificadas en perros del área de México, D.F. *Veterinaria Mex.* 10: 45 – 49 (1979).
61. Runnels, R.A. and Monlux, W.S., Monlux, A.W.: Principios de patología veterinaria. 1a. ed. *Compañía Editorial Continental, S.A.*, México, D.F. 1979.
62. Salvat Mexicana de Ediciones, S.A. de C.V.: Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 11a. ed. *Salvat Editores*, México, D.F., 1979.

63. Scandling, J. and Walker, B.K.: Extensive Tissue Necrosis Associated with Warfarin Sodium Therapy. *South. Med. J.*, 73 – 11: 1470 – 1472 (1980).
64. Sekeles, E. and Bark, H.: Fatal complication of subinvolution of the uterus in the dog by Warfarin poisoning. *Refu. Vet.* 36–1: 16 – 18 (1979).
65. Sidney, K.: Handbook of Emergency Toxicology. 3th ed. *American Lectures Series*, Springfield Illinois, U.S.A., 1973.
66. Sioris, L.J. and Weibert, R.T., Pentel, P.R.: Potentiation of Warfarin Anticoagulation by Sulfisoxazole. *Arch. Intern. Med.* 140–4: 546–547 (1980).
67. Sjöholm, I., Ekman, B., Kober, A., Ljungstedt–Pahlman, I. and Seiving, G., Sjödin, T.: Binding of drugs to human serum albumin: XI. The specificity of three binding sites as studied with albumin immobilized in microparticles. *Mol Pharmacol.*, 16–3: 767 – 777 (1979).
68. Stolman, A.: Progress in Chemical Toxicology. Volume 4. *Academic Press Inc.*, New York, 1969.
69. The U.S. Pharmacopeia. 19th. Revision, July 1st. 1975. Maryland, 1975.
70. Universidad de Missouri–Columbia y Northeastern Regional Pesticida Coordinators. Envenenamiento por pesticidas, primeros auxilios. 2a. parte. *Agricultura de las Américas 1*: 139 -- 142 (1980).
72. Wilson and Gisvold, Doerge.: Textbook of Organic Medical and Pharmaceutical Chemistry. 6th. ed. *J.B. Lippincott Company*, Philadelphia, U.S.A., 1971.
73. Wirthle, W.: Lucha contra las ratas. *Scala*, 7–8: 5 (1981).
74. Yacobi, A. and Slattery, J.T., Levy, G.: Procoagulant effect of phenobarbital in rats. *Life Sci.*, 26–17: 1379 -- 1383 (1980).