

INOCUIDAD DE LA WARFARINA, UTILIZADA COMO VAMPIRICIDA SISTEMICO

ROSA MARÍA ANAYA-DÁVILA GARIBI¹

El hecho de que los murciélagos vampiros transmitan la rabia al ganado bovino, ha motivado una serie de estudios encaminados a encontrar métodos efectivos para el control selectivo de estas especies. Estos métodos consisten en la aplicación tópica de productos químicos a los nichos de los vampiros o a las mordeduras que dejan éstos en el animal, o bien en la administración intrarruminal o intramuscular de anti-coagulantes orales en el ganado.

El objeto de la presente revisión es dar a conocer algunos aspectos de los anticoagulantes orales, principalmente la Warfarina, a fin de esclarecer posibles sospechas de intoxicación por consumir productos de animales tratados con vampiricidas sistémicos elaborados a base de este tipo de compuestos.

BREVE HISTORIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

En los años 20, se observó una nueva enfermedad en el ganado de North Dakota, EE UU y Alberta, Canadá, caracterizada por severas hemorragias (Link, 1959). Como este padecimiento era producido por la ingestión de heno descompuesto de los tréboles *Melilotus alba* y *M. officinalis*, los veterinarios de ese tiempo lo llamaron "Enfermedad del Trébol Dulce" (Schoefield, 1922). Este padecimiento se podía controlar suspendiendo el heno de estos tréboles en la dieta, o en casos severos, haciendo una transfusión de sangre (Link, 1959).

En 1931, Roderick por un estudio pato-

Recibido para su publicación el 19 de junio de 1979.

¹ Departamento de Control de Vectores, Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias, km. 15.5 Carretera México-Toluca, SARH.

lógico y fisiológico en el ganado enfermo, encuentra que el retraso en el tiempo de coagulación se debe a una deficiencia en protrombina.

A partir de febrero de 1930, se hicieron estudios de aislamiento y caracterización de productos del heno descompuesto del trébol dulce hasta encontrar, en junio de 1939, al causante de esta enfermedad: la 3,3'-metilenbis-(4-hidroxycumarina), bishidroxycumarina o dicumarol (Link, 1959).

Dentro de los dos años siguientes a la síntesis del dicumarol, aproximadamente un centenar de 4-hidroxycumarinas-3-sustituidas se habían sintetizado y se les había probado actividad anticoagulante en conejos, ratas, cuyos, ratones y perros; uno de estos productos era la Warfarina. Debido a las ventajas que presentaba sobre la heparina y otros anticoagulantes orales, incluyendo al dicumarol, se empezó a usar en clínica, y para 1959 era el único anticoagulante sistémico disponible para ser administrado por vía oral, intravenosa, intramuscular y rectal en terapia anticoagulante (Link, 1959).

En 1948, Link propone que la Warfarina se use como rodenticida (Link, 1959).

En 1968, un grupo de investigadores mexicanos y norteamericanos, haciendo estudios sobre el control del vampiro, descubren que éstos son muy susceptibles a los anticoagulantes orales, por lo cual desarrollan productos vampiricidas a base de estos compuestos (Linhart, Flores-Crespo y Mitchell, 1972; Thompson, Mitchell y Burns, 1972; Flores-Crespo, Ibarra y De Anda, 1976; Flores-Crespo y Said, 1977).

SINTESIS, MECANISMO DE ACCION Y METABOLISMO DE LA WARFARINA

La Warfarina, 3-(α -acetoniibencil)-4-hidroxycumarina, cuya fórmula es:



debe su nombre a la combinación de las letras iniciales de Wisconsin Alumni Research Foundation (Institución que auspició el uso de este producto como rodenticida) y la terminación "arina" de cumarina (Link, 1959).

Este compuesto se sintetiza por medio de una condensación de Michael de benzilidacetona con 4-hidroxicumarina (Stahmann, Ikawa y Link, 1947; Schroeder y Link, 1956; Link, 1957).

Su mecanismo de acción en el organismo es similar al de otros anticoagulantes orales, pues actúa deprimiendo la síntesis, en el hígado, de algunos factores importantes en el mecanismo de coagulación; lo que *in vivo* aparece como una depresión secuencial de los factores VII, IX, X y II (Endo, 1977). Debido a que el efecto anticoagulante se observa de 3 a 5 días después de la administración del producto, ya que sus moléculas son semejantes a las de las vitaminas K y K₁, se supone que el proceso es competitivo (Barker, Hermodson y Link, 1970). Estos anticoagulantes no tienen efecto directo sobre un trombo ya formado, por lo que no pueden revertir el efecto, pero sí pueden prevenir que el trombo aumente de tamaño (Endo, 1977). Algunos autores como Flores-Crespo *et al.*, (1979) y Garner (1970), entre otros, mencionan alteración en capilares y endotelios en las intoxicaciones con Warfarina.

Debido a que estos compuestos actúan compitiendo con vitamina K y K₁; su efecto anticoagulante puede ser contrarrestado aumentando la concentración de estas vitaminas en la circulación.

Estudios de la orina de ratas tratadas con ¹⁴C-Warfarina, informan la presencia de los siguientes productos metabólicos: 7, 4, 4' y 6-hidroxiwarfarinas, y el 2,3-dihidro-2-metil-4-fenil-5-oxo-γ-pirano (3,2-C) (1)-benzopirano, en porcentajes de 32.5-35, 4-9,

21.0, 15.4 y 5.5-11.7 respectivamente (Barker, Hermodson y Link, 1970). Link, Berg y Barker (1963) no encontraron ¹⁴CO₂ expelido en el aire de ratas tratadas con ¹⁴C-Warfarina. En el humano, los metabolitos encontrados en orina, por Lewis y Trager (1970), fueron las 7, 6, 5 y 8-hidroxiwarfarinas, además de los alcoholes de Warfarina, que no se encuentran en la rata. De estos productos derivados de la Warfarina, sólo los alcoholes y la 4'-hidroxiwarfarina presentan actividad como anticoagulantes, aunque ésta es menor que la presentada por Warfarina (Lewis *et al.*, 1973; Elbe, 1953).

Es importante señalar también que los enantiómeros de la Warfarina se metabolizan y eliminan a diferente velocidad (Levy, O'Reilly y Wingard, 1974; Elbe, West y Link, 1966).

USOS DE LA WARFARINA Y DE OTROS ANTICOAGULANTES ORALES

Rodenticida

Link, basado en las observaciones hechas en el campo, sobre intoxicaciones masivas del ganado por la ingestión repetida de dosis bajas de un producto tóxico, propuso en 1948 que la Warfarina se usara como rodenticida; esta idea de usar dosis múltiples en lugar de dosis únicas más altas dio tanto resultado que en poco tiempo la Warfarina se convirtió en el rodenticida más usado (Link, 1959).

Los rodenticidas comerciales a base de anticoagulantes orales, tienen del 0.005 al 1.0% del principio activo y normalmente vienen como cebos preparados listos para su uso. El poco o nulo efecto que se encuentra, en ocasiones, en productos rodenticidas a base de Warfarina, puede deberse a un mezclado deficiente, o a concentraciones bajas de anticoagulantes como señala La Clair (1953), o bien al tipo de alimento como lo demuestran Colvin y Lee Wang (1974). La respuesta a este compuesto, es diferente en ratas machos y hembras (Pyörälä, 1968).

Aunque los rodenticidas a base de anticoagulantes orales son efectivos, y han ido desplazando del mercado otros productos más tóxicos, hay que recordar que la ingestión accidental de estos cebos puede producir intoxicaciones en los animales domésticos y en el humano. Ashworth (1973) informa la frecuencia de intoxicaciones accidentales de animales domésticos con Warfarina, McGirr y Papworth (1955) y Garner (1970) han revisado los valores tóxicos de algunos rodenticidas en estos mismos animales.

Clínica

La terapia de anticoagulación es necesaria cuando hay problemas tromboembólicos o después del implante de válvulas cardíacas. La heparina era el anticoagulante de elección, hasta que se descubrieron y sintetizaron los anticoagulantes orales que son de más fácil manejo, por lo cual a partir de 1940 se comienzan a utilizar en clínica (Goodman y Gilman, 1970).

Los anticoagulantes orales que actualmente se usan son la Fenprocumona, Warfarina y Acenocumarol de los derivados del Dicumarol, y la Fenindiona, Difenadiona y Asindiona de los derivados de la Indandiona (Actualidades Médicas, 1977). Su uso se controla por medio de pruebas de laboratorio como son tiempo de protrombina y "Trombotest" que se practican semanalmente a fin de mantener el tiempo de protrombina prolongado de 1.5 a 2.5 veces su valor normal (Hampton, 1974). Como la dosificación de estos productos se hace de acuerdo a la respuesta individual, así como al criterio del médico, las cantidades usadas caen dentro de un rango muy amplio, como se puede ver en los siguientes ejemplos: Gabbays *et al.*, (1967) citan 111 casos de Nueva York, para los cuales la dosis inicial promedio fue de 15-20 mg, variando de acuerdo al tamaño corporal y a las enfermedades renales y hepáticas asociadas, y ajustaron la dosis de mantenimiento de tal manera que el tiempo de protrombina estuviera dentro de un rango terapéutico de 22-27 seg. Clagett y Salzman (1974) comienzan su terapia con 10-15 mg

diarios, ajustando la dosis, en caso necesario, para mantener el tiempo de protrombina prolongado 1.5-2.0 veces el control. Toohey (1958) recomienda dosis iniciales de 35-50 mg y ha encontrado un promedio de mantenimiento de 9 mg diarios con un rango de 5-15 mg. En México, las dosis diarias utilizadas son de 5-10 mg en adultos y en adolescentes y de 1-2 mg en niños cada tercer día. (*) La experiencia de 15 años del Dr. Pérez-Treviño (**) en el Centro Médico Nacional, nos habla de sólo 3 casos de niños menores de 5 años que han sido operados con implantes de prótesis cardíacas; las dosis que recibieron fueron de acuerdo a la respuesta individual, pero no fueron mayores de 3 mg. En todos los casos mencionados se usó Warfarina.

La terapia con anticoagulantes orales está contraindicada en pacientes con enfermedades hepáticas, hipertensión, aneurismas, endocarditis bacterial subaguda, tendencias a sangrar por ulceración o por cualquier causa, amenaza de aborto, etc. (Hampton, 1974; Endo, 1977), así como en el embarazo, ya que puede producir abortos (Hampton, 1974; Bocquet, 1964; Pettifor y Benson, 1975) o malformaciones (Shaul, Emery y Hall, 1975; Becker *et al.*, 1975; Bloomfield, 1970; Kerber, Warr III y Richardson, 1968). Debido al bajo peso molecular de la Warfarina (308 u.a.m.) puede pasar a la leche por lo que no se recomienda su uso durante la lactancia (Endo, 1977).

Vampiricida

Entre las técnicas que se han desarrollado para el control químico del vampiro están: tratamiento tópico con Warfarina a los nichos, a los vampiros y al ganado sobre las mordeduras que deja (Flores-Crespo, Ibarra y De Anda, 1976), la administración intraruminal de 1 mg de Difenadiona/kg (Thompson, Mitchell y Burns, 1972) y la administración intramuscular de 5 mg de Warfarina/kg. (Flores-Crespo y Said,

* Comunicación personal. Dres. S. Aranda y Pérez-Treviño. Hosp. de Cardiol. y Neumol. del CMN.

** Comunicación personal.

1977), con las dosis usadas en los tratamientos sistémicos, el tiempo de protrombina aumenta para alcanzar un máximo de 110 seg al 4º día del tratamiento, regresando a valores normales al 8º día (De Anda, Ibarra y Flores-Crespo, 1977) y no se encuentran efectos secundarios (De Anda y Flores-Crespo, Ibarra y De Anda 1977; Flores-Crespo e Ibarra, 1977).

El hecho de que los productos y subproductos del ganado bovino sean consumidos por humanos y animales, motivó algunos estudios encaminados a conocer la distribución y duración de estos anticoagulantes orales dentro del bovino, así como sus vías de eliminación. Bullard, Thompson y Holguin (1976) encuentran 0.15 ppm en hígado y riñón de vaquillas tratadas con una dosis única de 1 mg de difenadiona/kg, por vía intraruminal, no encontrando valores mayores de 0.01 ppm en sangre, cerebro, corazón, grasa y músculo, en muestras tomadas a los 30, 60 y 90 días después del tratamiento. Anaya y Carrera (1977) analizan hígado, riñón, corazón, pulmón, páncreas y músculo esquelético de bovinos a los 5 y 16 días de haberlos tratado con 5 mg de ¹⁴C-Warfarina/kg, encontrando la concentración más alta (2.21 ppm) en hígado a los 5 días. En lo que se refiere a leche, Bullard, Thompson y Kilburn (1977) encontraron que la difenadiona pasa a la leche de las vacas tratadas cuando se les administraron 2.75 mg/kg por vía intraruminal, pero no la encontraron cuando la dosis fue de 1 mg/kg; las cantidades de difenadiona encontradas fueron de 2.3 ppb hasta las 48 hs, no detectándola después de 72 hs. Anaya y Carrera (1977) detectaron hasta 0.125 ppm de Warfarina en la leche de la primera ordeña, bajando esta concentración hasta desaparecer el 5º día después de haberles administrado 5 mg de este fármaco marcado con ¹⁴C/kg, por vía intramuscular. Las concentraciones de estos anticoagulantes en leche son tan pequeñas, que no se encontraron variaciones en el tiempo de protrombina, ni residuos del producto en becerros alimentados por madres tratadas (Bullard, Thompson y Kilburn, 1977; De Anda y Flores-Crespo, 1977).

En un estudio de la cinética de Warfarina en el bovino, se encontró que la vida media de eliminación de este producto es de 30 hs; la concentración de Warfarina en sangre a los 5 días postratamiento es suficiente para matar al 50% de los vampiros que se alimentan de la sangre del (los) animal (es) tratado (s); las concentraciones del compuesto en tejidos del ganado a los 5 días postratamiento, son tan bajas que sería necesario ingerir 2.3 kg de hígado (órgano en donde se encontró el compuesto a mayor concentración) de una sola vez o bien 1.3 kg de este mismo tejido diariamente para alcanzar 5 mg que es la dosis de mantenimiento. La excreción del compuesto fue principalmente por orina, aunque también se encontró en heces y en leche, sin embargo, es tan baja la concentración encontrada en leche, que sería necesario ingerir 40 litros de leche de la primera ordeña para alcanzar 5 mg del compuesto.

Por último, es importante señalar que a pesar de que hasta la fecha los vampiros han presentado gran susceptibilidad a los anticoagulantes orales, no está descartada la posibilidad de que en un momento dado se presente resistencia a este tipo de compuestos, como se ha observado ya en roedores (O'Reilly, Pool y Aggeler, 1968; Boyle, 1960; Cuthbert, 1963; Lund, 1964) y humanos (O'Reilly *et al.*, 1964, O'Reilly, Pool y Aggeler, 1968).

Discusión

Debido a que la Warfarina es capaz de producir respuestas anticoagulantes más uniformes, que mantienen un estado más severo de hipoprotrombinemia sin inducir sangrados visibles, que es más estable y potente, así como de fácil administración, ha ocasionado que sea uno de los anticoagulantes orales más ampliamente usados en clínica (Link, 1959). Esto, aunado a la facilidad que tiene de ser desplazada de proteínas plasmáticas por otras drogas (O'Reilly 1969, 1973) y a que se han encontrado especies nocivas susceptibles a este compuesto como son ratas y vampiros, ha

motivado estudios con Warfarina en diferentes especies como son ratones, ratas, cuyos, conejos, pollos, perros, monos, bovinos y humanos (Hagan y Radmoski, 1953; Nagashima y Levy, 1969; Anaya y Carrera, 1977). En dichos estudios se ha encontrado que la Warfarina es uno de los compuestos que presentan mayor variación en la respuesta, entre especies, entre individuos y dentro de un mismo individuo.

Aunque existen datos de abortos y malformaciones en humanos, cuando la Warfarina se administra terapéuticamente durante el embarazo, hay autores que opinan que con un control adecuado del tiempo de protrombina, la embarazada puede tomar anticoagulantes sin que esto represente peligro para el producto (Ibarra-Pérez, 1973; Fillmore y McDevitt, 1970).

De Anda y Flores-Crespo (1977b) encontraron que no hubo abortos ni malformaciones de becerros cuyas madres habían sido tratadas, en el primero y último tercio de la gestación con Vampirinip III (5 mg de Warfarina/kg de peso).

Las intoxicaciones accidentales por el mal uso de los rodenticidas o vampiricidas a base de anticoagulantes orales, o bien por la sobredosificación en clínica de estos mismos productos, pueden ser contrarrestadas administrando vitaminas K o K₁, o por medio de transfusiones de sangre en casos severos.

Los vampiricidas sistémicos a base de anticoagulantes orales, además de ser inocuos para el ganado, tienen la ventaja de ser muy efectivos contra los vampiros, y representan un medio de control específico y de fácil aplicación.

La eliminación de anticoagulantes orales en leche, parece obedecer a una cinética dosis-dependiente; estos compuestos se han encontrado en concentraciones altas cuando se dan dosis masivas, pero no a dosis terapéuticas o de tratamiento vampiricida (Field, 1945; Blumberg, Dayton y Gordon, 1960; Brambel y Hunter, 1950; Frees, König y Reech, 1957; O'Reilly y Aggeler, 1970; Bullard, Thompson y Kilburn, 1977; Anaya y Carrera, 1977).

Las concentraciones de anticoagulantes orales encontrados en los estudios de ras-

treo de estos compuestos al ser administrados como vampiricidas sistémicos también son muy bajas. Anaya y Carrera (1977) encuentran menos de 3 ppm de Warfarina en tejidos de animales sacrificados 5 días después de tratarlos con Vampirinip III, y 0.15 ppm en la leche de la primera ordeña de estos mismos animales; si a esto se añade, que por razones económicas, el ganadero por regla general no trata ningún animal que está por salir al abasto, se puede suponer que los problemas de intoxicación por ingestión de productos y subproductos de animales tratados con Vampirinip III son prácticamente inexistentes.

Summary

Many different methods have been developed in order to control the vampire bats responsible for the transmission of rabies to cattle. One of these methods involves the intramuscular administration of 5 mg of Warfarin/kg of body weight to cattle. Warfarin is a synthetic compound derived from Dicumarol. It is used in human therapeutics for the prevention of thromboembolic diseases. In 1948, Link proposed utilizing Warfarin as rodenticide. In 1976-77, the high susceptibility of vampire bats to this compound was discovered, and since then it has been used as vampiricide. Warfarin competes with vitamins K and K₁ in the prothrombin synthesis (an active factor in the coagulation mechanism) and apparently produces endothelial fragility. Eight different metabolites of Warfarin are known; only 3 have anticoagulant activity but lesser than that of Warfarin. The accidental intoxication with this product as rodenticide, vampiricide or by overdosage in therapeutics can be controlled by oral or parenteral administration of vitamin K or by fresh blood transfusion. Warfarin is contraindicated in lactation, hemorrhagic tendencies, liver or renal diseases, and in pregnancy, because the drug passes through the placental barrier and may cause abortion or malformations. The concomitant administration of other drugs with Warfarin

may be reflected in a potentiation or inhibition of the effect. An effective, selective and easy application method for the vampire bats control, is the intramuscular administration of 5 mg of Warfarin/kg body weight doses to cattle. Only a rise in prothrombin time without secondary effects was obtained though it was administered

in the first or last third of pregnancy. The Warfarin concentrations found in milk even in first milking and in tissues of animals slaughtered the 5th day after administration of 5 mg of the compound/kg body weight don't represent a hazard for the consumers.

Literatura citada

- Actualidades Médicas, 1977, Suplemento especial. Acción e Integración de drogas I: Interacciones de los anticoagulantes orales. Tema Editores, S.A., Vol. 1, N° 1.
- ANAYA, D.G., ROSA MARÍA y B. CARRERA T., 1977, Determinación de residuos de Warfarina en bovinos tratados con Vampirinip III, *Téc. Pec. Méx.*, 33:74-78.
- ASHWORTH, B., 1973, The frequency of animal poisoning by Warfarin, *Vet. Rec.*, July 14th, p. 50.
- BARKER, W.M., M.A. HERMONSON and K.P. LENK, 1970, The metabolism of 4-C¹⁴-Warfarin Sodium by the rat, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 171:307-313.
- BECKER, M.H., NANCY B. GENESER, M. FINEGOLD, D. MIRANDA and T. SPACKMAN, 1975, Chondrodysplasia Punctata. Is maternal Warfarin Therapy a Factor?, *Am. J. Dis. Child.*, 129: 356-359.
- BLOOMFIELD, D.K., 1970, Fetal deaths and malformations associated with the use of coumarin derivatives in pregnancy. A critical review, *Am. J. Obstet. Gynec.*, 107(6):883-887.
- BLUMBERG, H., H.B. DAYTON and S.M. GORDON, 1960, Citado por Bullard, R.W. et al. 1977, Diphenadione residues in milk of cattle, *J. Agric. Fd. Chem.*, 25(1):79-81.
- BOCOQUET L., 1964, Anticoagulants et grossesse. Les risques pour l'enfant, *Cocur et Médecine Interne*, III(2):173-180.
- BOYLE, C.M., 1960, Case of apparent resistance of *Rattus norvegicus* Berkenhout to anticoagulant poisons, *Nature*, 188:517.
- BRAMBEL, C.E. and R.E. HUNTER, 1950, Citado por Bullard, R.W. et al. 1977, Diphenadione residues in milk of cattle, *J. Agric. Fd. Chem.*, 25(1):79-81.
- BULLARD, R.W., R.D. THOMPSON and G. HOLGUIN, 1976, Diphenadione residues in tissues of cattle, *J. Agric. Fd. Chem.*, 24(2):161-263.
- BULLARD, R.W., R.D. THOMPSON and S.R. KILBURN, 1977, Diphenadione residues in milk of cattle, *J. Agric. Fd. Chem.*, 25(1):79-81.
- CLAGETT, G.P. and E.W. SALZMAN, 1974, Prevention of venous thromboembolism in surgical patients, *New Engl. J. Med.*, 290:93-96.
- COLVIN, H.W. and W. LEE WANG, 1974, Toxic effects of Warfarin in rats fed different diets, *Toxic. Appl. Pharmac.*, 28:377-378.
- CUTHBERT, J.H., 1963, Further evidence of resistance to Warfarin in the rat, *Nature*, 198:807-808.
- DE ANDA, L.D. y R. FLORES-CRESPO, 1977a, Tiempo de protrombina de becerros alimentados con leche de vacas tratadas con Vampirinip III, *Téc. Pec. Méx.*, 33:71-73.
- DE ANDA, L.D. y R. FLORES-CRESPO, 1977b, Tiempo de protrombina de bovinos en diferentes estadios fisiológicos tratados con Vampirinip III, *Téc. Pec. Méx.*, 33:67-70.
- DE ANDA, L.D., F. IBARRA V. y R. FLORES-CRESPO, 1977, Estudio hemático en bovinos tratados con el vampiricida sistémico experimental Vampirinip III, *Téc. Pec. Méx.*, 33:63-66.
- ELBE, J.N., 1953, Citado por Barker W.M. et al. 1970, The metabolism of 4-C¹⁴-Warfarin sodium by the rat, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 171 (2):307-313.
- ELBE, J.N., B.D. WEST and K.P. LENK, 1966, A comparison of the isomers of Warfarin, *Biochem. Pharmac.*, 15:1003-1006.
- Endo Laboratories, Inc., 1977, Instructivo del Coumadin.
- FIELD, J.B., 1945, Citado por Bullard, R.W. et al. 1977, Diphenadione residues in milk of cattle, *J. Agric. Fd. Chem.*, 25(1):79-81.
- FILLMORE, S.J. and ELLEN McDEVITT, 1970, Effects of Coumadin compounds on the fetus, *Ann. Intern. Med.*, 73:731-735.
- FLORES-CRESPO, R., F. IBARRA V. y D. DE ANDA L., 1976, Vampirinip II. Un producto utilizable en tres métodos para el combate del murciélago hematófago, *Téc. Pec. Méx.*, 30:67-75.
- FLORES-CRESPO, R., F. IBARRA V. y D. DE ANDA L., 1977, Efectividad de un vampiricida sistémico (Vampirinip III) en condiciones de campo, *Téc. Pec. Méx.*, 33:79-83.
- FLORES-CRESPO, R. y F. IBARRA V., 1977, Constantes fisiológicas en bovinos tratados con dosis progresivas del principio activo del Vampirinip III, *Téc. Pec. Méx.*, 33:94-96.
- FLORES-CRESPO, R. y S. SAID F., 1977, Efectividad de un vampiricida sistémico experimental (Vampirinip III) en condiciones de laboratorio, *Téc. Pec. Méx.*, 33:59-62.
- FLORES-CRESPO, R., S. SAID F., D. DE ANDA L., F. IBARRA V. y ROSA MARÍA ANAYA, D.G., 1979, Nueva técnica para el combate de los vampiros:

- Warfarina por vía intramuscular al ganado bovino, *Bol. Of. Sanit. Panam.*, LXXXVII (4): 283-299.
- FRIES, K., F.E. KONING and T. REICH, 1957, Citado por Bullard, R.W. et al. 1977, Diphenadione residues in milk of cattle, *J. Agric. Fd. Chem.*, 25(1):79-81.
- GAUBOYS, H.L., R.S. LITWAK, J. NIEMETZ and N. WISCH, 1967, Role of anticoagulants in preventing embolization from prosthetic heart valves, *J. Am. med. Ass.*, 202:282-286.
- GARNER, R.J., 1970, Toxicología Veterinaria, Editorial Acribia, Zaragoza (España).
- GOODMAN, L.S. and A. GILMAN, 1970, The pharmacological basis of therapeutics, Fourth edition, *The McMillan Company*, Nueva York, USA.
- HAGAN, E. and J. RODOMSKI, 1953, The toxicity of Warfarin to laboratory animals, *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Edn.)*, 42(6):379-382.
- HAMPTON, J.W., 1974, Anticoagulant Therapy: Through a glass darkly, *Am. Fam. Physician*, 9: 100-104.
- IBARRA-PÉREZ, C., 1973, Uso de anticoagulantes en enfermas embarazadas, en las que se han implantado prótesis valvulares cardíacas de STOUT-Edwards, *Gaceta Méd. de Méx.*, 106(3): 239-248.
- KERBER, I.J., O.S. WARR III and C. RICHARDSON, 1968, Pregnancy in a patient with a prosthetic mitral valve, associated with a fetal anomaly attributed to Warfarin sodium, *J. Am. Med. Ass.*, 203(3):157-158.
- LA CLAIR, J.B., 1953, Report on rodenticides, determination of Warfarin, *Ass. Offic. Agric. Chem.*, 36(2):373-377.
- LEVY, C., R.A. O'REILLY and L.B. WINCARD, 1974, Relationship between the kinetics of the anticoagulant effects of racemic Warfarin and its individual enantiomers in man, *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharm.*, 7(2):359-365.
- LEWIS, R.J. and W.F. TRAGER, 1970, Warfarin metabolism in man: Identification of metabolites in urine, *J. Clin. Invest.*, 49:907-913.
- LEWIS, R.J., W.F. TRAGER, A.J. ROBINSON and K.K. CHAN, 1973, Warfarin metabolites: The anticoagulant activity and pharmacology of Warfarin alcohols, *J. Lab. Clin. Med.*, 81(6): 925-931.
- LINK, K.P., 1957, U.S. Pat. 2, 777, 859. Citado en: *The Merck Index*, 7th Ed., 1960, Rahway, N.J., USA.
- LINK, K.P., 1959, The discovery of dicumarol and its sequels, *Circulation*, XIX:97-107.
- LINK, K.P., D. BEIG and W.M. BARKER, 1963, Partial fate of Warfarin in the rat, *Science*, 150:378.
- LINMART, S.B., R. FLORES-CRESPO y G.C. MITCHELL, 1972, Control de murciélagos vampiros por medio de un anticoagulante, *Bol. Of. Sanit. Panam.*, LXIII: 100-109.
- LUND, M., 1964, Resistance to Warfarin in common rat, *Nature*, 203:773.
- MCGIRR, J.L. and D.S. PAPWORTH, 1955, The toxicity of rodenticides I. Sodium fluoroacetate. Antu and Warfarin, *Vet. Rec.*, 71:124-30.
- NAGASHIMA, R. and G. LEVY, 1969, Comparative pharmacokinetics of coumarin anticoagulants: kinetics of Warfarin elimination in the rat, dog, and Rhesus monkey, compared to man, *J. Pharm. Sci.*, 58:845-49.
- O'REILLY, R.A., P.M. ACCELER, M. SILVIJA-HOAC LOIS, S. LEONG and MONA L. KROPTKIN, 1964, Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs, The first reported kindred, *New Engl. J. Med.*, 271(16): 809-815.
- O'REILLY, R.A., J.G. POOL and P.M. ACCELER, 1968, Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drugs in man and rat, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 151:913-931.
- O'REILLY, R.A., 1969, Interaction of the anticoagulant drug Warfarin and its metabolites with human plasma albumin, *J. Clin. Invest.*, 43:193-202.
- O'REILLY, R.A., 1973, The binding of sodium Warfarin to plasma albumin and its displacement by phenylbutazone, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 226:293-308.
- O'REILLY, R.A. and P.M. ACCELER, 1979, Citado por Bullard, R.W. et al. 1977, Diphenadione residues in milk of cattle, *J. Agric. Fd Chem.*, 25(1):79-81.
- PETTIFOR, J.M. and R. BENSON, 1975, Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy, *J. Pediat.*, 86(3):459-462.
- PYORALA, K., 1968, Sex difference in the clotting factor response to Warfarin and in the rate of Warfarin metabolism in the rat, *Ann. Med. Exp. Fenn.*, 46:23-34.
- RODERICK, L.M., 1931, A problem in the coagulation of the blood "Sweet clover disease of cattle", *Am. J. Physiol.*, 96:413-25.
- SCHOFIELD, F.W., 1922, A brief account of a disease of cattle simulating hemorrhagic septicaemia due to feeding sweet clover, *Can. Vet. Rec.*, 3:74.
- SCHROEDER and K.P. LINK, US. pat. 2, 765, 321 (1956 to Wisconsin Alumni Research Foundation), citado en: *The Merck Index*, 7th Ed. 1960, Rahway, N.J., USA.
- SHAUL, N.L., H. EMERY and J.C. HALL, 1975, Chondrodysplasia Punctata and maternal Warfarin use during pregnancy, *Am. J. Dis. Child.*, 129:360-362.
- STAHMANN, IKAWA and K.P. LINK, US. pat. 2, 427, 578 (1947), citado en: *The Merck Index*, 7th Ed. 1960, Rahway, N.J., USA.
- THOMPSON, R.D., G.C. MITCHELL and R.J. BURNS, 1972, Vampire bat control by systemic treatment of livestock with and anticoagulant, *Science*, 177:806-808.
- TOOHEY, M., 1958, Clinical experience with Warfarin Sodium, *Brit. M.J.* 2:892, citado en: *Circulation*, XIX:776-777, 1959.