



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



TRABAJO FIN DE GRADO

Descripción de la situación actual de las intoxicaciones por
rodenticidas anticoagulantes en animales de compañía y
fauna silvestre.

Autor:

María Dolores Vivancos Cuadros

Tutores:

Natalia Guillén Monzón

FACULTAD DE VETERINARIA DE ZARAGOZA

2015

ÍNDICE

RESUMEN-ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
<u>FUENTES Y USOS</u>	<u>3</u>
<u>CLASIFICACIÓN</u>	<u>4</u>
<u>TOXICOCINÉTICA</u>	<u>7</u>
<u>TOXICODINAMIA</u>	<u>7</u>
<u>SIGNOS CLÍNICOS</u>	<u>9</u>
<u>DIAGNÓSTICO</u>	<u>9</u>
<u>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</u>	<u>11</u>
<u>NECROPSIAS</u>	<u>11</u>
<u>TRATAMIENTO</u>	<u>11</u>
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	14
RESULTADOS	15
<u>INTOXICACIONES EN ANIMALES DOMÉSTICOS</u>	<u>15</u>
<u>INTOXICACIONES EN FAUNA SILVESTRE</u>	<u>17</u>
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	23
VALORACIÓN PERSONAL	24
BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN-ABSTRACT

La exposición, normalmente de manera accidental, a rodenticidas anticoagulantes es una de las principales causas de intoxicación y de muerte tanto en animales domésticos como en fauna silvestre. Dentro de los rodenticidas, unos de los de mayor uso actualmente son los anticoagulantes y principalmente los de segunda generación.

En el caso de los animales de compañía intoxicados con estos compuestos un tratamiento temprano complementado con un buen examen físico, un buen diagnóstico y una buena interpretación de las pruebas de hemostasia y complementarias se traduce en una mayor supervivencia de estos pacientes en comparación con otras enfermedades que también cursan con coagulopatía.

En el caso de la fauna silvestre, la problemática surge del desconocimiento de la sensibilidad de las posibles especies no objetivo a estos compuestos así como los posibles efectos crónicos a dosis no letales que puedan empeorar su estado de salud haciéndolos susceptibles a la depredación, a enfermedades, etc; contribuyendo a una reducción en su esperanza de vida. Por otro lado la posibilidad que estos compuestos se bioacumulen en la cadena trófica provoca que estas sustancias afecten a diversas especies silvestres. Por ello es necesaria la vigilancia del buen uso de estos rodenticidas durante y después del tratamiento con el fin de reducir la exposición de especies no objetivo.

ABSTRACT

Exposure, usually accidental, to anticoagulant rodenticides is one of the main causes of poisoning and death in domestic animals and wildlife. Among them, long-acting or second generation anticoagulant rodenticides are compounds mainly used nowadays.

Poisoned pets with anticoagulant rodenticides showed better survival rate after an early treatment complemented with a good physical examination, good diagnosis and good interpretation of the tests compared with patients exhibiting coagulopathy caused by other conditions.

Non target species poisoning is common in wildlife. At non lethal doses possible chronic effect of these rodenticides may worsen health conditions making them more susceptible to predation, disease, etc. contributing to a reduction in life expectancy. Besides bioaccumulation of these compounds in food chain contributes to their effects at different

trophic levels. Therefore monitoring the correct use of these rodenticides is required in order to minimize exposure of non-target species.

INTRODUCCIÓN

Los raticidas anticoagulantes son compuestos altamente tóxicos que se utilizan para el control de plagas de roedores, pero también pueden poner en peligro la salud de la fauna silvestre. Las intoxicaciones por estos compuestos son una de las principales causas de urgencia en los hospitales veterinarios y de muerte en muchos de ellos. Esto se debe principalmente a que muchos animales pueden verse expuestos a cebos de forma intencionada o accidental, así como la ingestión de animales envenenados.

Los rodenticidas anticoagulantes son aquellos agentes diseñados específicamente para la eliminación de roedores (aunque puedan afectar a cualquier mamífero) induciendo una coagulopatía mediante la inhibición del “reciclaje” de la vitamina K.

FUENTES Y USOS

El origen del uso de estos agentes se remonta a las investigaciones en 1920 sobre el envenenamiento por moho del trébol de color amarillo (*Melilotus officinalis*) en el ganado vacuno caracterizado por una alta mortalidad y hemorragias internas. En 1930 el profesor Link informó sobre el descubrimiento del Dicumarol en el moho del heno del Melilotus. En la naturaleza, la cumarina que contiene este trébol es convertida por el hongo en Dicumarol. Posteriormente se sintetizaron una serie de moléculas entre ellas, la warfarina, que toma su nombre de Wisconsin Alumni Research Foundation. (Murphy, 2007a)

Por un lado, las warfarinas y sus congéneres todavía se usan como agentes terapéuticos para prevenir procesos tromboembólicos a la hora de colocar catéteres, cirugías de cadera, tromboflebitis en forma de anticoagulantes orales. También, se ha asociado la warfarina con la reducción de recidivas de melanoma maligno o cáncer de pulmón. (Murphy, 2007a)

No obstante, existe controversia sobre el uso de anticoagulantes orales ya que han mostrado numerosos efectos adversos debido a su interacción con otros fármacos.

Por otro lado, el uso de estos agentes como las warfarinas u otros nuevos como la pindona para el control de roedores está a la orden del día; tanto es así que muchas especies de roedores han desarrollado resistencias, por lo que se han tenido que ampliar el número de compuestos efectivos para ello.

CLASIFICACIÓN

Existen dos maneras de clasificar los rodenticidas anticoagulantes:

- Según su efectividad
- Por su estructura química

SEGÚN SU EFECTIVIDAD

Esta clasificación divide los anticoagulantes en dos grupos: anticoagulantes de primera o de segunda generación.

Anticoagulantes de primera generación

En este grupo se encuentran la warfarina o la pindona.

Se caracterizan por una toxicidad moderada con una dosis letal $_{50}$ (DL_{50}) aguda entre 10-50 mg/peso vivo y se suele necesitar la exposición continuada a los cebos para un buen control de roedores; debido a la característica citada anteriormente muchos roedores desarrollaron resistencia a la warfarina que provocó la necesidad de desarrollar nuevas moléculas para el control de esta plaga.

Anticoagulantes de segunda generación.

Los rodenticidas anticoagulantes de 2ª generación, también conocidos como “superwarfarinas” surgen de la necesidad de sintetizar nuevas estructuras para el control de roedores debido al desarrollo de resistencias citado anteriormente. Dentro de este grupo se encuentran compuestos como brodifacoum, bromadiolona y difacinona. Estas “superwarfarinas” son más tóxicas que la warfarina con una DL_{50} aguda 0.2-0.9 mg/ kg peso vivo y de un efecto más prolongado (semanas e incluso meses tras la ingestión). Por ejemplo, un cebo con 50 ppm de brodifacoum es suficiente para el control de muchos roedores y especies no comensales. (Murphy, 2007b)

Principio Activo	Generación	DL ₅₀ (mg/kg)	Concentración en cebo	g de cebo/rata para DL ₅₀
Warfarina	Primera	20-300	0,025-0,03%	58
Brodifacoum	Segunda	0,2-0,4	0,005%	1,3
Bromadiolona	Segunda	11-15	0,005%	6.5
Difacinona	Segunda	0,9-8	0,005-0,02%	15

Tabla 1. Tabla creada según datos del Toxnet sobre los siguientes principios activos: Warfarina, Brodifacoum, Bromadiolona, Difacinona

	DOSIS LETAL ₅₀ (DL ₅₀): (mg/kg)		
ANIMALES	BROMADIOLONA	BRODIFACOUM	DIFENACOUM
Rata (agudo)	0,65	0,27	1,8
Rata (crónico)	(0,06-0,14) x 5	(0,05-0,08)	0,15 x 5
Ratón	0,99	0,4	0,8
Conejo	1	0,2	2
Cerdo	3	10	80
Perro	10	3,5	50
Gato	25	25	100
Pollo	5	10-20	50
Oveja	-	10	100

Tabla 2. DL₅₀ por vía oral en diferentes especies (mg/ kg de peso vivo) de diferentes rodenticidas anticoagulantes modificada de (Murphy, 2007b) sobre Superwarfarinas

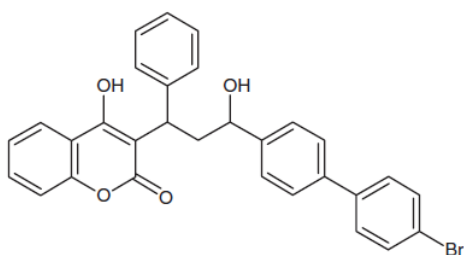
POR ESTRUCTURA QUÍMICA

Se clasifican en dos tipos de compuestos:

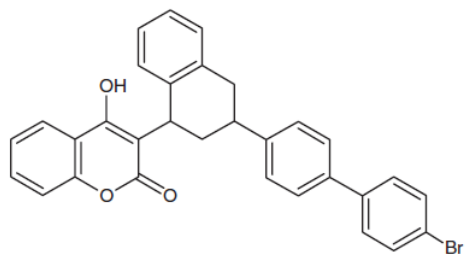
- **Hidroxicumarinas**

Este grupo de componentes tiene el anillo 4-hidroxicumarina con diferentes sustituyentes en la posición 3 de la cadena lateral. Los más comunes en este grupo son la Bromadiolona, Brodifacoum, Difenacoum y Warfarina.

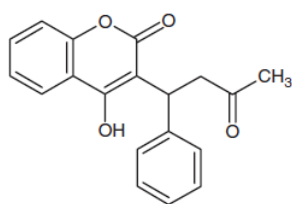
A Bromadiolone



B Brodifacoum



F Warfarin



E Difenacoum

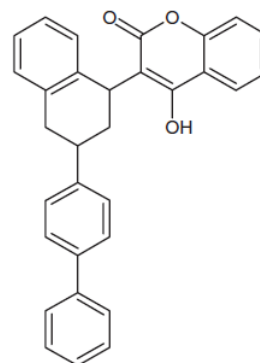


Figura 1. Estructuras químicas del grupo de las Hidroxicumarinas (Murphy, 2007b)

- **Indandionas**

En este grupo hay una estructura 1,3-indaniona con diferentes cadenas en la posición 2. En este grupo se encuentran Difacinona y Clorofacinona.

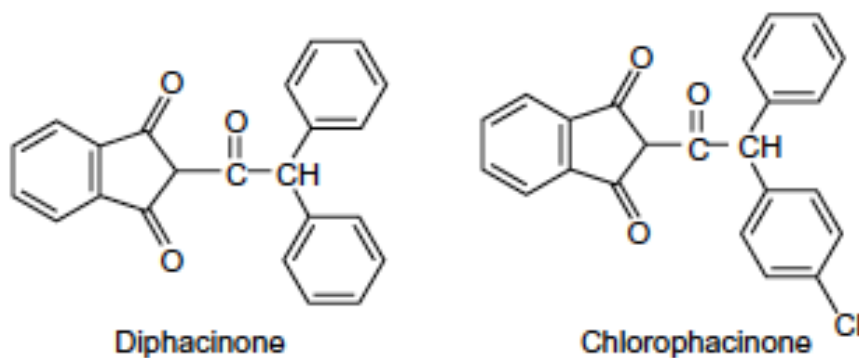


Figura 2. Estructuras químicas del grupo de las indandionas del (Murphy, 2007b)

TOXICOCINÉTICA

BIODISPONIBILIDAD

La mayoría de las intoxicaciones por anticoagulantes ocurren por una exposición a través de la vía oral. La biodisponibilidad oral de la warfarina es del 79% y la de la bromadiolona es del 88% en ovejas. (Murphy & Lugo, 2009)

Además de la vía oral, existen otras vías como la intramuscular, intravenosa, rectal cuya biodisponibilidad es casi completa con pico a las 2-8 horas, vía dérmica e inhalatoria. Los estudios que utilizan la warfarina de sodio indican que la tasa, pero no el grado, de la absorción del fármaco se reduce por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.

DISTRIBUCIÓN

La warfarina presenta un volumen de distribución aproximadamente 0,14 l / kg. Una fase de distribución con una duración de 6 a 12 horas es distinguible después de la rápida administración intravenosa u oral de una solución acuosa. Aproximadamente el 99% del fármaco se une a proteínas plasmáticas (Murphy, 2007a).

VIDA MEDIA

La vida media de la warfarina después de una sola dosis es de aproximadamente 1 semana; sin embargo, la vida media efectiva oscila entre el 20 a 60 horas, con una media de aproximadamente 40 horas. (Eason et al., 2002)

ELIMINACIÓN

Las superwarfarinas muestran tasas de eliminación más lentas (6-12 meses) mientras que la warfarina se excreta en un periodo de un mes. (Eason et al., 2002) (Langford, Reid, & Thomas, 2013).

TOXICODINAMIA

El mecanismo de acción de los rodenticidas anticoagulantes es la inhibición de la vitamina K₁ epóxido reductasa impidiendo la formación del coágulo.

En cascada de la coagulación, los factores II, VII, IX y X deben unir iones de calcio para ser activos en la formación del coágulo. La capacidad de unirse al Ca²⁺ de dichos factores de coagulación requiere la carboxilación de los residuos glutamilo usando la vitamina K₁ hidroquinona como cofactor. Esta reacción de carboxilación convierte la vitamina K₁ hidroquinona a su forma de epóxido, la vitamina K₁ 2,3-epóxido.

En el ciclo normal el epóxido se reduce a la vitamina K₁ por acción de la vitamina k₁ epóxido reductasa y por lo tanto se recicla. Los rodenticidas anticoagulantes producen su efecto al interferir con la vitamina K₁ epóxido- reductasa, lo que resulta en el agotamiento de la vitamina K₁ y posteriormente en la alteración de la síntesis en los factores de coagulación II, VII, IX y X.(Talcott & Murphy, 2013)

Una vez que se agota la vitamina K₁ en el hígado pronto aparece la coagulopatía.

Debido a que los factores II, VII, IX Y X de coagulación en el perro tienen una vida media plasmática en vivo de 41, 6,2, 13,9, y 16.5h, respectivamente, los síntomas tardan en observarse de 3 a 5 días después de la ingestión del cebo.

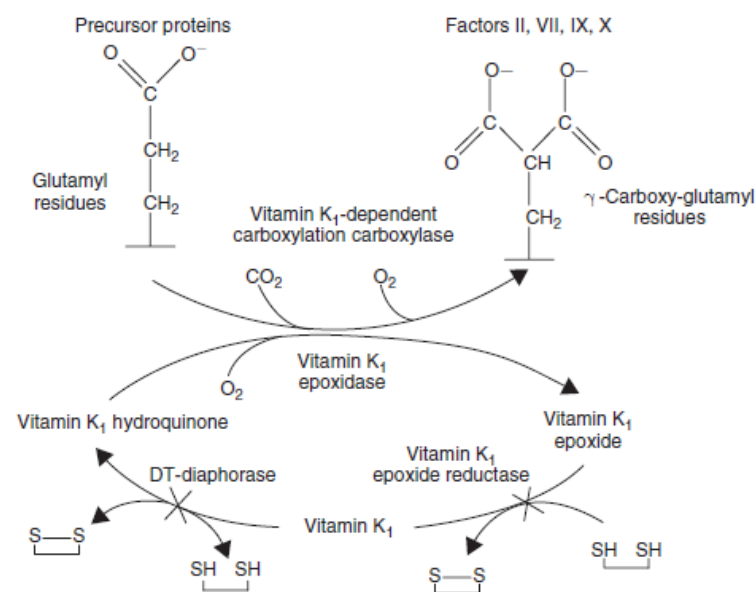


Figura 3. Metabolismo hepático de la vitamina K e inhibición por rodenticidas anticoagulantes(Murphy, 2007b)

PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE WARFARINAS Y SUPERWARFARINAS

Las superwarfarinas presentan una serie de características diferentes de las de primera generación (Murphy, 2007b):

- Mayor afinidad por la vitamina K₁ epóxido reductasa.
- La capacidad de inhibir el ciclo de la vitamina K en más de un punto.
- Mayor liposolubilidad y circulación entero-hepática con vida media larga.
- Volumen de distribución hasta 6 veces mayor.
- Mayores concentraciones en hígado.

SIGNOS CLÍNICOS

Muchos animales expuestos a dosis tóxicas de estos rodenticidas permanecen asintomáticos hasta el agotamiento de los factores de coagulación activos, por lo que los síntomas no se observan hasta los 5 días post-ingestión.

En el caso de mascotas, se trata más comúnmente de animales que viven en zonas rurales, parcelas, perros de caza o cachorros lactantes de hembras intoxicadas. (*Talcott & Murphy, 2013*)

A veces los signos clínicos más frecuentes son muy generales como disnea, letargia, tos, hemoptisis, anorexia, apatía, depresión, palidez de las mucosas, pulso débil...

Además de otros signos no tan comunes pero consecuencia de una falta de coagulación severa como taquicardia, edema pulmonar, efusión pleural y pericárdica, hemorragias espontáneas por encías y saliva, hematomas en salientes óseos, melena, hematuria, hematoquecia, equimosis, cojera, paresia o parálisis (hemorragia epidural o subdural), obstrucción de las vías altas, convulsiones (hemorragia cerebral), colapso agudo (hemorragia general). (*Sheafor & Couto, 1999; Waddell, Poppenga, & Drobatz, 2013*)

DIAGNÓSTICO

Todos esos signos clínicos citados anteriormente son consecuencia de la coagulopatía pero para evidenciarla se necesita una muestra de sangre para realizar un hemograma completo, bioquímica sérica y panel de hemostasia.

- Hematología. Los parámetros que se deben monitorizar son el recuento de células rojas, proteínas totales, recuento de plaquetas, además del tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT).

- Hemograma y bioquímica sérica: Una leve elevación de la fosfatasa alcalina no es específico y puede estar relacionado con el grado de hipoxia.

Un aumento de las enzimas hepáticas puede ser un indicador de fallo hepático por otras causas y puede ser un indicador de la predisposición para desarrollar una enfermedad clínica. Por ejemplo, el caso de una perra intoxicada con brodifacoum y con metástasis en hígado por un adenocarcinoma mamario.

- Pruebas de coagulación:
 - Tiempo de protrombina (PT): es el parámetro más temprano puesto que detecta el factor de coagulación con vida media más corta, el VII. Este tiempo aumenta y se emplea para monitorizar la aparición de síntomas, antes

y después del tratamiento. Se empieza a medir a las 48 h post-ingestión, y luego cada 12 horas, o diariamente durante 3 días

- Tiempo de coagulación activada (TCA): Se ve aumentado de dos a diez veces
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTP): Detecta todos los factores excepto el VII. Se ve aumentado de 2-4 veces
- Fibrinógeno normal. En el CID disminuye
- Productos de degradación del fibrinógeno (PDF): normales, en el CID se ven aumentados por la fibrinólisis.
- Prueba comercial de las proteínas inducidas por ausencia o antagonismo de vitamina K (PIAVK): es sensible a la reducción de los factores II, VII y X

- Análisis de gases en sangre: acidosis leve con bajos niveles de CO_2 y PO_2 por debajo de 50 mm Hg y anión GAP (diferencia entre los cationes y aniones) algo elevado o normal
- Diagnóstico por imagen: radiografías torácicas o abdominales para identificar la localización de la hemorragia. Lo más común son las efusiones pleurales con un incremento de la opacidad de los pulmones, hemotórax, compresión extraluminal en tráquea, signos de broncograma aéreo y pérdida de detalle de la zona abdominal y retroperitoneal.
- Detección de raticidas: es una valiosa herramienta para la confirmación de la intoxicación en el caso en el que los propietarios se mantengan firmes en que no ha habido posible exposición a sustancias tóxicas y para ajustar el tratamiento con vitamina K (dosis y duración) aunque su uso principal sea en estudios de toxicología experimental. Los métodos de análisis son de Cromatografía en capa fina (TLC), Cromatografía líquida de alta afinidad (HPLC) espectrometría de masas, test con anticuerpos, etc. No obstante los resultados pueden tardar varios días y el tratamiento tiene que ser instaurado de forma inmediata.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Estos signos son comunes con cualquier causa de coagulopatía. Cuando los pacientes examinados presentan coagulopatías severas, en el diagnóstico diferencial deben ser considerados entre otros: (Merola, 2002)

- Intoxicación con rodenticidas anticoagulantes
- Coagulopatía intravascular diseminada (CID) secundaria a neoplasias, enfermedades parasitarias (angiostrongilosis)
- Golpe de calor
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o sepsis.
- Hemofilia o trastornos de coagulación hereditarios (enfermedad de von Willebrand)
- Insuficiencia hepática
- Síndrome crónico de malabsorción.
- Enfermedades autoinmunes
- Exposición a sulfaquinoxalina

NECROPSIAS

Los hallazgos más comunes en las necropsias son:

- Hemoperitoneo,
- Hemotórax
- Efusión pleural
- Edema pulmonar
- Hemorragias en tráquea, músculo, estómago, riñones, mesenterio... (Waddell et al., 2013)

TRATAMIENTO

El tratamiento para la intoxicación por rodenticidas anticoagulantes gira en torno a tres principios básicos:

1. Reemplazar los factores de coagulación que faltan para detener el sangrado en curso
2. Proporcionar la vitamina K1 de modo que el hígado del paciente pueda comenzar a sintetizar sus propios factores de coagulación
3. Proporcionar tratamiento de apoyo y reposo (*Sheafor & Couto, 1999*)

El tratamiento va a depender de cuándo ocurrió la intoxicación del paciente y el grado de coagulopatía.

Si el paciente viene pocas horas después de la exposición, el tratamiento es básicamente una descontaminación:

- Inducir el vómito con apomorfina o xilacina (en gato)
- Lavado gástrico si han pasado menos de 4 horas y si el animal en cuestión no vomita
- Administración de carbón activo seguido de un laxante osmótico o salino

.(Ayuso Jiménez, n.d.)

La descontaminación no es recomendable si los signos de coagulopatía ya han empezado a manifestarse. Los clínicos se enfrentan a una difícil situación si el paciente no ha mostrado problemas de coagulación y tienen que tomar la decisión de empezar el tratamiento con vitamina K o mandarlo a casa y hacerle las pruebas de coagulación a las 36 horas. Esta decisión se suele basar en la estimación de la dosis, el éxito de la descontaminación y el tiempo que ha pasado desde la posible intoxicación. Es sumamente importante conocer la toxicidad de los anticoagulantes y una buena anamnesis para hacer una buena valoración del riesgo.

Antes de empezar con el tratamiento con vitamina K, hacer una extracción de sangre para conocer el tiempo de los factores de coagulación es recomendable. Si estos no han aumentado, volver a hacerlos a las 36 y 96 horas pero sí ha sucedido, la instauración del tratamiento con vitamina K y transfusión de plasma es inminente.

El principal objetivo de este tratamiento es reemplazar los factores de coagulación inactivados y vitamina K y mantener un adecuado soporte cardiovascular mediante:

- Transfusión de plasma (6-10 ml/kg), sangre entera (10-12 ml/kg) dependiendo del grado de anemia. Una estimación del volumen total de la transfusión debe basarse en el hematocrito. Una autotransfusión por toracocentesis o paracentesis abdominal puede darse en situaciones de emergencia para reemplazar células rojas y el volumen plasmático pero no los factores de coagulación.
- Vitamina K₁: es el antídoto para los pacientes con coagulopatía causada por rodenticidas. Su efecto no es inmediato, empieza a provocar la síntesis de factores de coagulación a las 6-12 horas. La forma de administración más común es vía oral o subcutánea puesto que otras formas como la intravenosa puede dar reacciones de anafilaxis y la intramuscular da lugar a hematoma.

A la hora de elegir si la administración debe ser oral o subcutánea, el clínico se basa en el estado del paciente (hipovolemia grave con mala perfusión tisular, malabsorción intestinal, vómitos o a aquellos que se les ha suministrado carbón activo)

	WARFARINAS	SUPERWARFARINAS
DOSIS	0.25-2.5 mg/ Kg/24 h 7-14 días	Dosis inicial 5 mg (kg/ SC). A las 6-12 h, 2.5 mg/kg/12h durante 2-3 semanas y valorar el TP o alargar el tratamiento 4 semanas

Tabla 3. Dosis de vitamina K₁ en el tratamiento de las intoxicaciones por rodenticidas extraído de (Ayuso Jiménez, n.d.)

La duración del tratamiento dependerá de la dosis y de la cinética específica del raticida. Todo ello acompañado de reposo del animal con un nivel de ejercicio bajo. (Murphy & Lugo, 2009)(Ayuso Jiménez, n.d.)

- Tratamiento de soporte para los síntomas de la intoxicación:
 - Hemorragia pulmonar:
 - Oxigenoterapia
 - Evitar furosemida y eufilina
 - Hemotórax:
 - Toracocentesis si impide la expansión pulmonar
 - Oxigenoterapia
 - Shock hipovolémico
 - Fluidoterapia con cristaloides vigilando la hipertensión
 - Monitorización de las funciones respiratoria, cardiaca y renal

JUSTIFICACIÓN

He escogido este tema puesto que considero que el control de plagas de roedores mediante el uso de rodenticidas anticoagulantes tiene un gran impacto en el medio ambiente. Afecta de forma directa o indirecta a la fauna “no objetivo” incluyendo sobre todo a animales salvajes pero también, animales de compañía y de abasto en zonas donde el uso de estos productos es frecuente siendo una de las primeras causas de muerte e intoxicación en Europa. A pesar de ello, esta problemática es muchas veces desconocida por lo que he decidido profundizar en este tema y analizar la situación actual de las intoxicaciones por estos rodenticidas que están implicados en la muerte de forma directa o indirecta de cientos de ejemplares de diferentes especies animales (algunas de ellas protegidas) cada año.

OBJETIVOS

Los objetivos que he querido alcanzar con este trabajo son:

- Profundizar en los usos y el metabolismo de estos principios activos, además de cómo reconocer un caso de intoxicación frente a otras patologías mediante pruebas diagnósticas y/o una vez conseguido aplicar un tratamiento efectivo que alcance con éxito la supervivencia del animal.
- Conocer cómo afecta la exposición a los rodenticidas anticoagulantes tanto a animales de compañía como fauna silvestre describiendo los factores diferenciales entre ambos grupos tales como hábitat, conducta, alimentación que afectan al tipo de exposición y a la evolución de la intoxicación.
- Conocer cuál es la situación actual respecto a la gestión y el uso de estos productos y las consecuencias sobre el medio ambiente con el fin de establecer una relación con la incidencia de intoxicaciones por los diferentes principios activos en la fauna no objetivo.

METODOLOGÍA

Este trabajo ha sido realizado en base a una revisión bibliográfica de libros especializados en la materia de Toxicología tales como el *“Veterinary Toxicology”* o *“Small Animals Toxicology”* y a través de bases de datos científicas como Pubmed o Toxnet.

En la base de datos toxicológicos *“Toxnet”* se realizó la búsqueda de información sobre toxicidad, toxicodinamia de los diferentes principios activos de primera y segunda generación en diferentes especies realizando la búsqueda de éstos por el nombre en inglés; por ejemplo *“warfarine”*, *“bromadiolone”*.

En Pubmed, la búsqueda de artículos científicos en relación a las intoxicaciones por rodenticidas anticoagulantes se restringió gracias a una serie de filtros en búsqueda avanzada que permitieron encontrar la información disponible más relevante en diferentes especies animales excluyendo los estudios en roedores y humanos y recabar datos en un determinado periodo de tiempo, los últimos 10 años.

Se encontraron varios artículos sobre estudios de casos clínicos en pequeños animales y sobre la incidencia en animales de granja pero la mayor parte de la información disponible corresponde a datos epidemiológicos de la presencia de estos compuestos en fauna silvestre en Europa. También se obtuvieron resultados de datos específicos en nuestro país.

Así, gracias a las referencias de estos artículos pude encontrar otros de interés sobre este tema que me han ayudado a completar mi estudio sobre las intoxicaciones de los rodenticidas anticoagulantes.

Además de la consulta de páginas webs entre ellas la del Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid y de la Universidad Autònoma de Barcelona. “venenono.org” financiado por el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente de España o la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.

RESULTADOS

En relación a las intoxicaciones por rodenticidas anticoagulantes se pueden distinguir dos grupos: por un lado, aquellas que afectan a animales silvestres y por otro, las intoxicaciones en animales domésticos (en este último grupo incluimos los animales de compañía y los animales de producción).

INTOXICACIONES EN ANIMALES DOMÉSTICOS

El acceso a los rodenticidas anticoagulantes por parte de los animales de producción es limitado pero se describen algunos casos en el ganado vacuno, ovejas y caballos (*McConnico R, Copedge K, Scharman EJ, 1997; Piero F, 2006*) puesto que la exposición puede ser repetida debido a la presencia de raticidas como prevención de forma continua en la nave o cuadra. Sin embargo, los datos disponibles son escasos para llevar a cabo una investigación (*Berny, Velardo, et al., 2010*); además los datos toxicológicos, metabolismo y métodos analíticos en estas especies son escasos (*Guitart et al., 2010*) y se reducen a algunos estudios experimentales de toxicidad.

Por el contrario en pequeños animales o animales de compañía, sí que existen registros de intoxicaciones por anticoagulantes y estudios sobre éstos con el fin de identificar sintomatología y conocer el pronóstico en comparación con otros procesos que presenten los mismos signos clínicos. Sin embargo, los datos no representan la incidencia global de la intoxicación ya que muchos factores influyen en la notificación y registro de tales episodios (*Berny, Caloni, et al., 2010*). Además, otro hecho a tener en cuenta y que puede dificultar la recopilación de información es el hecho de que los propietarios no son conscientes e incluso ponen en duda la posible exposición de sus mascotas a estos compuestos (*Sheafor & Couto, 1999; Waddell et al., 2013*).

Según datos del Laboratorio de Toxicología de la Universidad de Gante, la incidencia de episodios de envenenamiento por rodenticidas anticoagulantes ocupa el cuarto lugar detrás

de aquellas causadas por carbamatos, organofosforados u otros pesticidas.(*Berny, Caloni, et al., 2010*).

Según los datos sobre intoxicaciones en animales de compañía recogidos en diferentes países europeos (Grecia, España, Bélgica, Francia, Alemania e Italia) el perro es la especie con más incidencia en episodios de envenenamiento (5-20 veces más que la especie felina) seguido por gatos y caballos (*Berny, Caloni, et al., 2010; Kohn, Weingart, & Giger, 2003; Sheafor & Couto, 1999; Waddell et al., 2013*).

Asimismo en el caso de los perros, existe una correlación entre el tamaño o peso del animal, la edad y la frecuencia de intoxicación, siendo más frecuente un envenenamiento en aquellos de menor peso o un tamaño menor y de menor edad (*Berny, Caloni, et al., 2010; Sheafor & Couto, 1999; Waddell et al., 2013*).

Por otro lado, estudios realizados en perros revelaron que la intoxicación con rodenticidas anticoagulantes presentaba un mejor pronóstico que otras coagulopatías. Tras un buen diagnóstico a través de un análisis de residuos en sangre o suero y tratamiento adecuado la tasa de supervivencia en perros positivos a rodenticidas fue del 98,7% frente a un 62.5% de aquellos animales que mostraron síntomas parecidos pero cuyo diagnóstico definitivo fueron otras patologías que cursaban con coagulopatía entre ellas la neoplasia como la más diagnosticada. (*Waddell et al., 2013*) .

Los signos clínicos fueron similares a los observados en otras patologías que cursan con coagulopatía tales como letargo o colapso (60,3%), la anorexia o la disminución apetito (40,5%), vómitos (25,6%), disnea (20,7%) y tos (18,2%) (*Waddell et al., 2013*), resultados en las pruebas de diagnóstico por imagen de anomalías en la radiografía torácica como derrame pleural, infiltrado pulmonar y pérdida de detalle en la placa abdominal, además de alteraciones en el hemograma: anemia en un 83% de los casos, trombocitopenia en un 61% e hipoproteinemia en un 57 %. (*Sheafor & Couto, 1999*) pero gracias a la interpretación de los resultados de las pruebas analíticas se puede alcanzar un diagnóstico definitivo en la especie canina y felina permitiendo diferenciarlos de otras patologías como la coagulopatía intravascular diseminada, enfermedades hereditarias o hepáticas, como por ejemplo:

- Aumento de tiempo de coagulación activado.
- Aumento en el tiempo de protrombina.
- Aumento en el tiempo de tromboplastina parcial.
- Aumento de la prueba comercial de las proteínas inducidas por ausencia o antagonismo de vitamina K.
- Valores normales de tiempo de trombina.

- Valores normales de tiempo de fibrina junto a unos valores en el tiempo de trombina y fibrina.

(Kohn et al., 2003)(Sheafor & Couto, 1999)(Waddell et al., 2013)

	APTT	ACT	PT	PIVKA
INTOXICACIÓN POR ANTICOAGULANTES	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado
TROMBOCITOPENIA INMUNOMEDIADA	Normal	Aumentado	Normal	Normal
CID	Aumentado	Aumentado	Aumentado	Aumentado
HEMOFILIA	Aumentado	Aumentado	Normal	Normal
ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND	Ligeramente-moderadamente aumentado	Ligeramente-moderadamente aumentado	Normal	Normal

Tabla 4. Tabla comparativa de los valores esperados en los test de coagulación en diferentes enfermedades modificada de (Merola, 2002).

INTOXICACIONES EN FAUNA SILVESTRE

El envenenamiento es una causa importante de mortalidad en la fauna silvestre en varios países europeos y esto ha dado lugar a un importante número de estudios recientes (Guitart et al., 2010) .

La incidencia de intoxicación o detección de rodenticidas anticoagulantes en nuestro país fue la siguiente:

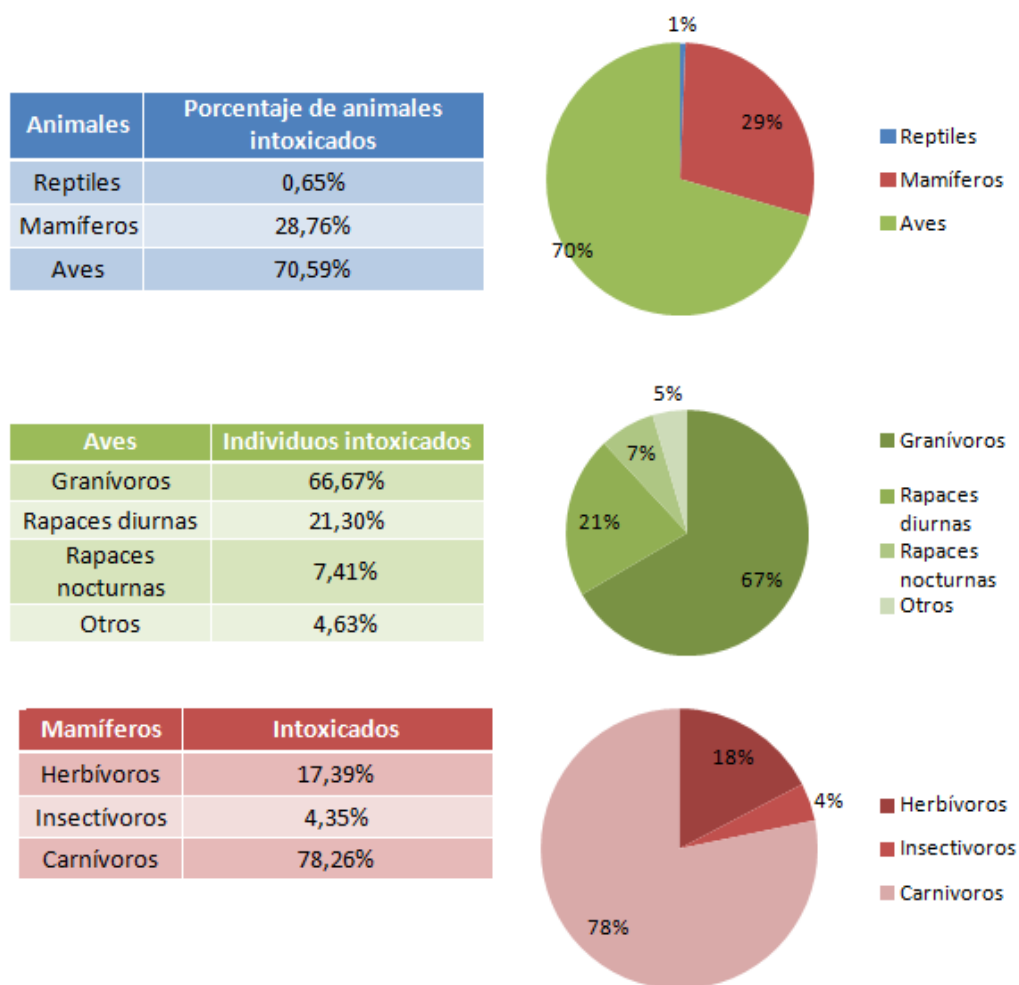


Figura 4. Representación gráfica de la proporción de animales intoxicados por rodenticidas según especies, modificado de (Sánchez-Barbudo, Camarero, & Mateo, 2012)

La distribución espacial de rodenticidas anticoagulantes en España en función de las regiones estudiadas mostró que los tres compuestos principalmente detectados fueron clorofacinona (19,7%), la bromadiolona (11%) y el brodifacoum (6,7%). Dichas proporciones no son constantes en el tiempo ya que la alta detección de la clorofacinona coincide con una campaña que tuvo lugar en el 2007 frente a una plaga de topillos en Castilla y León (una de las comunidades con mayor presencia de estas sustancias con respecto al resto de los compuestos de segunda generación). La presencia de los otros dos compuestos (Bromadiolona y Brodifacoum) resulta similar a otros estudios realizados en lugares como Nueva York, Irlanda, Canadá o Francia donde los compuestos más detectados fueron los mismos que en nuestro país pero en diferente proporción. (Sánchez-Barbudo et al., 2012)(Stansley, Cummings, Vudathala, & Murphy, 2014) (Thomas et al., 2011) (Langford et al., 2013).

Por otro lado varios estudios demuestran que el tipo de alimentación, el comportamiento y la región son factores que influyen en el tipo, grado de intoxicación y sustancia a la que se encuentran expuestos estos animales.

Un estudio realizado en España mostró que el 62% de las rapaces nocturnas y el 38 % de los mamíferos carnívoros se encontraban entre los grupos consumidores secundarios principalmente de anticoagulantes de segunda generación mientras que en el caso de las aves granívoras (50,7 %), la exposición fue directa por el consumo de grano tratado con clorofacinona (Sánchez-Barbudo et al., 2012).

Estos resultados se corroboran también con los datos obtenidos en un estudio en Noruega donde no se detectaron superwarfarinas en el hígado del águila pescadora (*Pandion haliaetus*), el halcón peregrino (*Falco peregrinus*) o gerifalte (*Falco rusticolus*) que se alimentan de aves y peces. Por el contrario en Escocia, sí se hallaron residuos de rodenticidas en hígados en especies con una dieta muy similar a las aves noruegas tales como gavilanes (*Accipiter nisus*) o el halcón peregrino (*Falco peregrinus*) lo cual podría indicar que dichas sustancias se están acumulando en la cadena trófica. (Hughes, Sharp, Taylor, Melton, & Hartley, 2013) .

Sobre si el comportamiento de las especies es un factor influyente o no en estas intoxicaciones, existen estudios que demuestran una estacionalidad respecto a las muertes por intoxicación en armiños, hurones y comadrejas en Gran Bretaña asociado a los meses de invierno puesto que durante esta temporada, su alimentación está basada en lagomorfos y roedores de las granjas más próximas. (Shore, Birks, & Freestone, 1999) (Elmeros, Christensen, & Lassen, 2011).

Una parte importante del trabajo de rutina de los laboratorios españoles de toxicología veterinaria se centra en la sospecha de envenenamiento accidental o deliberada de la vida silvestre (Martínez-Haro et al, 2006; Soler Rodríguez et al., 2006). La intencionalidad de la intoxicaciones se establece en base a una serie de criterios como la concentración del tóxico, el estado actual en el registro de productos autorizados como plaguicidas, por la información recogida en el campo por agentes medioambientales, sintomatología, hallazgos en necropsias más el mecanismo de acción y la toxicidad del producto detectado.

En el caso de los rodenticidas, la exposición suele ser accidental puesto que se detectan plaguicidas legales a los que los animales han podido verse expuestos de forma accidental a cantidades letales pero no elevadas. Sin embargo también han sido detectados en algunos casos en cebos preparados intencionadamente para matar depredadores (Sánchez-Barbudo et

al., 2012), lo normal es que los carnívoros silvestres, las rapaces diurnas y nocturnas resulten intoxicados de forma accidental debido a la larga vida media de los principios activos en los tejidos de sus presas y en los suyos propios tras un consumo repetido. (*Berny PJ, Buronfosse T, Buronfosse F, Lamarque F, 1997; Eason CT, Murphy EC, Wright GRG, 2002; Sánchez-Barbudo et al., 2012*)(*Is & Pr, 2012*)

El desconocimiento de la toxicidad de estos compuestos a largo plazo dificulta la determinación de si las dosis halladas en los individuos han contribuido a la muerte del animal ya que muchos de los animales de los muestreados han muerto aparentemente por otras causas como traumatismos, atropellos, electrocuciones (*Ruiz-Suárez et al., 2014*). Esto complica bastante la tarea de establecer un umbral de toxicidad y de riesgos para cada individuo y principio activo aunque existen estudios en los que se indica que residuos de superwarfarinas en hígado de 0,1-0,2 mg/ kg de peso vivo en lechuzas se asociarían a una intoxicación aguda. Sin embargo, estos datos no reflejan los posibles efectos a una dosis menor pero compatible con la supervivencia del animal. (*Newton I, Afsar A, Dale L, Finnie J, Shore RF, Wright J, 2000*) (*Thomas et al., 2011*). (*Langford et al., 2013*)

Determinar si la exposición a rodenticidas es la verdadera causa de la muerte es una tarea compleja debido a la falta de datos para cada especie objetivo (toxicidad, metabolismo, vida media...). Los estudios pueden llevar a una subestimación de la letalidad de los compuestos ya que muchas aves pueden haber metabolizado alguno de los rodenticidas a una dosis no letal antes de morir y no ser reconocido como muerte por rodenticidas puesto que la causa de la muerte última se asocia a casos como electrocuciones, trampas o atropellos; o una sobreestimación en aquellos animales que ingieren más de la dosis letal antes de morir (*Meehan, 1984*). (*Thomas et al., 2011*). No obstante, se sospecha que dosis subletales podrían estar relacionadas con un aumento de la mortalidad asociado con un letargo a la hora de buscar alimento o una mala recuperación de colisiones o accidentes no mortales gracias a estudios realizados en roedores (*Cox y Smith, 1992*) aunque no hay datos experimentales en rapaces, al ser algunas de ellas especies protegidas por estar en peligro de extinción. (*Thomas et al., 2011*) .

DISCUSIÓN

Los principios activos encontrados en el hígado de las diferentes especies no objetivo son productos totalmente legales y a veces, subvencionados y aprobados por el gobierno para el control de roedores (*Ruiz-Suárez et al., 2014*). Un uso descontrolado o abusivo implica la entrada de estos compuestos en la cadena trófica provocando que se encuentren residuos de estos rodenticidas en ciertas especies que por su dieta, exenta de pequeños mamíferos, no deberían hallarse como ciertas aves granívoras y su exposición sea directa a grano tratado con anticoagulantes. (*Hughes et al., 2013*). Además ciertas especies como aves o roedores cuyos tejidos están contaminados por anticoagulantes constituyen una vía de exposición secundaria a rapaces y mamíferos carnívoros.

Asimismo, se ha observado que ciertos invertebrados (insectos entre otros) se alimentan de cebos con rodenticidas (*Dunlevy et al 2000; Morgan et al 1996; Spurr y Drew 1.999*) acumulando el principio activo en sus tejidos hasta cuatro semanas (*Booth et al. 2001*) lo que puede llegar a aumentar la exposición para otras especies tales como aves, murciélagos y reptiles. (*Hughes et al., 2013*).

El descubrimiento de nuevas vías de exposición se debe a la falta de conocimiento de los posibles efectos de estos compuestos tanto en el ambiente como en la fauna que lo habita, además de las diferencias de sensibilidad entre especies, el número de casos insuficientes y la dificultad de asociación de la muerte del individuo de forma directa con la exposición a anticoagulantes. Todo esto impide establecer una relación dosis-efectos o tiempo de exposición-efecto a concentraciones no letales pero suficientes para alterar el estado de salud del animal siendo predisponente a la enfermedad, debilidad y accidentes o una mayor susceptibilidad a situaciones de estrés ambiental como escasez de alimento o depredación (*Albert CA, Wilson LK, Mineau P, Trudeau S, 2010; Elmeros et al., 2011*). Todos estos factores dificultan el éxito de programas de recuperación o protección de especies.

El hallazgo de concentraciones elevadas de rodenticidas en hígado también puede ser el resultado de otras situaciones como por ejemplo, el hambre y las enfermedades, donde el peso corporal y la masa hepática han disminuido rápidamente mientras que la concentración de rodenticida en el hígado se mantiene constante (*Sánchez-Barbudo et al., 2012*)

Respecto a la accidentalidad de las intoxicaciones por rodenticidas se debe en parte al consumo de presas envenenadas no retiradas una vez han ingerido el cebo por parte de las personas o empresas que lo hayan aplicado en el ambiente. Ante esto, serían aplicables una

serie de medidas preventivas como se hizo en 1997 con el programa nacional “Programa Antídoto” con el objetivo de luchar contra el uso generalizado de los venenos destinados a controlar diferentes depredadores (*Sánchez, 2000; Martínez-Haro et al., 2006*); además de vigilancia del uso correcto y no abusivo de los raticidas, la colocación de cebos en lugares estratégicos atractivos solo para roedores y la retirada de aquellos que no estén en lugar adecuado. (*Shore et al., 2006*) (*Guitart et al., 2010*).

Además para prevenir envenenamientos de especies granívoras debe suspenderse el uso de rodenticidas anticoagulantes acumulativos en superficie (grano tratado) una vez superada la plaga. También se haría necesaria la reevaluación de la regulación de los rodenticidas. (*SEO (Sociedad Española de Ornitología), 2012*).

En referencia a los animales de compañía, los rodenticidas encontrados coinciden con los hallados en la fauna silvestre por lo que tanto perros como gatos de la región podrían ser usados como centinelas, estableciendo así una red informativa entre clínicos veterinarios y agentes forestales sobre un posible abuso o uso ilegal de ciertos plaguicidas y viceversa (*Berny, Velardo, et al., 2010*). Esto podría acabar con el desconocimiento de muchos propietarios de la posible exposición de sus mascotas a rodenticidas anticoagulantes facilitando la labor del veterinario clínico a la hora de llegar a un diagnóstico definitivo y ahorrándole tiempo con el fin de instaurar un tratamiento lo antes posible aumentando aun más, la supervivencia de estos casos.

Respecto a la diferencia de pesos entre los individuos caninos del estudio (*Waddell et al., 2013*) se debe a que animales más pequeños pueden acceder mejor a los cebos o incluso a los mismos roedores envenenados. Por su dieta, nos haría pensar que los gatos se intoxicarían con mayor frecuencia que los perros, sin embargo el estudio demuestra que debido a los hábitos alimenticios tan selectos de los felinos domésticos, el número de episodios registrados es notablemente menor. (*Reitemeyer S, Kohn B, 2000*) (*Kohn et al., 2003*)

Por todo lo dicho anteriormente, sería necesario que existiese una coordinación y esfuerzos integrados entre países de la Unión Europea con la finalidad de facilitar el flujo e intercambio de información para minimizar los riesgos de envenenamiento (*Guitart et al., 2010*) puesto que no hay un centro de información de control de intoxicaciones centralizado a nivel europeo ya que en países como en Francia o Reino Unido sí que existen centros específicos dedicados a las intoxicaciones de animales pero en otros como Italia, Bélgica o España son centros de envenenamiento en la especie humana que ocasionalmente recogen datos de animales (*Caloni, Berny, Croubels, Sachana, & Guitart, 2012*).

CONCLUSIONES

La exposición a los rodenticidas anticoagulantes de segunda generación prevalece sobre los de primera generación debido a que la resistencia desarrollada por los roedores a éstas por un uso abusivo de estos compuestos ha obligado al desarrollo y uso de sustancias cada vez más tóxicas.

Para poder llegar a un buen pronóstico tras la intoxicación en animales de compañía hay que saber interpretar adecuadamente los resultados de las pruebas de hemostasia puesto que los signos clínicos y otras pruebas complementarias pueden conducirnos a un error en el diagnóstico, un tratamiento erróneo y la posible muerte del animal.

En la fauna no objetivo silvestre, los principales problemas se asocian a la incertidumbre debida a las diferencias de sensibilidad entre especies, número de casos insuficientes y la dificultad de asociación de la muerte del individuo de forma directa con la exposición a anticoagulante.

Un correcto flujo de intercambio de información de carácter público a nivel europeo y dentro de cada país sería una gran ayuda para reducir la morbilidad y la mortalidad debido a estos compuestos.

Esto implicaría una mayor dedicación de fondos a programas de vigilancia y seguimiento (como el proyecto antídoto), servicios centralizados de control de estas sustancias a nivel europeo; así como la obligación de cada propietario y veterinario de informar a una institución cuyo laboratorio toxicológico analizara las muestras pertinentes para su confirmación estableciendo redes de información entre clínicos y agentes forestales sobre la detección de cualquier compuesto o principio activo que pueda estar acumulándose en la fauna de la región. Todo ello, contribuiría a la realización de una serie de estudios que esclarezcan los efectos de estos compuestos a diferentes dosis en el ecosistema en el que se van a introducir para poder establecer una serie de medidas preventivas, el uso de manuales de buenas prácticas, medidas tales como la recogida de cadáveres envenenados, retirada de cebos , etc., con el fin de reducir al mínimo la exposición de las especies no objetivo a estos compuestos.

CONCLUSIONS

Due to the resistance developed by rodents new, more toxic anticoagulant rodenticides were synthesized and are widely used nowadays.

Anticoagulant rodenticides poisoning in pets needs an early treatment and a good interpretation of the tests of hemostasia as a wrong diagnosis or incorrect treatment could lead to animal's death.

In non-target wildlife, differences between species, insufficient epidemiological data and a lack of clear association between exposure and death by anticoagulant rodenticides pose a problem.

It would be necessary to carry out studies to thoroughly investigate the environmental effects of these compounds at different doses.

Surveillance, control programs and preventive measures should be undertaken in order to minimize exposure of non-target species and reduce mortality due to these compounds.

VALORACIÓN PERSONAL

Este trabajo me ha hecho ampliar mi conocimiento sobre la situación actual de las intoxicaciones de la fauna no objetivo y de cómo una acción a favor del ser humano, en este caso, exterminar una plaga para el beneficio de cosechas o para la salud pública ya que los roedores pueden ser vectores de enfermedades, pueden ocasionar un fuerte impacto en el medio ambiente y causar daños colaterales a las especies que lo habitan y verse perjudicadas de forma secundaria.

Puesto que nuestras acciones pueden tener ese impacto en el ecosistema es necesario un mayor conocimiento de los productos que utilizamos y de sus propiedades y efectos al medio ambiente, así como un organismo regulador de éstos que tenga entre sus funciones, la recogida de datos con el fin de tener un mayor control y conocimiento de la situación, además de contar con fondos para la vigilancia de sus efectos en el medio ambiente y la fauna silvestre.

Asimismo, también he aprendido de una forma práctica cómo se hace una revisión bibliográfica de forma correcta desde la realización de la búsqueda de artículos en portales científicos complementando el curso dado durante el primer año de grado sobre cómo usar los recursos que ofrece la biblioteca de la Universidad de Zaragoza hasta la redacción de ésta con una correcta citación de artículos en un trabajo basado en una revisión bibliográfica.

Gracias a los cinco años de grado en los que he estado realizando trabajos para diferentes asignaturas, la realización de este trabajo ha resultado ser más sencilla a la hora de la descripción del mecanismo de acción de estos compuestos, los signos clínicos provocados por los rodenticidas, etc; además de disponer una base de conocimientos sobre búsqueda de artículos científicos en la web de la biblioteca de la Universidad.

Todo esto, me ha ayudado a estar más capacitada para poder realizar otros trabajos (desde otra revisión bibliográfica hasta la redacción de un estudio experimental de laboratorio) en un futuro de una forma más autónoma y productiva que me puede ser de gran ayuda a lo largo de mi carrera profesional o para complementar mi formación si decido estudiar un máster u otro grado universitario.

BIBLIOGRAFÍA

- Albert CA, Wilson LK, Mineau P, Trudeau S, E. J. (2010). Anticoagulant rodenticides in three owl species from Western Canada, 1988–2003. *Arch Environ Contam Toxicol*, 58, 451–9.
- Ayuso Jiménez, E. (n.d.). *Urgencias toxicológicas*. Madrid. Retrieved from http://www.colvema.org/WV_descargas/intoxicacionesAMVAC-13042007193146.pdf. Revisado en Mayo de 2015
- Berny, P., Caloni, F., Croubels, S., Sachana, M., Vandenbroucke, V., Davanzo, F., & Guitart, R. (2010). Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *Veterinary Journal*, 183(3), 255–259.
- Berny, P., Velardo, J., Pulce, C., D'amico, A., Kammerer, M., & Lasseur, R. (2010). Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 48(9), 935–941.
- Berny PJ, Buronfosse T, Buronfosse F, Lamarque F, L. G. (1997). Field evidence of secondary poisoning of foxes (*Vulpes vulpes*) and buzzards (*Buteo buteo*) by bromadiolone, a 4-year survey. *Chemosphere*, 35, 1817–1829.
- Caloni, F., Berny, P., Croubels, S., Sachana, M., & Guitart, R. (2012). Epidemiology of animal poisonings in Europe. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology* (pp. 88–97). Elsevier B.V.
- Eason CT, Murphy EC, Wright GRG, S. E. (2002). Assessment of risks of brodifacoum to non-target birds and mammals in New Zealand. *Ecotoxicology*, 11, 35–48.
- Elmeros, M., Christensen, T. K., & Lassen, P. (2011). Concentrations of anticoagulant rodenticides in stoats *Mustela erminea* and weasels *Mustela nivalis* from Denmark. *Science of the Total Environment*, 409(12), 2373–2378.
- Guitart, R., Sachana, M., Caloni, F., Croubels, S., Vandenbroucke, V., & Berny, P. (2010). Animal poisoning in Europe. Part 3: Wildlife. *Veterinary Journal*, 183(3), 260–265.
- Hughes, J., Sharp, E., Taylor, M. J., Melton, L., & Hartley, G. (2013). Monitoring agricultural rodenticide use and secondary exposure of raptors in Scotland. *Ecotoxicology*, 22(6), 974–984.
- Is, B., & Pr, C. (2012). Intoxicaciones intencionadas y accidentales de fauna silvestre y doméstica en España: diferencias entre Comunidades Autónomas, 20–28.
- Kohn, B., Weingart, C., & Giger, U. (2003). Haemorrhage in seven cats with suspected anticoagulant rodenticide intoxication. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5(5), 295–304.
- Langford, K. H., Reid, M., & Thomas, K. V. (2013). The occurrence of second generation anticoagulant rodenticides in non-target raptor species in Norway. *Science of the Total Environment*, 450-451, 205–208.
- McConnico R, Copedge K, Scharman EJ, B. K. (1997). Brodifacoum toxicosis in two horses. *J Amer Vet Med Assoc*, 211, 882–886.
- Merola, V. (2002). Anticoagulant rodenticides: Deadly for pests, dangerous for pets, (October).
- Murphy, M. J. (2007a). Anticoagulant rodenticides. *Veterinary Toxicology*, 525–547.
- Murphy, M. J. (2007b). Anticoagulant Rodenticides. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology* (pp. 525–547). Elsevier Inc.
- Murphy, M. J., & Lugo, A. M. (2009). Superwarfarins. In *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents* (pp. 207–223). Elsevier.
- Newton I, Afsar A, Dale L, Finnie J, Shore RF, Wright J, et al. (2000). Wildlife and pollution:1998/99 annual report. *JNCC Report*, No. 305.

- Piero F, P. R. (2006). Chlorophacinone exposure causing an epizootic of acute fatal hemorrhage in lambs. *J Vet Diagn Invest*, 18, 483–485.
- Reitemeyer S, Kohn B, B. L. (2000). Anticoagulant rodenticide toxicity in 19 dogs and 3 cats. In *European Society of Veterinary Internal Medicine Congress*.
- Ruiz-Suárez, N., Henríquez-Hernández, L. a, Valerón, P. F., Boada, L. D., Zumbado, M., Camacho, M., ... Luzardo, O. P. (2014). Assessment of anticoagulant rodenticide exposure in six raptor species from the Canary Islands (Spain). *The Science of the Total Environment*, 485-486C, 371–376.
- Sánchez-Barbudo, I. S., Camarero, P. R., & Mateo, R. (2012). Primary and secondary poisoning by anticoagulant rodenticides of non-target animals in Spain. *Science of the Total Environment*, 420, 280–288.
- SEO (Sociedad Española de Ornitología). (2012). *CORRECTO USO DE PRODUCTOS RODENTICIDAS EN ESPACIOS ABIERTOS*.
- Sheafor, S. E., & Couto, C. G. (1999). Anticoagulant rodenticide toxicity in 21 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(1), 38–46.
- Shore, R. F., Birks, J. D. S., & Freestone, P. (1999). Exposure of non-target vertebrates to second-generation rodenticides in Britain, with particular reference to the polecat *Mustela putorius*. *New Zealand Journal of Ecology*, 23(2), 199–206.
- Stansley, W., Cummings, M., Vudathala, D., & Murphy, L. a. (2014). Anticoagulant rodenticides in red-tailed hawks, *buteo jamaicensis*, and great horned owls, *bubo virginianus*, from New Jersey, USA, 2008-2010. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 92(1), 6–9.
- Talcott, P. A., & Murphy, M. J. (2013). Anticoagulant Rodenticides. In *Small Animal Toxicology* (Third, pp. 435–445). St. Louis: Elsevier Inc.
- Thomas, P. J., Mineau, P., Shore, R. F., Champoux, L., Martin, P. a., Wilson, L. K., ... Elliott, J. E. (2011). Second generation anticoagulant rodenticides in predatory birds: Probabilistic characterisation of toxic liver concentrations and implications for predatory bird populations in Canada. *Environment International*, 37(5), 914–920.
- Waddell, L. S., Poppenga, R. H., & Drobatz, K. J. (2013). Anticoagulant rodenticide screening in dogs: 123 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(4), 516–21