

**Comparación de la potencia de dos rodenticidas anticoagulantes.
Importancia para el control poblacional de ratas, su relación con
la salud pública, de los animales domésticos, y actividades
económicas humanas**

Gerardo A. Isea Fernández., y Marcelo A. Gil Araujo.

¹Cátedra de Farmacología y Toxicología. Correo electrónico: gerardoisea@wanadoo.es ²Cátedra de Fisiología de los Animales Domésticos II. Correo electrónico: mgil@luz.ve Departamento de Biología Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia.

Resumen

Se comparó la potencia de dos rodenticidas anticoagulantes: Brodifacoum y Difethialone, en una población de 72 ratas de laboratorio de la línea Wistar, divididas en dos grupos de tratamiento con igual número de unidades experimentales, clasificadas dentro de cada grupo en seis rangos diferentes de peso, desde 148,5 hasta 520,5 gramos. Los rodenticidas, en forma de pellets, fueron administrados vía oral atendiendo a lo indicado en el sumario de características de los productos, a la dosis de 0,5 mg/Kg cada 12 horas, durante un periodo total de cinco días. Los animales fueron evaluados clínicamente cada doce horas durante trece días, para un total de 26 observaciones; tomándose en cuenta para la comparación el número de animales sintomáticos y el número de muertes en cada grupo por observación. Los resultados experimentales se sometieron a análisis estadístico aplicando la prueba de Ji-cuadrado. En ningún caso se obtuvo diferencia significativa para los aspectos a comparar durante el desarrollo del ensayo, aunque en el grupo de animales tratados con Brodifacoum permaneció el 6% de los animales vivos y sin sintomatología aparente hasta el final del mismo.

Palabras clave: Ratas, Brodifacoum, Difethialone.

**Comparison of the effectiveness of two anticoagulant rodenticides.
Importance in population control of rats and its relation with public health,
domestic animals and human economics activities**

Abstract

The power of two anticoagulant rodenticides was compared: Brodifacoum and Difethialone, over 72 Wistar rats, divided into two groups with the same number of

experimental units, and clasified in six different weight ranks. Between 148.5 to 520.5 grams. The rodenticides were given in pellets at doses of 0.5 mg/Kg every twelve hours during five days. The rats were observed every 12 hours during 13 days, getting a total of 26 observations. Taking into account the symptomatic animals and deaths number in each group in observation. The experimental results were analyzed by statistical analysis using the Chi – square test. It was no significative difference was observed during the comparing the trial although in the animals that receive Brodifacoum six per cent stayed alive without symptoms, until the end of the experiment.

Key words: Rats, Brodifacoum, Difethialone.

Recibido: 17-09-2002 . Aceptado: 22-04-2003

Introducción

Históricamente, las ratas, debido a sus hábitos de vida y tamaño que pueden alcanzar sus poblaciones, han constituido un serio problema para el hombre y también para los animales domésticos, considerándolas bajo la denominación de peste o plaga [[4](#), [7](#), [8](#), [16](#), [18](#), [21](#), [34](#), [37](#)]. Como una de las principales especies que compite con el hombre por fuentes de alimentos, causa grandes pérdidas económicas, y actúa como vehículo y/o reservorio de muchas enfermedades humanas y de los animales domésticos. Dentro de las especies más importantes se pueden nombrar la rata negra (*Rattus rattus*) y la rata marrón de Noruega (*Rattus norvegicus*), ambas, distribuidas ampliamente por varios países de América del Sur como Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Perú y Venezuela (FIGS. 1 y 2) [[6](#), [8](#), [16](#), [21](#), [34](#)].

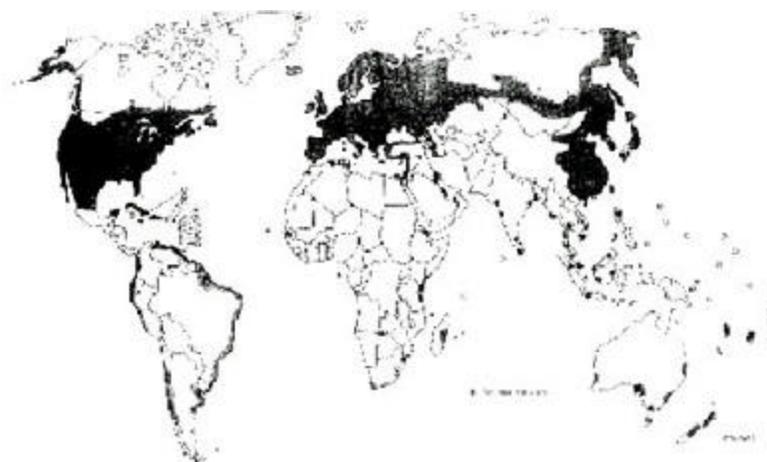
Desde un punto de vista económico y competencia alimentaría, tanto en áreas rurales como urbanas, los principales daños causados por las ratas son el consumo y contaminación de alimentos (en campo o almacenados) con orina, heces, pelo y bacterias, o daños a estructuras de construcciones y equipos (gustan roer, por ejemplo, los aislamientos eléctricos contribuyendo en muchos casos con el riesgo de corto-circuitos en el sistema eléctrico), y produciendo con frecuencia la muerte de gran cantidad de animales domésticos de compañía, o uso comercial, hecho que generalmente se traduce en grandes pérdidas económicas [[4](#), [7](#), [8](#), [11](#), [14](#), [18](#), [21](#), [34](#), [37](#)].

En este sentido deben destacarse las grandes pérdidas económicas que anualmente causan las ratas en las granjas de producción avícola [[4](#), [7](#), [8](#), [11](#), [14](#), [18](#), [21](#), [34](#), [37](#)]. Los daños en las cosechas son frecuentes. Un estudio realizado por el Ministerio de Desarrollo Extranjero de Inglaterra dirigido a evaluar los daños pre y postcosecha, causados por

roedores en regiones tropicales y subtropicales del mundo concluye que, “el único hecho notable que surge claramente de este estudio, es la generalizada ignorancia que se tiene sobre la magnitud del problema de los roedores y sus formas de control” [8, 34]

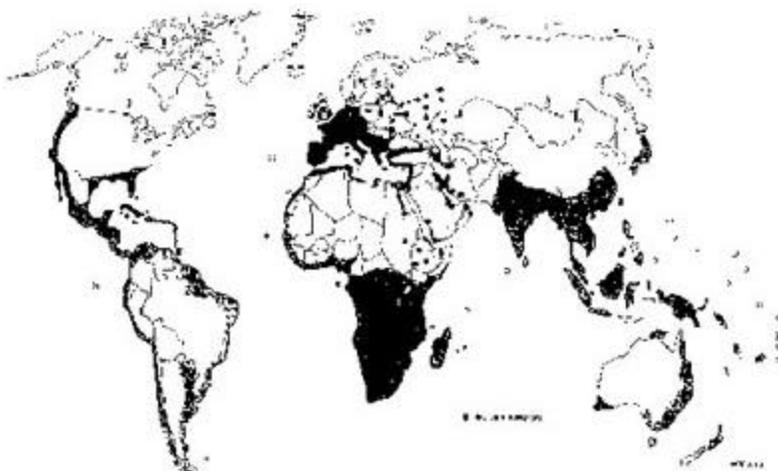
Por otro lado, y en relación evidente con la salud pública, las ratas están implicadas en la transmisión de al menos 35 enfermedades que afectan al hombre y sus animales domésticos. Las zoonosis donde las ratas actúan como portadores o transmisores incluyen: leptospirosis, triquinosis, infecciones por estreptococos y estreptobacilos, salmonelosis, peste bubónica e infestaciones parasitarias [8, 34]. En los últimos años, en América Latina, principalmente en Centroamérica (a raíz de desastres naturales recientes como el huracán Mitch), se ha reportado un incremento de la población de ratas y de las enfermedades que ellas transmiten tales como leptospirosis, y la producida por el virus Hanta. Este último, reportado como síndrome respiratorio, ha afectado recientemente también a Norte América [19, 30].

Así, un estudio reciente realizado en Argentina sobre los factores ambientales asociados con infestación de roedores en granjas avícolas menciona que, mujeres que habitan zonas urbanas o rurales con una alta población de ratas, presentan alta incidencia de enfermedades como brucelosis, leptospirosis, y toxoplasmosis [11]. Otro estudio realizado en Chile señala que la sobrevivencia de cepas de leptospira en el tejido renal de ratas tiene relación importante con la presencia de la enfermedad en el hombre y los animales domésticos [40].



**Fuente: Organización mundial de la salud. Manual
Epidemiología
de las plagas. Distribución, Vigilancia y Control**

Figura 1. Distribucion mundial de *Rattus rattus*



**Fuente: Organización mundial de la salud. Manual
Epidemiología
de las plagas. Distribución, Vigilancia y Control**

Figura 2. Distribucion mundial de *Rattus norvegicus*

Venezuela no escapa a esta situación, tal y como lo demuestran las estadísticas de organismos encargados del control estatal y nacional de roedores. En el estado Zulia y especialmente en la ciudad de Maracaibo, siempre han existido ratas en grandes cantidades, hecho confirmado según informe de la Dirección General de Salud Ambiental y Contraloría Sanitaria del Sistema Regional de Salud del estado Zulia, que señala la existencia de un promedio de 5 ratas por vivienda en la ciudad de Maracaibo para el año 2001. Por otro lado, el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, a través del Sistema de Información Epidemiológico Nacional, reporta, entre enero del año 2001 y julio del año 2002 un total de 572 casos de mordeduras de rata en la ciudad de Maracaibo. Igualmente, indica el informe, la ocurrencia durante el año 2001, de dos casos de leptospirosis y dos de brucelosis en humanos [26, 27]

Con el descubrimiento de la Warfarina, y la aparición y explotación de otros anticoagulantes como rodenticidas, se ha incrementado ampliamente la eficacia y seguridad de los programas para el control de roedores. Por su acción lenta y la existencia de un antídoto para los rodenticidas de acción crónica, se ha eliminado el peligro de la utilización de venenos agudos y la necesidad de precebar, de esta forma no se produce el efecto de "timidez al cebo" [8, 9, 10, 12, 19, 31]. Los rodenticidas anticoagulantes han llegado a ser los principales agentes utilizados para el control de roedores en todo el mundo [7, 8, 22, 29]. Durante los últimos años han aparecido en el mercado nuevos rodenticidas, que han ido sustituyendo a los utilizados tradicionalmente [7, 9, 34]; sin

embargo, su mecanismo de acción es similar, difiriendo sólo en la potencia y en la duración de la acción [10, 21, 34]. Así, obedeciendo a la potencia del tóxico, algunos autores han clasificado los anticoagulantes orales atendiendo a la dosis letal 50, por lo que muchos de estos compuestos, ya sean del grupo químico de las hidroxycumarinas o pertenecientes a las indandionas, se les ha incluido en un grupo denominado superwarfarinas, apareciendo aquí los de mayor potencia tóxica y, en comparación con la warfarina, con una menor resistencia observada en las ratas a la intoxicación con estos compuestos [23, 32, 33]. Todos los rodenticidas anticoagulantes poseen el núcleo básico Cumarina o Indandiona; ambas estructuras químicas semejantes a las de la propia vitamina K [38]. Su mecanismo de acción consiste en interferir la síntesis normal de los factores para la coagulación VII, IX, X que se realiza en el hígado, y la inhibición del complejo protrombina, como resultado de su interferencia sobre la acción de la vitamina K [2].

La sintomatología clínica del envenenamiento por rodenticidas anticoagulantes Cumarinas o Indandionas refleja siempre manifestaciones hemorrágicas. En casos subagudos, los animales están anémicos y débiles, y constituyen síntomas corrientes las mucosas pálidas, disnea, hematemesis, epistaxis y heces sanguinolentas. Pueden apreciarse hemorragias en esclerótica y conjuntiva ocular. Cuando la pérdida de sangre es intensa se observa debilidad y marcha vacilante o ataxia. La hemorragia pulmonar se manifiesta por la presencia de disnea con estertores húmedos, y espuma teñida de sangre alrededor de nariz y boca. La frecuencia cardiaca es irregular y los latidos débiles; pueden aparecer amplios hematomas externos, especialmente en zonas traumatizadas. Son frecuentes las articulaciones tumefactas y blandas. Si la hemorragia afecta al encéfalo, bulbo raquídeo o espacio subdural, se presentarán síntomas en el sistema nervioso central como paresia, ataxia, convulsiones o muertes súbitas. Si se prolonga el curso de la enfermedad, la autólisis de la sangre trasvasada puede originar ictericia. El cuadro clínico es, en general, una debilidad que se acentúa rápidamente a medida que progresa la anemia. Los hematomas son muy frecuentes y pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo: subcutáneos, intramusculares o en cualquier zona servida por un plexo capilar [2, 9, 21, 31]. Han sido descubiertas ratas resistentes a la Warfarina, hecho que está bien documentado [2, 3, 7, 13, 21, 34]. Un cambio mutacional en la enzima responsable, la vitamina K epóxido reductasa, puede dar origen a la resistencia genética a la Warfarina en seres humanos y ratas [3, 20, 21, 22]. Al parecer, existe una base genética común en la resistencia observada a los rodenticidas anticoagulantes [3].

El objetivo único del presente estudio consistió en comparar la potencia de dos rodenticidas anticoagulantes (Brodifacoum y Difethialone) que se comercializan en la

ciudad de Maracaibo.

Materiales y métodos

El presente estudio se llevó a cabo en el laboratorio de docencia de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de La Universidad del Zulia. Se utilizaron 72 ratas blancas de laboratorio de la línea Wistar divididas en dos grupos de tratamiento: grupo tratado con Brodifacoum, tratamiento A; y grupo tratado con Difethialone, tratamiento B. Se albergaron en jaulas diseñadas para tal fin, adicionándole concha de arroz como cama para absorber la humedad producto de la orina y heces de los animales. El agua se suministró *ad libitum* mediante dispensadores de botella. La temperatura ambiente promedio del laboratorio donde se albergaron las unidades experimentales era de 25°C. El suministro de alimento se restringió en su totalidad 6 horas antes de comenzar el ensayo para garantizar el consumo del cebo que contenía los tóxicos a comparar. Los animales de cada grupo de tratamiento se clasificaron a su vez en seis categorías, atendiendo a un rango de peso corporal previamente establecido, para evitar así la influencia del peso sobre el consumo del cebo rodenticida. La distribución final por grupo de tratamiento y rango de peso quedó como se muestra en la TABLA I. Todos los animales utilizados fueron machos, ya que como ha sido reportado por Hara y colaboradores (1994) [15], el estradiol afecta el mecanismo de coagulación, por lo que existen diferencias influenciadas por el sexo. Clínicamente se evaluó que los animales presentasen una condición corporal y salud óptimas, libres de enfermedades debilitantes agudas o crónicas.

La administración del rodenticida se realizó por vía oral, en forma de pellets, tal y como viene el producto presentado en su forma comercial, a la dosis de 0,5 mg/Kg, dos veces al día cada doce horas, por un período de cinco días, parámetro escogido sobre la base de la literatura revisada [8, 9, 15, 21, 36].

La cantidad a suministrar se determinó basándose en el peso total de cada grupo de ratas, y el contenido, expresado en porcentaje de principio activo, especificado éste en el rótulo del producto. Las ratas fueron tratadas durante un período de 5 días, suministrando la dosis calculada dos veces al día, cada doce horas, es decir, se administró a cada grupo un total de 10 dosis. Se evaluaron clínicamente dos veces al día, cada doce horas, durante 13 días y esta inspección incluyó actitud del animal, locomoción, presencia de hematomas subcutáneos, epistaxis, sangramientos oculares, sangramientos del canal auditivo, y hemorragias en las patas y cola. La inspección se realizó después de administrar la dosis correspondiente del rodenticida.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la prueba de ji-cuadrado, que compara en cada categoría las frecuencias observadas con las esperadas, bajo el supuesto de que sea cierta la hipótesis nula establecida: las proporciones de ratas sintomáticas y muertas tratadas con Brodifacoum y Difethialone son las mismas en cada tratamiento y categoría de peso. Si estas frecuencias difieren demasiado, se establece la significancia de la diferencia entre dos grupos independientes [5, 25]. Para probar la hipótesis se registró el número de casos (sintomáticos o asintomáticos y muertos o vivos) de cada grupo o tratamiento en cada categoría de peso (148,5 g a 334,5 g y 334,5 a 520,5 g). Esto fue realizado cada 12 horas durante 302 horas comprendiendo 26 observaciones y 13 días de duración, y la proporción de casos en cada tratamiento, categoría y observación a intervalos de 12 horas, fueron comparadas usando la prueba ji-cuadrado [35], cuyo estadístico de prueba es el siguiente:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^k \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

donde:

χ^2 : valor calculado del estadístico ji-cuadrado.

O_{ij} : es el número observado de casos clasificados en la fila i de la columna j .

E_{ij} : es el número de casos esperados conforme a H_0 que clasificarán en la fila i de la columna j

TABLA 1. Clasificación de los animales por rango de peso y número de unidades experimentales por tratamiento dentro de cada rango.

Categoría	Rango de Peso (g)	Numero de Animales por Tratamiento	
		Brodifacoum Tratamiento A	Difethialone Tratamiento B
1	148,5-210,5	4	4
2	210,5-275,5	4	4
3	275,5-334,5	5	6
4	334,5-396,5	10	10
5	396,5-458,5	7	7
6	458,5-520,5	6	5

$$\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^k :$$

indica sumar en todas las filas (r) y en todas las (k), es decir, sumar en todas las celdillas.

Los valores de χ^2 por la fórmula son distribuidos con grados de libertad (gl) = $r - 1$, donde r es el número de filas y k es el número de columnas en la tabla de contingencia.

Los resultados obtenidos fueron analizados utilizando el paquete estadístico Statistix para Windows [24], los datos de los dos tratamientos A y B fueron estructurados en tablas de dos por dos, con la finalidad de obtener frecuencias esperadas iguales o mayores de 5; requiriéndose la combinación de celdas adyacentes para disminuir los grados de libertad, por lo que los animales se agruparon en dos categorías de peso (148,5 a 334,5 gramos y 334,5 a 520,5 gramos). Cuando las frecuencias esperadas se encontraban entre 5 y 10 se aplicó la corrección de Yates, y para frecuencias menores de 5 se utilizó la prueba de Fisher-Irwin [25, 35, 39].

Resultados y discusión

Los rodenticidas anticoagulantes utilizados en el presente ensayo no resultaron ser significativamente diferentes al aplicar la prueba de Ji-cuadrado sobre los aspectos en base a los que se comparó su potencia: número de animales sintomáticos, número de animales muertos, y número total de muertes. Como puede observarse en la FIG. 3, el grupo de animales tratados con Difethialone, presentó la sintomatología clínica característica de la intoxicación más tempranamente y en porcentaje mayor durante todo el ensayo, que los animales tratados con Brodifacoum. Esto, coincide con lo reportado por diferentes autores al señalar al Difethialone como rodenticida anticoagulante más potente que el Brodifacoum, y a la resistencia observada en las ratas a los derivados cumarínicos [3, 7, 19, 23], aunque estadísticamente en el presente ensayo esa diferencia fuese no significativa al aplicar la prueba de Ji-cuadrado ($P > 0,05$), y a pesar de que en el grupo tratado con Brodifacoum permanecieron vivos el 6% de los animales hasta el final del ensayo.

Los animales del grupo tratado con Difethialone (Tratamiento B) presentaron los primeros síntomas característicos de la intoxicación a las 48 horas (observación número 4, FIG. 3), alcanzando un 13,9% de las unidades experimentales del grupo tratado; mientras que los primeros animales sintomáticos en el grupo a los que se les suministró Brodifacoum (Tratamiento A) se presentaron a las 60 horas (observación número 5), representando éstos un 2,9% del total de animales del grupo tratado. En este punto es importante mencionar, que el periodo de latencia observado en este ensayo (tiempo que tardan en aparecer los síntomas luego de comenzar a suministrar el tóxico a los animales), fue de 48 horas para el Difethialone, y de 60 horas para el Brodifacoum, lo que coincide con lo señalado por otros autores [1, 2, 3, 19, 28]. Sin embargo, no sucedió lo

mismo con la cantidad de dosis necesarias para provocar la muerte de los animales, necesiándose en este ensayo suministrar más de una dosis para observar la aparición de los síntomas.

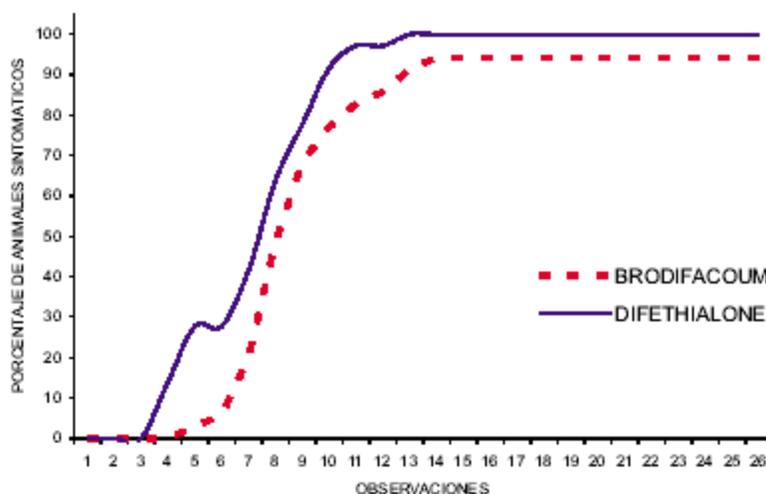


Figura 3. Sintomatología clínica expresada en porcentaje por administración de Brodifacoum y Difethialone.

Este hecho contrasta con lo señalado por algunos autores que califican a las Cumarinas de segunda generación y a las Indandionas como rodenticidas de una sola dosis [7, 8, 17, 19, 23].

La diferencia porcentual de animales sintomáticos a las 60 horas (observación número 5), entre los grupos de unidades experimentales tratadas con Brodifacoum y Difethialone (FIG. 4), fue la mayor durante todo el ensayo con un 24,9%; sin embargo no resultó ser significativa desde el punto de vista estadístico al aplicar la prueba de Ji-cuadrado ($P > 0,05$).

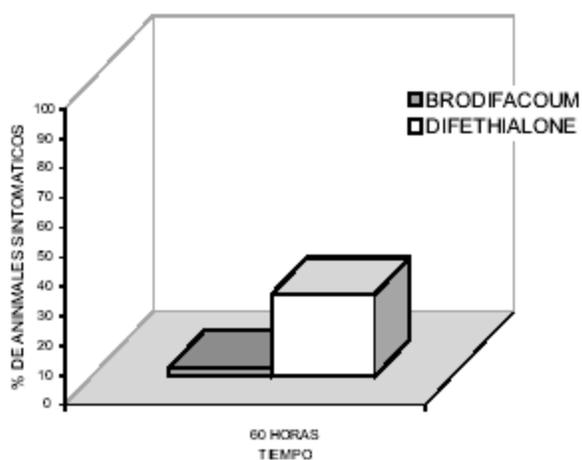


Figura 4. Porcentaje de animales sintomáticos a las 60 horas (observación número 5) por administración de Brodifacoum y Difethialone.

A las 156 horas (observación número 13), se alcanzó el 100% de los animales sintomáticos en el grupo de animales a los que se les suministró Difethialone (FIG. 5); mientras que el mayor porcentaje de animales sintomáticos en el grupo tratado con Brodifacoum se presentó a las 168 horas (observación número 14, FIG. 3) alcanzando un 94%. El 6% de las unidades experimentales de este grupo de tratamiento no presentaron sintomatología durante el desarrollo del ensayo.

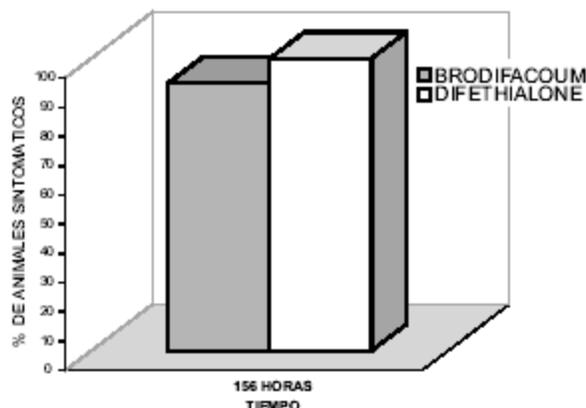


Figura 5. Porcentaje de animales sintomáticos a las 156 horas (observación número 3) por la administración de Brodifacoum y Difethialone.

De igual forma, las muertes de los primeros animales se observaron primero en el grupo tratado con Difethialone, hecho atribuible también a lo anteriormente señalado. Sin embargo, el comportamiento observado en las curvas de mortalidad de ambos tratamientos fue diferente al observado en las curvas que representan el porcentaje de animales sintomáticos. Como puede observarse en la FIG. 3, el porcentaje de animales sintomáticos siempre fue mayor para el tratamiento B que para el tratamiento A; mientras que en el primer segmento de la curva que representa el porcentaje de animales muertos para cada tratamiento (FIG. 6), puede observarse una gran alternancia entre el número de muertes producida por uno y otro tratamiento.

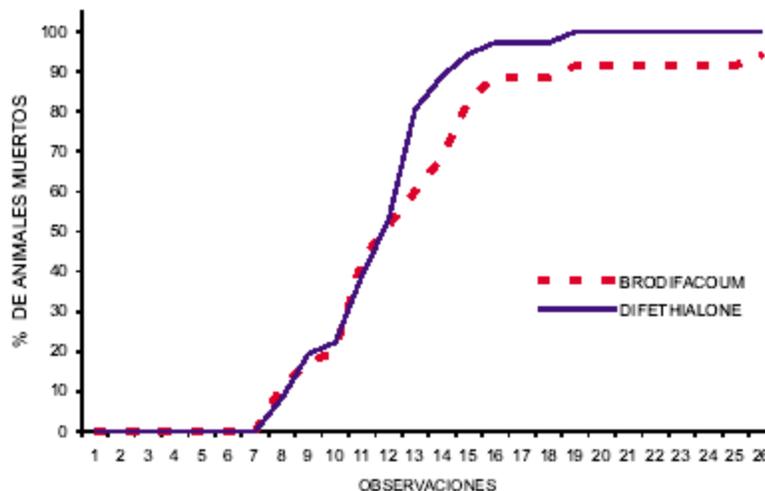


Figura 6. Porcentaje de muertes por administración de Brodifacoum y Difethialone.

Las primeras muertes se presentaron a las 96 horas (observación número 8, FIG. 6), en el grupo de animales a los que se les suministró Brodifacoum, encontrándose un 11% de los animales muertos; mientras que a las 108 horas (observación número 9, FIG. 6), el número de animales muertos fue mayor en el grupo tratado con Difethialone, con una diferencia de 2,4% entre los grupos tratados. A la observación número 11 (132 horas, FIG. 6), el mayor número de muertes se presentó en el grupo tratado con Brodifacoum, existiendo una diferencia de 4,1% entre los grupos, y a las 156 horas (observación número 13), el mayor porcentaje de muertes se observó en el grupo tratado con Difethialone, con una diferencia porcentual entre ambos grupos de 20,6%, que resultó ser la mayor diferencia durante todo el experimento. El 100% de los animales muertos se observó a las 228 horas (observación número 19), en el grupo tratado con Difethialone; mientras que había un 91% de los animales muertos en el grupo tratado con Brodifacoum (FIG. 7). El mayor porcentaje de animales muertos en el grupo tratado con Brodifacoum se observó a las 312 horas (observación número 26, FIG. 6), con un 94%, permaneciendo el 6% de las unidades experimentales vivas hasta el final del ensayo. Estas diferencias no resultaron ser estadísticamente diferentes ($P > 0,05$).

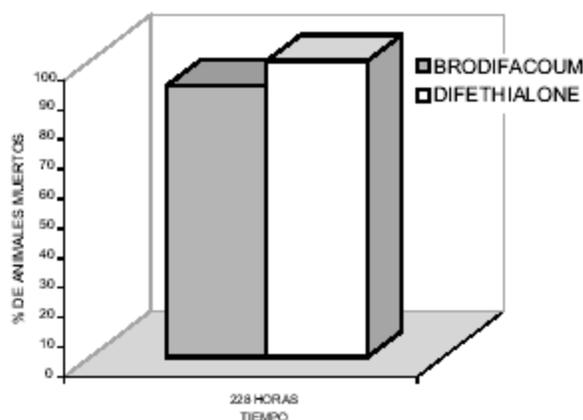


Figura 7. Porcentaje de muertes a las 228 horas (observación número 19) por administración de Brodifacoum y Difethialone.

Aunque en el presente trabajo los dos rodenticidas anticoagulantes utilizados no resultaron significativamente diferentes con relación al número total de muertes producidas; sin embargo, técnicamente, y desde el punto de vista económico en el control de roedores durante el almacenaje de materias primas, productos elaborados, etc., el objeto es reducir el daño. Por lo tanto, el número de roedores muertos no es el factor más importante; sino los roedores vivos que aún quedan en los sitios de almacenaje, y que continúan haciendo daño [8]. El número de animales que permanecen vivos, (6% para el tratamiento A, y de 0% para el tratamiento B), es entonces de capital importancia cuando se considera la efectividad del tratamiento empleado. Atendiendo a esta consideración, se debe señalar que la capacidad reproductiva de las ratas es tan alta, que las poblaciones pueden recuperarse rápidamente después de un programa de control poco efectivo. Además, estos animales tienden a rechazar el cebo si disponen de adecuadas fuentes para su alimentación.

Finalmente debe recordarse que el presente ensayo es un estudio controlado, y que como ha sido reportado cuando se trabaja a campo, la variabilidad entre especies, entre individuos de la misma especie, con susceptibilidades al tóxico que cambian de región a región, y aún entre individuos de una misma localidad, constituyen factores que pueden afectar la eficacia del rodenticida [7, 8, 19, 23]. A este factor se suma el rechazo de la rata por el cebo cuando dispone de alimento con relativa facilidad, lo que alarga el periodo de aceptación del cebo, y que cuando se trabaja a campo se ha estimado entre unos tres a cuatro días [7, 8, 19, 23]. Con la adición de estos factores, las diferencias observadas entre los aspectos comparados para evaluar la potencia del Brodifacoum y el Difethialone en el presente ensayo, podrían hacerse mayores; además, es señalado, que la resistencia potencial de las ratas a la dosis letal del rodenticida anticoagulante se observa cuando el

mismo es utilizado por largos períodos de tiempo en una región o zona determinada [7, 8, 19, 23].

De manera similar, exposiciones subletales al tóxico, cosa que es fácil que ocurra a campo según señalan varios autores [7, 8, 19, 23, 28], facilitaría la aparición de individuos resistentes dentro de la población, ya que esta implica procesos enzimáticos, genéticos o de tipo inmunológico [3, 7, 19, 20, 23].

Conclusiones y recomendaciones

- a. Los rodenticidas anticoagulantes comparados en el presente ensayo no resultaron ser significativamente diferentes ($P < 0,05$).
- b. Técnicamente, en el control de roedores, se considera más importante el número de animales que quedan vivos que el número de animales muertos. Por esto se recomienda investigar y comparar, la significancia, que desde el punto de vista económico tiene la sobrevivencia de ratas dentro de una población, al utilizar rodenticidas anticoagulantes.
- c. Según lo observado en este ensayo, se sugiere el uso del Difethialone, ya que con el Brodifacoum permanecieron el 6% de los animales vivos hasta el final del ensayo.
- d. Se recomienda la realización de estudios comparativos de cebos raticidas, en los que las unidades experimentales sean tratadas previamente con dosis subletales del tóxico y, posteriormente, con la dosis letal del mismo, ya que bajo condiciones de campo las ratas pueden consumir cantidades subletales del tóxico, facilitando la aparición de individuos resistentes
- e. Se recomienda la realización de estudios epidemiológicos de las enfermedades transmitidas por las ratas en aquellas zonas más endémicas en lo que a población de roedores se refiere, así como evaluaciones a campo de la eficacia y potencia de los rodenticidas utilizados tanto por particulares como en las campañas de control poblacional de roedores que realiza el Estado. Ambos aspectos, son de importancia para el mejoramiento de la salud pública de la población humana, de la salud animal, y también si se consideran los beneficios que desde el punto de vista económico puede traer el control adecuado de las poblaciones de ratas.

f. Se sugiere en general aplicaciones múltiples del tóxico utilizado. Esto es de suma importancia por el hecho de que las Indandionas y las Cumarinas de segunda generación son promocionadas comercialmente como rodenticidas de una sola dosis.

Referencias bibliográficas

1. BOOTH, N.; McDonald, L. (1987). **Farmacología y Terapéutica Veterinaria**. Editorial Acribia S.A. Primera Edición. Madrid, España. 17 pp.
2. BUCK, W.; Osweiler, G. (1982). **Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstico**. Editorial Acribia S. A. Segunda Edición. Madrid, España. 309 pp.
3. CAIN, D.; HUTSON, S.M.; WALLIN, R. (1988). Warfarin resistance is associate with a protein component of the vitamin K2,3-epoxide reductase enzyme complex in rat liver. **Thromb. Haemost.** 80(1):128-133.
4. CORRIGAN, R. (1990). Control de Roedores en Galpones de Jaulas Suspendidas. **Venezuela Avícola**. 16 (5):14.
5. DANIEL, W. W. (1998). **Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud**. Editorial UTEHA Noriega Editores. Tercera Edición. México. 10:639-695.
6. DENNIS, D.T.; GAGE, K.L.; GRATZ, N.; POLAND, J.D.; TIKHOMIROVE, E. (1999). **Plague manual; epidemiology, distribution, surveillance and control**. World Health Organisation(WHO). Geneva. 172 pp.
7. DESLEY, W. (1996). Rodenticides for control of Norway Rats, roof rats and house mice. **Poultry Fact Sheet**. 34 (23):154-158.
8. DONALD, J. E. (1998). Roedores como plagas de productos almacenados; control y manejo. **Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación(FAO), Oficina Regional de la FAO para América Latina y el Caribe y la Red de Información sobre operaciones poscosecha**. 42 pp.
9. GARNER, A. (1979). **Toxicología Veterinaria**. Editorial Acribia. Tercera Edición. Madrid, España:268 –276.
10. GILMAN, A.; RALL, T.; NIES, A.; TAYLOR, P. (1993). **Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. Editorial Médica –Panamericana. Octava Edición. Distrito Federal,

México: 1276-1277.

11. GOMEZ, I. E.; BILANECA, D. N.; CAVIA, R.; MIÑO, M. H.; CITTADINO, E. A.; BUSH, M. (2001). Environmental factors associated with rodent infestations in Argentine poultry farms. **British Poultry Science** 42(3):300-307.
12. GOODMAN, L.; Gilman, A. (1975). **Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. Editorial Interamericana. Quinta Edición. Distrito Federal, México. 1142 pp.
13. GREAVES, J. H.; QUY, R.; SHEPHERD, D. S. (1982). Field trials of second – generation anticoagulants against difenacoum resistant norway rat populations. **J. Hyg.** 89(2):295-301.
14. GREENHAUS, C. (1988). Permanencia del más listo del negocio. **Venezuela Avícola**. 11 (3):24.
15. HARA, K.; AKIYAMA, Y.; TAJIMA, T. (1994). Sex differences in the anticoagulant effects of warfarin. **Jpn. J. Pharmacol.** 66(3):387-392.
16. HARKNEES, J.; Wagner, J. (1977). **Biología y Clínica de Conejos y Roedores**. Primera Edición. Editorial Acribia. Madrid, España. 182 pp.
17. HUMPHREYS, D. (1990). **Toxicología Veterinaria**. Editorial Interamericana de España. Tercera Edición. Madrid, España. 178 pp.
18. HURTON, P. Ratas y Ratones. **Venezuela Avícola**. 18 (6):18-20. 1991.
19. KANAKASABAIR, R.; SARAVANAN, K. (1999). Field evaluation of anticoagulant rodenticides, bromadilone and difethialone in surgacane fields of Couvery delta. **Indian Journal of Experimental Biology**. 37:56-60.
20. KATZUNG, B. (1994). **Farmacología Básica Veterinaria**. Editorial El Manual Moderno. Quinta Edición. Distrito Federal, México. 584 pp.
21. KLAASSEN, C. (1996). **Toxicology. The Basic Science of Poisons. International**. Editorial the McGraw Hill. Fifth Edition. U.S.A: 680 – 682.
22. KOHN, M. H.; PELZ, H. J. (1999). Genomic assignmet of the warfarin resistance locus, Review, in the rat. **Mammalian Genome**. 10(7):696-698.

23. KUIJPEIS, E. A.; DEN HARTINGH, J.; SAVEKOUL, T. J.; DE WOLF, F. A. (1995). A method for the simultaneous identification and quantitation of five superwarfarin rodenticides in human serum. **J. Anal. Toxicol.** 19(7):557-562.
24. Microsoft Corporation. (1996). Analytical Software Copyright . **Statistix for Windows Ver. 1.0.** Windows versión 95.
25. MILTON, J. S.; TSOKOS, J.O. (1987). **Estadística para biología y Ciencias de la Salud.** Editorial Interamericana-McGaw-Hill. Primera edición. Madrid, España. 12:420.
26. MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL. (2002). DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD AMBIENTAL Y CONTRALORÍA SANITARIA REGION xv ZULIA. **Informe 000564.** 3 pp.
27. MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL. (2001). SISTEMA DE INFORMACIÓN EPIDEMIOLOGICO NACIONAL. **Informe Anual.** 4 pp.
28. NAHAS, K.; LOURGUE, G. (1989). Difethialone (LM-2219): a new anticoagulant warfarin-resistant and susceptible strains of rattus novergicus and mus musculus. **Ann. Rech. Vet.** 20(2):159-164.
29. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. (1998). COMITÉ DE EMERGENCIA MITCH. **Informe de la situación epidemiológica en Centroamérica al 23 de noviembre.** 3 pp.
30. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. (1998). Hantavirus pulmonary syndrome in the americas. **Revista Panamericana de Salud Pública.** 3(5):
31. Radeleff, A. (1967). **Toxicología Veterinaria.** Editorial Academia. León España. Primera Edición. Madrid, España. 205 pp.
32. REPETTO, M. (1995). **Toxicología Avanzada.** Diaz de Santos Ediciones. Primera Edición. Madrid-España. 562 pp.
33. ROBBEN, J. H.; KUIJPERS, E. A.; MOUT, H. C. (1998). Plasma superwarfarin levels and vitamin K₁ treatment in dogs with anticoagulant rodenticide poisoning. **Vet. Q.** 20(1). 24-27.
34. ROGER, J. Q. (1995). Controlling a Population of Norway Rats Resistant to

Anticoagulant Rodenticides. **Pesticide Science**. 45 (4):247-256.

35. SIEGEL, S. (1991). **Estadística no Paramétrica**. Editorial Trillas. Tercera Edición. Buenos Aires, Argentina. 6:121-130.
36. THIJSEN, H. H.; Jansen, Y. P. (1994). Target-based warfarin pharmacokinetics in the rat: the link with the anticoagulant effect. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 270 (2):554-548.
37. U.S Feed Grains Council. (1992). Concepto al día. **Venezuela Avícola**. 18 (6):17-18.
38. VELASCO M, V. (1993). **Farmacología**. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Décimo Sexta Edición. Madrid, España: 703-704.
39. WALPOLE, R. E. (1992). **Probabilidad y Estadística**. Editorial McGraw – Hill. Cuarta Edición. Mexico:356, 362 y 363.
40. ZAMORA, J.; RIEDEMANN, T. (1999). Aislamiento de leptospiras en tejido renal de roedores silvestres. **Archivos Médicos Veterinarios**. (31)1:103-107.