



Archivos de Medicina Veterinaria

ISSN: 0301-732X

archmv@uach.cl

Universidad Austral de Chile

Chile

KREIL, V.; LUDERS, C.; HALLU, R.; REBUELTO, M.; BETANCOURT, L.

Farmacocinética de la ampicilina en Alpacas (Lama pacos)

Archivos de Medicina Veterinaria, vol. 33, núm. 2, 2001

Universidad Austral de Chile

Valdivia, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=173013680013>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

[Inicio Web Revistas](#) [Web Biblioteca](#) [Contacto](#)

Revistas Electrónicas UACH

Sistema de Bibliotecas UACH





Artículos Búsqueda artículos

[Tabla de contenido](#) [Anterior](#) [Próximo](#) [Autor](#) [Materia](#) [Búsqueda](#) [Inicio](#) [Lista](#)



Archivos de medicina veterinaria

ISSN 0301-732X *versión impresa*

-  [Como citar este artículo](#)
-  [Agregar a favoritos](#)
-  [Enviar a e-mail](#)
-  [Imprimir HTML](#)

Arch. med. vet. v.33 n.2 Valdivia 2001

Farmacocinética de la ampicilina en Alpacas (*Lama pacos*)

Pharmacokinetics of ampicillin in Alpacas (*Lama pacos*)

V. KREIL, M. V.¹; C. LUDERS, M.V., M.Sc.²; R. HALLU, M.V.¹; M. REBUELTO, M.V.¹; L. BETANCOURT, M.V.²

¹ Area de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires. Chorroarín 280, (1427) Buenos Aires, Argentina. ² Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Católica de Temuco, Chile.

SUMMARY

Ampicillin is a betalactamic antibiotic of frequent use in human and veterinary medicine. Ampicillin pharmacokinetics was determined in 6 alpacas after intravenous and intramuscular injection of 15 mg/kg body weight. Serum concentrations were obtained by the microbiologic method, using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test microorganism. Results best fitted to a two compartment model. The pharmacokinetic parameters were (mean \pm standard deviation): $t_{1/2a} = 0,14 \pm 0,08$ and $0,35 \pm 0,12$ h; $t_{1/2b} = 0,60 \pm 0,20$ and $0,79 \pm 0,52$ h; $V_{dss} = 0,63 \pm 0,05$ and $0,80 \pm 0,25$ l/kg; $Cl_{total} = 15,96 \pm 3,00$ and $15,79 \pm 2,89$ ml/min/kg; $AUC = 16,43 \pm 3,44$ and $17,22 \pm 2,20$ m g/ml*h for the i.v. and i.m. routes, respectively. When administered by the i.m. route, $t_{1/2a} = 0,05 \pm 0,01$ h; $C_{max} = 18,38 \pm 3,8$ ug/ml and $t_{max} = 0,16 \pm 0,04$ h. Bioavailability was 107 ± 20 %. No

many gram positive veterinary pathogens up to 3,5 hours after administration, with a rapid and complete absorption from the injection site and a short elimination half life.

Palabras claves: farmacocinética, ampicilina, camélidos sudamericanos, alpacas.

Key words: pharmacokinetics, ampicillin, southamerican camelids, alpacas.

INTRODUCCIÓN

La explotación de la alpaca (*Lama pacos*) ha adquirido importancia en los últimos años, principalmente por las características de su lana ([Fernández-Baca, 1991](#)). El sistema de crianza intensiva utilizado para esta especie favorece la aparición de enfermedades bacterianas ([Rossanigo y col., 1997](#)).

La ampicilina sódica es un antimicrobiano ampliamente utilizado en medicina humana y veterinaria. Es activo sobre microorganismos Gram positivos y negativos: *Staphylococcus aureus* no productores de penicilinas, *Streptococcus equi*, *S. zooepidemicus*, *S. beta-hemolíticos*, *Fusobacterium necrophorus*, enterobacterias, siendo *Pseudomonas aeruginosa* y algunas cepas de *Klebsiella* spp. resistentes ([Prescott y Baggot, 1988](#)). Al ser un antibiótico betalactámico, su eficacia clínica guarda relación con el tiempo durante el cual sus niveles se mantienen por sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo patógeno ([Soriano y col., 1996](#)). Estudios previos realizados en llamas (Christensen y col., 1996), equinos ([Horspool y col., 1992](#); [Sarasola y McKellar, 1993](#)) ponies ([Horspool y col., 1992](#); [Ensink y col., 1996](#)), burros ([Horspool y col., 1992](#)), cabras ([Groothuis y col., 1980](#); [Anika y col., 1986](#); [Escudero y col., 1996](#) [Elsheik y col., 1997](#)), vacas ([Ziv y col., 1973](#)), terneros ([Brown y col., 1991](#)), ovejas ([Ziv y col., 1973](#); [Escudero y col., 1996](#); [Elsheik y col., 1997](#)), cerdos ([Yuan y col., 1997](#)), perros (Küng y col., 1995) y gatos ([Goldstein y col., 1995](#)) han demostrado diferencias de especie en la disposición de la ampicilina. Dada la efectividad que presenta esta droga como fármaco antimicrobiano tanto en medicina humana como en veterinaria, se propuso estudiar su comportamiento en alpacas. El objetivo del presente trabajo, entonces, fue caracterizar la farmacocinética de la ampicilina administrada a alpacas por las vías intravenosa e intramuscular.

MATERIAL Y METODOS

Para este estudio se utilizaron 6 alpacas hembras no gestantes, con una edad promedio de 3 años y peso de $52,5 \pm 6,65$ kg., clínicamente sanas y sin tratamientos por 15 días antes de la experiencia. Los animales recibieron una dosis única de 15 mg/kg. de ampicilina sódica (Bio-Ampi, frasco ampolla de 500 g, Laboratorio Bio-Amer, Buenos Aires, Argentina) en una solución al 10% (100mg/ml) en forma de bolo intravenoso (i.v.) en la vena yugular y 7 días después se les administró la misma formulación a la misma dosis por vía intramuscular (i.m.), en el músculo semitendinoso.

En ambas experiencias se tomaron muestras de sangre de vena yugular (opuesta a la administración del antibiótico para la administración i.v.) previo a la administración del fármaco y a los 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 480 y 720 minutos posteriores a su administración. Las muestras se recolectaron en tubos de vidrio sin aditivos y una vez coaguladas se centrifugaron a 3000 r.p.m. para la obtención de suero y su posterior refrigeración en tubos eppendorf hasta su análisis.

La cuantificación del antimicrobiano en suero se realizó mediante el método microbiológico ([Bennett y col., 1966](#)) empleando una solución de esporas de *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (Mc Farland 1) y medio Antibiótico #1 (Laboratorio Merck, Buenos Aires, Argentina), incubando a 36°C por 15 horas. Las concentraciones séricas de ampicilina se determinaron confrontando los diámetros de los halos de inhibición, con los de sus estándares, utilizando una curva de regresión simple. El límite de detección del método fue de 0,1 ug/ml.

Los datos de la concentración sérica del antibiótico en función del tiempo fueron procesados por el programa farmacocinético Resid Versión 4/91 (Ritschel, 1986) para la obtención de los distintos

la vía intravascular y $C_t = L e^{-a t} + M e^{-b t} + N e^{-k a t}$ para la vía extravascular (Gibaldi y Perrier, 1982). El área bajo la curva (ABC) se determinó por la regla de los trapezoides, extrapolando al infinito mediante la relación última concentración observada/b para ambas vías de administración. El área bajo la curva en el primer momento (ABCM) se describe por: $ABCM = A/a^2 + B/b^2$. El volumen de distribución en el estado de equilibrio (V_{dss}) está determinado por $= (Dosis * ABCM)/ABC^2$. El volumen de distribución beta (V_{db}) $= Dosis/(ABC * b)$. La formula utilizada para el cálculo de la depuración total (Cl_{total}) fue $Dosis_{total}/ABC$. El tiempo medio de residencia (TMR) fue determinado por $ABCM/ABC$. La biodisponibilidad se obtuvo a partir de la siguiente formula: $F = ABC_{im} / ABC_{iv} * 100$. Los valores obtenidos de los distintos parámetros farmacocinéticos se expresaron como media aritmética \pm desviación estándar (DE). Las diferencias entre los parámetros farmacocinéticos a , b , Cl_{total} y ABC obtenidos por las distintas vías de administración se analizaron mediante el test no paramétrico de Mann Whitney, considerándose como significativo un nivel de $p \geq 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

No se observó dolor en la inyección i.m. de la ampicilina.

La figura 1 muestra las concentraciones séricas de ampicilina en función del tiempo después de la administración i.v. e i.m. Los niveles de ampicilina decayeron en forma biexponencial, lo que permitió aplicar un modelo abierto de dos compartimentos para la descripción de su disposición. Los distintos parámetros obtenidos en el análisis farmacocinético figuran en el cuadro 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de a , b , Cl_{total} y ABC obtenidos por las distintas vías de administración ($p > 0,05$).

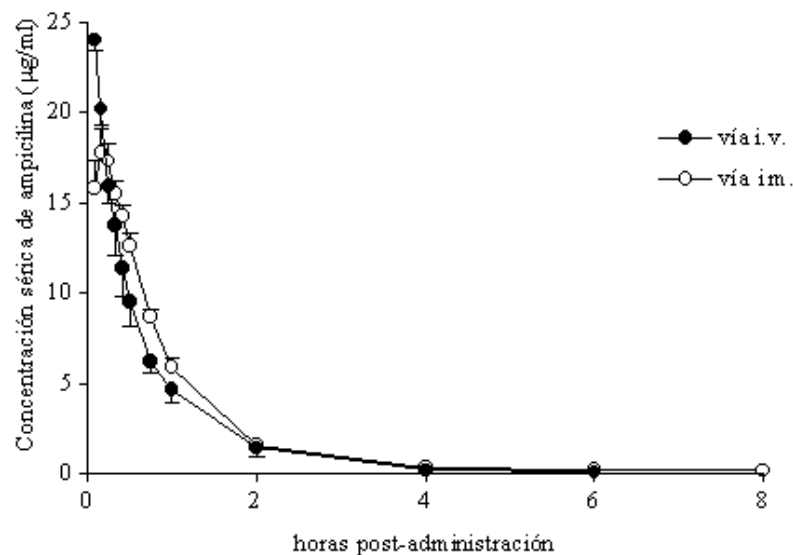


Figura 1. Concentraciones séricas medias (\pm DE) obtenidas luego de la administración de una dosis de ampicilina (15mg/kg) a 6 alpacas por las vías intravenosa e intramuscular.

Figure 1. Mean serum concentrations (\pm SD) after intravenous and intramuscular administration of a single dose of ampicillin (15 mg/kg) to 6 alpacas.

i.v. como para la i.m. La disposición de la ampicilina se caracterizó por una discreta distribución tisular, presentando una rápida eliminación del organismo. Administrada por la vía i.m. se absorbió rápida y completamente, alcanzando concentraciones máximas (C_{max}) de $18,38 \pm 3,80 \mu\text{g/ml}$ a las $0,16 \pm 0,04$ horas (t_{max}).

Cuadro 1. Parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración de una dosis de ampicilina (15mg/kg) por las vías endovenosa e intramuscular a 6 alpacas. Los valores se expresan como media \pm DE.

Table 1. Pharmacokinetic parameters after intravenous and intramuscular administration of a single dose of ampicillin (15 mg/kg) to 6 alpacas. Data are expressed as mean \pm SD.

Parámetro	Vía intravenosa	Vía intramuscular
B ($\mu\text{g/ml}$)	$15,90 \pm 6,44$	
L ($\mu\text{g/ml}$)		$16,50 \pm 10,08$
b (l/h)	$1,26 \pm 0,44$	$1,15 \pm 0,57^{(*)}$
A ($\mu\text{g/ml}$)	$18,84 \pm 8,10$	
M ($\mu\text{g/ml}$)		$9,75 \pm 6,28$
a (l/h)	$6,21 \pm 3,25$	$2,19 \pm 0,78^{(*)}$
$t_{1/2b}$ (h)	$0,60 \pm 0,20$	$0,79 \pm 0,52$
$t_{1/2a}$ (h)	$0,14 \pm 0,08$	$0,35 \pm 0,12$
K_{ab} (l/h)		$14,81 \pm 3,96$
$t_{1/2 ab}$ (h)		$0,05 \pm 0,01$
$C_{(0)}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$34,74 \pm 6,30$	
N ($\mu\text{g/ml}$)		$25,47 \pm 5,54$
V_{dss} (l/kg)	$0,63 \pm 0,05$	$0,80 \pm 0,25$
V_{db} (l/kg)	$0,80 \pm 0,23$	$1,02 \pm 0,58$
Cl_{total} (ml/min/kg)	$15,96 \pm 3,00$	$15,79 \pm 2,89^{(*)}$
ABC ($\mu\text{g/ml}$)h	$16,43 \pm 3,44$	$17,22 \pm 2,20^{(*)}$
TMR (h)	$0,68 \pm 0,15$	$0,86 \pm 0,32$
t_{max} (h)		$0,16 \pm 0,04$
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)		$18,38 \pm 3,8$
F (%)		107 ± 20
R^2	$0,99 \pm 0,002$	$0,99 \pm 0,006$

(*) diferencias estadísticamente no significativas ($p > 0,05$)

B = intercepción de la fase de eliminación ; b = constante de velocidad de disposición lenta; A = intercepción de la fase de distribución; a = constante de velocidad de disposición rápida; $t_{1/2b}$ = vida media de eliminación; $t_{1/2a}$ = vida media de distribución; $C_{(0)}$ = concentración a tiempo cero; L, M y N = coeficientes

V_{dss} = volumen de
distribución del estado de
equilibrio; V_{db} = volumen
aparente de distribución;
 Cl_{total} = clearance total; ABC
= área bajo la curva; TMR =
tiempo medio de residencia;
 k_{ab} = constante de
absorción; $t_{1/2\ ab}$ = vida
media de absorción; C_{max} =
concentración máxima; t_{max}
= tiempo al cual se alcanza
la concentración máxima; F
= biodisponibilidad; r^2 =
coeficiente de determinación.

Estudios farmacocinéticos previos demostraron que la vida media de la ampicilina muestra variabilidad de especie ([Ziv y col., 1973](#); [Anika y col., 1986](#); [Horspool y col., 1992](#); [Sarasola y McKellar, 1993](#); [Goldstein y col., 1995](#); Christensen y col., 1996, [Ensink y col., 1996](#); [Escudero y col., 1996](#); [Elsheik y col., 1997](#), [Yuan y col., 1997](#)). En nuestra experiencia la vida media de la ampicilina fue menor que la informada para gatos ([Goldstein y col., 1995](#)), vacas ([Ziv y col., 1973](#)) y ovejas ([Elsheik y col., 1997](#)), y similar a la informada para cerdos ([Yuan y col., 1997](#)), cabras ([Anika y col., 1986](#); [Escudero y col., 1996](#); [Elsheik y col., 1997](#)) y équidos ([Horspool y col., 1992](#); [Sarasola y McKellar, 1993](#)). Sin embargo, se observan diferencias cuando comparamos los valores obtenidos en nuestro estudio con los obtenidos con dosis similares de ampicilina endovenosa administradas a otro camélido sudamericano, la llama (*Lama glama*) (Christensen y col., 1996). La vida media en llamas demostró ser mas prolongada, el clearance total inferior a los obtenidos en nuestro estudio, mientras que el volumen de distribución fue mayor. Esto indicaría una mayor capacidad de excreción de la droga en las alpacas, lo que se traduce en su menor vida media. Sin embargo, el bajo volumen de distribución obtenido en nuestro estudio, indicativo de la limitada penetración extravascular, es coherente con los datos reportados por otros autores para las distintas especies ([Ziv y col., 1973](#); [Horspool y col., 1992](#); [Sarasola y McKellar, 1993](#); [Goldstein y col 1995](#); Christensen y col., 1996, [Ensink y col., 1996](#); [Escudero y col., 1996](#); [Elsheik y col., 1997](#), [Yuan y col., 1997](#) y es de esperar dadas las características físicoquímicas de la ampicilina. En una experiencia previa, [Groothuis y col, 1980](#)) demostraron que la absorción de esta droga en cabras era mayor cuando se inyectaba en la tabla del cuello en comparación con la inyección en el músculo semitendinoso. En el presente estudio, sin embargo, hemos observado una absorción rápida y completa luego de la administración en el músculo semitendinoso, obteniendo una biodisponibilidad de aproximadamente el 100%.

Para una terapéutica exitosa con antimicrobianos del grupo betalactámico es fundamental mantener niveles séricos de antibiótico por sobre la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo a tratar durante el intervalo posológico ([Soriano y col., 1996](#)). La CIM de ampicilina que inhibe el 90% de los aislamientos (CIM₉₀) es de 0,25 µg/ml para *Moraxella bovis*, *Staphylococcus coagulasa* negativos y estreptococos, 0,5 µg/ml para *Stahylococcus aureus* y 4 µg/ml para *S. aureus* productores de b-lactamasas, para aislamientos de origen bovino ([Shryock y col., 1998](#); [Salmon y col., 1998](#); [Watts y Salmon, 1997](#)). A la dosis utilizada en nuestro estudio, las concentraciones plasmáticas son superiores a 0,5 µg/ml hasta las 3,5 h posteriores a la administración de la droga. A fin de mantener las concentraciones plasmáticas en niveles con eficacia terapéutica, la dosificación deberá ser frecuente, con intervalos posológicos de aproximadamente 4 – 5 h. Los resultados obtenidos en nuestro estudio nos permiten concluir que las características farmacocinéticas de la ampicilina en la alpaca son favorables para su uso como agente antimicrobiano en infecciones producidas por gérmenes sensibles. Esta recomendación deberá ser avalada por futuras experiencias clínicas.

RESUMEN

describir el comportamiento farmacocinético en esta especie. Para ello se utilizaron 6 alpacas a las cuales se les administraron por las vías endovenosa e intramuscular, 15 mg/kg de ampicilina. Las concentraciones en suero fueron obtenidas por el método microbiológico, usando *Bacillus subtilis* ATCC 6633 como microorganismo patrón. Las concentraciones decayeron en forma biexponencial. Los parámetros obtenidos en suero para la vía endovenosa e intramuscular fueron respectivamente (media \pm desviación estandar): $t_{1/2a} = 0,14 \pm 0,08$ y $0,35 \pm 0,12$ horas; $t_{1/2b} = 0,60 \pm 0,20$ y $0,79 \pm 0,52$ horas; $V_{dss} = 0,63 \pm 0,05$ y $0,80 \pm 0,25$ l/kg; $Cl_{total} = 15,96 \pm 3,00$ y $15,79 \pm 2,89$ ml/min/kg; $ABC = 16,43 \pm 3,44$ y $17,22 \pm 2,20$ m g/ml*h. Cuando se administró por la vía i.m., el valor de $t_{1/2a}$ fue de $0,05 \pm 0,01$ horas; $C_{max} = 18,38 \pm 3,8$ ug/ml y $t_{max} = 0,16 \pm 0,04$ horas. La biodisponibilidad fue de 107 ± 20 %. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros obtenidos por las distintas vías de administración. La ampicilina demostró alcanzar concentraciones efectivas en suero que superan la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la mayoría de los patógenos gram positivos de interés veterinario hasta 3,5 horas después de la administración, teniendo una rápida y completa absorción desde sitio de aplicación y una corta vida media biológica.

BIBLIOGRAFIA

ANIKA, S. M., J. F. M. NOUWS, H. VAN GOGH, J. NIEUWENHUIJS, T. B. VREE, A. S. J. P. A. M. VAN MIERT 1986. Chemotherapy and pharmacokinetics of some antimicrobial agents in healthy dwarf goats and those infected with *Ehrlichia phagocytophila* (tick-borne fever). *Res. Vet. Sci.* 41: 386-390

BENNET, J. V., J. L. BRODIE, E. J. BENNER, W. M. M., KIRBY .1966. Simplified, accu-rate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Appl. Microbiol* 14:170-177

BROWN, M. P., M. B. MAYO, R. R. GRONWALL. 1991. Serum and synovial fluid concentrations of ampicillin trihydrate in calves with suppurative arthritis. *Cornell Vet.* 81:137-143

CHRISTENSEN, J. M., B. B. SMITH, S. B. MURDANE, N. HOLLINGSHEAD. 1996. The disposition of five therapeutically important antimicrobial agents in llamas. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 19:431-438

ELSHEIK, H. A., I. A. OSMAN, B. H. ALI. 1997. Comparative pharmacokinetics of ampicillin trihydrate, gentamicin sulphate and oxytetracycline hydrochloride in Nubian goats and desert sheep. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 20: 262-266

ENSINK, J. M., W. R. KLEIN, A. BARNEVELD, A. G. VULTO, A. S. J. P. .A. M. VAN MIERT, J. J. TUKKER. 1996. Distribution of penicillins into subcutaneous tissue chambers in ponies. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 19:439-444

ESCUADERO, E., A. ESPUNY, M. S. VICENTE, C. M. CÁRCELES. 1996. Comparative pharmacokinetics of an ampicillin/sulbactam combination administered intramuscularly in lactating sheep and goats. *Vet. Res.* 27: 201-208

FERNÁNDEZ-BACA, S. 1991. Introducción. *En: Avances y perspectivas del conocimiento de los camélidos sudamericanos.* Juan F. Cháves Cossio y Saúl Fernández Baca. ONU para la Agricultura y la Alimentación. Oficina Regional de la FAO para América Latina y el Caribe. Santiago de Chile, Chile.

GIBALDI, M., Y. D. PERRIER. 1982. Farmacocinética. Editorial Reverté, S.A. Barcelona, España. pp 47-98

GOLDSTEIN, R., E. LAVY, M. SHEM-TOV, A. GLICKMAN, H. BARK, G. ZIV. 1995. Pharmacokinetics of ampicillin administered intravenously and intraosseously to kittens. *Res. Vet. Sci.* 59: 186-187

GROOTHUIS, D. G., M. E. B. WERDLER, A. S. J. P. A. M. VAN MIERT, C. T. VAN DUIN. 1980. Factors affecting the absorption of ampicillin administered intramuscularly in dwarf goats. *Res. Vet. Sci.* 29: 116-117

HORSPOOL, E. J., I. B. SARASOLA, O. A. MCKELLAR. 1993. Disposition of ampicillin sodium in

- KÜNG, K., B. R. HAUSER, M. WANNER. 1995. Effect of the interval between feeding and drug administration on oral ampicillin absorption in dogs. *J Small Anim. Pract.* 36: 65-68
- PRESCOTT, J. F., J. D. BAGGOT. 1988. Antibióticos Betalactámicos. *En: Terapéutica Antimicrobiana Veterinaria*. Editorial Acribia, S.A. Zaragoza, España. pp 102-106
- RITSCHER, W. A. 1986. AUC-RRP: Basic computer program for compartmental model independent pharmacokinetic analysis. *Methods and Findings in Experimental Clinical. Pharmacology*, 8: 633-640
- ROSSANIGO, C., J. GIULETTI, J. SILVA COLOMER, K. FRIGERIO. 1997. La llama como alternativa productiva en la provincia de San Luis. *Información técnica # 142*. Centro Regional La Pampa, EEA San Luis, INTA San Luis.
- SALMON, S. A., J. L. WATTS, F. M. AARESTRUP; J. W. PANKEY, R. J. YANCEY, Jr. 1998. Minimum inhibitory concentrations for selected antimicrobial agents against organisms isolated from the mammary glands of dairy heifers in New Zealand and Denmark. *J. Dairy Sci.* 81: 570-578
- SARASOLA, P., Q. A. MCKELLAR. 1993. Pharmacokinetics and applications of ampicillin sodium as an intravenous infusion in the horse. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 16:63-69
- SHRYOCK, T.R., D. W. WHITE, C. S. WERNER. 1998. Antimicrobial susceptibility of *Moraxella bovis*. *Vet. Microbiol.* 61: 305-309
- SORIANO, F., P. GARCIA-CORBENA, C. PONTE, R. FERNANDEZ-ROBLES, I. GADEA. 1996. Correlation of Pharmacodynamic Parameters of Five β -lactam antibiotics with Therapeutic Efficacies in an Animal Model. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 40: 2686-2690
- WATTS, J. L., SALMON, S. A. 1997. Activity of selected antimicrobial agents against strains of *Staphylococcus aureus* isolated from bovine intramammary infections that produce beta-lactamase. *J. Dairy Sci.* 80: 788-791
- YUAN, Z. H., X. Q. MIAO, Y. H. YIN. 1997. Pharmacokinetics of ampicillin and sulfadimidine in pigs infected experimentally with *Streptococcus suum*. *J vet. Pharmacol. Therap.*, 20:318-322
- ZIV, G., J. SHANI, F. G. SULMAN. 1973. Pharmacokinetic evaluation of penicillin and cephalosporin derivatives in serum and milk of lactating cows and ewes. *Am. J Vet. Res.* 34:1561-1565

Aceptado: 30.08.2001