

Cefalosporinas de tercera generación

Dra. Gisela Herrera*

Los Cefalosporinas son un amplio grupo de antibióticos que contienen el núcleo ácido-7-aminocefalosporánico. En 1945 Giuseppe Brotzu aisló el hongo **Cephalosporium acremonium** y descubrió que este organismo inhibía el crecimiento de algunas bacterias Gram-negativas y Gram-positivas.

Los caldos de cultivo producían un filtrado que mostró efecto antibacteriano en infecciones en animales y luego en pacientes.

En 1948 el Profesor Brotzu envía un cultivo de este organismo a Oxford y un grupo de investigadores encabezado por E. Abraham aísla diferentes sustancias antimicrobianas entre ellas las cefalosporina G de donde derivan los primeros compuestos y en 1962 se introduce al mercado el primer agente: Cefalotina.

El término cefalosporina es usado en sentido amplio ya que algunos antibióticos incluidos en esta familia son químicamente cefamicinas: derivados de actinomicetes (Cefoxitin) o compuestos α -beta-lactámicos (Moxalactan). El versátil núcleo de las cefalosporinas ha sido explotado para producir nuevos compuestos con un amplio espectro de actividad, aun contra gérmenes resistentes a los antibióticos usados comúnmente y produciendo drogas con mayor estabilidad a enzimas betalactamasas. Existen más de cincuenta diferentes cefalosporinas, ya sea en el mercado o en fase de experimentación, debido al entusiasmo mostrado por la industria farmacéutica en desarrollar estos productos, lo que confunde al clínico al determinar cuál compuesto es la mejor elección para una situación dada y le dificulta el conocimiento de las propiedades de cada uno de ellos (5).

Estos antibióticos se clasifican en grupos llamados generaciones (Cuadro 1), de acuerdo a las variaciones en su vía de administración, farmacodinamia y espectro de acción.

Mecanismo de Acción:

El mecanismo de acción de las cefalosporinas contra bacterias susceptibles es similar al de las penicilinas (17). La estructura Beta-lactámica se asemeja a un componente de la pared celular de las bacterias (D-alanil D-alanina) que es sustrato de la enzima transpeptidasa. La inhibición de esta enzima por la estructura análoga interfiere con la unión de nuevas subunidades muránicas, lo que produce debilitamiento de la pared celular bacteriana que permite la acumulación de masas citoplasmáticas y la subsecuente ruptura de la pared por aumento de la presión osmótica y muerte del microorganismo.

* Servicio de Infectología Hospital Dr. Calderón Guardia, CCSS, San José, Costa Rica.

“Proteínas Ligadoras de Penicilina” (PLP) se localizan extra e intracelularmente. Para ser efectivas las cefalosporinas deben alcanzar este sitio a determinada concentración y resistir la destrucción de las enzimas bacterianas (18). Diferentes Betalactámicos se unen a diferentes PLP, lo que se correlaciona con efectos fisiológicos específicos (16).

Mecanismos de resistencia

La creciente resistencia de las bacterias a agentes antimicrobianos se ha convertido en un serio problema a nivel mundial (18).

La mayor resistencia hacia las cefalosporinas es debida a enzimas Beta-lactamasas que son mediadas por plásmidos o inducidas y codificadas cromosómicamente y son encontradas prácticamente en todas las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas aeróbicas y anaeróbicas (15).

Las Beta-lactamasas varían en su afinidad y velocidad de hidrolizar a las diferentes cefalosporinas. Además, las enzimas inducidas por un antibiótico pueden destruir o inactivar otros compuestos.

2. Otro mecanismo de resistencia, tanto de bacterias Gram-positivas como Gram-negativas es la capacidad de alterar las Proteínas Ligadoras de Penicilina, causando un incremento en la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) aunque no a niveles tan altos, como cuando están presentes la Beta-lactamasas.
3. Alteración de la permeabilidad de la pared celular. Los Betalactámicos penetran del espacio externo al espacio periplásmico de las bacterias Gram-negativas a través de canales formados por proteínas purínicas para alcanzar su receptor (PL). La alteración de estas proteínas impide el paso del antibiótico. Este tipo de resistencia es mediada por plásmidos o por inducción cromosómica.

Algunos gérmenes, particularmente *Pseudomonas aeruginosa* y algunos *Enterobacter* pueden presentar simultáneamente o en combinación diferentes mecanismos de resistencia anteriormente citados (17).

Tercera generación de cefalosporinas:

La producción de una tercera generación de cefalosporinas, representa el esfuerzo por crear agentes con un mayor espectro de acción que el alcanzado por las cefalosporinas de primera y segunda generación. Estos nuevos antibióticos comparten con los anteriores un amplio índice terapéutico sin la toxicidad de los aminoglucósidos, aunque se han detectado efectos secundarios significativos con el uso de algunos productos.

Características que distinguen a las cefalosporinas de la tercera generación:

1. Mayor espectro de acción contra bacilos Gram-negativos, principalmente enterobacterias, debido a una mayor estabilidad ante sus enzimas Beta-lactamasas, aunque actualmente parece que ningún Beta-lactámico con buena actividad an-

tibacteriana es totalmente resistente a Beta-lactamasas y éstas varían en mayor o menor efecto en los diferentes agentes (10,30).

2. Propiedades farmacológicas: incluyen una vida media prolongada en suero y su habilidad de alcanzar altas concentraciones en líquido cefalorraquídeo.
3. Alto costo: se considera que son actualmente los antibióticos más caros en el mercado, lo que ha limitado, en ciertas ocasiones, su uso como droga de primera línea.
4. Ausencia de actividad contra enterococos.

Espectro de acción:

- a. La actividad antimicrobiana está dirigida principalmente contra organismos Gram-negativos aeróbicos. Así, estos agentes son activos *in vitro* contra **E. coli**, **K. pneumoniae**. Antibióticos como Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefotiozoxime y Moxalactam, inhiben casi todas las cepas a concentraciones de 0,5 mg/l o menos. Una leve menor actividad han demostrado contra **Serratia** y **Proteus** pero la mayoría de estos organismos son sensibles, aun cuando presentan resistencia a Cefalotina o aminoglicósidos. Tienen además una buena actividad contra **Salmonella**, **Shigella** y **H. influenzae**. En cuanto a **Pseudomonas**, es donde existen las mayores diferencias. Menos del 50% de las cepas son inhibidas a 32 mg/l de Cefotaxime, Cefotiozoxime y Ceftriaxone, mientras que Moxalactam, Cefoperazone y Cefsulodin inhiben entre 75-96% de éstas.

Ceftazidime muestra una susceptibilidad variada a las beta-lactamasas de **Enterobacter** (7).

- b. Muestran una menor actividad contra cocos Gram-positivos que los agentes de primera y segunda generación (4).
- c. Ofrecen una moderna actividad contra gérmenes anaeróbicos tipo **B. fragilis**, menos efectiva que otros agentes como Cloranfenicol o Metronidazole (14).

Indicaciones de empleo de cefalosporinas de tercera generación:

Ver Cuadro 2.

Al momento actual se consideran drogas de primera elección en:

1. Meningitis por bacilos Gram-negativos entéricos (3, 9, 12, 19, 20, 27, 28). En pacientes inmunosuprimidos, con meningitis por germen Gram-negativo, se recomienda asociar Ampicilina hasta demostrar que el cuadro no corresponde a **Listeria** ya que ésta es resistente a Cefalosporina. En casos de meningitis por **Pseudomonas**, se prefiere la combinación de aminoglicósido (I.V., I.T.) con una Penicilina antipseudomónica en lugar de una Cefalosporina.
2. Infecciones severas por gérmenes resistentes a otras drogas de uso común y que se demuestra ser sensibles a estos agentes.

Existen otras situaciones en que el uso de este tipo de antimicrobianos ha probado ser efectivo (6, 7, 11, 22, 24, 25, 26, 29, 32) pero en los que no se considera droga de primera elección principalmente por su alto costo. En estos casos se analizan diferentes variables como: toxicidad de otros agentes, tipo de paciente, enfermedad de fondo, tiempo de administración de la terapia, para evaluar la conveniencia de emplear estos compuestos. Tal es el caso de:

- a. Otitis del recién nacido
- b. Infección por *N. gonorrhoeae* productora de penicilinas
- c. Otitis externa maligna (Ceftazimida, Cefsulodin).
- d. Neumonías de adquisición en la comunidad
- e. En pacientes con infección por *Pseudomonas* alérgicos a las Penicilinas, pero debe asociarse a un aminoglicósido.

NO se recomienda que este tipo de cefalosporina sea usada como droga única en:

- a. Infecciones por anaerobios
- b. Infecciones por *Pseudomonas*
- c. Infecciones intraabdominales en que el enterococo pueda jugar un papel importante.
- d. Profilaxis pre-operatoria: no existe evidencia de que las nuevas cefalosporinas ofrezcan alguna ventaja sobre las anteriores generaciones de menor costo.
- e. En pacientes granulocitopénicos
- f. Infecciones por cocos Gram-positivos demostrada

Farmacología:

Todas estas drogas son de uso parental. La mayoría se excretan inalteradas por riñón, ya sea como secreción activa por túbulo renal y algunos por filtración glomerular únicamente. Los compuestos que poseen un grupo acetil en posición -R2 (Cefotaxime) son metabolizados *in vivo* a la forma desacetilada que tiene una menor actividad biológica que el compuesto original y es también excretado por riñón. Por lo general se requiere una moderada reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Todos cruzan la barrera placentaria y se encuentran en altas concentraciones en líquido sinovial, líquido pericárdico, humor acuoso pero no penetra a vítreo. Los niveles en bilis son generalmente altos, encontrándose las mayores concentraciones con el uso de Cefoperazone.

Ceftriaxone y Cefoperazone pueden ser eliminadas completamente por hígado en pacientes con fallo renal severo.

Efectos adversos:

Son drogas relativamente poco tóxicas en comparación con otros antibióticos aunque se han reportado reacciones secundarias como:

1. Reacciones de hipersensibilidad similar al que se presenta con Penicilina: brote

- cutáneo, fiebre, eosinofilia, etc. (23).
2. Disfunción hepática reversible, al suspender el medicamento (31).
 3. Superinfección por enterococo (13, 34).
 4. Selección de gérmenes resistentes. Trabajos realizados con Cefoperazone y Mexalactam muestran que la selección de *P. aeruginosa* fue inusualmente alta: 12 de 32 cepas, que inicialmente eran susceptibles (7).
 5. El efecto Disulfiram que puede presentarse hasta 48 horas después de suspender la droga (Moxalactam, Cefoperazone). El anillo Metiltiotetrazole en posición tres es probablemente el responsable de este defecto, por una estructura similar del SSCNC del Disulfiram a la CSCNC del metiltetrazole de la Cefalosporina. Lo que produce un acúmulo de acetaldehído al ingerir licor por la inhibición de la enzima aldehído deshidrogenasa (2).
 6. Diátesis hemorrágica. Complicaciones de sangrado secundarios al uso de beta-lactámicos es un efecto reconocido desde hace dos décadas (1, 8). Pero se ha visto asociado recientemente con mayor frecuencia al uso de agentes como Moxalactam y Cefoperazone a través de uno o combinaciones de los siguientes mecanismos (21, 33):
 - a. Inhibición de la síntesis de factores vitamina K dependientes. La vitamina K trabaja en humanos carboxilando la terminación NH₂ de preprotrombina y así se forma la protombina activa y la coagulación se lleva a cabo normalmente. Debido a que la estructura Metiltetrazole de estos agentes y la estructura de la preprotrombina son similares, la vitamina K se desvía a carboxilar al antibiótico en lugar de la preprotrombina lo que induce al sangrado. Este efecto se da principalmente en aquellos pacientes con déficit de almacenamiento de vitamina K por ayuno prolongado, nutrición parenteral, insuficiencia renal o en ancianos debilitados. Esta condición es contrarrestada rápidamente con la administración de vitamina K.
 - b. Se demostraron alteraciones plaquetarias en pacientes sanos a los que se les administró una dosis estándar de Moxalactam, el defecto alcanzó un máximo a los seis días y se resolvió a las 96 horas de la última dosis. Esta alteración es dosis dependiente.
 - c. Inhibición directa de la formación de fibrina a través de la inhibición de las últimas fases de la coagulación.

Los problemas de sangrado se desarrollan generalmente después de 4-6 días de iniciado el tratamiento por lo que se recomienda administrar en forma profiláctica vitamina K a los pacientes de alto riesgo. Y en todos los casos una vigilancia del tiempo de protrombina.

Agentes específicos:**Cefotaxime:**

Fue la primera de las cefalosporinas de tercera generación disponible en los Estados Unidos (1981). Tiene una alta resistencia a beta-lactamasas. Posee una buena actividad contra organismos Gram-positivos a excepción de enterococo y *L. monocytogenes* y contra organismos Gram-negativos aeróbicos excepto *Pseudomonas*; su actividad contra *B. fragilis* es pobre comparada con drogas como Clindamicina y Metronidazol (11). Tiene una vida media en suero de aproximadamente una hora en infecciones severas debe ser administrada cada 4-6 horas. Ha sido efectiva en la terapia de meningitis por enterobacterias, y por lo general es bien tolerada.

Moxolactam:

Tiene una estructura particular (oxa Blactam) que es creada por la sustitución de un oxígeno por el átomo sulfuro en el núcleo cefalosporánico. Tiene el espectro de acción característico de las drogas de tercera generación (32). Comparado con Cefotaxime posee una menor actividad contra gérmenes Gram-positivos y es un poco menos activo contra *H. influenzae*, con una actividad similar contra enterobacterias y un poco más activo contra *Pseudomonas* y apreciablemente más activo contra *B. fragilis*; tiene una vida media en suero de dos horas y es excretado por riñón sin metabolizar.

Ceftizoxime:

Tiene un espectro de actividad *in vitro* muy similar a Cefotaxime con una vida media de 1-7 horas por lo que puede ser administrada cada 8 horas en infecciones serias. Es excretada en forma inalterada en orina.

Cefotetan:

Es una α -Methoxy cefalosporina (Cefamicina) tiene una actividad *in vitro* similar a Cefotaxime y Moxalactam contra bacilos Gram-negativos aunque es menos activa contra *Enterobacter aerogenes* y no es útil contra *Pseudomonas*. Es poco activa contra cocos Gram-positivos y su actividad contra anaerobios es similar a la de Cefotaxime. La vida media es de 3,3 horas.

Cefbuperazone:

Tiene una actividad similar a Moxalactam con una vida media de 100 minutos.

Cefmenoxime:

Espectro de actividad muy parecido al de Cefotaxime con una vida media de una hora.

Cefalosporinas de tercera generación con actividad contra **Pseudomonas**

Cefoperazone:

Poco activa contra Gram-positivos y es menos activa que Cefotaxime y Moxalactam contra Gram-negativos. Es más activa que ambas contra **Pseudomonas** con una moderada actividad contra **B. fragilis**; es excretado en un 75% por excreción biliar, tiene vida media de 2 horas y debe reducirse la dosis en disfunción hepática y obstrucción biliar.

Ceftazidime:

Tiene poca actividad contra Gram-positivos y anaerobios, es activa contra enterobacterias y tiene gran actividad contra **Pseudomonas**. Posee una vida media de 1,8 horas. Es tan activa *in vitro* contra **Pseudomonas** como Cefsulodín, Cefoparazone o Piperacilin (7).

Cefpiramide:

Tiene actividad contra **Pseudomonas** y gérmenes Gram-positivos, con una vida media de 4 horas.

Cefsulodín:

Es activa contra **Pseudomonas** y tiene modesta actividad contra **Staphylococcus** pero inactivo contra la mayoría de los otros organismos.

Conclusiones

Este grupo de antibióticos aun en fase de investigación y desarrollo no ha establecido totalmente su lugar en el armamento terapéutico actual, se plantean interrogantes de si estos agentes son en realidad mejores a las cefalosporinas o penicilinas previas y si representan una alternativa y cambio del uso de los Aminoglicósidos. Se considera que estas preguntas deben ser contestadas en términos de gérmenes específicos, para determinados sitios de infección y en pacientes con cierto tipo de enfermedades de fondo. Será el tiempo y la experiencia clínica la que dé a estos compuestos su verdadero rol.

Cuadro I

Cefalosporinas (Nombres Genérico y Registrado)*

Primera Generación	Segunda Generación	Tercera Generación
Cefalotina (Keflin)	Cefoxitin (**) (Mefoxin)	Cefotaxima (Claforan)
Cefaloridina (Loridine)	Cefamandol (Mandol)	Moxalactama (Moxam)
Cefapirina (Cefadyl)	Cefuroxima (Zinacef)	Cefoperazona (Cefabid)
Cefaloglicina (Kafocin)	Cefaclor (ceclor)	Cefsulodin (Cefamonil)
Cefalexina (Keflex)	Ceforacid (Monicid)	Ceftazimide (Fortaz)
Cefradina (Valosef, Anspor)	Ceforamide (Precef)	Ceftizoxima (Cefizox)
Cefaclor (Ceclor)	Cefotiam	Cefmenoxima
Cefradoxil (Duracef)	Cefmetazole	Ceftriaxona (Rocephin)
Cefazolina (Ancef, Kefzol)		Ceforanida
Cefacettrila (Celospor)		Cefmenoxime (Cefmax)
		Cefotetam (**)
		Cefpiramide
		Cefbuperazone (**)

* Tomado de: Mandell, Douglas & Bennet. "Principles and Practice of Infectious Diseases" 2da. Edición, 1984.

** Cefamicinas.

Cuadro 2
Cefalosporinas de Tercera Generación*

Dosis Recomendada	Vida Media Sérica (horas)			Concentraciones del Antibiótico					
	Adulto	Niños 0-1 s.	Recién Nacidos 1-4s	Para ACL. Ceftimina (ml/min) 80-10	% LCR/Suero Meningitis Inflam.	RN/Suero Materno	Leche Materna. Suero Materno	% Bilis Suero	% H. acuoso Suero
Cefotaxime	1-2g q4-6h	25-33 mg/k q4-6h	50 mg/k q12h 50 mg/k q8h	1,1 2,5	10-25	25	3	50	0,5-4
Moxalactam	0,5-4g q8-12h	50 mg/k q6-8h	50 mg/k q12h 50 mg/k q8h	2	19-22	30-40	2,7	100-200	1,5
Cefoperazone	1-4g q8h 0,5-3g q6h	50 mg/k q8h	—	1,8-2 2,5	5-9	20-50	1,5	800-1200	1,3
Ceftazidime	0,5-2g q8-12h	30-50 mg/k q8h	30 mg/k q12h 30 mg/k q12h	1,8 16,1-25	21,5	—	7	—	3-5
Cefmenoxime	0,5-2g q4-6h	—	—	1 8	—	30	—	250	2,6
Ceftioxone	0,5-1g q12-24h	25-50 mg/h q12h	—	8 11,9-15,4	7-11	25	2-3	1000	—
Ceftizoxime	1-4g q8-12h	—	—	1,7 25-36	21-22	33	1-6	10-31	3,6-5,5
Cefsulodin	0,5-3g q6h	—	—	1,6-1,9 10-13	15	40	—	30-40	5,5
Cefotetan	—	—	—	3-4,6 12-35,1	—	1,4	17	2.100	—

* Tomado de: Mandell, Douglas & Bennitt. "Principles and Practice of Infectious Diseases" 2da. Edición, 1984.

Bibliografía

1. Bang, N. & Kammer, R.: Hematología complications associated with B-lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.* 5: S. 380, 1983.
2. Buering, M. & World J.: Ethanol-moxalactam interactions in vivo. *Rev. Infect. Dis.* 4: S. 555, 1982.
3. Cherubin C. et al.: Current status of cefotaxime sodium: A new cephalosporin. *Rev. Infect. Dis.* 4: 5281, 1982.
4. Cunha B. & Ristuecia A.: third generation cephalosporins *Med. Clin. N.A.* 66: 283, 1982
5. Davies, A.: New antimicrobials. *Brit. F. Hosp. Med.* 2: 136, 1982.
6. Epstein J. et al.: Efficacy of ceftriaxone in serious bacterial infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 402, 1982.
7. Joung L.: Ceftazidime: Summary of the First International Symposium *J. Ant. Chem* 8: 349, 1981.
8. Klippel A. & Pitsinger B.: Hypoprothrombinemia secondary to antibiotic therapy and manifested by massive gastrointestinal hemorrhage. *Arch. Surg.* 96: 266, 1968.
9. Landesman S. et al.: Diffusion of a new beta-lactam into cerebrospinal fluid: implications for therapy of Gram negative bacillary meningitis. *Rev. Med.* 97: 408, 1982
10. Lewiz S.: Microbial resistance to antibiotics. *Lancet* 2: 83, 1982.
11. Lietman P.: Treatment of severe neonatal infections with Cefotaxime. Efficacy and pharmacokinetics *J. Infect. Dis.* 100: 483, 1982.
12. Mullaney D. & John J.: Cefotaxime therapy *Arch. Intern. Med.* 143: 1705, 1983.
13. Mulligan M. et al.: Impact of Cefoperazone therapy on fecal flora. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 22: 226, 1982.
14. Murray B. & Mvelling R.: Cephalosporins. *Ann. Rev. Med.* 32: 559, 1981.
15. Neu H.: et al.: HR 756: A new cephalosporin active against Gram-negative and Gram-positive aerobic and anaerobic bacteria *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 273, 1979.
16. New H.: The new B-lactamase - stable Cephalosporins *Ann. Int. Med.* 97: 408, 1982.
17. Neu H.: Mechanism of bacterial resistance to antimicrobial agents, with particular reference to Cefotaxime and other B-Lactam compounds. *Rev. Infect. Dis.* 2: 288, 1982.
18. Neu H.: The emergence of bacterial resistance and its influence on empiric therapy *Rev. Inf. Dis.* 5: 59, 1983.
19. Olson D. et al.: Successful treatment of Gram-negative bacillary meningitis with moxalactam *Ann. Intern. Med.* 95: 302, 1981.

20. Oserturf G. et al.: Treatment of bacterial meningitis with Ceftizoxime. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25:258, 1984.
21. Pakler R. et al.: Coagulopathy associated with the use of moxalactam *JAMA* 248: 1100, 1982.
22. Rahal J.: Antibiotic combinations the clinical relevance of synergy and antagonism. *Medicine* 57: 179, 1978.
23. Rahal J. & Simberhoff M.: Adverse reactions to anti-infective agents. En Harry Dawing (Ed.) D.M. 1/ car Book Medical Publishers, Inc. Chicago. 1978.
24. Reed M. et al.: Ceftazidime as initial therapy for suspected bacterial infections in hospitalized pediatric patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26: 318, 1984.
25. Rogers W. & Yurt R.: First, second, and third generation Cephalosporins in perspective. *Infect. Surg.* 1: 22, 1982.
26. Rusconi F. et al.: Ceftazidime in the treatment of pediatric patients with severe Urinary tract infections due to *Pseudomonas* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 395, 1984.
27. Sayompan S. et al.: Cefuroxime treatment of bacterial meningitis in infants and children *Antimicrob. Agents Chemoter.* 25: 273.
28. Schaad B. T Mc Cracken G.: Pharmacokinetics and bacteriologic efficacy of Moxalactam, Cefotaxime, Cefoperazone and Rocephin in experimental bacterial meningitis *J. Infect. Dis.* 143: 156, 1981.
29. Schlepner Ch. & Engle J.: Clinical evaluation of Cefotaxime for therapy of lower respiratory tract infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 327, 1982.
30. Sylses R. & Matthew M.: The B. lactamasas of Gram-negative bacteria and their role in to resistance to B-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2: 115, 1976.
31. Thompson R. & Wright A.: Cephalosporin antibiotics. *Mayo Clin. Proc.* 58: 79, 1983.
32. Taft R. et al.: Moxalactam therapy for a wide spectrum of bacterial infections of adults *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 740, 1981.
33. Weite Kamps M. & Aber R.: Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with Moxalactam administration *JAMA* 7: 69, 1983.
34. Yu V.: Enterococcal superinfection and colonization after therapy with moxalactam. *Ann. Intern. Med.* 94: 784, 1981.



HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS, DR. CARLOS SAENZ HERRERA

San José – Costa Rica



LITO, I.P.S.S.J.